

Emil Abderhalden

**Lehrbuch**  
**der physiologischen Chemie**

Dreizehnte bis fünfzehnte, ergänzte Auflage



Ya 4/2

# Lehrbuch der physiologischen Chemie

In Vorlesungen

von

**Emil Abderhalden**

Prof. Dr., Direktor des Physiologischen und Physiologisch-  
chemischen Institutes der Universität Halle a. d. S.

Dreizehnte bis fünfzehnte, ergänzte Auflage

Mit 51 Abbildungen

*Mr iuw. 390.*



Urban & Schwarzenberg / Berlin und Wien / 1943



*Str inw. 390*

Alle Rechte vorbehalten

In Deutschland gedruckt bei Gottlieb Gistel & Cie. in Wien

## Vorwort zur dreizehnten bis fünfzehnten Auflage.

Da in den wenigen Monaten nach Erscheinen der letzten Doppelaufgabe keine neuen Forschungsergebnisse erzielt worden sind, die zu einer Neuabfassung einzelner Vorlesungen Veranlassung geben konnten, habe ich mich damit begnügt, in einem Nachtrag einige wichtige Befunde anzufügen.

Halle a. d. S., im Juli 1943.

Emil Abderhalden.

## Vorwort zur elften und zwölften Auflage.

Obwohl sich schon ein halbes Jahr nach der Ausgabe der 9./10. Auflage eine neue als notwendig erwiesen hat, ist dennoch Vorlesung um Vorlesung einer gründlichen Durchsicht unterzogen worden. Keine einzige ist ohne Änderung geblieben! Es sind in großer Zahl Ergänzungen eingefügt worden. Manche Angaben, die noch einer weiteren experimentellen Prüfung bedurften, konnten als gesicherte Befunde in den Text eingefügt werden. Vereinzelt waren vorhandene Ansichten zu korrigieren. Im übrigen ist der Aufbau des Werkes unverändert geblieben.

Allgemein sind entgegen der Darstellung von Strukturformeln der aromatischen Reihe in den bisherigen Auflagen nicht nur die für die einzelne Verbindung charakteristischen Atomgruppen angeführt. Um trotzdem die Übersichtlichkeit zu wahren, sind jene, die die einzelne Verbindung kennzeichnen, fett gedruckt. Die Erfahrung hat nämlich gezeigt, daß die auch sonst üblichen vereinfachten Strukturformeln zu Mißverständnissen führen können.

Nach wie zuvor war das Bestreben begleitend, das Interesse des Studierenden zu fesseln und ihn mit der Wesensart der Forschung auf dem Gebiete der physiologischen Chemie vertraut zu machen. Fragestellungen sind es, die begleitend sind, sie ergeben sich in logischer Weise. Der Studierende soll ferner fortlaufend erfahren, wozu er die einzelnen Kenntnisse benötigt. Er soll im Lauf des Studiums so weit gefördert werden, daß für ihn schließlich nicht das Wissen um einzelne Vorgänge herrschend ist, vielmehr soll die Gesamtschau über die Wechselbeziehungen zwischen den mannigfaltigen Funktionsabläufen mit Einschluß der Regulationsmechanismen die Führung erhalten. Diesem Bestreben dienen Hinweise zweifacher Art. Einmal wird durch den Verweis auf das Lehrbuch der Physiologie (2. und 3. Auflage, 1941, Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien) dargetan, daß die physiologische Chemie und die allgemeine Physiologie eine Einheit darstellen, und dann sind innerhalb der einzelnen Vorlesungen Hinweise auf andere in großer Zahl vorhanden<sup>1</sup>. Sie sind besonders berufen, in Zusammenhänge zwischen verschiedenen Stoffwechselfvorgängen einzuführen.

In großem Umfang ist von Fußnoten Gebrauch gemacht worden. Auch diese stehen zum Teil im Dienste der Vertiefung von Kenntnissen über Wechselbeziehungen. Zum Teil sind in ihnen Ergebnisse mitgeteilt, die an sich von größter Wichtigkeit sind, jedoch noch der endgültigen Bestätigung bedürfen. Ferner sind in Gestalt von Anregungen, den Blick möglichst zu weiten, Hinweise auf Gebiete

<sup>1</sup> Das besonders sorgsam zusammengestellte Sachregister dient dem gleichen Zweck.

angebracht, die über den Rahmen dessen hinausgehen, was darzustellen beabsichtigt ist. Ferner ist wichtiger Beobachtungen gedacht, die zur Zeit noch nicht in zusammenhängender Weise in vorhandenes sonstiges Wissen eingebaut werden können. Die Bemerkung in einer Besprechung des Werkes, es fänden sich in den Fußnoten auch sehr wichtige Mitteilungen, ist der Anlaß, zu unterstreichen, daß in dieser Richtung kein Unterschied zwischen Textteil und Fußnotenteil gemacht ist. Da es nur darauf ankommt, daß der Studierende Kenntnisse und vor allem Verständnis für die Einzel- und Gesamtfunktionen im Organismus erwirbt, ergibt sich ganz von selbst, daß zwischen „über und unter dem Strich“ kein Wertunterschied besteht.

Wer ein Lehrbuch wünscht, in dem in systematischer Weise Einzelergebnisse der Forschung aneinandergereiht sind, greife nicht zu dem vorliegenden! Es stellt kein Nachschlagewerk dar! Es hätte seinen Zweck verfehlt, wenn in ihm nicht Leben pulste! Vermöchte es nicht, Begeisterung und Liebe für das dargestellte Gebiet zu wecken, dann fehlte ihm die Daseinsberechtigung! Die Art der gewählten Darstellung des Wissensgutes schließt an sich das Eingehen auf Methodisches und die Anführung von Einzelheiten über Eigenschaften, Nachweismethoden und dergleichen mehr aus! Hierfür ist das „Physiologisch-chemische Praktikum“ (5. Auflage, Verlag Th. Steinkopff, Leipzig-Dresden) maßgebend. Die zusammenhängende Darstellung würde durchbrochen, wollte man z. B. auf den Nachweis einzelner Verbindungen eingehen. Niemals kann ein solches Lehrbuch für denjenigen, der Interesse an dem Fachgebiet gewinnt, einen Abschluß bedeuten, vielmehr soll von ihm aus die Anregung ausgehen, sich an Hand entsprechender größerer Werke und vor allem von Originalliteratur weiterzubilden.

Halle a. d. S., Juli 1942.

Emil Abderhalden.

## Vorwort zur neunten und zehnten Auflage.

Die siebente Auflage dieses Lehrbuches war vollkommen neu verfaßt. Ihr folgte innerhalb Jahresfrist die achte. Wenige Monate nach ihrem Erscheinen war auch sie vergriffen. Obwohl somit eine sehr kurze Zeitspanne zwischen dem Erscheinen der beiden Auflagen verstrichen ist, erforderte die Vorbereitung der 9. und zugleich 10. Auflage eine Überarbeitung sämtlicher Vorlesungen. Überall sind Ergänzungen eingefügt. Mehrfach konnte an die Stelle von noch nicht endgültig Bewiesenem Gewißheit treten. Da und dort ergab sich jedoch auch die Notwendigkeit, angeführte, scheinbar gut unterbaute Anschauungen als zweifelhaft hinzustellen bzw. durch besser begründete zu ersetzen. An vielen Stellen konnten neue Befunde eingefügt werden. Zahlreiche Hinweise deuten auf die Verbundenheit des Lehrbuches der physiologischen Chemie mit demjenigen der Physiologie hin (Ph. in Fußnoten bedeutet dessen 2. und 3. Auflage). Beide Disziplinen stellen eine Einheit dar. Es sind die verschiedenartigen Forschungsmethoden, die ihre Trennung in Unterricht und Forschung bedingt haben.

Möge das Lehrbuch in seiner neuen Fassung ebenso gute Aufnahme finden, wie die bisherigen Auflagen! Möge es vor allem Begeisterung für das so wundervolle Fach wecken.

Halle a. d. S., im Herbst 1941.

Emil Abderhalden.

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
<b>Vorlesung 1.</b>	
Einführung. Stellung der physiologischen Chemie zu verwandten Gebieten. Forschungsmethoden. Kritische Verwertung der unter bestimmten Bedingungen gewonnenen Ergebnisse. Isotope als Kennmarken zum Studium des Schicksals bestimmter Verbindungen im Zellstoffwechsel. Überblick über oft wiederkehrende Atomgruppen und ihre Verwandlung . . . . .	1
<b>Vorlesung 2.</b>	
Nahrung. Nahrungsmittel. Nahrungsstoffe. Die Herkunft der organischen Nahrungsstoffe. Die Wechselbeziehungen zwischen Pflanze und Tier. — Die Notwendigkeit der Kenntnis der Struktur der organischen Nahrungsstoffe zum Verständnis ihrer Umwandlungen im Stoffwechsel. — Die Fette. Ihre Bausteine und ihre Struktur . . . . .	8
<b>Vorlesung 3.</b>	
Verdauung der Fette. Die bei der Resorption ihrer Bausteine im Dünndarm wirksamen Einrichtungen. Transportweg von der Darmwand nach den Geweben. Funktion der Fette. Steuerung des Fettum- und -ansatzes. Stellung der Leber im Fettstoffwechsel . . . . .	17
<b>Vorlesung 4.</b>	
Fettbildung aus Kohlenhydraten. Schicksal der Bausteine der Fette . . . . .	27
<b>Vorlesung 5.</b>	
Esterphosphatide (Kephaline, Lezithine), Azetalphosphatide, Diaminophosphatide, Sphingomyeline, Zerebroside. Ihre Struktur und die ihrer Bausteine. Ihre Funktion und ihr Schicksal im Organismus . . . . .	36
<b>Vorlesung 6.</b>	
Sterine: Cholesterin, Gallensäuren, Sexualhormone: Androsterongruppe . . . .	46
<b>Vorlesung 7.</b>	
Sexualhormone (Fortsetzung): Follikelhormone (Oestrongruppe). Corpus luteumhormon (Progesteron). Einfluß dieser Hormone und des Prolaktins auf die Milchbildung. Hormone der Nebennierenrinde, Vitamin-D-Gruppe. Überblick über die Bedeutung der Lipide . . . . .	56
<b>Vorlesung 8.</b>	
Chemie der Kohlenhydrate. Monosaccharide. Oligosaccharide. Polysaccharide . .	69
<b>Vorlesung 9.</b>	
Kohlenhydrate. Ihr Verhalten im Verdauungsapparat. Resorption der gebildeten Abbauprodukte durch die Dünndarmschleimhaut. Verhalten der von dieser aufgenommenen Glukose im Organismus. Glykogen- und Fettbildung. Die Leber als Zentraldepot für Glykogen. Kohlenhydrate und Muskelarbeit. Respiratorischer Quotient. Einrichtungen, die den Kohlenhydrathaushalt steuern: Nervensystem, Hormone (Kortikosteron, Adrenalin, Insulin), Einregulierung des Blutzuckergehaltes	83

Vorlesung 10.	Seite
Herkunft der Kohlenhydrate im Organismus. Quotient D : N. Einrichtungen, die die Überführung von Nichtkohlenhydraten in Kohlenhydrate beeinflussen. Verhalten der Glukose im Zellstoffwechsel. Schutzfunktion der Glukuronsäure. Stufenweiser Abbau der Kohlenhydrate. Rolle von Phosphorsäureendonatoren und -akzeptoren dabei . . . . .	94
<b>Vorlesung 11.</b>	
Eiweißstoffe. Ihre Funktionen und Eigenschaften. Die Struktur ihrer Bausteine .	107
<b>Vorlesung 12.</b>	
Struktur der Proteine. Polypeptide. Vorstellungen über den Gesamtbauplan der Eiweißstoffe. Art, zell-, funktions- und rasseneigene Proteine . . . . .	118
<b>Vorlesung 13.</b>	
Einzelne Nahrungs- und Gewebseiweißstoffe. Proteide. Phospho- und Glukoproteide	131
<b>Vorlesung 14.</b>	
Das Verhalten der Proteine im Verdauungskanal. Bildung von Aminosäuren im Dünndarm. Ihre Resorption. Ihr Verhalten in den Geweben. Besonderheiten des Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsels. Spezifisch-dynamische Wirkung . . . . .	137
<b>Vorlesung 15.</b>	
Schicksal der Aminosäuren im Zellstoffwechsel. Harnstoffbildung. Der Vorgang der Desaminierung. Bildung von $\alpha$ -Ketosäuren als reversibler Vorgang. Umaminierung. Neubildung von Aminosäuren aus anderer Quelle als aus solchen. Bildung von Amininen . . . . .	145
<b>Vorlesung 16.</b>	
Bildung von Azetonkörpern aus Aminosäuren. Störungen im Aminosäurenabbau: Aminoazidurie, Zystinurie, Alkaptonurie, Imbecillitas phenylpyruvica. Beziehungen von Aminosäuren zu bestimmten Verbindungen des Zellstoffwechsels: Taurin. Hormone: Adrenalin, 3,5-Dijodtyrosin, Thyroxin. Funktionen der Hormonorgane: Nebennierenmark, Schilddrüse, Thymus, Hypophysenvorderlappen . . . . .	160
<b>Vorlesung 17.</b>	
Im Organismus auftretende Verbindungen, die Beziehungen zu bestimmten Aminosäuren haben. Zellfermentsysteme, die im Dienste des Ab- und Aufbaus von Zellproteinen stehen. Die Bedeutung des Ammoniaks. Das Problem der Neubildung bestimmter Aminosäuren im Organismus . . . . .	173
<b>Vorlesung 18.</b>	
Nukleoproteide. Nukleinsäuren, ihre Bausteine und ihre Struktur. Ihr Verhalten im Organismus. Die Funktionen der Nukleotide im Organismus. Harnsäure als Stoffwechselprodukt. Die Harnsäuregicht . . . . .	183
<b>Vorlesung 19.</b>	
Chromoproteide. Blutfarbstoff. Seine Funktionen und seine Zusammensetzung. Häm und Oxyhäm. Myoglobin. Schicksal des Häms im Organismus. Gallenfarbstoff (Bilirubin, Biliverdin). Urobilinogen, Urobilin, Sterkobilinogen, Sterkobilin. Pro-pentdyopent. Neubildung von Blutfarbstoff. Porphyrine: Uro- und Koproporphyrine	194
<b>Vorlesung 20.</b>	
Wirkstoffe. Vitamine: Vitamin A. Vitamingruppe E und K. Vitamin C. Ihre Struktur, ihre Funktionen und ihr Schicksal . . . . .	207

<b>Vorlesung 21.</b>	Seite
Wasserlösliche Vitamine. Die Vitamin-B-Gruppe. Vitamin B <sub>1</sub> . Vitamin B <sub>1</sub> -pyrophosphorsäureester als Bestandteil eines Fermentsystems. Vitamin B <sub>2</sub> . Seine Beziehungen zum gelben Oxydationsferment. Vitamin B <sub>6</sub> . Adermin. P-P-Faktor. Nikotinsäureamid. Pantothensäure. Vitamin H. Ungesättigte Fettsäuren (Vitamin F). — Weitere Hormonorgane: Hypophyse, die Thymusdrüse, Glandulae parathyreoideae, Epiphyse. — Sekretin . . . . .	220
<b>Vorlesung 22.</b>	
Fermentsysteme. Allgemeines über ihr Wesen und die Bedingungen ihrer Wirkung. Koferment + Apoferment = Holoferment. Die Hydrolasen: Esterasen, Karbohydrasen, Proteasen. Poly- und Mononukleotidasen, Nukleosidasen. Asparaginase. Glutaminase. Arginase. Histidase. Hippurikase. Desaminierende Fermente der Nukleinsäuregruppe. Phosphoamidase. Fibrinferment. Kohlensäureanhydratase	238
<b>Vorlesung 23.</b>	
Desmolasensysteme. Oxydo-Reduktionsvorgänge. Oxydationsferment. Zytochromsysteme. Dehydrasensysteme. Gelbe Oxydationsfermente. Katalase. Peroxydase. Bedeutung der C <sub>4</sub> -Verbindungen für Oxydationsvorgänge . . . . .	257
<b>Vorlesung 24.</b>	
Weitere Fermentsysteme. Dismutationen. Glyoxalase. Karboxylase. Monoamin- und Diaminoxidase. — Weitere Wirkstoffe einfacher Struktur. — Wirkstoffe, die bei der Befruchtung, der Entwicklung und Vererbung eine Rolle spielen. Abwehrstoffe. Lichtenergie als „Wirkstoff“ . . . . .	267
<b>Vorlesung 25.</b>	
Anorganische Nahrungsstoffe: Sauerstoff, Wasser und Mineralstoffe: Alkalien, Kalzium, Phosphorsäure, Halogene . . . . .	275
<b>Vorlesung 26.</b>	
Mineralstoffe: Kalzium. Phosphorsäure. Eisen, Kupfer und weitere Schwermetalle. Magnesium und weitere Erdalkalien. Schwefel, Rhodan. Silizium. — Spurenelemente. — Die Struktur des Zytoplasmas und des Zellkerns. Die besonderen Aufgaben der Zellgrenzschicht. — Die hormonale und nervöse Steuerung des Mineralhaushaltes . . . . .	287
<b>Vorlesung 27.</b>	
Die quantitative Stoffwechselbetrachtung. Die für die Ernährung des Menschen erforderlichen Mengen an den einzelnen Nahrungsstoffen. Die Vielseitigkeit des Ernährungsproblems. Ausnutzungsversuche. Die Brotfrage. Eiweißstoffwechsel. Absolutes und relatives Eiweißminimum. Eiweißbedarf . . . . .	299
<b>Vorlesung 28.</b>	
Gas- und Energiewechsel. Grundstoffwechsel und Grundenergiewechsel. Oberfläche des Körpers als Grundlage zur Vergleichung der Stoffwechselgröße. Methoden der Gas- und Energiewechseluntersuchung. Arbeitsphysiologie . . . . .	312
<b>Vorlesung 29.</b>	
Energiebedarf unter verschiedenen Bedingungen. Nutzeffekt der Muskelarbeit. Berechnung der für eine bestimmte Arbeitsmenge erforderlichen Energie. Geistige Arbeit und Stoff- und Energieumsatz. Nahrungsbedarf des wachsenden Organismus und der Schwangeren. Optimale Ernährung. Einfluß des Gesamtzustandes des Organismus auf die Auswirkung von Wirkstoffen. Die bei der Muskelätigkeit sich vollziehenden Vorgänge als Beispiel einer Gesamtschau . . . . .	322
<b>Nachtrag: Ergänzungen.</b> . . . . .	335
<b>Sachverzeichnis</b> . . . . .	338



## Vorlesung 1.

**Einführung. Stellung der physiologischen Chemie zu verwandten Gebieten. Forschungsmethoden. Kritische Verwertung der unter bestimmten Bedingungen gewonnenen Ergebnisse. Isotope als Kennmarken zum Studium des Schicksals bestimmter Verbindungen im Zellstoffwechsel. Überblick über oft wiederkehrende Atomgruppen und ihre Verwandlung.**

Die physiologische Chemie bildet ein Teilgebiet jener Forschung, die zum Ziele hat, das Wesen der Lebensvorgänge in der gesamten Natur aufzuklären. Sie fußt in ihren Methoden vornehmlich auf den von der rein chemischen Forschung entwickelten. Das gleiche gilt zu einem überwiegenden Teil auch von dem Vorstellungsgut. Jeder Fortschritt auf dem Gebiete der chemischen Forschung, sei es nun der Methodik, der Erfassung von Strukturfragen, von Reaktionsabläufen und dergleichen mehr, spiegelt sich direkt und indirekt im Aus- und Aufbau der physiologischen Chemie wider. Die Symbiose zwischen der physiologisch-chemischen Forschung und der chemischen ist mit den Jahren eine so innige geworden, daß früher vorhandene Arbeitsteilungen mehr und mehr verschwunden sind. Während in früheren Jahren der physiologische Chemiker in der lebenden Natur vorkommende Verbindungen isolierte, reinigte und mittels analytischer Methoden in ihrer Struktur so weit als möglich aufklärte, und der Chemiker anschließend durch die Synthese den angenommenen Aufbau des Moleküls überprüfte, liegt zurzeit der Schwerpunkt in der Weiterentwicklung der physiologischen Chemie in mancher Hinsicht bei den Chemikern vom Fach. Es beruht dies darauf, daß die anzuwendenden Methoden immer feinere und zum Teil auch schwieriger zu beherrschende geworden sind. Mit diesem Hinweis soll die innige Verknüpftheit von chemischer und physiologisch-chemischer Forschung stark unterstrichen werden. Sie bedeutet, daß ohne gründliche Kenntnisse der Grundlagen des chemischen Wissensgutes ein Verständnis für die Ergebnisse der physiologisch-chemischen Forschung unmöglich ist.

Während der Chemiker in der Aufklärung von Strukturproblemen führend ist, besteht die Hauptaufgabe des physiologischen Chemikers in der Erforschung aller jener Umwandlungen von Verbindungen, die sich im Organismus unter den in ihm herrschenden besonderen Bedingungen vollziehen. Es ist seine hohe Aufgabe, zu prüfen, ob Vorgänge, die außerhalb desselben in vielen Einzelheiten verfolgt werden können, sich in gleicher oder doch ähnlicher Weise in ihm vollziehen. Mit diesem Hinweis berühren wir eine sehr wunde Stelle der gesamten physiologisch-chemischen Forschung, und zwar insofern, als die Neigung der Übertragung von im sogenannten Reagenzglasversuch erschlossenen Reaktionsabläufen auf Lebensvorgänge sehr groß ist. Ohne Rücksicht auf die vielfach in vielen Einzelheiten grundlegend verschiedenen Bedingungen, unter denen beobachtete Reaktionen sich in- und außerhalb des Organismus vollziehen, wird verallgemeinert. Ein Blick auf manche in den letzten 50 Jahren entwickelten Lehren über Geschehen im Verdauungsapparat und vor allem in den Geweben beweist ihre Vergänglichkeit. In zahlreichen Fällen wären Irrtümer vermieden worden, wenn eindeutig zum Aus-

druck gekommen wäre, daß ein erhobener Befund an bestimmte, im Organismus nicht vorhandene Bedingungen geknüpft ist. Solange er unter dieser Einschränkung betrachtet wird, behält er seine bestimmte Bedeutung, sobald jedoch eine kritiklose Verallgemeinerung erfolgt, besteht die Gefahr der Entwicklung von Vorstellungen, die an sich sehr interessant sein mögen, jedoch geeignet sind, die Forschung aufzuhalten. Es ist notwendig, mit Nachdruck auf die erwähnten Gefahren hinzuweisen. Je mehr unser Wissen sich auf dem Gebiete der physiologischen Chemie vermehrt, um so schwieriger wird es für den, der sich über das zu unterrichten bestrebt ist, was eine Grundlage für die Erkenntnis des Abweichens von normalen Vorgängen bilden soll, sich zurechtzufinden. Viel wichtiger als das Erlernen vieler Einzeltatsachen und von Hypothesen aller Art ist die Aneignung festgefügtter Grundlagen. Von ihnen aus wird eine kritische Betrachtungsmöglichkeit der in der kaum mehr übersehbaren Literatur niedergelegten Forschungsergebnisse gewährleistet. Die Forschung schreitet rasch fort! Es handelt sich nicht darum, den augenblicklichen Stand der Forschung auf bestimmten Gebieten restlos zu erfassen — er kann schon morgen überholt sein —, vielmehr muß das Rüstzeug so gestaltet werden, daß den Befunden der fortschreitenden Forschung gefolgt werden kann. Ein Verlassen von scheinbar wohlfundierten Anschauungen darf nicht zur Folge haben, daß ein Gefühl der Unsicherheit gegenüber dem übrigen Wissen auftritt. Eine solche Einstellung wird vermieden und die Freude an der Verfolgung der Weiterentwicklung eines Wissensgebietes erhalten, wenn tiefe innere Beziehungen zu ihm vorhanden sind. Über dem Einzelwissen muß eine Gesamtschau führend walten. Es gilt, die höhere Warte zu erklimmen und von ihr aus zu verfolgen, welche Auswirkungen neue Erkenntnisse auf die Teilgebiete haben. Der Leitgedanke dieser Vorlesungen ist, Verständnis für bestimmte Lebensvorgänge zu wecken. Vor allem sollen die so maßgebenden und so vielfach gestalteten Wechselbeziehungen im Geschehen im gesamten Organismus und innerhalb jeder Zelle berücksichtigt werden.

Lange Zeit hindurch war bei der Erforschung des Schicksals bestimmter Verbindungen im Organismus der Versuch am sogenannten überlebenden Organ führend. So leitete man z. B. der Leber durch die Pfortader Eiweißbausteine (Aminosäuren), Milchsäure usw. zu und verfolgte, ob diese Substanzen im Lebervenenblut quantitativ wiederzufinden waren oder aber, ob ihre Menge abnahm. Im letzteren Fall stellte man fest, was aus ihnen geworden war. So fand man u. a., daß aus manchen von ihnen Glykogen (ein Kohlenhydrat) entstanden war. Es fand eine entsprechende Zunahme an ihm in Leberzellen statt. Aus anderen gingen Verbindungen hervor, die zu den sog. Azetonkörpern gehören. Wieder andere wurden in der Leber teils direkt, teils nach erfolgter Veränderung mit anderen Verbindungen (Schwefelsäure, Glukuronsäure) gepaart. Wir müssen Versuche dieser Art kritisch betrachten und uns fragen, ob sie unter natürlichen Verhältnissen verlaufen. Ist das „überlebende“ Organ aus dem Körper entfernt, dann entwickeln sich ohne Zweifel unmittelbar Bedingungen besonderer Art. Es ist aus dem Zusammenhang mit den übrigen Geweben gelöst. Es fehlt die Zufuhr von mancherlei für das Stoffwechselgeschehen wichtigen Stoffen. Das Nervensystem ist ausgeschaltet. Vor allem sind die Zufuhr von Nahrungsstoffen und die Wegnahme von Stoffwechselzwischen- und -endprodukten weitgehend gestört bis aufgehoben. Vor allem fehlt auch die so wichtige, den jeweiligen Anforderungen des Stoffwechsels angepaßte Regulation der Blutzufuhr. Bald zeigt auch das histologische Bild der Zellen, daß sich Veränderungen eingestellt haben. Trotzdem lassen sich mancherlei grundlegend wichtige Feststellungen an Hand von Versuchen am überlebenden Organ machen, es ist nur notwendig, die

Bedingungen den natürlichen so weit als nur möglich anzupassen (z. B. Wahrung des Zusammenhangs des Organs mit anderen und fortlaufende Kontrolle, in welchem Zustand es sich befindet)<sup>1</sup>.

An die Stelle des Versuches am „überlebenden Organ“ ist vielfach derjenige an Gewebsschnitten und an einzelnen Zellen getreten. Das war nur möglich durch die Entwicklung mikrochemischer Methoden. Waren früher zur Verfolgung bestimmter Umsetzungen von Verbindungen Gramme erforderlich, so vermag man jetzt mit sehr viel kleineren Mengen auszukommen<sup>2</sup>.

Man ist über den Versuch an Geweben und Zellen hinausgegangen und hat z. B. aus ihnen *Preßsäfte* hergestellt und ihre Wirkungen verfolgt. Ferner sind in bestimmter Weise aus ihnen gewonnene *Auszüge* an ihrer Stelle verwendet worden. Bei allen diesen Versuchen muß man erst recht überlegen, inwieweit ihre Ergebnisse zur Aufklärung bestimmten Geschehens im Organismus verwendbar sind. Mit diesen Bemerkungen wollen wir keineswegs die für den Fortschritt unserer Erkenntnis auf manchen Gebieten so wichtigen Forschungen in ihrem Werte einschränken. Bei kritischer Verwertung von unter bestimmten Bedingungen erhobenen Befunden und sorgsamer Prüfung der Frage, ob entsprechende Verhältnisse in unseren Geweben möglich sind, erhalten wir wichtige Fingerzeige für den Ablauf von Teilvorgängen im Stoffwechselgeschehen.

Besonders bedenklich sind Übertragungen von Erfahrungen, die an Hand von *Reagenzglasversuchen* gemacht worden sind, auf Geschehen im Organismus. Es ergibt sich dies ohne weiteres aus folgendem. Wird z. B. zu Natronlauge Salzsäure gefügt, dann bildet sich nach kurzer Zeit ein je nach der Konzentration der in Lösung befindlichen Stoffe verschiedenes Gleichgewicht zwischen den sich bildenden Ionen und den Molekülen aus. Wasserteilchen setzen sich in bestimmtem Ausmaße mit den Inhaltsstoffen der Lösung in Beziehung. Schließlich haben wir einen unveränderlichen Zustand vor uns, wenn nicht etwas Neues hinzukommt oder z. B. durch Verdunstung Änderungen im Ionen- bzw. Molekülzustand zustande kommen. Im Organismus liegen die Verhältnisse grundsätzlich anders. In ihm herrscht überall da, wo sich irgendwelche Vorgänge abspielen, ein unentwegter Kampf um Gleichgewichte. Ein Vorgang ruft den anderen. Feinste Regulationsmechanismen sind dabei führend. Als Beispiel sei die Festhaltung einer bestimmten Reaktion (eines bestimmten  $p_H$ ) erwähnt. Sie ist für den Ablauf bestimmter chemischer Reaktionen von grundlegender Bedeutung. Fortwährend erfolgen Angriffe auf sie. Nehmen wir z. B. das Blutplasma! Im Kapillargebiet gelangt in dieses Kohlensäure. Es kann ferner u. a. auch Milchsäure das Blut als Transportweg benutzen. Kurz und gut, es

<sup>1</sup> Man hat in neuerer Zeit versucht, dadurch Einblick in Verwandlungen von zugeführtem Material oder aber schlechthin in normales Stoffwechselgeschehen in bestimmten Organen zu erhalten, daß man an zu- und abführende Blutgefäße Kanülen anbrachte, durch die man nach völliger Verheilung der Operationswunden mittels einer Nadel Blut abnehmen kann (*Angiostomie*). So kann man z. B. zur gleichen Zeit Pfortader- und Lebervenenblut auf bestimmte Verbindungen untersuchen. Ohne Zweifel stehen derartige Versuchsanordnungen natürlichen Verhältnissen schon wesentlich näher, jedoch fehlen auch ihnen gegenüber Einwände nicht. Das bloße Vorhandensein der als Fremdkörper zu betrachtenden Kanülen kann im Organismus Reaktionen auslösen, die unter Umständen für den Ablauf bestimmter Vorgänge nicht gleichgültig sind.

<sup>2</sup> Nicht verschwiegen werden soll, daß die Anwesenheit mancher Stoffwechselprodukte nur an Hand bestimmter Reaktionen und nicht durch Isolierung und genaue Analyse von solchen festgestellt worden ist. Weittragende Schlüsse sind auf nicht immer tragfähiger Grundlage aufgebaut worden. Man wird auch in Zukunft die Reindarstellung der in Frage kommenden Verbindungen und quantitative Feststellungen anzustreben haben.

müßte in der Folge die Wasserstoffionenkonzentration des Blutplasmas sich verändern. Da das jedoch nicht in entsprechender Weise geschieht, ist zu schließen, daß irgendwelche Regulationen eingreifen. Das ist nun in der Tat der Fall. Steigt die Wasserstoffionenzahl, dann geben bestimmte Verbindungen Hydroxyionen ab und umgekehrt. Den gleichen Vorgang sehen wir auch in den Zellen sich vollziehen. So kann der Organismus an jeder einzelnen Stelle seines Körpers von Fall zu Fall jene H<sup>+</sup>-Konzentration einregulieren, die erforderlich ist, um einen bestimmten Reaktionsablauf zu gewährleisten. Nach neueren Forschungen ist nicht einmal innerhalb einer Zelle an jeder Stelle die Reaktion genau die gleiche.

In diesem Zusammenhang sei hervorgehoben, daß unsere Anschauungen über das Verhalten der Inhaltsstoffe von Zellen sich im Laufe der Zeit wesentlich geändert haben. Ganz offensichtlich wurden zu stabile Verhältnisse angenommen. Die Sinnbilder für Struktur- und Konfigurationsverhältnisse beherrschten allzu starr unsere Vorstellungen über den Aufbau der Zellbausteine und insbesondere auch über das dem Zellstoffwechsel zugrundeliegende Geschehen. Nun zeigen neuere Forschungen, wie wandelbar Verbindungen sein können, von denen man angenommen hatte, daß sie nur in ganz bestimmter Richtung Umwandlungen erleiden können. Vor allem sind durch Einführung von Isotopen neue Möglichkeiten geschaffen worden, um zu erfahren, ob bestimmte Bausteine von zusammengesetzten Verbindungen einen Austausch von Atomen bzw. Gruppen von solchen zeigen. So hat man in bestimmte Verbindungen <sup>15</sup>N bzw. radioaktiven Phosphor usw. gewissermaßen als „Marken“ eingeführt und ihr Schicksal im Organismus verfolgt. Dabei hat sich unter anderem ergeben, daß z. B. <sup>15</sup>N in Bausteine im Eiweißverband eintritt. Diese Feststellung bedeutet, daß selbst die in zusammengesetzte Verbindungen eingefügten Bausteine nicht stabile Größen darstellen, vielmehr zu Austauschvorgängen befähigt sind<sup>3</sup>. Zahlreiche Probleme über Wechselbeziehungen von Verbindungen zu einander wurden mittels der Einführung von Isotopen einer eindeutigen Beantwortung zugeführt.

Es ist naheliegend, die Frage aufzuwerfen, weshalb man nicht am Organismus selbst Aufklärung für bestimmte Vorgänge sucht. Weshalb der Umweg über Organe, Gewebsschnitte und dergleichen? Nun deshalb, weil unsere Zellen mit Spuren von Stoffen arbeiten. Kaum ist eine Zwischenstufe erreicht, so ist sie auch schon von einer anderen abgelöst. Eine Reaktionsfolge reiht sich an eine andere, und zwar in einem Milieu, das sehr mannigfaltig ist. Zu Gesicht bekommen

---

<sup>3</sup> Derartige Feststellungen zeigen, daß die allgemein übliche Vorstellung, wonach die in den Organismus eingeführten Stoffe gewissermaßen neben den in ihm vorhandenen dem Stoffwechsel unterworfen werden — man unterschied zum Teil ganz scharf einen exogenen und einen endogenen Stoffwechsel —, der Wirklichkeit nicht entspricht. Ich habe mich derartigen Vorstellungen nie angeschlossen, vielmehr immer mit Nachdruck die Einheitlichkeit des Stoffwechselgeschehens betont. Neu ist die Erkenntnis, daß zusammengesetzte Verbindungen, wie z. B. die Proteine, laufend Umsetzungen zeigen. Es spielen sich nicht nur im Zellmilieu unausgesetzt Ausgleichsvorgänge aller Art ab, vielmehr vollziehen sich in reger Wechselbeziehung einerseits zwischen den Zellinhaltsstoffen und andererseits zwischen ihnen und neu hinzukommenden Produkten Umsetzungen. Das so beliebte Bild der Zelle als chemisches Laboratorium mit festgelegten Einrichtungen geht an der Wirklichkeit weit vorbei! Diese nehmen nämlich an den Umsetzungen selbst teil! Alles ist im Fluß — das gilt selbst für die Knochen! Ein besonders eindrucksvolles Beispiel von beständigem Wandel des Zellschicksals bieten jene Zellen der Haut, die der Verhornung unterliegen, abgestoßen und immer wieder durch Nachschub ersetzt werden. Auch in der Gewebegestaltung herrschen dynamische Prozesse vor.

wir in der Regel nur die Stoffwechselendprodukte und hin und wieder das eine oder andere Zwischenprodukt. Beim Reagenzglasversuch wählen wir, wenn immer möglich, ein einheitliches Lösungsmittel und lassen in diesem bestimmte Reaktionen ablaufen. In dem Milieu, auf das wir beim Studium von Zellvorgängen angewiesen sind, wirkt in irgendeiner Weise der gesamte komplizierte Zellinhalt als Ganzes mit. In einem solchen Gemisch von in verschiedenem Zustand befindlichen Stoffen denjenigen zu folgen, deren Verwandlungen man kennenlernen möchte, ist ungewöhnlich schwierig, ja zumeist mit den zurzeit zur Verfügung stehenden Methoden nicht möglich. Das ist der Grund, weshalb der Versuch unternommen wird, Teilvorgänge getrennt vom übrigen Zellgeschehen zu untersuchen, und zwar oft in der Weise, daß durch Hemmung im Fortgang einer Kettenreaktion ein Zwischenprodukt zu fassen versucht wird. Man muß dabei, wie oben ausgeführt, in Kauf nehmen, daß Reaktionsverläufe zur Beobachtung kommen, die, weil unter anderen Bedingungen als in der normalen Zelle vor sich gehend, uns irreführen können.

Erwähnt sei noch, daß für die Ausdeutung bestimmter Stoffwechselforgänge von der Natur angestellte Experimente maßgebende Bedeutung erhalten haben. Wir werden wiederholt auf Abweichungen im Stoffwechselfgeschehen stoßen und erfahren, daß sie unser Wissen über normales Geschehen wesentlich gefördert haben.

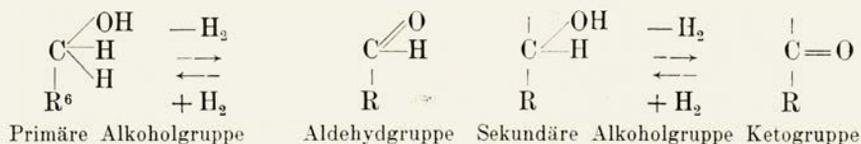
Man kann die Frage aufwerfen, ob es vom pädagogischen Standpunkt aus richtig ist, demjenigen, der sich mit den Ergebnissen eines Forschungsgebietes vertraut machen will, Einblick in vorhandene Schwierigkeiten in der Ausdeutung von Forschungsergebnissen zu geben. Genügt es nicht, wenn der Forscher mit ihnen ringt? Besteht nicht die Gefahr, daß der Studierende abgeschreckt wird, wenn ihm zu verstehen gegeben wird, daß alles noch im Flusse ist und neben festgefühten Grundmauern noch viel Rankwerk vorhanden ist, das fortwährend sein Aussehen ändert? Ich sehe keine Gefahr in der eindeutigen Aufzeichnung von vorhandenen Lücken. Im Gegenteil, es erscheint mir Pflicht, auf sie aufmerksam zu machen. Nur dann, wenn der Studierende Einblick in die Art und Weise erhält, wie bestimmte Vorstellungen gewonnen worden sind, wird er sich mit Erfolg das Wissen aneignen, das er benötigt, um den Fortschritten der weiteren Forschung zu folgen. Das notwendigste Rüstzeug ist die Möglichkeit der Anwendung von Kritik. Je rascher sich neue Befunde aneinanderreihen und je komplizierter sich einzelne Vorgänge ausnehmen, um so mehr ist es notwendig, daß Einordnung in Bekanntes stattfindet und vor allem Zusammenhänge klar erkannt werden. Dazu gehört ein klarer Einblick in die in jedem Zeitpunkt vorhandenen Grenzen unseres gesicherten Wissens.

Besonders hervorgehoben sei noch, daß es eine Abgrenzung der physiologischen Chemie von der sogenannten allgemeinen Physiologie nicht gibt. Die gesamte Physiologie ist eine untrennbare Einheit. Erst von einer Schau aus, die das gesamte Geschehen im Organismus umfaßt, erhält jeder einzelne, mit bestimmten Methoden erschlossene Befund seine Einordnung in das übrige Wissen. Wir werden im Laufe der Vorlesungen häufig in die Lage kommen, auf die „Allgemeine“ Physiologie zu verweisen<sup>4</sup>.

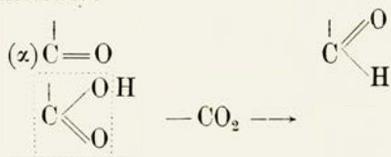
Schließlich noch der folgende Hinweis: So verwickelt mancherlei Geschehen im Organismus zu sein scheint, und so zahlreich die am Zellstoffwechsel beteiligten Verbindungen auch sind, so einfach liegen bei uns in vieler Hinsicht die Verhält-

<sup>4</sup> Der Hinweis erfolgt unter der Bezeichnung Ph. und bezieht sich auf die 2. und 3. Auflage des Lehrbuches der Physiologie. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien. 1941.

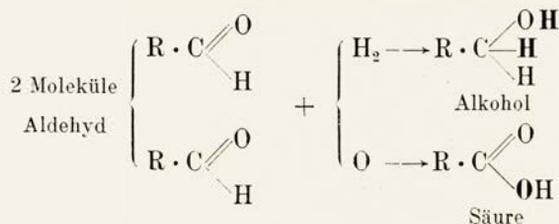
nisse<sup>5</sup>, wenn wir die Strukturverhältnisse der in Betracht kommenden Substanzen betrachten und die an ihnen sich vollziehenden Veränderungen. Es hilft auch hier einzig und allein die Gesamtschau über die Gefahr des Haftenbleibens an Einzelwissen ohne die Möglichkeit der Verknüpfung von Einzelbefunden zu einer Einheit. Es sei das in aller Kürze an einigen Beispielen erörtert. Wir treffen immer wieder auf primäre und sekundäre Alkoholgruppen und ihre Verwandlung, und zwar im Anschluß an die Wegnahme von zwei Wasserstoffatomen. Wir nennen diesen Vorgang eine *Dehydrierung*. Die beiden Pfeile in den folgenden Formeln bedeuten, daß der Vorgang umkehrbar ist, d. h. die dehydrierte Verbindung kann hydriert werden. Dehydrierung entspricht einer Oxydation und Hydrierung einer Reduktion!



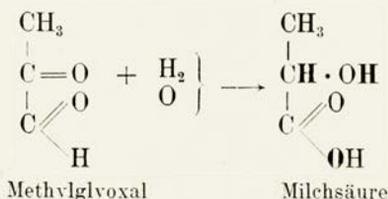
Eine Aldehydgruppe kann übrigens auch durch Abspaltung von Kohlensäure aus einer  $\alpha$ -Ketosäure entstehen:



Besonderes Interesse hat die Beobachtung geweckt, daß ein Aldehyd bei Abwesenheit von Sauerstoff in die zugehörige Säure übergeführt werden kann. Es reagieren zwei Moleküle desselben nach dem folgenden Schema:



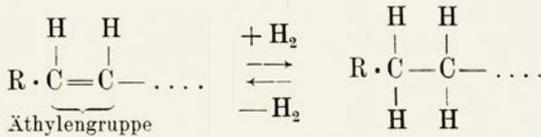
Dieser Vorgang kann sich auch an einem Molekül vollziehen, sofern in ihm eine Aldehyd- und eine Ketogruppe vorhanden sind. Wir werden erfahren, daß Methylglyoxal unter Reduktion der Ketogruppe und Oxydation der Aldehydgruppe Milchsäure liefert:



<sup>5</sup> Im Pflanzenreich ist die Zahl der Strukturen eine viel mannigfaltigere (es sei auf manche Vitamine, Alkaloide, Farbstoffe usw. verwiesen).

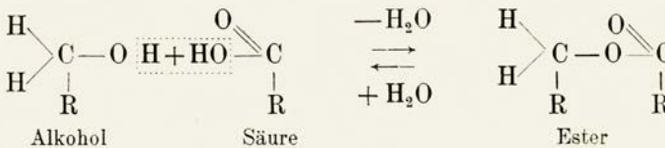
<sup>6</sup> R bedeutet den Rest des Moleküls. Er kann aliphatischer oder zyklischer Natur sein.

Hydrierung kann ferner zur Überführung einer ungesättigten Gruppe in eine gesättigte führen. Auch diese Reaktion ist umkehrbar:



Eine weitere Gruppe, der wir sehr oft begegnen werden, ist die **Karboxyl-**gruppe:  $\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ | \\ \text{OH} \\ | \\ \text{R} \end{array}$ . Sie kann  $\text{H}^+$  abgeben und so Säurefunktion erfüllen. In ihr

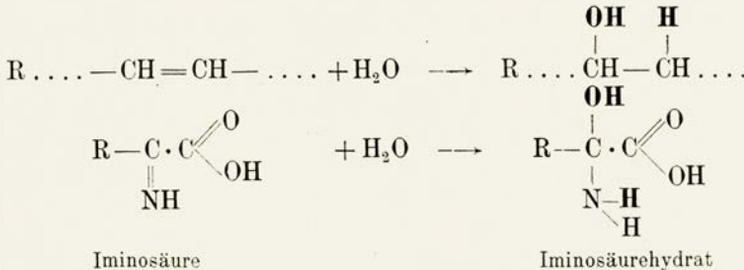
kann ferner die OH-Gruppe durch eine andere ersetzt werden. Ein solcher Vorgang findet z. B. bei der **Veresterung** statt.



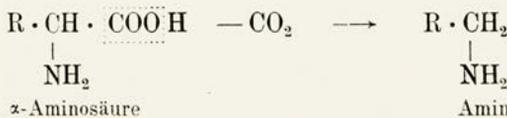
Auch er ist umkehrbar.

Der **Stickstoff** zeigt in seinen Bindungsarten in unserem Organismus gleichfalls keine große Mannigfaltigkeit. Grundlegend wichtig ist, daß er nur in der reduzierten Form ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ -,  $\text{NH}$ -Gruppe)<sup>7</sup> vorkommt.

Wir werden weiterhin erfahren, daß an ungesättigte Gruppen Wasser angelagert werden kann:



Der  $\text{CO}_2$ -Abspaltung aus einer Carboxylgruppe begegnen wir auch bei  $\alpha$ -Aminosäuren. Es kommt dabei zur Bildung eines **Amins**:



Diese Übersicht mag genügen, um die Aufmerksamkeit auf häufige Wiederholungen gleichartiger Reaktionsabläufe bei verschiedenen Gruppen von Verbindungen zu lenken.

<sup>7</sup> Auch in tertiärer Bindung findet er sich.

## Vorlesung 2.

**Nahrung. Nahrungsmittel. Nahrungsstoffe.** — Die Herkunft der organischen Nahrungsstoffe. Die Wechselbeziehungen zwischen Pflanze und Tier. — Die Notwendigkeit der Kenntnis der Struktur der organischen Nahrungsstoffe zum Verständnis ihrer Umwandlungen im Stoffwechsel. — Die Fette. Ihre Bausteine und ihre Struktur.

Bevor wir uns bestimmten Gebieten der physiologischen Chemie zuwenden, wollen wir uns mit einigen Grundbegriffen vertraut machen. Eine elementare Erscheinung, die wir in der Regel bei allen Lebewesen ohne weiteres feststellen können, ist ihr Bedürfnis, bestimmte Stoffe aufzunehmen. Wir sprechen von Ernährung und von Nahrung. Die letztere kann je nach dem Lebewesen sehr verschieden sein. Wozu die Nahrungsaufnahme dient, wird besonders eindringlich klar, wenn wir die Periode des Wachstums verfolgen. Wir bemerken Zuwachs an Körpersubstanz. Nun entsteht im Lebewesen ebensowenig wie in der unbelebten Natur neuer Stoff aus nichts! Folglich muß das Material, das zum Neubau von Zellen dient, zugeführt werden. Mit dieser Feststellung haben wir bereits eine Funktion der aufgenommenen Nahrung festgelegt. Sie liefert das Baumaterial zur Bildung neuer Zellen. Es sei gleich vorweggenommen, daß auch beim erwachsenen Organismus beständig Neubau von solchen stattfindet. Er benötigt aus diesem Grunde auch Zufuhr von Baumaterial.

Wir bemerken weiterhin, wenn wir tierische Organismen betrachten, daß sie Bewegung zeigen. Das bedeutet Arbeitsleistung. Diese ist mit Energieverbrauch verknüpft. Nun kann kein Lebewesen Energie aus nichts bilden. Es gilt für alle das Gesetz der Erhaltung der Energie. Mit dieser Feststellung haben wir eine zweite Funktion der Nahrung kennengelernt, nämlich Lieferung von Energie. Nicht alle ihre Anteile vermögen solche zur Verfügung zu stellen. Wir nennen die die Nahrung zusammensetzenden Verbindungen Nahrungsstoffe und unterscheiden in Anlehnung an die Einteilung der Chemie an organische und organische. Nur die letzteren kommen als Energielieferanten in Betracht.

Woher stammt letzten Endes jene Energie, die wir in den organischen Nahrungsstoffen aufnehmen? Sie ist auf Sonnenenergie zurückzuführen. Wir können sie ebensowenig einfangen wie Vertreter des Tierreiches. Es ist den Pflanzen (nicht allen!) vorbehalten, Mittler in der Zurverfügungstellung von Energie für den tierischen Organismus zu sein. Sie verfügen über bestimmte Zellen, in die Blattfarbstoff = Chlorophyll eingebaut ist. Diese vermögen mittels desselben Kohlensäure und Wasser in organische Substanz zu verwandeln. Es kommt dabei zur Abspaltung von Sauerstoff. Man kann diesen Vorgang als die Wiege des Lebens aller Organismen bezeichnen. Weder die Pflanze noch das Tier können existieren, wenn nicht fortlaufend Sonnenenergie in chemische verwandelt wird. Auch die erstere hat Energiebedarf. Auch sie erschließt sich solche durch Abbau von Verbindungen, die mit Hilfe jener entstanden sind. Als erstes Assimilationsprodukt der Chlorophyll führenden Pflanzenzelle wird der Formaldehyd betrachtet. Von ihm aus kommt es zur Bildung von Kohlenhydrat, insbesondere von Stärke. Alle Erfahrungen zeigen, daß bei der Pflanze diese Klasse von Verbindungen eine zentrale Stellung einnimmt. Von den Kohlenhydraten geht nämlich ganz offensichtlich die Bildung aller anderen Verbindungen organischer Natur der Pflanzenwelt aus.

Es gehört zu den reizvollsten Aufgaben, die Gesamtheit der Lebewesen in ihren gegenseitigen Wechselbeziehungen zu betrachten, sie gewissermaßen alle als einen Teil eines Gesamtorganismus aufzufassen. Überall bestehen mittelbare oder unmittelbare Abhängigkeiten. Ohne Pflanzenwelt keine Tierwelt! Aber auch das Umgekehrte ist der Fall. Wir übernehmen, wie schon erwähnt, von der Pflanze organische Verbindungen, die wir nicht aus Kohlensäure und Wasser unter Verwertung von Sonnenenergie zu bilden vermögen. Mit ihnen erhalten wir unentbehrliches Baumaterial und darüber hinaus in diesem Energievorrat. Damit ist das, was uns die Pflanzenwelt übermittelt, nicht erschöpft. Wir werden später erfahren, daß wir von manchen Pflanzen Wirkstoffe übernehmen, deren Bildung uns versagt ist, und die zur Durchführung bestimmter Stoffwechselfvorgänge unentbehrlich sind. Übrigens sind für uns die mit der Pflanzennahrung aufgenommenen Mineralstoffe auch von der größten Bedeutung. Die Pflanze empfängt von uns und der Tierwelt selbst wieder Nahrungsstoffe! Wir atmen Kohlensäure aus, die erneut zur Bildung organischer Substanz in Pflanzenzellen dienen kann. Mit dem Harn und dem Kot geben wir neben Wasser und Mineralstoffen stickstoffhaltige Produkte ab, die im Boden unter Einschaltung bestimmter Mikroorganismen so verwandelt werden, daß sie von der Pflanze für die Bildung stickstoffhaltiger Verbindungen — z. B. Eiweiß — verwendet werden können. Man hat von einem Kreislauf des Kohlenstoffs und des Stickstoffs gesprochen. Man kann übrigens auch anderen Stoffen, wie z. B. dem Phosphor, dem Schwefel usw., in gleicher Weise von der Pflanze zum Tier und umgekehrt folgen.

Wir berühren mit diesen kurzen Andeutungen Probleme von grundlegendster Bedeutung für unser Dasein. Wir erleben in nachdrücklichster Weise die Er kämpfung der Bedingungen für das Leben einer an Zahl immer mehr ansteigenden Bevölkerung. Gelingt es nicht, zu erreichen, daß im gleichen Ausmaße die Ernten an für die Ernährung von Mensch und Nutztier notwendigen pflanzlichen Produkten durch vermehrten Anbau entsprechender Pflanzen ansteigen, dann ergibt sich zwangsläufig das Problem der Übervölkerung mit allen ihren Folgen. Mit ihm ringen seit Jahrzehnten Wissenschaft und Praxis! Gewaltige Anstrengungen werden gemacht, um trotz Bevölkerungszunahme eine ausreichende Versorgung der Menschheit mit Nahrung sicherzustellen. Kohlensäure und Wasser stehen immer in genügender Menge zur Verfügung, dagegen droht aus mannigfachen Gründen Verarmung an stickstoffhaltigem Material<sup>1</sup>. Das Ziel ist, durch ausreichende Düngung des Ackerbodens mit solchem, das durch die Wurzeln aufgesaugt wird, der Pflanze die Möglichkeit zu geben, sich vollwertig zu entwickeln. In gesteigerter Folge soll dasselbe Land Ernten bringen. Nun war der Vorrat an gebundenem Stickstoff bis vor etwa 35 Jahren beschränkt<sup>2</sup>. Die Natur selbst stört den oben erwähnten Kreislauf des Stickstoffs dadurch, daß manche Bakterien gebundenen Stickstoff in Freiheit setzen. Diese Lücke wird in einem noch unbekanntem Ausmaße durch Lebewesen geschlossen, die den freien Stickstoff der Luft zur Synthese von stickstoffhaltigen organischen Verbindungen verwenden können. Besonders stark hat der Mensch mit seiner Kultur in die Wechselbeziehung zwischen Tier und Pflanze eingegriffen. Er gibt ihr vielfach die Abfallprodukte, wie Harn und Kot usw., nicht zurück. Aus Gründen der Hygiene werden sie in dichtbevölkerten Gegenden (Städten) in Flüsse geleitet, sofern nicht Kläranlagen

<sup>1</sup> Den freien Stickstoff der Luft können nur wenige, einfacher gebaute Lebewesen unmittelbar verwenden.

<sup>2</sup> Zusätzlich hauptsächlich Chilesalpeter und Guano.

vorhanden sind. Glücklicherweise ist es genialen Forschern gelungen, den Stickstoff der Luft zu binden und so den Vorrat an diesem in gebundener Form nach Belieben zu erhöhen.

Unablässig wird geforscht, wie sich die Ernährungsbedingungen der Nährpflanzen verbessern lassen. Bodenanalysen zeigen uns an, ob alle in Frage kommenden Nährstoffe in ausreichenden Mengen vorhanden sind. Es wird die Reaktion des Bodens geprüft und, wenn nötig, korrigiert. Und noch in anderer Weise hilft die Wissenschaft mit, die Anbaufläche für Nährpflanzen zu steigern, nämlich durch Synthese von Naturstoffen. So hat man z. B. Farbstoffe (Krappfarbstoff, Indigo) durch Synthese gewonnen. Infolgedessen lohnte sich der Anbau jener Pflanzen nicht mehr, von denen die entsprechenden Produkte gewonnen wurden. Die auf diesem Wege frei gewordenen Ackerflächen konnten nunmehr zum Anbau von Nährpflanzen verwendet werden. Schließlich wird noch unter Einsatz unseres ganzen Wissens über die Gesetze der Vererbung nach Nährpflanzen gefahndet, die besonders gute Eigenschaften besitzen, sei es nun, daß sie gegen Infektionen mehr oder weniger widerstandsfähig sind, sei es, daß ihr Ertrag an bestimmten Nahrungsstoffen ein erhöhter ist. Ein lehrreiches Beispiel dieser Art bieten das Zuckerrohr und die Zuckerrübe, deren Zuckergehalt durch auslesende Züchtung mehr und mehr angestiegen ist.

Wir haben bislang nur von qualitativen Beziehungen gesprochen. Ebenso wichtig sind die quantitativen! Am Beispiel der Kohlensäureassimilation durch die Pflanze läßt sich sehr eindrucksvoll zeigen, wie sich das Stoffwechselgeschehen in Pflanze und Tier sehr übersichtlich erfassen läßt. Wir gehen dabei von der Tatsache aus, daß zum Aufbau einer bestimmten Menge bestimmter Verbindungen aus Kohlensäure und Wasser eine ganz bestimmte Menge an Sonnenenergie erforderlich ist. Diese steckt dann als sogenannte chemische Energie in dem gebildeten Produkt. Uns interessiert an dieser Stelle vor allem, daß bei der Bildung von 1 Gramm Kohlenhydrat etwa 4 Kilogrammkalorien festgelegt werden. Bereiten wir in unserem Körper aus der genannten Menge Kohlenhydrat die Stoffwechselendprodukte Kohlensäure und Wasser, dann sind 4 Kilogrammkalorien frei geworden. Sie können zur Bildung unserer Körperwärme oder aber zur Arbeitsleistung Verwendung finden.

Wir wollen uns nun im folgenden mit unserer Ernährung beschäftigen. Es ergeben sich die folgenden Probleme: 1. Welcher Nahrungsstoffe bedürfen wir? 2. In welcher Beziehung stehen diese zu jenen Verbindungen, die unseren Körper aufbauen? Bei der Beantwortung dieser Frage stoßen wir auf eine weitere, nämlich 3. Welche Bedeutung haben im Verdauungskanal sich vollziehende Vorgänge für die Überführung der Nahrungsstoffe in die Blut- bzw. Lymphbahn und damit in die Gewebe? 4. Was geschieht mit den von der Darmwand übernommenen Nahrungsstoffen im Zellstoffwechsel? Mit anderen Worten, was liegen zwischen jenem Material, von dem die Zellen bei ihren Stoffwechselvorgängen ausgehen, und den Stoffwechselendprodukten für Verwandlungen? 5. Welcher Art sind die Stoffwechselendprodukte der einzelnen organischen Nahrungsstoffe?

Beginnen wir mit der Frage nach jenen Stoffen, die als Nahrungsstoffe für unseren Organismus anzusprechen sind. Wir haben schon S. 8 erwähnt, daß wir sie in anorganische und organische einteilen. Wir wollen uns zunächst mit den letzteren befassen. Seit alters her unterscheidet man Fette, Kohlenhydrate und Eiweißstoffe. Hinzugekommen sind in der

letzten Zeit die sogenannten Vitamine, auch Ergänzungsstoffe genannt. Sie nehmen gegenüber den drei zuerst genannten Nahrungsstoffen eine Sonderstellung ein. Die ersteren verwenden wir als Baumaterial für Zellen und unter anderem auch zur Bildung bestimmter Wirkstoffe (Fermente, Sendboten = Hormone); ferner benötigen wir sie als Energieträger. Die Vitamine nehmen wir nur in sehr geringen Mengen auf. Weder liefern sie Baumaterial für Zellen, noch kommen sie quantitativ als Lieferer von Energie in Betracht. Dagegen können Vitamine als Bausteine beim Aufbau bestimmter Ferment-systeme eine bedeutsame Rolle spielen.

Vergleichen wir die in unserer Nahrung vorhandenen organischen Nahrungsstoffe mit den entsprechenden Verbindungen unserer Gewebe, dann ergibt sich, daß offensichtlich vielfach keine direkten Beziehungen vorhanden sein können. Am eindringlichsten wird uns das klar, wenn wir die Entwicklung eines Säuglings betrachten. Er vermehrt sein Körpergewicht rasch. Er erhält bis zu einem bestimmten Alter ausschließlich Milch. Wir können dieses Nahrungsmittel analysieren. Neben Wasser und Mineralstoffen bestimmter Art finden wir als Kohlenhydrat den Milchzucker. Es ist ferner ein Gemisch von Fetten und Eiweißstoffen vorhanden. Nun beobachten wir, daß beim Säugling z. B. die Haare und Nägel wachsen. An ihrem Aufbau sind bestimmte Eiweißstoffe beteiligt. Wir finden in der Milch keine solchen, die gleiche Eigenschaften besitzen wie diejenigen der Horngebilde. Bei tieferem Eindringen in die Art der in unserem Organismus vorhandenen Kohlenhydrate, Fette und Eiweißstoffe, auch Proteine genannt, ergibt sich, daß so erhebliche Unterschiede in ihrem Aufbau gegenüber dem der in der Nahrung enthaltenen, entsprechenden Verbindungen vorhanden sind, daß deren unmittelbare Übernahme nicht in Frage kommt. Dazu kommt nun noch, daß der größte Teil unserer organischen Nahrungsstoffe in der Nahrung in einem Zustand vorhanden ist, der ein unmittelbares Durchdringen der Darmwand wenig wahrscheinlich macht. In der Tat hat das Studium der bei Einführung von Nahrung in den Magen-Darmkanal sich einstellenden Vorgänge ergeben, daß alle zusammengesetzten Nahrungsstoffe eine Zerlegung erfahren. Wir nennen diesen Vorgang Verdauung. Dabei entstehen Produkte, Bausteine genannt, die bei den einzelnen organischen Nahrungsstoffen jeweils im wesentlichen die gleichen sind, ganz gleichgültig, welcher Art das Ausgangsmaterial war. Es entstehen einfache Abbaustufen, von denen aus dann die Körperzellen nach ererbten Plänen bestimmte Verbindungen aufbauen können, wobei die in den Zellen vorhandenen „zelleigenen“ für den Aufbau entsprechender neuer Produkte richtunggebend sind. Auf der anderen Seite sind die Bausteine der zusammengesetzten Verbindungen Ausgangspunkt für Umwandlungen, d. h. der Zellstoffwechsel setzt bei ihnen ein. Es kommt je nach Bedarf zu mannigfachen Umwandlungen, oder aber es erfolgt ein Abbau unter Energielieferung bis zu den Stoffwechselendprodukten. Diese sind bei allen drei genannten Nahrungsstoffen Kohlensäure und Wasser. Aus dem Umsatz von Eiweiß gehen daneben noch andere Produkte hervor. Sie erscheinen im Harn. Die gebildete Kohlensäure verläßt den Körper durch die Lungen. Das Wasser hat verschiedene Möglichkeiten der Ausscheidung.

Es ist nur dann möglich, uns ein Bild über die im Zellstoffwechsel sich vollziehenden Prozesse zu machen, wenn wir Einblick in den Aufbau der in Frage kommenden Verbindungen haben. Nur dann können wir ein Verständnis dafür erhalten, wie die Zelle sich den Energievorrat der einzelnen Stoffe in ökonomischer Weise erschließt. Ferner ist die Kenntnis der Struktur der einzelnen Verbindungen unerlässlich zur Entscheidung der Frage, ob Stoffe der einen

Nahrungsstoffgruppe in einen Nahrungsstoff einer anderen verwandelt werden können. Wir werden erfahren, daß in der Tat solche Überführungen erfolgen. Es sei gleich ein Beispiel erwähnt, das zeigt, von welcher Bedeutung das Wissen um solche Beziehungen ist. Jedermann kennt die Fettsucht. Es gilt, sie zu beeinflussen. Das Fett unseres Körpers entsteht aus solchem der Nahrung. Die gegebene Behandlung des Fettsüchtigen scheint auf den ersten Blick eine starke Einschränkung der Fettzufuhr zu sein. Der den Erwartungen nicht entsprechende Erfolg macht stutzig! Sollte nicht Fett aus anderer Quelle gebildet werden können? Die quantitative Verfolgung der Fettbildung beim Mastschwein unter genauer Kontrolle der aufgenommenen organischen Nahrungsstoffe hat eindeutig ergeben, daß Kohlenhydrate gute Fettbildner sind. Auch wir bilden Fett aus solchen! Nun werden wir erfahren, daß die Struktur der Fette und Kohlenhydrate Unterschiede aufweist. Eine unmittelbare Umwandlung ist nicht gut denkbar. Von diesen Überlegungen aus hat man das Verhalten der Fette und ihrer Bausteine im Stoffwechsel verfolgt, und in gleicher Weise ist man dem Schicksal der Kohlenhydrate nachgegangen. Dabei stieß man auf Zwischenprodukte des Stoffwechsels, die Brücken von einer Nahrungsstoffart zu einer anderen sein können.

Es ist immer gut, zu wissen, wozu gewisse Kenntnisse dienen. Wir wollen nicht ohne klares Ziel in Erörterungen über Strukturverhältnisse bestimmter Verbindungen eintreten. Betrachten wir nun zunächst die drei Gruppen von Nahrungsstoffen: Fette, Kohlenhydrate und Eiweißstoffe, dann ergibt sich, daß die Struktur der ersteren am leichtesten zu verstehen ist. Wir wollen deshalb mit ihnen unsere Darstellung beginnen. Zunächst sei erwähnt, daß man Fette, die bei gewöhnlicher Temperatur flüssig sind, auch Öle nennt. Die Fettstoffe sind in Wasser unlöslich. Schüttelt man sie damit, dann entsteht eine milchige Trübung. Bei genauerem Zusehen bemerken wir, daß die zunächst über dem Wasser befindliche Fettschicht in ungezählte feinste Tröpfchen zerschlagen worden ist. Wir sprechen von einer Emulsion. Es sei gleich erwähnt, daß im Verdauungskanal Bedingungen vorhanden sind, unter denen aufgenommenes Fett in eine solche besonders feiner Art verwandelt wird. Für die Verdauung des Fettes ist dieser Zustand von großer Bedeutung. Es entsteht nämlich durch die feine Zerstäubung eine ganz gewaltige Oberflächenvergrößerung. Damit ist für den Abbau durch bestimmte Stoffe — Fermente genannt — eine große Angriffsfläche geschaffen. Löslich sind die Fette in manchen organischen Lösungsmitteln (Alkohol, Äther, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff usw.).

Wenn es gilt, die Struktur einer Verbindung aufzuklären, dann unterrichten wir uns zunächst über ihre elementare Zusammensetzung. Das Ergebnis der Elementaranalyse der Fette ergibt, daß die Elemente C, H und O vorhanden sind. Läßt man auf sie bestimmte Chemikalien, wie z. B. Lauge, oder bestimmte Fermente einwirken, dann zerfallen sie in zwei verschiedene Verbindungen. Die eine davon ist der dreiwertige Alkohol Glycerin. Daneben entstehen Fettsäuren. Auf ein Molekül des Alkohols kommen drei Moleküle der letzteren Verbindungen. Sie sind nicht einheitlicher Natur, vielmehr trifft man je nach der aufgespaltenen Fettart auf verschiedene Vertreter der Fettsäuren. Uns interessiert zunächst am meisten jene Gruppe von Fetten, die in unserer Nahrung die Hauptrolle spielen. In ihnen sind vornehmlich drei verschiedene Fettsäuren anzutreffen, nämlich Palmitin-, Stearin- und Ölsäure. Die beiden ersten gehören der sogenannten normalen Fettsäurereihe<sup>2a</sup> an. Ihr erstes Glied ist die

<sup>2a</sup> Gesättigte, einbasische Karbonsäuren.

Ameisensäure,  $\text{H} \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$ . Die nächsten Glieder dieser Gruppe von Verbindungen unterscheiden sich fortlaufend durch einen Mehrgehalt an einer  $\text{CH}_2$ -Gruppe:

Essigsäure:  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \text{C} \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$ ; Propionsäure:  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ; Buttersäure:

$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ; Valeriansäure:  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ; Kapronsäure:  $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{COOH}$  usw. Obwohl diese, auch niedere Fettsäuren genannten Verbindungen zum Teil keine Bausteine von Fetten sind, haben wir sie hier in Erinnerung gerufen, weil wir auf sie bei der Besprechung der Bausteine der Eiweißstoffe zurückgreifen werden. Palmitin- und Stearinsäure gehören der  $\text{C}_{16}$ - bzw.  $\text{C}_{18}$ -Reihe an. Ihre empirische Zusammensetzung ergibt sich ohne weiteres aus der von den angeführten Strukturformeln ableitbaren allgemeinen Formel  $\text{C}_n \cdot \text{H}_{2n} \cdot \text{O}_2$ . Daraus ergibt sich für die Palmitinsäure die empirische Formel  $\text{C}_{16} \cdot \text{H}_{32} \cdot \text{O}_2 = \text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_{14} \cdot \text{COOH}$ . Stearinsäure ist:  $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_{16} \cdot \text{COOH}$ .

Hierzu ist zu bemerken, daß man in den Nahrungsfetten, die man auch, sofern sie Glycerin als Baustein aufweisen, Glyceride nennt, nur Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen antrifft<sup>3</sup>. So finden wir z. B. in der Butter von der Buttersäure an aufwärts nur Fettsäuren mit einer geraden C-Atomanzahl. Nun haben wir noch die Ölsäure genannt. Sie fällt ganz aus der Reihe der gesättigten, einbasischen Karbonsäuren heraus. Sie ist ein Glied der einbasischen ungesättigten Säuren mit Äthylenbindung:  $-\text{CH}=\text{CH}-$ . Man nennt die ganze Reihe nach ihr Ölsäure- oder auch Akrylsäurereihe. Die empirische Formel der dieser angehörenden Säuren ist:  $\text{C}_n \cdot \text{H}_{2n-2} \cdot \text{O}_2$ . Für die Ölsäure ist die Strukturformel:  $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{COOH}$  festgestellt worden. Uns interessiert an dieser Stelle am meisten, daß sich an die Doppelbindung Wasserstoff anlagern läßt (vgl. S. 7)<sup>4</sup>. Dabei entsteht  $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{COOH}$ . Dies ist die schon oben erwähnte Formel der Stearinsäure!

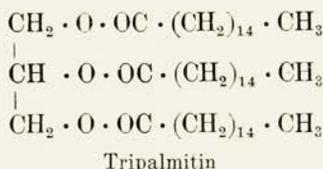
Die Ölsäure ist bei gewöhnlicher Temperatur flüssig. Die beiden ersteren dagegen sind fest. Diese Eigenschaft der genannten Fettsäuren bestimmt das Verhalten der Fette. Überwiegen Palmitin- oder Stearinsäure oder beide, dann haben wir ein bei gewöhnlicher Temperatur festes Fett vor uns. Es gibt auch Fette, die nur Palmitinsäure aufweisen, und andere, an deren Aufbau ausschließlich der Baustein Stearinsäure enthalten ist. Man bringt das in der Namengebung zum Ausdruck. Wir sprechen von einem Tripalmitin, wenn ein solches Fett bei der Aufspaltung Glycerin und drei Moleküle Palmitinsäure liefert. Entsprechend sind die Bezeichnungen Tristearin und Triolein aufzufassen. Sind mehrere Fettsäuren in einem Fett enthalten, dann spricht man z. B. von

<sup>3</sup> Es ist von großem Interesse, daß sich innerhalb der Fettsäurereihe  $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_2$  nach ihrem physikalischen Verhalten (Schmelzpunkt usw.) zwei Gruppen unterscheiden lassen. Es gehören die Fettsäuren mit einer geraden C-Atomzahl zu der einen und zu der anderen diejenigen mit einer ungeraden C-Atomzahl.

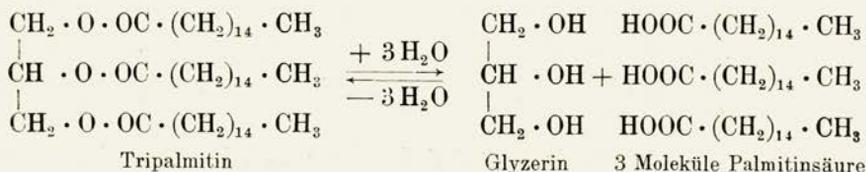
<sup>4</sup> Die Anlagerung von Wasserstoff an die Doppelbindung läßt sich auch dann vollziehen, wenn die ungesättigte Fettsäure nicht frei, vielmehr Baustein von Fetten (Ölen) ist. Es wird dann das bei gewöhnlicher Temperatur flüssige Fett fest. Diese Feststellung ist von der allergrößten Tragweite geworden. Öle sind in mancher Hinsicht weniger gut als Nahrungstoff verwertbar als feste Fette (z. B. Auftragen auf Brot!). Man nennt die Umwandlung eines Öles unter Wasserstoffanlagerung in ein festes Fett Härten. Margarine ist ein solches gehärtetes Fett.

einem Dipalmito-stearin oder einem Distearo-palmitin oder einem Oleo-palmito-stearin. Diese Bezeichnungen ergeben ohne weiteres, welcher Art die Zusammensetzung der einzelnen Fette ist. Überwiegt die Ölsäure, dann haben wir Öle, d. h. Fette, die bei gewöhnlicher Temperatur flüssig sind. Außer der Ölsäure sind noch andere einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren in Fetten und insbesondere Ölen aufgefunden worden. Wir wollen ihrer gedenken, sobald wir auf Verbindungen stoßen, die sie enthalten.

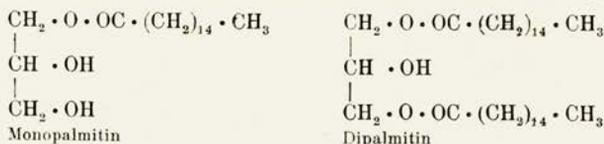
Wir können uns mit der Feststellung, daß Fette bei der Aufspaltung Glycerin und Fettsäuren liefern, nicht zufrieden geben. Wir wollen wissen, was bei der Überführung in die Bausteine geschieht. Dazu ist notwendig, die Struktur der Fette zu kennen. Sie ist die folgende<sup>5</sup>:



Wir erkennen ohne weiteres, daß die drei Hydroxyle des Glycerins esterartig mit den Karboxylgruppen der Fettsäuren verknüpft sind (vergleiche hierzu die auf S. 7 dargestellte Bildung eines Esters). Es kommt bei der Synthese eines Glycerides aus seinen Bausteinen zum Austritt von drei Molekülen Wasser. Umgekehrt erfolgt Spaltung in die Bausteine unter deren Aufnahme. Aus diesem Grunde nennen wir diese Hydrolyse. Wir haben damit einen Vorgang von grundlegender Bedeutung kennengelernt. Wir werden ihm nämlich immer wieder begegnen, wenn es sich darum handelt, zusammengesetzte Verbindungen in ihre Bausteine überzuführen. Unser Organismus benutzt dazu weder Säuren noch Laugen, vielmehr vollzieht er die Hydrolyse mittels Fermenten. Wenden wir nun unsere Kenntnisse auf das oben genannte Beispiel Tripalmitin an<sup>6</sup>:



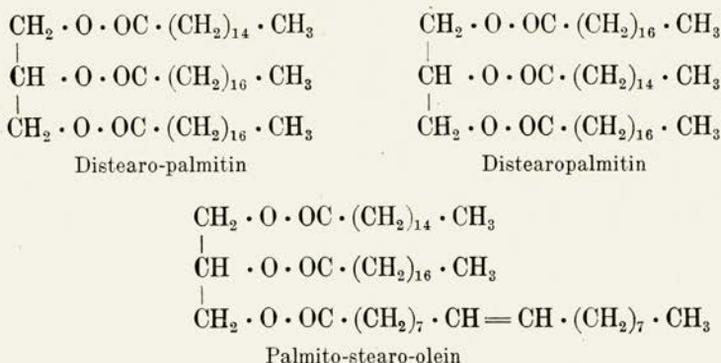
<sup>5</sup> Es kommen in bestimmten Fetten neben Triglyceriden auch Mono- und Diglyceride vor, so z. B. in der Butter. In diesen sind zwei bzw. eine Alkoholgruppe unbesetzt:



<sup>6</sup> Vollziehen wir die Hydrolyse mittels Alkali, dann erhalten wir neben Glycerin nicht die freien Fettsäuren, vielmehr deren Alkalisalz: z. B. das Natriumsalz:  $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_{14} \cdot \text{COO} \cdot \text{Na}$ . Derartige Salze von Fettsäuren haben den besonderen Namen Seifen erhalten. Daher kommt der Ausdruck Verseifung anstelle von Hydrolyse bei der Fettsäure-Spaltung. Die Alkaliseifen sind an sich in Wasser löslich, doch kommt es zur Hydrolyse

Wir müssen uns noch kurz mit der Frage beschäftigen, weshalb die Fette die Bezeichnung „Neutralfette“ führen. Ein Blick auf die Strukturformel des Tripalmitins zeigt, daß sie überflüssig ist. Fette sind an sich neutral. In der Tat entstammt der Ausdruck „Neutralfett“ nicht der chemischen Forschung, er hat vielmehr rein praktische Bedeutung. Fette und insbesondere Öle verändern sich beim Stehen an der Luft und unter Einwirkung von Licht mehr oder weniger rasch. Es sind insbesondere die ungesättigten Fettsäuren, die unter den erwähnten Bedingungen Zersetzungen erleiden. Es entstehen mannigfache Produkte (z. B. Aldehyde, Ketone, Säuren). Ein derartig zersetztes Fett nennt man im Gegensatz zum Neutralfett ranziges Fett. Schließlich sei noch erwähnt, daß die Bezeichnung Fett an sich ein chemisches Individuum bedeutet, jedoch wird sie auch für ein Gemisch von Fetten verwendet. So enthält z. B. das Milchfett, die Butter, in Veresterung mit Glycerin n-Buttersäure, Kapron-, Kapryl-, Kaprin-, Laurin-, Myristin-, Palmitin-, Stearin-, Öl- und Arachidonsäure.

Kurz streifen wollen wir noch die Frage, ob die Fette optisch-aktiv sind. Wir kommen zu dieser, weil bekanntlich der weitaus größte Teil aller organischen Naturstoffe diese Eigenschaft aufweist. Wir setzen voraus, daß die Ursache der optischen Aktivität, nämlich das Vorhandensein mindestens eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms, bekannt ist. Gekennzeichnet ist dieses dadurch, daß seine vier Affinitäten mit vier unter sich verschiedenen Massen besetzt sind. Ein Blick auf die Strukturformel des Tripalmitins (S. 14) zeigt ohne weiteres, daß diese Verbindung kein solches aufweist und daher nicht optisch-aktiv sein kann. Sobald jedoch verschiedene Fettsäuren am Aufbau eines Fettmoleküls beteiligt sind, besteht die Möglichkeit optischer Aktivität<sup>7</sup>. Vergleiche hierzu die folgenden Formeln:

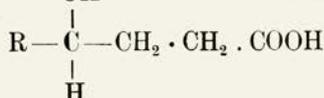


eines Teiles von ihnen. Darauf ist es zurückzuführen, daß solche Seifenlösungen alkalisch reagieren:  $\text{C}_n \cdot \text{H}_{2n+1} \cdot \text{COONa} + \text{HOH} \rightleftharpoons \text{C}_n \cdot \text{H}_{2n+1} \cdot \text{COOH} + \text{NaOH}$ . Freie Fettsäure bildet in der Kälte mit nicht dissoziierten Seifenmolekülen ein saures Salz:  $\text{C}_n \cdot \text{H}_{2n+1} \cdot \text{COOH} \cdot \text{C}_n \cdot \text{H}_{2n+1} \cdot \text{COONa}$ . Diese Molekülverbindung ist wenig löslich in Wasser. Die reinigende Wirkung der Seife ist ein komplexer Vorgang. Die Hauptrolle spielen kolloid-chemische Vorgänge (Adsorption und Emulgierung). Magnesiumseifen sind in Wasser schwer und Kalziumseifen noch schwerer löslich.

<sup>7</sup> Bei den Monoglyzeriden entsteht ein asymmetrisches C-Atom, wenn eine primäre Alkoholgruppe verestert ist. Diglyzeride enthalten dann ein solches, wenn eine primäre und die sekundäre Alkoholgruppe mit einem Fettsäurerest besetzt sind. Sind die beiden Fettsäuren verschieden, dann ist Asymmetrie auch dann vorhanden, wenn die beiden primären Alkoholgruppen den Fettsäurerest tragen.

Von den beiden Strukturformeln für Distearo-palmitin weist nur die erste ein asymmetrisches Kohlenstoffatom<sup>8</sup> auf. Sind, wie es beim dritten Beispiel der Fall ist, drei verschiedene Fettsäuren esterartig mit dem Glycerin verknüpft, dann ist das Kohlenstoffatom der sekundären Alkoholgruppe in diesem unabhängig von deren Anordnung stets asymmetrisch.

Es gibt nun noch eine andere Möglichkeit der Bildung optisch-aktiver Fette! Die bislang angeführten Fettsäuren sind symmetrisch gebaut. Ersetzen wir ein Wasserstoffatom in einer CH<sub>2</sub>-Gruppe durch ein Hydroxyl (OH-Gruppe), dann entsteht Asymmetrie: OH Man nennt derartige Säuren Oxy-



säuren. Wir werden bei einer anderen Gruppe von Verbindungen auf solche stoßen. Selbstverständlich besteht die Möglichkeit einer Asymmetrie im Glycerin- und Fettsäureanteil zugleich. Interessanterweise ist bislang noch kein optisch-aktives Fett unter den Nahrungsfetten nachgewiesen worden<sup>9</sup>. Durch Synthese sind im Glycerinanteil asymmetrisch gebaute Fette gewonnen worden. Ihr Drehungsvermögen war gering.

Der Umstand, daß die Fette eine relativ einfache Struktur aufweisen und die Anzahl der Bausteine gering ist — vier — und endlich in unseren Nahrungsmitteln und in unserem Körper die an ihrem Aufbau beteiligten Fettsäuren nicht sehr mannigfaltig sind, könnte leicht zu der Meinung führen, als bestünde nur in engen Grenzen die Möglichkeit einer Variation im Bereich dieser Körperklasse. Dem ist jedoch nicht so. Weder die Pflanze noch das Tier weisen im allgemeinen eine bestimmte Fettart — sei es in jenen Zellen, deren Aufgabe es ist, Fett zu speichern, sei es in den übrigen Zellarten — auf, vielmehr handelt es sich um Gemische. Dadurch, daß Fette von verschiedener Zusammensetzung in mannigfaltigsten Mischungsverhältnissen vorhanden sein können, kommt es zur Bildung von Fettarten, die unter sich verschieden sind<sup>10</sup>. So kann z. B. Triolein überwiegen oder aber Tripalmitin usw. Im ersteren Fall ist das Fettgemisch bei gewöhnlicher Temperatur mehr oder weniger flüssig und im letzteren fest<sup>11</sup>.

<sup>8</sup> In den Formeln sind ganz allgemein asymmetrische C-Atome fett gedruckt.

<sup>9</sup> Eine Ausnahme bildet das Chaulmoograöl, das eine asymmetrisch gebaute Säure aufweist.

<sup>10</sup> So hat man im Depotfett des Ochsen 32% Oleo-palmito-stearin, 23% Palmito-diolein, 15% Oleo-dipalmitin, 11% Stearo-diolein und etwa 17% Dipalmito-stearin, ferner kleine Mengen Tripalmitin und Tristearin festgestellt.

<sup>11</sup> Die Fette werden charakterisiert durch ihren Schmelz- bzw. Erstarrungspunkt. Bei solchen mit ungesättigten Fettsäuren wird vielfach auch die Anlagerung von Jod quantitativ verfolgt (Jodzahl). Menschenfett schmilzt bei 17,5°, Gänsefett bei 26 bis 34°, Butter bei 28 bis 33°, Pferdefett gegen 40°, Schweinefett von 36° ab, Hühnerfett bei 33 bis 40°, Rindertalg bei 41 bis 49°, Hammeltalg bei 44 bis 51°.

### Vorlesung 3.

**Verdauung der Fette. Die bei der Resorption ihrer Bausteine im Dünndarm wirksamen Einrichtungen. Transportweg von der Darmwand nach den Geweben. Funktion der Fette. Steuerung des Fettum- und -ansatzes. Stellung der Leber im Fettstoffwechsel.**

Wir wenden uns nunmehr, nachdem wir die Fette als Ester des dreiwertigen Alkohols Glycerin mit drei Molekülen Fettsäuren kennengelernt haben, der Frage nach ihrem Verhalten in unserem Organismus zu. Es wiederholt sich bei jedem organischen Nahrungsstoff zusammengesetzter Natur jede einzelne Frage, die wir uns bei den Fetten stellen. Wir wollen wissen, ob und welche Verwandlungen sich im Verdauungskanal ereignen, bevor der Vorgang der Übernahme durch die Darmwand — genannt *R e s o r p t i o n* — erfolgt. In der Mundhöhle findet bei den Fetten keine chemische Veränderung statt, d. h. der *S p e i c h e l* besitzt keine Fermente, die sie zu hydrolysieren vermögen. Im *M a g e n* dagegen erfolgt Verdauung, sie ist jedoch unter gewöhnlichen Verhältnissen beim Erwachsenen wenig umfangreich und das trotz Anwesenheit eines Fermentes im Magensaft, das Fette in Glycerin und Fettsäuren zu zerlegen vermag. Es beruht dies auf folgendem. Die gewöhnlichen Fette emulgieren wohl bei alkalischer, nicht aber bei saurer Reaktion. Nun ist diejenige des Sekretes bestimmter Magendrüsen sauer. Der Magensaft enthält nämlich Salzsäure. Emulsion bedeutet, wie wir schon S. 12 ausgeführt haben, eine außerordentlich starke Vergrößerung der Oberfläche und damit eine sehr wesentliche Erleichterung der Fermentwirkung<sup>1</sup>. Nun gibt es interessanterweise ein Fett, das bei saurer Reaktion eine Emulsion bilden kann. Es ist dies das *M i l c h f e t t*.

Werfen wir rasch einen Blick auf das Verhalten der Milch im Magen. In ihm wird die flüssige Nahrung in einen festen und einen flüssigen Anteil getrennt. Die Milch gerinnt. Es fällt ein Eiweißkörper der Milch, genannt *K a s e i n o g e n*, als Kalziumsalz aus. Man nennt das ausgefallene Produkt *K a s e i n*. Mit ihm zusammen wird das gesamte Fett<sup>2</sup> der Milch niedergeschlagen. Es setzt Verdauung des in feiner Emulsion vorhandenen Milchfettes ein. Interessanterweise enthält die Milch jenes Ferment, das Fette spalten kann — genannt *L i p a s e* — in unwirksamen Zustand. Magensaft (und auch Gallensäuren) führen es in die aktive Form über. Wir erkennen aus dem besonderen Verhalten der Milch und insbesondere des Milchfettes Maßnahmen zur Sicherstellung einer stark in Betracht kommenden Fettverdauung im Magen. Freilich kann die im Magen aktiv werdende Milchlipase nur dann zur Wirkung gelangen, wenn die Milch nicht zuvor auf höhere Temperatur erwärmt wird. Fermente sind ganz allgemein empfindlich gegen solche. Sie werden irreversibel inaktiviert, d. h. zerstört. Der Säugling, der Milch unmittelbar aus der Milchdrüse aufnimmt, kommt in den vollen Genuß der zusätzlichen Lipasezufuhr mit dieser.

Beim Studium des Verhaltens des Fettes im Magen wurde noch eine weitere interessante Beobachtung gemacht. Man bemerkte an Hunden, die eine Magen-fistel<sup>3</sup> besaßen, daß bei sehr fettreicher Nahrung gallenhaltiger Speisebrei aus

<sup>1</sup> Die Lipasewirkung ist der Oberfläche proportional und umgekehrt proportional dem Radius der Fetttröpfchen.

<sup>2</sup> In der Milch ist es in einer beständigen Emulsion vorhanden. Sie wird offensichtlich dadurch aufrechterhalten, daß jedes Fetttröpfchen von einer Eiweißhülle umgeben ist (genannt *H a p t o g e n m e m b r a n*).

<sup>3</sup> Ph. S. 18.



der Magenkanüle floß. Als Ursache ergab sich ein Klaffen des Pylorus, wodurch ein Einfließen von Darminhalt in den Magen ermöglicht wurde<sup>4</sup>. Wie wir gleich erfahren werden, gelangt mit diesem von Darmdrüsen und der Pankreasdrüse abgegebene Lipase in den Magen. Es wird dadurch in gewissem Sinne die Darmverdauung in den Magen vorverlegt<sup>5</sup>.

Beim Erwachsenen setzt die Fettverdauung erst im Dünndarm in vollem Ausmaße ein. Es ergießen sich in seinen Anfangsteil, den Zwölffingerdarm, schwach alkalisch reagierende Verdauungssäfte. Wie schon erwähnt, sondern die in die Dünndarmschleimhaut eingebauten kleinen Drüsen Darmsaft ab. Dazu kommt Pankreassaft. Beide Sekrete enthalten Lipase. Man kann den Verdauungsvorgang unmittelbar im „Reagenzglas“ verfolgen, indem man Fett und einen der beiden Verdauungssäfte oder beide zugleich zusetzt. Man wählt 37 Grad, d. h. Körpertemperatur, als Versuchsbedingung; ferner sorgt man für schwach alkalische Reaktion. Da mit jeder Hydrolyse (vgl. S. 14) von Fett Fettsäuren gebildet werden, läßt sich der zeitliche Verlauf der Lipasewirkung sehr bequem durch Titration der gebildeten Säuren verfolgen. Man kann aber auch den Befund verwerten, daß die Fette die Oberflächenspannung stark herabsetzen, während ihre Spaltprodukte diese Eigenschaft höchstens in geringfügiger Weise aufweisen<sup>6</sup>. Bei einem derartigen Versuch wurde beobachtet, daß die Spaltung des Fettes zum Stillstand kam, ehe es ganz hydrolysiert war. Es hatte sich ein Gleichgewicht zwischen ungespaltenem Fett und den Spaltprodukten herausgebildet. Wurde in dem Zustand des Gleichgewichtes die Fettmenge erhöht, dann erfolgte wieder Hydrolyse, bis wiederum ein solches erreicht war. Wurde dagegen die Menge der Spaltprodukte (Zusatz von Glycerin und der in Frage kommenden Fettsäuren) vermehrt, dann kam es zur Synthese von Fett! Es sei gleich hervorgehoben, daß im Darmkanal eine solche Umkehr der Lipasewirkung nicht möglich ist, weil im Gange der Resorption der sich bildenden Spaltprodukte immer wieder das Verhältnis von Fett zu diesen zugunsten des ersteren verschoben wird.

Die so wichtige Frage nach dem Umfang der Fettverdauung ist nach langwierigen Versuchen im Sinne einer restlosen Aufspaltung des Fettes vor eintretender Aufnahme durch die Darmwand beantwortet worden. Man glaubte zunächst, daß die sich im alkalischen Milieu — stark begünstigt durch die Anwesenheit von Galle und von Seifen — ausbildende feine Emulsion unmittelbar die Darmwand durchdringen könne. Nun werden auch Fette gut ausgenutzt<sup>7</sup>,

<sup>4</sup> Ph. S. 39.

<sup>5</sup> Dieser Befund ist von großer Bedeutung für die Gewinnung des Inhalts des Duodenums beim Menschen geworden. Nach Abstumpfung der Säure des Magens führt man in diesen Öl ein. Nach einiger Zeit hebert man seinen Inhalt aus und kann nunmehr die gewonnene Verdauungsflüssigkeit auf ihre Wirkung auf einzelne Nahrungsstoffe untersuchen.

<sup>6</sup> Man zählt z. B. die Zahl der innerhalb einer bestimmten Zeit aus einer Pipette (Stalagmometer) ausfließenden Tropfen. Ihre Zahl nimmt mit dem Fortgang der Hydrolyse des Fettes ab.

<sup>7</sup> Die Ausnutzung der verschiedenen Fette im Darmkanal ist je nach ihrer Art verschieden. So wird Olivenöl so gut wie quantitativ ausgenutzt. Von den zwischen 26 und 36° schmelzenden Fetten (Gänse- und Schweinefett) werden bis zu 97,5% aufgenommen, während wir von dem zwischen 44 und 51° schmelzenden Hammeltalg etwa 90% resorbieren. Auch gehärtetes Fett wird gut aufgenommen. Künstlich hergestellte Fette, deren Fettsäureketten eine ungerade Anzahl von C-Atomen aufweisen, werden um 50% langsamer aufgenommen als solche, bei denen jene eine gerade C-Atomanzahl besitzen. — Das Ausmaß der Fettverdauung und -resorption ist begrenzt. So wurde festgestellt, daß ein Hund von 15 kg Körpergewicht maximal 250 g Olivenöl bewältigen konnte.

die infolge ihres hohen Schmelzpunktes bei 37 Grad nicht flüssig werden und daher auch nicht emulgiert werden können (z. B. Hammeltalg, vgl. S. 16). Für sie ist, wie für alle Fette, die Überführung in Glycerin und in Fettsäuren Voraussetzung für die Resorption. Die Aufnahme des ersteren durch die Darmwand macht keine Schwierigkeiten, ist es doch sehr leicht löslich in Wasser. Viel Kopfzerbrechen verursachte hingegen die Entwicklung einer Vorstellung für die Resorption der in Wasser unlöslichen Fettsäuren. Nun wurde beobachtet, daß solche mit *Désoxycholsäure* (einem Anteil der Gallensäuren *Glyko-* und *Tauroidésoxycholsäure* — wir kommen auf diese bald zurück) eine wasserlösliche Verbindung bilden, und zwar binden 8 Moleküle Gallensäure 1 Molekül Fettsäure<sup>8</sup>. Dieser Befund schien den Schlüssel für eine befriedigende Erklärung der Fettsäureresorption im Darmkanal zu geben, und das um so mehr, als feststeht, daß diese ohne Anwesenheit von Gallensäuren nicht stattfindet<sup>9</sup>. Da nun an sich nicht ausreichend große Mengen von diesen zur Verfügung stehen, stellte man sich vor, daß der gebildete Gallensäure-Fettsäurekomplex nach erfolgter Durchschleusung der Fettsäuren wieder zerfalle und der Gallensäureanteil erneut für den Fettsäuretransport zur Verfügung stehe. Es bestehen jedoch mancherlei Bedenken gegen die entwickelte Vorstellung des Vorganges der Fettsäureresorption. Vor allem macht bedenklich, daß, wie erwähnt, 8 Moleküle Gallensäure erforderlich sind, um 1 Molekül Fettsäure wasserlöslich zu machen. Nun ist neuerdings beobachtet worden, daß offenbar *Cholesterin* (ein einwertiger aromatischer Alkohol, auf den wir in Bälde zurückkommen) in den Mechanismus der Fettsäureresorption eingeschaltet ist. Ausgangspunkt für diese Feststellung war die Beobachtung, daß im Sekret der Pankreasdrüse eine *Cholesterinesterase*<sup>10</sup> enthalten ist, die unter den im Darmkanal herrschenden Bedingungen *Cholesterin* mit Fettsäuren verestert. Interessanterweise vollzieht sich dieser Vorgang nur in Gegenwart von gallensauren Salzen. Es wird angenommen, daß *Cholesterin* in der Oberfläche jener Darmwandzellen, die das Darmlumen begrenzen, enthalten und mit ihrer Alkoholgruppe diesem zugewandt ist. In ihr Inneres gelangt im Anschluß an die Veresterung Fettsäurecholesterinester. Hier wirkt nun auf diesen eine weitere *Cholesterinesterase* ein. Sie bewirkt Hydrolyse in Fettsäure und *Cholesterin*. Das letztere steht dann erneut zur Durchschleusung von Fettsäure zur Verfügung.

Was ist nunmehr das Schicksal des in die Darmwand-

<sup>8</sup> An sich war diese Kombination schon seit längerer Zeit bekannt, nur erkannte man ihre Bedeutung zunächst nicht. Man glaubte eine neue Gallensäure entdeckt zu haben. Sie erhielt den Namen *Choleinsäure*. Aus diesem Grunde nennt man die geschilderte Einrichtung *Choleinsäureprinzip*.

<sup>9</sup> Nun ist uns verständlich, weshalb beim *Ikterus* = Gelbsucht die Resorption des Fettes so stark gestört ist und sogenannte Fettstühle auftreten. Dieser Störung liegt nämlich ein mehr oder weniger stark gehemmter Gallenzufluß zum Darm zugrunde. Das bedeutet, daß die Gallensäuren, die eine so wichtige Funktion bei der Überführung der Fettsäuren in die Darmwand spielen, mehr oder weniger fehlen.

<sup>10</sup> Es sind verschiedene *Cholesterinesterasen* nachgewiesen. Eine aus Pankreas gewonnene wirkt synthetisierend und wird in ihrer Wirkung durch gallensaure Salze gefördert, eine andere, im Blutplasma enthaltene bewirkt auch die Bildung von *Cholesterin-fettsäureester*, jedoch wirken jene hemmend. In der Leber, der Darmschleimhaut und anderen Geweben ist eine *Cholesterinesterase* zugegen, die *Cholesterinester* unter den gleichen Bedingungen, unter denen die genannten Fermente Esterbildung herbeiführen, spaltet.

zellen eingedrungenen Glycerins und der aus dem Cholesterinfettsäureester entstandenen Fettsäure? Sicher festgestellt ist — u. a. Befund von Fetttröpfchen in Darmwandzellen —, daß eine Synthese erfolgt. Es sei in dieser Hinsicht an die S. 18 mitgeteilte Beobachtung erinnert, wonach bei Überwiegen der Spaltprodukte durch Lipase Fettbildung bewirkt wird. In jüngster Zeit ist die Bildung weiterer fettähnlicher Substanzen beobachtet worden, nämlich von Phosphatiden. Wir kommen auf diese Klasse von Verbindungen in Bälde zurück. Hier sei nur erwähnt, daß in ihnen ein Hydroxyl des Glycerins mit Phosphorsäure verestert ist. Mit ihr ist eine stickstoffhaltige Base (Kolamin bzw. Cholin) verknüpft. Phosphatide und Fette stehen in reger Wechselbeziehung zueinander. Einen genauen Einblick in die Bedeutung der Phosphatidbildung im Gange der Fettsynthese in der Darmwand haben wir zurzeit noch nicht. Es ist naheliegend, an die Bereitstellung von Phosphorsäure und insbesondere von Cholin zu denken, von dem wir noch erfahren werden, daß es in Form seines Essigsäureesters eine wichtige Rolle im Organismus spielt<sup>11</sup>.

Was geschieht nun mit den in den Darmwandzellen aufgebauten Verbindungen, namentlich dem Fett und den Phosphatiden? Es war naheliegend, an die Blutbahn als Transportweg für die von der Darmwand abgegebenen Fette (bzw. Phosphatide) zu denken. Es stellte sich jedoch heraus, daß er quantitativ weit hinter dem Lymphweg zurücktritt. Bei einer an Fett reichen Nahrung werden die im Mesenterium verlaufenden Lymphgefäße infolge ihrer Füllung mit emulgiertem Fett sichtbar. Sie ergießen ihren Inhalt in den Ductus thoracicus. Dieser mündet in die Vena anonyma<sup>12</sup>. Im Blute<sup>13</sup> wird nun das der Blutbahn übergebene Fett den Körperzellen zugeführt. Wir wollen nicht verschweigen, daß wir über den Übergang von im Blute enthaltenem Fett in die Gewebe nicht eindeutig unterrichtet sind. Soviel ist sicher, daß er im Blutkapillargebiet vor sich geht. Vielleicht macht sich beim Transport von Fett aus dem Blut in die Gewebe und beim Übergang von solchem von Zelle zu Zelle der gleiche Mechanismus geltend, den wir bei der Fettresorption im Darmkanal besprochen haben. Überall finden sich im Organismus Cholesterin, Cholesterinfettsäureester und Cholesterinesterase. Es müßte in diesem Fall im Blut befindliches Fett an Ort und Stelle — vielleicht stufenweise — hydrolysiert, entstehende Fettsäure unmittelbar mit Cholesterin verestert und der gebildete Ester von Zellen übernommen werden. Manche Beobachtungen sprechen dafür, daß in diesen bei der Fettsynthese an die Stelle eines Fettsäuremoleküls Phosphorsäure (vielleicht kombiniert mit Kolamin bzw. Cholin — beides Bausteine von Phosphatiden) tritt<sup>14</sup>, d. h. es stehen höchstwahrscheinlich Fett, Cholesterin, Cholesterinester und Phosphatide in inniger Wechselbeziehung zueinander. Es wird auch mit der Möglichkeit gerechnet, daß feinste Fetttröpfchen durch Gefäßendothelien durchtreten. Vielleicht ist es auch Aufgabe der Leukozyten, das Blutfett weiterzutransportieren. Bei reichlicher Aufnahme von Fett erscheint das sonst vollkommen klare Blutplasma trübe. Beim Zentrifugieren sammelt es sich an

<sup>11</sup> Ph. S. 38, 42, 84, 102, 135, 311, 325.

<sup>12</sup> Legt man an dieser Stelle eine Fistel an, dann kann man in besonders eindeutiger Weise dem Fette auf seinem Transport vom Darm bis zum Übergang in das Blut folgen. Die aus ihr abfließende Lymphe ist bei fehlender Fettzufuhr klar und durchsichtig und bei Vorhandensein einer solchen milchig getrübt (fein emulgiertes Fett!).

<sup>13</sup> Im Blutplasma hat man im nüchternen Zustand 30—70 mg% Triglyzeride festgestellt.

<sup>14</sup> Vielleicht steht mit einem solchen Vorgang der Befund einer Diphosphoglycerinsäure in Erythrozyten in Zusammenhang.

der Oberfläche. Man spricht bei reichlichem Fettgehalt des Blutes von einer Lipämie.

Was wird nun schließlich aus dem den Körperzellen zur Verfügung gestellten Fett? Wir haben mehrere Möglichkeiten, dieser Frage nachzugehen. Einmal können wir den Stoffwechsel vor, während und nach Aufnahme von Fett verfolgen. Wir bemerken nicht, daß er in einer irgendwie in Betracht kommenden Weise ansteigt. Daraus schließen wir, daß kein unmittelbarer Verbrauch von Fett stattgefunden hat. Somit muß es noch in irgendeiner Form im Körper vorhanden sein. Wir können ferner ein Tier so lange hungern lassen, bis es fettarm ist. Zur Kontrolle untersuchen wir ein solches Tier vor der Fettzufuhr auf seinen Fettgehalt. Ein Vergleich mit dem mit Fett gefütterten Tier zeigt uns, daß es zur Ablagerung von solchem gekommen ist. Besonders eindeutig läßt sich dieser Vorgang zur Anschauung bringen, wenn wir wiederholt größere Mengen eines leicht zu charakterisierenden Fettes verabreichen. Wir verfüttern z. B. Hammeltalg. Er zeigt, wie S. 16 angeführt, einen relativ hohen Schmelzpunkt. Wir wählen als Versuchstier z. B. einen Hund. Der durchschnittliche Schmelzpunkt seines „normalen“ Fettes liegt wesentlich niedriger als der des genannten Fettes. Nach Hammeltalgfütterung treffen wir solchen in den Fettlagern des Hundes an. Wir können auch ein Pflanzenfett zur Ablagerung bringen. So verfütterte man z. B. Rüböl. Dieses enthält die ungesättigte Erukasäure:  $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_{11} \cdot \text{COOH}$ . Sie fehlt den tierischen Fetten völlig. Ihre Anwesenheit im Fett nach Verfütterung von Rüböl bedeutet somit, daß solches jenseits der Darmwand anwesend ist. Man hat seinerzeit aus der Tatsache, daß „körperfremde“ Fette im Fettgewebe zur Ablagerung kommen können, schließen wollen, daß unabgebautes Fett zur Resorption komme. Diese Schlußfolgerung entbehrt jedoch jeder Grundlage. Es ist klar, daß in den Darmzellen bei Anwesenheit von Glycerin und Erukasäure ein Fett entstehen muß, das diese Fettsäure enthält, wenn nicht Einrichtungen vorhanden sind, die einen Umbau resorbierter Fettsäuren vor Eintritt der Fettbildung ermöglichen. Von einem solchen Vorgang ist jedoch nichts bekannt. Die Erfahrung hat gezeigt, daß das Vorratsfett, auch ohne daß absichtlich größere Mengen von bestimmten Fettarten verfüttert werden, eine Abhängigkeit von der Art des Nahrungsfettes zeigt. So hat das Fett der Gänse je nach dem Futter, das zur Mästung benutzt wird, verschiedene Eigenschaften (Aussehen, Schmelzpunkt, Geschmack!).

Wir haben bereits angedeutet, daß es in unserem Organismus Stellen gibt, an denen Fett aufbewahrt wird. Wir sprechen von Fettzellen und von Fettgewebe. Wir besitzen solche Fettlager im Unterhautzellgewebe und im Mesenterium. In diesen liegt Fett auf Abruf.

Das Fettgewebe erfüllt in unserem Organismus verschiedene Aufgaben. So ist dasjenige des Unterhautzellgewebes ein Wärmeschutz. Fett leitet Wärme schlecht. An manchen Körperstellen wird Fettgewebe zur Polsterung von Knochenvorsprüngen und dergleichen verwendet. Was seine Funktion als Nahrungsstoff anbetrifft, so ist hervorzuheben, daß 1 g Fett rund 9 kg-Kal. liefert, wenn es zu seinen Stoffwechselendprodukten  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  abgebaut ist. Kohlenhydrate und Eiweißstoffe ergeben nur rund 4 kg-Kal. Wir erkennen daraus, daß im Fettgewebe wertvollstes Energiematerial abgelagert ist. Man kann es auch als Wasserspeicher betrachten, und zwar deshalb, weil Fett bei seinem vollständigen Abbau die größte Menge an Wasser liefert, verglichen mit der aus der gleichen Gewichtsmenge Kohlenhydrate und Eiweißstoffe hervorgehenden. Es

ergeben nämlich 100 g Fett 107 g Wasser, 100 g Stärke 55,5 g und 100 g Eiweiß 41,3 g Wasser.

Die Verhältnisse liegen nun nicht so, daß das von der Darmwand her kommende Fett insgesamt zurückgelegt wird, vielmehr entscheiden von Fall zu Fall die im Organismus vorhandenen Bedürfnisse. Je nachdem wird ein größerer oder kleinerer Teil des Fettes unmittelbar verwendet<sup>15</sup>. Wir gedachten schon des Umstandes, daß die Zusammensetzung des Fettes in den Fettdepots vom Nahrungsfett aus beeinflussbar ist. Dieser Umstand hat interessante Einblicke in den Fetttransport von den Fettlagern nach bestimmten Organen und insbesondere nach der Leber ermöglicht. Im Hungerzustand kommt es nach weitgehendem Aufbrauch der in Geweben abgelagerten Kohlenhydrate zu vermehrtem Fettumsatz. Wir erkennen aus diesem Befunde, daß der Zucker im Stoffwechsel wesentlich beweglicher ist als die Fette. Ohne daß von außen Fett zugeführt wird, bemerken wir in einem bestimmten Stadium des Hungers, daß im Blute viel Fett vorhanden ist. Es ist auf dem Wege zur Leber und höchstwahrscheinlich auch zu anderen Stätten des Verbrauchs. Der Organismus muß zur Aufrechterhaltung seiner Körpertemperatur und zur Bestreitung von Arbeitsleistungen eine bestimmte Energiemenge zur Verfügung haben. Bei Nahrungsmangel schont er in erster Linie das Eiweiß. Es springen, wie schon erwähnt, zunächst hauptsächlich Kohlenhydrate als Energiespender ein. Erst dann, wenn ihr Vorrat zur Neige geht, wird der Fettvorrat stärker angegriffen. Ist nun im Organismus „markiertes“ Fett (z. B. Rüßöl) eingelagert, dann zeigt dessen Auftreten im Blut und in der Leber, daß es wandert. Dieses Zuwandern von Fett zur Leber ist in mehr als einer Hinsicht von größtem Interesse. Es sei daran erinnert, daß das von der Dünndarmwand zum Abtransport kommende Fett nur zum kleinsten Teil den Blutweg einschlägt, d. h. es wird die Leber umgangen. Wir werden bald erfahren, daß Kohlenhydrate und Eiweißstoffe bzw. die Bausteine dieser Nahrungsstoffe im wesentlichen dieses Organ passieren müssen, ehe sie, soweit Leberzellen sie nicht verwandelt haben, in den allgemeinen Blutkreislauf gelangen. Das muß eine bestimmte Bedeutung haben. Die Leber ist ein Zentraldepot für Kohlenhydrat. Sie lagert in ihre Zellen das Kohlenhydrat Glykogen ein. Während der Verdauung und der damit Hand in Hand gehenden Resorption der Verdauungsprodukte sollen offenbar die Leberzellen für die Bildung dieses Reservekohlenhydrats frei gehalten werden. Wir können das Einschlagen eines besonderen Weges zur Überführung von Fett und auch von Phosphatiden in das Blut des allgemeinen Kreislaufes als eine Schutzvorrichtung betrachten. Sobald die großen Aufgaben, die die Unterbringung und Verwertung von resorbierten Nahrungsstoffen mit sich bringen, erfüllt sind, kann der Leber durch die Leberarterie Fett zur Verarbeitung zugeführt werden. Kommt es unter pathologischen Verhältnissen zu einer reichen Einlagerung von Fett in Leberzellen, dann leidet darunter die Glykogenbildung.

Es ist außerordentlich bedeutsam, daß in den Geweben das vom Depotfett herstammende Fett nicht unmittelbar zu Kohlensäure und Wasser abgebaut wird, vielmehr vollziehen sich in der Leber wichtige Verwandlungen. Man hat Wechselbeziehungen zwischen Fett und den schon erwähnten Phosphatiden festgestellt. Beide werden ineinander übergeführt. Welche Bedeutung diese Umsetzungen haben, ist noch unbekannt. Vielleicht stehen sie in irgend-

<sup>15</sup> Auf Grund von Beobachtungen, die bei der Verfütterung von „markierten“ Fettsäuren — Einbau von Deuterium — gemacht worden sind, ist geschlossen worden, daß zunächst alles Nahrungsfett in die Fettdepots übergeführt wird. Eine solche Annahme wäre jedoch erst dann eindeutig bewiesen, wenn quantitative Befunde vorliegen würden.

einer Beziehung zur Einleitung des fermentativen Fettabbaus. Man hat ferner beobachtet, daß in der Leber aus manchen gesättigten Fettsäuren ungesättigte gebildet werden können. Es ist geglückt, das in Frage kommende Fermentsystem zu isolieren<sup>16</sup>. Wir begegnen in der Überführung einer gesättigten in eine ungesättigte Fettsäure einem Vorgang von grundlegender Bedeutung. Wasserstoff wird aus einer und vielleicht auch mehreren  $\dots\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\dots$ -Gruppen herausgenommen:  $\dots\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\dots \rightarrow \dots\text{CH}=\text{CH}\dots + \text{H}_2$ . (vgl. S. 7). Man spricht von einer Dehydrierung. Das Fermentsystem, das diese Reaktion vermittelt, ist Dehydrase genannt worden. Wir wollen an dieser Stelle nicht erörtern, wo der abgespaltene Wasserstoff bleibt, vielmehr nur bemerken, daß der Vorgang der Dehydrierung als eine Oxydation aufzufassen ist. Die dehydrierte Verbindung wird sauerstoffreicher — gemessen am prozentigen O-Gehalt der gesamten Verbindung! Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß der geschilderte Vorgang reversibel ist, d. h. daß an ungesättigte Gruppen 2 H-Atome angelagert werden (vgl. hierzu S. 13 die Überführung von Ölsäure in Stearinsäure). Dieser Vorgang bedeutet eine Hydrierung bzw. eine Reduktion. Wir werden noch oft derartigen Oxydo-Reduktionsvorgängen begegnen. Gewiß kann jede Körperzelle Fett verwandeln und Phosphatide bilden. Dafür spricht, daß auch dann, wenn eine bestimmte Fettart durch lange Zeit hindurch zugeführt wird, das eigentliche Zellfett, d. h. dasjenige, das in irgendeiner Beziehung zum Aufbau des Protoplasmas steht, unbeeinflusst bleibt. Es gibt ganz offensichtlich zelleigene Fettarten und vor allem Fettgemische. Wir kennen noch andere Zustände, bei denen es zum Fetttransport von der Peripherie her zum Zentralorgan Leber kommt. So ist das z. B. bei mancherlei Vergiftungen (Arsen, Phosphor usw.) der Fall. Die Nichtbeachtung des Einwanderns von Fett aus Fettlagern hat zu mancherlei Irrtümern geführt. So glaubte man auf Grund der Beobachtung, daß z. B. bei Phosphorvergiftung der Fettgehalt der Leber ansteigt, schließen zu dürfen, daß an Ort und Stelle Fett aus anderer Quelle (z. B. aus Eiweiß) entstanden sei. Als man jedoch den Versuch unter Bestimmung des Gesamtfettes des Organismus wiederholte, bemerkte man, daß dessen Menge nur ganz unwesentlich verändert war. Es hatte sich nur Fett ohne Neubildung von solchem im Körper verschoben.

Der Umstand, daß sich Fettlager und Körperzellen gegenüberstehen, die Bedarf an Fett haben, führt zu mancherlei Fragestellungen. So interessiert es uns, zu erfahren, welcher Mechanismus die Verteilung des Fettes im Organismus regelt. Wir wollen ferner wissen, wie sich der Bedarf an solchem bemerkbar macht. Wer ruft das Fett ab? Eine reiche Erfahrung, die bei Menschen gemacht worden ist, die an bestimmten Störungen im Fettansatz leiden, hat Anhaltspunkte für die Art und Weise ergeben, wie der Fettstoffwechsel gesteuert wird. Zunächst ist an das sympathische und parasympathische Nervensystem gedacht worden<sup>17</sup>. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sie antagonistisch wirken. Es sind ohne Zweifel Reflexvorgänge<sup>18</sup>, die eingreifen. Hierbei dürfte die jeweilige Stoffwechsellage in Geweben den Reiz abgeben. Die zugehörigen Reflexzentren befinden sich im Zwischenhirn.

<sup>16</sup> Wir kommen später auf derartige Systeme zurück.

<sup>17</sup> Von großem Interesse ist in dieser Hinsicht, daß beim Hunde nach Durchschneidung des Rückenmarks in der Höhe des 1.—7. Brustwirbels keine Einwanderung von Fett in die Leber aus den Fettdepots mehr stattfindet.

<sup>18</sup> Ph. S. 304 ff.

In der Folge stieß man beim Bestreben, Störungen, die nach dem Ausfall der Funktion eines Organs — sei es nach dessen Entfernung aus dem Körper, sei es durch ein Versagen desselben aus anderer Ursache — aufzutreten, zu beseitigen, auf die grundlegend wichtige Beobachtung, daß manche Zellarten Verbindungen besonderer Art bilden, die sie aussenden, und die dann in Zellen anderer Organe bestimmte Vorgänge entscheidend beeinflussen. Derartige Stoffe sind *Sendboten* bzw. *Hormone* bzw. *Inkretstoffe* genannt worden. Sie wirken in sehr geringen Mengen. Es hat sich herausgestellt, daß solche auch den Fettstoffwechsel regulieren. Es gelang, den eindeutigen Beweis zu führen, daß der *Hypophysenvorderlappen*<sup>19</sup> einen Sendboten bildet, der diesen beherrscht! Er gehört zur Klasse der *Eiweißstoffe*<sup>20</sup>. Eine Überproduktion an diesem Hormon bedingt *Fettsucht*. Es kommt dabei unter Umständen zu ganz gewaltigen Fettablagerungen. Ein solcher Zu-



Abb. 1.



Abb. 2.

stand kann sich manchmal sehr rasch entwickeln. Vergleiche den in Abb. 1 abgebildeten Fall eines schlanken, sportlich tätigen Mannes, der infolge einer Störung der Funktionen des Hypophysenvorderlappens in wenigen Monaten zu einem nicht mehr gehfähigen *Koloß* wurde (Abb. 2). Umgekehrt kann eine Minderfunktion in Hinsicht auf die Bildung des *Fettstoffwechselformons* zur *Magersucht* führen. Von ihr befallene Personen bestehen schließlich fast nur noch aus „Haut und Knochen“! (Vgl. Abb. 3 und 4). Es gibt nun nicht nur eine Ursache der *Fett- und Magersucht*<sup>21</sup>. Deshalb spricht man im vorliegenden Fall von einer *hypophysären Form*. Es steht noch keineswegs fest, in welcher Weise der Vorderlappen der Hypophyse mittels des erwähnten Inkretstoffes den

<sup>19</sup> Ph. S. 130. — Vgl. auch Vorlesung 21.

<sup>20</sup> Es ist geglückt, ihn in Kristallform zu gewinnen.

<sup>21</sup> Es kommen z. B. vermehrte oder verminderte Fettbildung, eingeschränkter bzw. gesteigerter Fettverbrauch, Störungen im Fettgewebe selbst, Innervationsstörungen usw. in Frage.

Fettumsatz im Organismus steuert. Wir wissen, daß in dem dem genannten Hormonorgan benachbarten Zwischenhirn Stoffwechselzentren untergebracht sind<sup>22</sup>. Es ist nachgewiesen, daß von der Hypophyse mittels des Hypophysenstiels Sendboten an die Zerebrospinalflüssigkeit des dritten Hirnventrikels abgegeben werden. Von dieser aus könnten sie in die erwähnten nervösen Zentren übergehen.

Die Hormonforschung hat im Laufe der Zeit zu der Erkenntnis geführt, daß die einzelnen Hormonorgane teils nervös, teils hormonal gesteuert sind. So beeinflusst die Hypophyse unter anderem die Schilddrüse. Dieses Hormonorgan liefert Inkretstoffe, die tiefgehenden Einfluß

auf den Umfang des Zellstoffwechsels haben. Der ihre Bildung regelnde Sendbote der Hypophyse wird thyreotropes Hormon genannt. Es ist durchaus möglich, daß beim Versagen des den Fettstoffwechsel steuernden Hormons der Hypophyse in bestimmten Fällen auch noch eine gestörte Funktion der Schilddrüse hinzukommt. In neuester Zeit hat man erkannt, daß auch die Nebennierenrinde einen sehr tiefgehenden Einfluß auf den Fettstoffwechsel hat, und zwar setzt ihre Wirkung mittels eines Kortikosteron<sup>23</sup> genannten Hormons schon bei der Resorption des Fettes bzw. seiner Bausteine ein. Entfernt man z. B. bei Ratten die Nebennieren, dann ist die Fettresorption gestört. Wird in diesem Zustand Nebennierenrindenhormon zugeführt, dann kommt es wieder zur Aufnahme der Bausteine der Fette mit anschließender Fettsynthese in der Darmwand. Nun hat, wie wir noch erfahren werden, die Nebennierenrinde Einfluß auf die Resorption

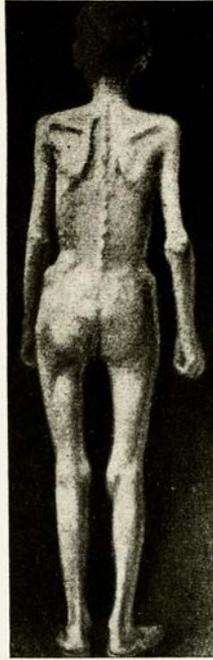


Abb. 3.



Abb. 4.

von Glukose, und zwar wird diese dadurch beschleunigt, daß jene mit Phosphorsäure verestert wird. In Analogie zu diesem Vorgang steht offensichtlich der S. 20 erwähnte Befund der Phosphatidbildung in Darmwandzellen<sup>24</sup>.

Nachdem man die große Bedeutung der Nebennierenrinde für den Fettstoffwechsel erkannt hatte — sie spielt mit ihrem Hormon Kortikosteron auch bei der

<sup>22</sup> Ph. S. 357.

<sup>23</sup> Wir kommen später auf die Struktur der Nebennierenrindenhormone zurück.

<sup>24</sup> In Hinsicht auf die Phosphorylierung ist der Befund von Interesse, wonach nach Nebennierenexstirpation der Gehalt des Dünndarms und der Niere an der sonst besonders reichlich vorhandenen Phosphatase abnimmt.

Fettablagerung und dem Fettransport eine bedeutungsvolle Rolle —, hat man sich der Frage zugewandt, ob nicht vielleicht die Wirkung der Hypophyse sich über diese geltend macht. In der Tat ist der Nachweis einer Abhängigkeit der Funktion der Nebennierenrinde von der Hypophyse geglückt. Man spricht von einem kortikotropen Hormon. Die Versuchsanordnung zur Prüfung solcher Zusammenhänge ist unter anderem die folgende. Es wird ein solches Organ extirpiert und verfolgt, welche Folgen eintreten. So stellte man nach Wegnahme der Nebennieren starke Abmagerung fest. Dasselbe Phänomen beobachtet man nach Hypophysenexstirpation. Da nun nach diesem Eingriff die Nebennieren stark an Gewicht verlieren, wobei der Hauptanteil des Gewichtsverlustes auf die Gewebe der Rinde entfällt, ist es naheliegend, die Folgen des Verlustes der Hypophyse im Ausfall des kortikotropen Hormons und einem damit verknüpften Rückgang der Bildung von Kortikosteron zu suchen. Um eine solche Annahme zu prüfen, führte man hypophysektomierten Tieren dieses Hormon zu. In der Tat beobachtete man einen günstigen Einfluß z. B. auf den Fettansatz. Es ist ferner nach Pankreasextirpation die Entstehung von Fettleber beobachtet worden. Sie unterbleibt, wenn man auch noch die Nebennieren oder die Hypophyse entfernt.

In neuester Zeit ist beobachtet worden, daß ein Baustein der S. 20 erwähnten Phosphatide, den wir bald kennenlernen werden, genannt Cholin, Einfluß auf den Fettum- und -ansatz in der Leber hat. Zufuhr dieser Verbindung steigert sowohl die Bildung als auch den Abbau von Fetten in diesem Organ. Ausgangspunkt für diese Feststellung war der Befund, daß die bei pankreaslosen Hunden zu beobachtende Fettleber ausbleibt, wenn die genannte Verbindung zugeführt wird. Hier ergibt sich die Frage, ob ein physiologischer Vorgang aufgedeckt ist oder aber, ob Mengen von Cholin zur Wirkung gelangt sind, die unter normalen Verhältnissen nicht zur Verfügung stehen. Wir berühren damit eine sehr wunde Stelle der Forschung auf dem Gebiete der gesamten Physiologie! Wann ist die Wirkung eines dem Organismus zugeführten Stoffes oder eine durch ein Organ geleitete oder endlich einem Gewebsschnitt bzw. einem Gewebspreßsaft oder -extrakt zugefügte Verbindung als eine physiologische und wann als pharmakologische bzw. toxikologische zu betrachten? Von der eindeutigen Beantwortung dieser Frage hängt außerordentlich viel ab! Es unterliegt nicht dem geringsten Zweifel, daß in großer Zahl in der erwähnten Weise erhobene Befunde zur Erklärung physiologischen Geschehens verwertet worden sind, die unter Bedingungen zustande kamen, die im Organismus niemals anzutreffen sind.

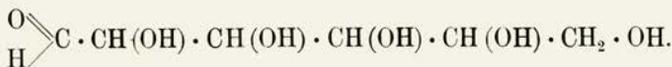
Wir müssen nun noch einer Form der Fettsucht gedenken, die sehr häufig ist, und die kurzer Hand als Mastfettsucht bezeichnet werden kann. Vielfach liegt ein circulus vitiosus vor. Infolge übermäßiger Zufuhr von Nahrungsstoffen, aus denen Fett hervorgehen kann — Fette und Kohlenhydrate —, erfolgt Fettansatz in übersteigertem Ausmaße. In der Folge schränken die betreffenden Menschen die Muskeltätigkeit ein. Sie fangen an, unter ihrer Körperlast zu leiden! Jeder Zuwachs an Fettgewebe bedeutet Erweiterung des Blutgefäßsystems. Es kommt zur Neubildung von kleinen Gefäßen und vor allem von Kapillaren zur Versorgung von neu entstandenen Fettzellen. Das hat zur Folge, daß größere Ansprüche an die Herztätigkeit gestellt werden. Oft ist von vornherein große Trägheit, verbunden mit viel Nahrungszufuhr, die Ursache dieser Art von Fettsucht. Sie ist immer ein Zeichen von ungesunder Lebensweise, falls nicht Störungen von seiten der Funktion bestimmter Hormonorgane gesteigerten Fett-

ansatz bedingen. Ohne Zweifel gibt es auch eine Anlage zur Fettsucht, die vererbt werden kann. Inwieweit dabei jeweils bestimmte Hormonorgane beteiligt sind, steht noch nicht fest.

## Vorlesung 4.

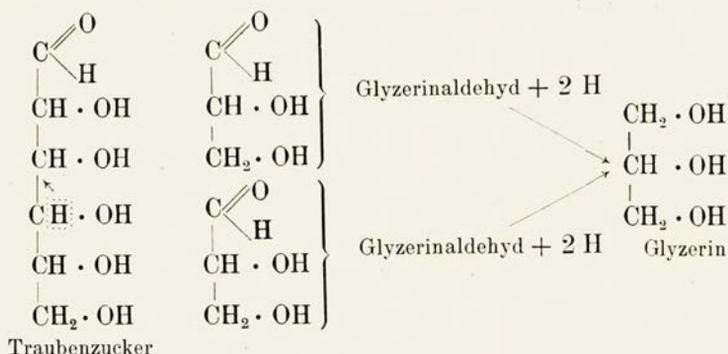
### Fettbildung aus Kohlenhydraten. Schicksal der Bausteine der Fette.

Wir haben bereits der wichtigen Feststellung gedacht, daß in unserem Organismus Fett aus anderer Quelle als aus Nahrungsfetten gebildet werden kann. Eine solche sind die Kohlenhydrate. Inwieweit Eiweißstoffe bzw. ihre Bausteine dafür in Betracht kommen, wissen wir nicht, nur soviel ist gewiß, daß ihre an sich mögliche Überführung in Fette mengenmäßig keine große Rolle spielen kann. Wir können uns nicht damit zufrieden geben, daß die Umwandlung von Zucker in Fett eindeutig feststeht, vielmehr gilt es herauszubekommen, welcher Art die Vorgänge sind, die diese beiden Stoffgruppen miteinander verknüpfen. Wir stehen zunächst vor einer großen Schwierigkeit, die sich noch oft wiederholen wird, nämlich der Erörterung von Problemen, ohne daß die in Frage kommenden Grundlagen bereits besprochen sind. Wir haben bislang wohl die Struktur der Fette und ihrer Bausteine kennengelernt, jedoch nicht diejenige des in Frage kommenden Kohlenhydrats! Und doch müssen wir diese kennen, um zu erkennen, ob eine direkte Umwandlung von Kohlenhydrat in Fett möglich ist oder aber, ob tiefgehende Umwandlungen vorausgehen müssen, bis die erwähnte Verwandlung erfolgt ist. Bei der Wiedergabe der Ergebnisse physiologisch-chemischer Forschung kann nicht vom Elementaren ausgegangen und Schritt um Schritt aufgebaut werden. An welcher Stelle man mit der Darstellung unseres Wissens auch beginnen möge, immer wird man Dinge voraussetzen müssen, auf die man erst später eingehender zu sprechen kommt. Wir werden bald erfahren, daß in unserem Organismus im Mittelpunkt des gesamten Kohlenhydratstoffwechsels der Traubenzucker, auch Glukose genannt, steht. Die Ableitung seiner Struktur macht uns insofern keine Schwierigkeiten, weil wir im Glycerin bereits einen mehrwertigen Alkohol kennengelernt haben. Die Glukose steht nämlich auch zu einem solchen in Beziehung. Handelte es sich beim Glycerin um einen dreiwertigen Alkohol, so haben wir es bei jener mit einem Abkömmling eines sechswertigen Alkohols zu tun. Ein solcher enthält zwei primäre und vier sekundäre Alkoholgruppen. Dehydrieren wir eine  $\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ -Gruppe, dann gelangen wir zur Aldehyd-Gruppe:  $\cdot\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ \text{H} \end{matrix}$  (vgl. S. 6). Der Traubenzucker enthält eine solche. Seine Strukturformel ist die folgende:



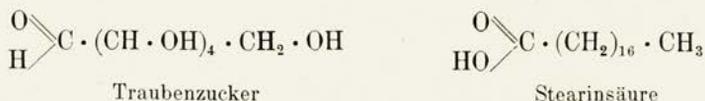
Es sei zunächst erwähnt, daß eine unmittelbare Überführung von Zucker in Fett nicht in Frage kommt, vielmehr erfolgt zunächst Bildung von Glycerin und von Fettsäuren. Anschließend vollzieht sich dann die Synthese zu Fett. Die Glycerinbildung aus Traubenzucker können wir uns ohne weiteres vorstellen. Wir werden bei der Besprechung seines Abbaus in Geweben erfahren, daß aus ihm Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen hervorgehen. Durch intramoleku-

lare Umlagerung können z. B. aus einem Molekül Glukose zwei Moleküle Glycerinaldehyd hervorgehen. Dessen Hydrierung liefert Glycerin:



Dürfen wir uns mit dieser so einfachen Vorstellung der Überführung von Glukose in Glycerin zufrieden geben? Ganz gewiß nicht. Es kommt ausschließlich darauf an, ob eine Umwandlung der erwähnten Art innerhalb des Organismus beobachtet worden ist. Es ist dies nicht der Fall. Infolgedessen müssen wir mit Nachdruck betonen, daß nur eine Möglichkeit der Umwandlung von Traubenzucker in Glycerin vorliegt — mehr nicht. Es ist von der allergrößten Bedeutung, daß derjenige, der nicht an Hand eigener Forschungen in ein Wissensgebiet eindringt, vielmehr sein Wissen in gewissem Sinne aus zweiter Hand entgegennimmt, ganz besonders eindeutig erfährt, was theoretische Überlegung darstellt, und was durch entsprechende Forschungsergebnisse untermauert ist. Die Grenze zwischen auf tatsächlichen Befunden beruhenden Vorstellungen und solchen, die vorhandene Lücken in Gestalt einer Theorie oder Hypothese überbrücken, kann nicht scharf genug gezogen werden.

Leider sind unsere Kenntnisse über die Verwandlung von Glukose in die in Frage kommenden Fettsäuren noch sehr lückenhaft. Man kann zahlreiche Wege einer solchen zur Erörterung stellen, doch ist damit wenig gewonnen! Vergleichen wir die Strukturformel des Traubenzuckers mit derjenigen z. B. der Stearinsäure, dann erkennen wir ohne weiteres, daß der erstere weitgehend reduziert werden müßte, um in die letztere überführt zu werden<sup>1</sup>:



Stehen uns angesichts eines solchen Problems keine unmittelbaren Erfahrungen an Hand von Zwischenprodukten zur Verfügung, dann fragen wir uns, wie etwa der Chemiker aus Glukose zu einer Fettsäure gelangen könnte. Am nächstliegenden ist, an einen Abbau der ersteren zu einer einfacheren Verbindung zu denken, von der aus dann die Synthese der höher molekularen Fettsäure erfolgen

<sup>1</sup> Einen Anhaltspunkt über die Umwandlung von Kohlenhydrat in Fett gibt die Verfolgung des Verbrauchs des eingeatmeten  $\text{O}_2$  und des Gehaltes der Ausatemluft an  $\text{CO}_2$ . Man spricht von einem respiratorischen Quotienten. Versuche an Fettorganen haben nach Zusatz von Kohlenhydraten eine Erhöhung des Quotienten  $\text{CO}_2/\text{O}_2$  über 1 ergeben. Dieser Befund deckt sich mit der Tatsache, daß bei der Überführung von Zucker insbesondere in höher molekulare Fettsäuren viel Sauerstoff verfügbar wird.

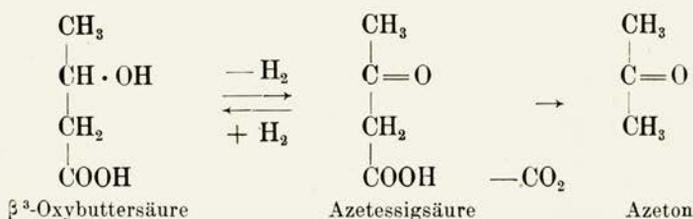
könnte. In Frage kommen z. B. einfachere Aldehyde, wie Glycerinaldehyd oder Azetaldehyd<sup>2</sup>.

Es besteht nun noch eine Möglichkeit, zu erfahren, ob ein angenommener Weg des Umbaus von Verbindungen einige Wahrscheinlichkeit für sich hat. Sie ist im Studium des Abbaus von bestimmten Substanzen im Organismus gegeben. Wäre uns im vorliegenden Fall bekannt, über welche Stufen Glycerin und Fettsäuren zu Kohlensäure und Wasser abgebaut werden, dann könnte es sein, daß sich darunter welche befinden, die Beziehungen zwischen dem Kohlenhydrat und den Bausteinen der Fette aufzeigen. Schon aus diesem Grunde war man von jeher eifrig bestrebt, bei sämtlichen organischen Nahrungsstoffen ihr Verhalten im Zellstoffwechsel so gründlich wie nur möglich kennenzulernen. Glücklicherweise geht bei ihnen mit wenig Ausnahmen der sogenannte Zwischen- oder intermediäre Stoffwechsel von deren Bausteinen aus. Diese kennen wir ihrer Struktur nach. Unsere nächste Aufgabe ist somit, uns über das zu unterrichten, was über den stufenweisen Abbau der Bausteine der Fette bekanntgeworden ist. Wir haben mit dem Hinweis auf Abbaustufen etwas grundlegend Wichtiges vorweg genommen. Die Zelle „verbrennt“ keine Stoffe zu Kohlensäure und Wasser! Der so viel gebrauchte Ausdruck „Verbrennungsprozeß“ muß ausgemerzt werden, soweit es sich um Stoffwechselforgänge in Zellen bzw. Organismen handelt. Jede Zellart verfügt über Fermentsysteme, mit Hilfe derer sie sich die in den einzelnen organischen Verbindungen enthaltene Energie stufenweise erschließt. Diese Einrichtung ermöglicht es den Zellen, mit der in Gestalt der organischen Nahrungsstoffe zur Verfügung gestellten Energie sehr haushälterisch umzugehen. Es wird in jedem Augenblick nur gerade so viel Energie in Freiheit gesetzt, als der Bedarf es erfordert. Zugleich können die Zellen und der gesamte Organismus die Körpertemperatur ohne erhebliche Schwankungen aufrecht erhalten. Eine zentral gesteuerte Wärmeregulation wäre undenkbar, wenn bald da, bald dort beim unmittelbaren Zerfall organischer Verbindungen in Kohlensäure und Wasser größere Energiemengen auf einmal frei würden. Hinzu kommt nun noch, daß jede einzelne Abbaustufe im Zelleben und damit auch für den gesamten Organismus eine ganz bestimmte Bedeutung hat. Von solchen Zwischenstufen können z. B. Synthesen ausgehen. Über sie führen Beziehungen zu andersartigen Verbindungen. Bevor wir auf den stufenweisen Abbau der Bausteine der Fette eingehen, wollen wir vorausschicken, daß bei der Zerlegung zusammengesetzter Verbindungen in ihre Bausteine durch die entsprechenden Fermente — Hydrolasen genannt (diese Bezeichnung steht in Beziehung zu dem von ihnen ausgelösten Vorgang, nämlich der Hydrolyse) — sozusagen keine Energie geliefert wird. Umgekehrt bedarf es zur Synthese der ersteren aus ihren Bausteinen unter Wasserabspaltung keiner in Betracht kommenden Energiezufuhr. Dieser Umstand ist von größter Tragweite. Wir haben schon erfahren, daß im Magen-Darmkanal fermentative Hydrolysen stattfinden. Würde dabei in größerem Umfang Energie frei, dann bliebe sie größtenteils unausgenutzt. Der Abbau der Bausteine vollzieht sich in verschiedener Weise. Es können Spaltungen einsetzen ohne Beteiligung von

<sup>2</sup> In der Tat haben Beobachtungen an Mikroorganismen ergeben, daß z. B. Azetaldehyd zur Fettbildung Verwendung findet. Es wird dieses zu Polyenaldehyden mit gerader C-Atomzahl kondensiert. Ein besonderes Fermentsystem — Aldolase genannt —, dem wir noch mehrfach begegnen werden, entfaltet bei der Zusammenfügung von Aldehyden seine Wirkung.

Sauerstoff und weiterhin Abbauprozesse, bei denen dieser in irgendeiner Weise eingreift. Man hat von *anaëroben* und *aëroben* *Phasen* des Abbaus von organischen Nahrungsstoffen gesprochen.

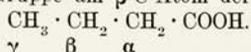
Es sei gleich vorweggenommen, daß wir über den stufenweisen Abbau des Glycerins nicht unterrichtet sind, dagegen über denjenigen der Fettsäuren. Ein sehr interessanter Befund bei einer schweren Stoffwechselstörung gab den ersten Hinweis, wie diese zerlegt werden. Es handelt sich um den *Diabetes melitus* (*Zuckerharnruhr*). Bei dieser Krankheit erscheint im Harn Zucker. Wir werden uns eingehender mit dieser Störung befassen, wenn wir den Kohlenhydratstoffwechsel behandeln. Hier interessiert uns die Zuckerausscheidung durch die Nieren nicht, wohl aber die Beobachtung, daß in schweren Fällen des Diabetes melitus im Harn neben der Glukose bestimmte Verbindungen erscheinen. Man hat sie *Azetonkörper* genannt. Sie umfassen die folgenden drei Verbindungen, die wir in den nachstehenden Formeln in Beziehung zueinander bringen:



Die beiden zuerst angeführten Verbindungen stehen in sehr engen Beziehungen zueinander. Sie werden in unserem Organismus, und zwar speziell in der Leber, wechselseitig gebildet, d. h. es geht die  $\beta$ -Oxybuttersäure unter Dehydrierung in Azetessigsäure und umgekehrt die letztere durch Hydrierung in die erstere über<sup>4</sup>. Aus Azetessigsäure entsteht durch  $\text{CO}_2$ -Abspaltung Azeton.

Uns interessiert von den genannten drei Verbindungen an dieser Stelle die  $\beta$ -Oxybuttersäure besonders stark, und zwar deshalb, weil sie Ausgangspunkt zur Prüfung der Art des Abbaus von mehr als vier C-Atome aufweisenden Fettsäuren geworden ist. Da gezeigt werden konnte, daß die Bildung der genannten Verbindungen in der Leber erfolgt, stellte man in gewissem Sinne den Zellen dieses Organes bestimmte Fragen in Hinsicht auf den Abbau bestimmter Fettsäuren. Man leitete solche mit gerader und mit ungerader Anzahl von C-Atomen durch die überlebende Leber und verfolgte, was aus ihnen wird. Das Hauptinteresse konzentrierte sich auf das Verhalten der ersteren und zwar deshalb, weil, wie wir schon S. 13 mitgeteilt haben, in den Fetten nur Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von C-Atomen vorkommen. Es zeigte sich, daß nur derartige Fettsäuren Azeton liefern. In keinem Falle ließ sich dieses feststellen, wenn der Leber durch die Pfortader Fettsäuren mit einer ungeraden Anzahl von C-Atomen zugeleitet wurden. Gefahndet wurde auf Azeton in dem aus der Leber abfließenden, in der Lebervene enthaltenen Blut. An Stelle von Azeton fand man Propionsäure.

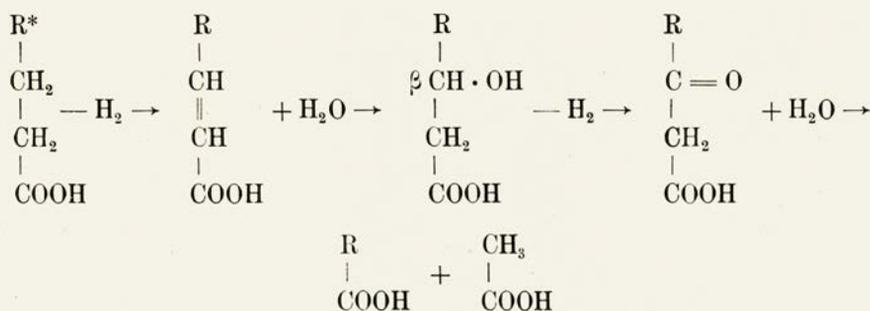
<sup>3</sup> „ $\beta$ -Oxy“, weil sich die OH-Gruppe am  $\beta$ -C-Atom der Buttersäure befindet:



Die  $\beta$ -Oxybuttersäure ist optisch-aktiv. Das  $\beta$ -C-Atom trägt vier verschiedene Massen!

<sup>4</sup> Es sei daran erinnert, daß eine primäre Alkoholgruppe durch Dehydrierung in eine Aldehydgruppe und eine sekundäre in eine Ketogruppe übergeht (S. 6).

Analysieren wir die erwähnten Befunde, dann ergibt sich, daß beim Abbau von z. B. Kaprylsäure =  $C_8H_{16}O_2$  über  $\beta$ -Oxybuttersäure und Azetessigsäure Azeton entsteht, d. h. aus einer geradzahigen Fettsäure sind Säuren entstanden, die auch geradzahlig in Hinsicht auf die C-Atomanzahl sind. Gehen wir dagegen von einer Fettsäure mit einer ungeraden Anzahl von C-Atomen aus, dann gelangen wir zu Propionsäure =  $C_3H_6O_2$ . Diese beiden Ergebnisse sprechen dafür, daß der Abbau von Fettsäuren unter paarweiser Abspaltung von C-Atomen vor sich geht. Der Umstand, daß  $\beta$ -Oxybuttersäure gebildet wird, eröffnet uns einen Einblick in den feineren Mechanismus des stufenweisen Abbaus von Fettsäuren. Man stellt sich vor, daß zunächst Dehydrierung erfolgt, wobei es zwischen dem  $\alpha$ - und  $\beta$ -C-Atom zur Bildung einer ungesättigten Gruppe kommt. Wir erinnern in dieser Beziehung an die S. 23 erwähnte, in der Leber festgestellte Dehydrase, die gesättigte Fettsäuren in ungesättigte überführt. Nun folgt Anlagerung von Wasser an die ungesättigte Gruppe unter Bildung einer  $\beta$ -Oxysäure. Wieder erfolgt Dehydrierung, wobei eine  $\beta$ -Ketosäure entsteht. Diese endlich könnte durch Hydrolyse in Essigsäure und in eine um zwei C-Atome ärmere Fettsäure zerfallen. Der ganze Vorgang würde sich dann bei höher molekularen Fettsäuren wiederholen. Die folgenden Formeln versinnbildlichen das eben Angeführte:



\*R =  $(CH_2)_n \cdot CH_3$ .

Essigsäure

Daß die Ketosäure auch auf einem anderen Wege verwandelt werden kann, haben wir am Beispiel der Azetessigsäure kennengelernt. Unter  $CO_2$ -Abspaltung kommt es zur Bildung von Azeton. Der geschilderte Abbauweg —  $\beta$ -Oxydation der Fettsäuren genannt<sup>5</sup> — kann zurzeit nur als sehr wahrscheinlich bezeichnet werden. Es fehlt der Nachweis der einzelnen Zwischenstufen.

Man ist zu derselben Auffassung des Abbaus von Fettsäuren im Organismus, nämlich der paarweisen Abspaltung von C-Atomen, auch noch auf folgendem Weg gelangt. Da die Fettsäuren selbst im Körper, ohne daß Zwischenstufen faßbar sind, zu  $CO_2$  und  $H_2O$  abgebaut werden, kam man auf die Idee, sie mit einer Gruppe zu versehen, die bewirkt, daß der Abbau nicht zu Ende geht. Als eine solche wählte man die Phenylgruppe  $C_6H_5$ . So verfütterte man z. B. Phenylessigsäure,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , ferner Phenylpropionsäure,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , weiterhin Phenylbuttersäure,  $C_6H_5 \cdot$

<sup>5</sup> Von großem Interesse ist, daß quantitative Studien über das Ausmaß der  $\beta$ -Oxydation bei Ratten einen Unterschied des Geschlechts ergeben haben. Die weiblichen Tiere neigen stärker zur Azetonkörperbildung.



An Stelle von einem Molekül Azetessigsäure im Falle der ausschließlichen  $\beta$ -Oxydation der Fettsäure erhalten wir deren zwei. Weiterhin ist beobachtet worden, daß Fettsäuren in der  $\text{CH}_3$ -Gruppe Veränderungen erleiden können unter Bildung einer Dikarbonsäure. So entsteht z. B. aus Kaprinsäure,  $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_8 \cdot \text{COOH}$ , Sebacinsäure,  $\text{HOOC} \cdot (\text{CH}_2)_8 \cdot \text{COOH}$ . Es kann sich dann bilaterale  $\beta$ -Oxydation anschließen. Man hat für diese Art der Veränderung von Fettsäuren den Ausdruck  $\omega$ - bzw. Methyloxydation eingeführt<sup>10</sup>. Es ist zurzeit nicht möglich, auszusagen, welche besondere Bedeutung dieser Art von Fettsäureabbau zukommt, sicher spielt sie in quantitativer Hinsicht keine große Rolle<sup>11</sup>. Endlich hat man festgestellt, daß bei Fettsäuren mit verzweigter C-Kette Abspaltung einer Methylgruppe stattfindet. Es schließt sich dann die  $\beta$ -Oxydation an. Derartige Fettsäuren nehmen wir in der Nahrung in der Regel nicht vorgebildet auf. Sie können jedoch beim Abbau bestimmter Eiweißbausteine, die zum Teil Aminoderivate von einfachen Fettsäuren sind, entstehen.

Wir gingen bei der Prüfung der Frage, wie in unserem Organismus Fettsäuren abgebaut werden, von der Beobachtung aus, daß bei Menschen, die an Diabetes melitus leiden, Azetonkörper auftreten können. Es sei hier eingefügt, daß auch dann Azeton im Harn anzutreffen ist, wenn ein längere Zeit umfassender Hungerzustand vorliegt<sup>11a</sup>. Schließlich tritt es auch auf, wenn in der Nahrung Kohlenhydrate fehlen, bzw. an Menge sehr gering sind, und zugleich große Fettmengen aufgenommen werden. Auf den ersten Blick haben wir den Eindruck, als wären die Bedingungen für das Auftreten von Azeton recht verschiedenartige. Bei genauerer Betrachtung erkennen wir jedoch, daß in allen angeführten Fällen ein stark eingeschränkter Kohlenhydratumsatz vorhanden ist. Beim Diabetes bleibt Zucker unausgenutzt liegen, im Hungerstadium werden, wie schon S. 22 bemerkt, zunächst vorwiegend Kohlenhydrate verbraucht, dann überwiegt, wenn diese an Menge abnehmen, der Fettumsatz. Beim letzten der angeführten Beispiele ist die Kohlenhydratzufuhr sehr stark herabgesetzt und die Fettzufuhr hoch gehalten. Nun liegt noch die folgende, sehr wichtige Beobachtung vor. Leitet man Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl durch eine an Glykogen reiche Leber, dann unterbleibt die Azetonbildung. Man hat von einer antiketogenen Wirkung gesprochen. Im gleichen Sinne wirkt unter anderem auch der Traubenzucker. Allem Anschein nach greifen aus dem Kohlenhydratstoffwechsel hervorgehende Produkte in den Fettsäureabbau ein<sup>12</sup>. Interessanterweise ist Azeton schwer angreifbar. Es wird bezweifelt, ob es unter normalen Verhältnissen zur Bildung größerer Mengen von solchem kommt, d. h. mit anderen Worten, es ist nicht gesagt, daß der Abbau der Fettsäuren über Azeton zu den Stoffwechselprodukten  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  führt. Wir haben ein sehr schönes Beispiel für das schon in der ersten Vorlesung (vgl. S. 2 ff.) begründete Erfordernis vor uns, jeden Befund

<sup>10</sup> Es ist zurzeit nicht bekannt, auf welchem Wege die Überführung der  $\text{CH}_3$ - in die  $\text{COOH}$ -Gruppe erfolgt. Es ist an die folgenden Verwandlungen gedacht worden:  $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2 \cdot \text{OH} \rightarrow -\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{H} \end{array} \rightarrow -\text{COOH}$ .

<sup>11</sup> Der Methyloxydation sollen nur Fettsäuren der  $\text{C}_8$ - bis  $\text{C}_{11}$ -Reihe in gewissem Umfang unterliegen. — Im Harn normal ernährter Menschen finden sich nur geringfügige Mengen an Dikarbonsäuren der Reihe  $\text{HOOC} \cdot (\text{CH}_2)_n \cdot \text{COOH}$ .

<sup>11a</sup> Geringe Mengen von Azeton finden sich im Harn des Menschen auch unter normalen Verhältnissen.

<sup>12</sup> Es liegen Beobachtungen vor, wonach Insulin — ein Hormon der Pankreasinzellen — diesen Vorgang beeinflusst.

in sorgsamster Weise auf seine Übertragbarkeit auf im normalen Organismus vorhandene Verhältnisse zu überprüfen. Ein und dasselbe Organ — die Leber — liefert das eine Mal Azeton und das andere Mal nicht! Ist nun die Schlußfolgerung unbedingt richtig, daß es in der kohlenhydratreichen Leber nicht zu dessen Bildung kommt? Man kann einwenden, daß entstandenes Azeton sofort weiter verwandelt wird, und wir es deshalb nicht fassen können. In diesem Falle wäre der Ausdruck antiketogen nur insofern richtig, als es nicht zum Verweilen bei der Abbaustufe Azeton kommt. Praktisch ist auf alle Fälle hochbedeutsam, daß man die Azetonkörperbildung beim Diabetes melitus durch Kohlenhydratzufuhr einschränken kann. Wir erkennen in der Beeinflussung des Abbaus der  $\beta$ -Oxybuttersäure und der Azetessigsäure und evtl. des Azetons durch von einem anderen Nahrungsstoff herkommende Verbindungen einen sehr wichtigen Hinweis auf die grundlegende Tatsache, daß es keinen für sich bestehenden Fett-, Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel gibt, vielmehr sind diese in Gestalt bestimmter Abbaustufen sehr innig miteinander verknüpft. Wir werden noch erfahren, daß es Eiweißbausteine gibt, die auch Azeton zu liefern vermögen, während andere Beziehungen zu Kohlenhydraten haben (somit antiketogen im obenerwähnten Sinn wirken können). Es besteht ferner die Möglichkeit, daß beim Zuckerabbau auch  $\beta$ -Oxybuttersäure entsteht. Es sind die Verbindungen der 2- und 3-Kohlenstoffreihe, von denen aus Verbindungswege von einer Stoffgruppe zu anderen führen. Von bislang noch nicht eindeutig festgestellten Abbaustufen der Kohlenhydrate dieser Art dürfte der Weg von diesen zu der Fettsäuresynthese führen.

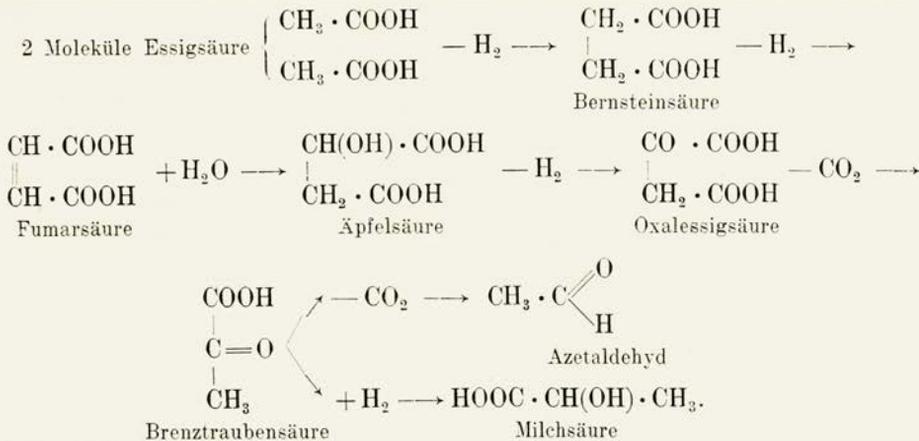
Ein wunder Punkt in der Vorstellung, daß Fettsäuren im Fettstoffwechsel unter paarweiser Abspaltung von C-Atomen zerlegt werden, liegt in der Frage, in welcher Form sich diese vollzieht. Wir haben in dem S. 31 mitgeteilten Abbau-schemata eine Hydrolyse angenommen und Essigsäure entstehen lassen. Sie ist jedoch nicht nachgewiesen. Das bedeutet durchaus nicht, daß sie nicht entsteht. Es könnte ganz gut sein, daß sie fortlaufend in sehr geringen Mengen gebildet und dann sofort weiter verwandelt wird. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß ein Produkt entsteht, das viel reaktionsfähiger ist als die Essigsäure<sup>13</sup>. Viel Anklang hat die folgende Vorstellung vom Schicksal der nach dem jetzigen Stand unseres Wissens hypothetischen Essigsäure gefunden. Es wird angenommen (vgl. die S. 35 angeführten Formeln), daß zwei Moleküle Essigsäure unter Dehydrierung zu Bernsteinsäure vereinigt werden. Unter nochmaliger Dehydrierung erfolgt Fumarsäurebildung. Nunmehr setzt Wasseranlagerung ein. Es kommt zur Entstehung von Äpfelsäure, aus der dann unter Wasserstoffabgabe Oxalessigsäure hervorgehen kann. Von hier aus könnte der Abbaupfad unter Kohlensäureabspaltung zu einer Ketsäure führen, der wir noch mehrfach begegnen werden, nämlich zur Brenztraubensäure. Nochmalige Kohlensäureabspaltung liefert Azetaldehyd. Von der Brenztraubensäure aus gelangt man unter Hydrierung zu Milchsäure. Da diese, wie wir noch erfahren werden, in Zucker umgewandelt werden kann (im Muskel und insbesondere in der Leber), ist ein Weg gewiesen, wie aus Fettsäuren Kohlenhydrate gebildet werden könnten. Da viele Reaktionsabläufe umkehrbar sind und Brenztraubensäure und Milchsäure auch Abbaustufen der Glukose sind, stehen wir vielleicht einer der Möglichkeiten gegenüber, die von dieser zu Fettsäuren führen. Was den umgekehrten Vorgang

<sup>13</sup> Feststeht, daß Essigsäure zur Azetylierung Verwendung finden kann. Sie kann übrigens auch aus Äthylalkohol hervorgehen.

anbetrifft, so stehen sich zwei Meinungen schroff gegenüber. Nach der einen Ansicht wird in unserem Organismus kein Zucker aus Fettsäuren gebildet, nach der anderen ist das in gewissem Umfang der Fall. Da man beim an Diabetes melitus Leidenden bislang nie einen Übergang von Fettsäuren in Zucker feststellen konnte, glaubt man ganz allgemein, einen solchen Vorgang ablehnen zu können. Man vergißt jedoch dabei, daß das, was der Diabetiker nicht leisten kann, durchaus im Bereich der Möglichkeiten des normalen Organismus liegt. Es sei daran erinnert, daß der letztere mit  $\beta$ -Oxybuttersäure und ihren Abbaustufen ohne weiteres fertig wird, während der Diabetiker in diesem Bereich des Zellstoffwechsels Störungen aufweist. Übrigens wird auch angenommen, daß die Essigsäure über Oxalsäure in Kohlensäure und Wasser zerfallen kann.

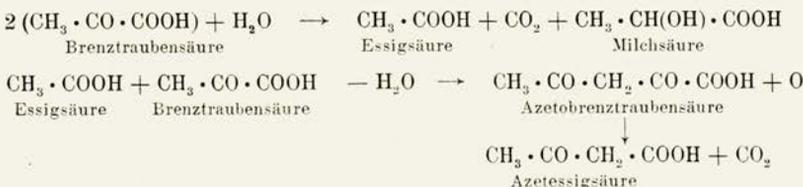
Hierzu ist zu bemerken, daß die genannte Dikarbonsäure:  $\begin{matrix} \text{COOH} \\ | \\ \text{COOH} \end{matrix}$  stets im Blut und im Harn angetroffen wird. Nun findet sich solche in der Pflanzennahrung. Auch animalische Nahrungsmittel können kleine Mengen davon enthalten. Sie kann ferner im Darmkanal unter dem Einfluß von Mikroorganismen aus Kohlenhydraten usw. gebildet werden. Außerdem kommt es im Zellstoffwechsel zur Bildung von Oxalsäure. So liefern solche u. a. bei der Leberdurchströmung Glukose, Zitronensäure, Buttersäure, Bernsteinsäure und Glykokoll. Mengenmäßig ist dieser Anteil der im Harn erscheinenden Verbindung gering<sup>14</sup>.

Es sei die erstere der dargelegten Möglichkeiten der Verwandlung etwa beim Fettsäureabbau entstehender Essigsäure in Gestalt der zugehörigen Strukturformeln dargelegt<sup>15</sup>:

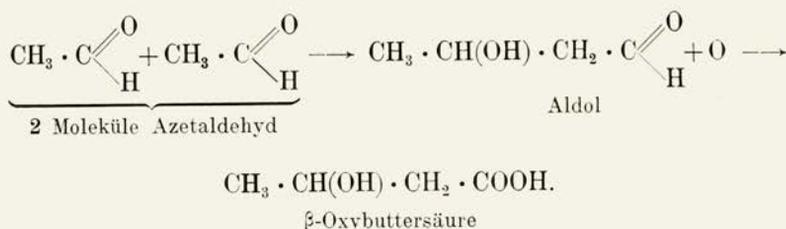


<sup>14</sup> Auffallenderweise enthält der Harn Verbindungen noch unbekannter Art, die Oxalsäure liefern (oxalogene Produkte).

<sup>15</sup> Es ist auch an die im folgenden skizzierte Möglichkeit der Bildung von Azetessigsäure unter Verwendung von Essigsäure und Brenztraubensäure gedacht worden:



Vom Azetaldehyd aus könnte  $\beta$ -Oxybuttersäure gebildet werden. Es ist nämlich gelungen, aus Geweben ein Fermentsystem zu gewinnen, das Aldehyde kondensiert. Es hat die Bezeichnung *Aldolase* erhalten. Der Vorgang der  $\beta$ -Oxybuttersäurebildung wäre der folgende:



Die eben geknüpfte Beziehung von Azetaldehyd zu  $\beta$ -Oxybuttersäure und damit zugleich zu Azetessigsäure (beide Verbindungen gehen gegenseitig ineinander über und stehen in einem Gleichgewicht) und zu Azeton ist zurzeit auch hypothetischer Art. Es ist nämlich bislang noch nicht gelungen, in tierischen Geweben jene Fermentgruppe, genannt *Karboxylase*, nachzuweisen, die aus Brenztraubensäure Azetaldehyd hervorgehen läßt. Die Hefezelle z. B. besitzt diese. Schließlich sei noch erwähnt, daß Beobachtungen vorliegen, wonach aus Brenztraubensäure und Oxalessigsäure *Zitronensäure*, die in unserem Organismus im Blut und in Geweben vorkommt, gebildet werden kann. Von dieser aus kann es zur Bildung eines Eiweißbausteins, nämlich der *Glutaminsäure*, kommen. Wir treffen bei der Besprechung der Möglichkeit der Neubildung von Aminosäuren wieder auf die Zitronensäure.

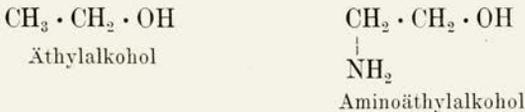
## Vorlesung 5.

### Esterphosphatide (Kephaline, Lezithine), Azetalphosphatide, Diaminophosphatide, Sphingomyeline, Zerebroside. Ihre Struktur und die ihrer Bausteine. Ihre Funktion und ihr Schicksal im Organismus.

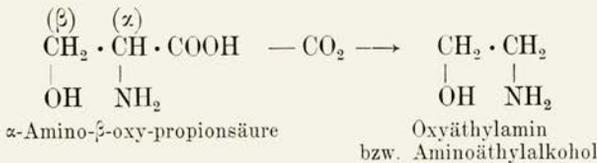
Bei der Erörterung des Aufbaus von Fetten in der Darmwand aus den aus dem Chymus des Dünndarmes aufgenommenen Bausteinen stießen wir auf in ihrer Struktur den Fettstoffen sehr nahestehende Verbindungen, nämlich die *Phosphatide*. Wir begegneten ihnen wiederum bei der Erörterung des Transportes von Fett aus den Fettlagern nach der Leber. Wir erfuhren ferner, daß sie ganz offensichtlich irgendwie in den Umwandlungsprozeß von Fetten in diesem Organ eingeschaltet sind. Es sei gleich vorweggenommen, daß die Phosphatide in ihren physikalischen Eigenschaften viel Ähnlichkeit mit denen der Fette haben. Sie sind, soweit Vertreter dieser Klasse von Verbindungen uns hier interessieren, in Wasser unlöslich, dagegen löslich in manchen organischen Lösungsmitteln (wie z. B. Azeton, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff usw.). Mit Wasser bilden sie unter den gleichen Bedingungen, wie die Fette, eine Emulsion. Von allergrößter Bedeutung ist ihre Eigenschaft, in Wasser zu quellen, wobei es anschließend zu einer durchsichtigen kolloiden Lösung kommt. Es ist dies das Verhalten

lyophiler Kolloide<sup>1</sup>). Bei vollständiger Hydrolyse der Phosphatide erhält man an Bausteinen: ein Molekül Glycerin, zwei Moleküle Fettsäuren, ein Molekül Phosphorsäure und ein solches einer stickstoffhaltigen Base.

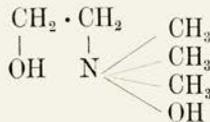
Von den erwähnten Bausteinen haben wir alle bis auf die letztere bereits kennengelernt. Diese ist nicht einheitlicher Natur. Es sind im Laufe der Zeit zwei verschiedene stickstoffhaltige Verbindungen aufgefunden worden, nämlich Kolamin<sup>2</sup> und Cholin. Phosphatide, die den ersteren Baustein aufweisen, werden als Kephalin bezeichnet. Die Cholin enthaltenden heißen Lezithine. Die erstere Base können wir vom Äthylalkohol ableiten. Ihre Struktur entspricht nämlich einem Aminoäthylalkohol =  $\beta$ -Oxyäthylamin = Äthanolamin.



Nun kennen wir einen Eiweißbaustein, der in Beziehung zur Propionsäure steht. Es ist dies das Serin. Es weist in jener in  $\alpha$ -Stellung eine Amino-(NH<sub>2</sub>-)gruppe und in  $\beta$ -Stellung eine Hydroxyl-(OH-)gruppe auf. Unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung kommt es zur Bildung von Kolamin<sup>3</sup>:



Den zweiten Baustein, nämlich Cholin, können wir ohne weiteres in Beziehung zum Kolamin bringen, wir brauchen nur den Stickstoff fünfwertig werden zu lassen und ihm mit drei Methylgruppen und einer OH-Gruppe zu besetzen<sup>4</sup>.



Cholin = Trimethyl-oxyäthyl-ammoniumhydroxyd<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Lezithin bildet auf Wasser eine ein Molekül dicke Schicht (monomolekularer Film), und zwar deshalb, weil zwei polare Gruppen vorhanden sind. Der Glycerin-phosphorsäurecholin-Anteil ist hydrophil und in der Wasseroberfläche verankert, während der Rest des Lezithinmoleküls sich hydrophob verhält, d. h. vom Wasser wegstrebt.

<sup>2</sup> Kolamin ist im Gehirn auch in freiem Zustand aufgefunden worden

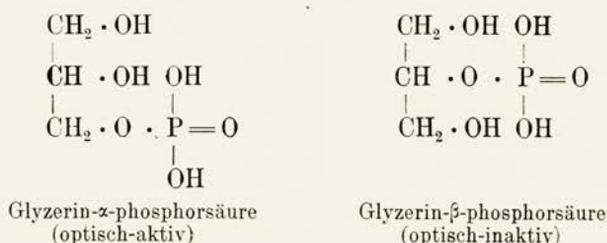
<sup>3</sup> Da in einem aus dem Rinderhirn isolierten Kephalin Serin nachgewiesen werden konnte, ergibt sich die Möglichkeit der Kolaminbildung aus der in Bindung befindlichen Oxyaminosäure.

<sup>4</sup> Durch eine vollständige Methylierung herbeizuführen.

<sup>5</sup> Man kann das Cholin als substituiertes Ammoniumhydroxyd auffassen.

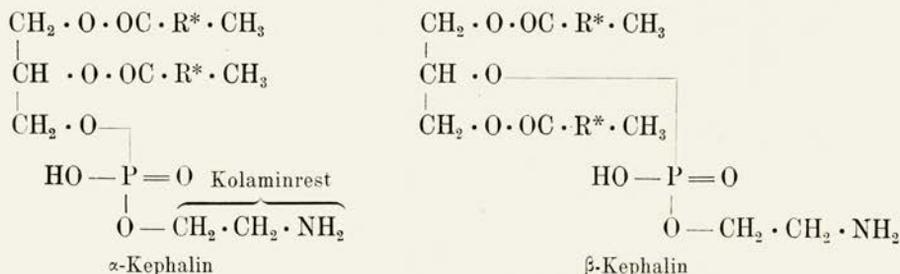
Cholin gehört in die in der Natur weit verbreitete Gruppe der Betaine. Sie zeigen alle Dipolcharakter. Es ist in ihnen nämlich ein positives und ein negatives Ion vereinigt:  $(\text{CH}_3)_3 \overset{(+)}{\text{N}} \cdot \text{CH}_2 \cdot \overset{(-)}{\text{COO}}^6$ .

Betrachten wir die S. 14 wiedergegebene Strukturformel der Fette, dann erkennen wir ohne weiteres, daß es zwei Reihen von Kephalingen und Lezithinen geben kann, und zwar in Abhängigkeit von der Stellung der Phosphorsäure im Glycerinmolekül. Sie kann mit einer primären oder der sekundären Alkoholgruppe verestert sein. Es läßt sich nun die in den Phosphatiden enthaltene Glycerinphosphorsäure fermentativ aus dem Gesamtmolekül herauspalten. Sie weist, je nachdem die Phosphorsäure an einer primären oder sekundären Alkoholgruppe sitzt, ein charakteristisches Merkmal auf. Im ersten Falle ist die Glycerinphosphorsäure optisch aktiv, im letzteren nicht:

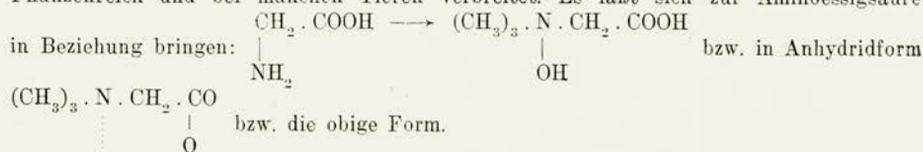


Jene Kephalinge und Lezithine, die Glycerin- $\alpha$ -phosphorsäure enthalten, führen die Bezeichnung  $\alpha$ . Die  $\beta$ -Reihe bilden die entsprechenden Verbindungen, an deren Aufbau Glycerin- $\beta$ -phosphorsäure beteiligt ist.

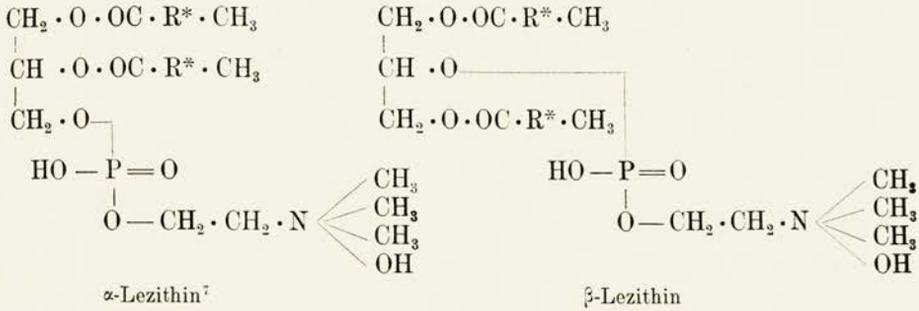
Die Strukturformeln der vier in Frage kommenden Verbindungen sind:



<sup>6</sup> Das Betain dieser Formel, das der ganzen Gruppe den Namen gegeben hat, ist im Pflanzenreich und bei manchen Tieren verbreitet. Es läßt sich zur Aminoessigsäure in Beziehung bringen:



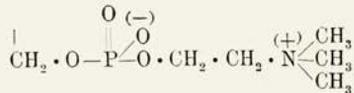
\* R bedeutet die in dem Fettsäurerest zwischen der  $\text{CH}_3$ - und der CO-Gruppe vorhandene, je nach der Fettsäureart verschiedene Anzahl der  $\text{CH}_2$ - bzw.  $\text{CH} = \text{CH}$ -Gruppen.



Bei der Hydrolyse dieser Verbindungen erhalten wir unter Aufnahme von vier Molekülen Wasser die S. 37 erwähnten Bausteine. Umgekehrt vollzieht sich die Synthese unter Austritt von 4 H<sub>2</sub>O. Es existieren nun nicht nur je zwei Kephaline und Lezithine, vielmehr ist eine große Mannigfaltigkeit in der Art der an ihrem Aufbau beteiligten Fettsäuren möglich. Es hat sich herausgestellt, daß insbesondere ungesättigte Fettsäuren vorhanden sind. Sie bedingen die große Unbeständigkeit der Phosphatide. Sie verfärben sich sehr rasch an der Luft und unter Lichteinwirkung. Unter anderem hat man neben Ölsäure gefunden: Linolsäure, CH<sub>3</sub>·(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>·CH=CH·CH<sub>2</sub>·CH=CH·(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>·COOH, Linolensäure, CH<sub>3</sub>·CH<sub>2</sub>·CH=CH·CH<sub>2</sub>·CH=CH·CH<sub>2</sub>·CH=CH·(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>·COOH und Arachidonsäure, CH<sub>3</sub>·(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>·CH=CH·CH<sub>2</sub>·CH=CH·CH<sub>2</sub>·CH=CH·CH<sub>2</sub>·CH=CH·(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>·COOH<sup>8</sup>.

In engster Beziehung zu den eben besprochenen Kephalingen steht eine Gruppe von Verbindungen, deren Struktur erst vor kurzem aufgeklärt werden konnte. Schon seit längerer Zeit war bekannt, daß in allen Zellen der Tierwelt ein Produkt vorhanden ist, das seine Anwesenheit durch Violettfärbung nach Zusatz von fuchsinschwefliger Säure verrät. Es handelt sich um einen Bestandteil des Protoplasmas, der in Wasser unlöslich, dagegen in organischen Lösungsmitteln löslich ist. Die erwähnte Farbreaktion ist durch die Anwesenheit von lipoiden Aldehyden bedingt, und zwar handelt es sich um ein Gemisch von Aldehyden, die der Palmitin- und Stearinsäure entsprechen. Es ist bislang nicht gelungen, einen Vertreter dieser Klasse von Verbindungen aus Geweben rein darzustellen. Eine besonders ergiebige Quelle zu ihrer Gewinnung stellt das Muskelgewebe dar. Es folgen dann das Gehirn und in weiterem Abstand die Leber<sup>9</sup>. Das Studium des Aufbaus der Plasmalogen genannten Verbindungen hat zu dem überraschen-

<sup>7</sup> Dem Umstand, daß Phosphatide Zwitterionen sind, trägt die Formulierung:

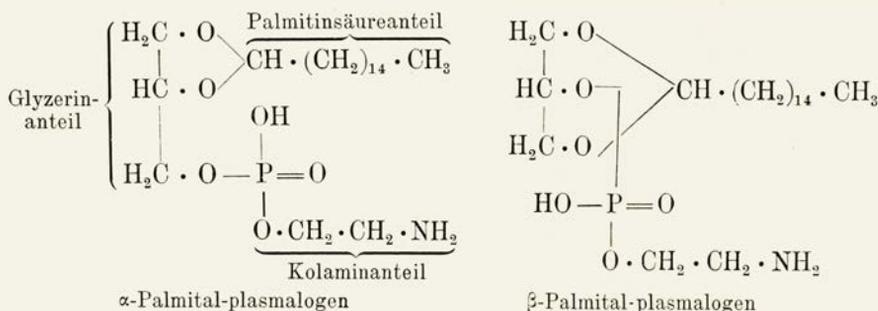


Rechnung.

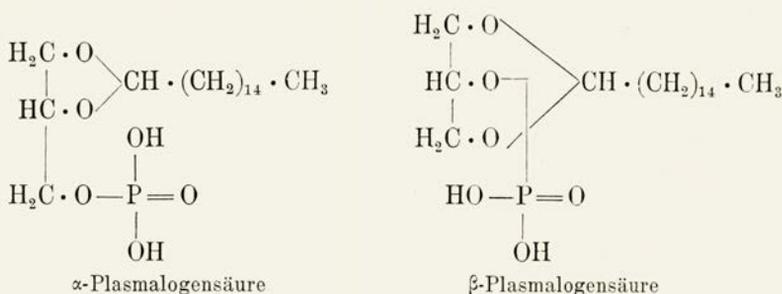
<sup>8</sup> Die Struktur ist noch umstritten.

<sup>9</sup> Über die Bedeutung dieser Klasse von Verbindungen läßt sich zurzeit nichts Bestimmtes aussagen. Ihre allgemeine Verbreitung beweist, daß sie wichtige Funktionen erfüllen. Es wird vermutet, daß die Azetalphosphatide Zwischenprodukte der Fettsynthese darstellen. Es könnten durch Aldolkondensation (vgl. S. 36) aus einfachen Aldehyden (z. B. Azetaldehyd) höher molekulare Aldehyde entstehen, die sich mit Glycerin zu Azetalen verbinden. Von diesen aus könnten nach hydrolytischer Spaltung zu Halb-azetalen Esterphosphatide und über diese Fette gebildet werden.

den Ergebnis geführt, daß Azetale<sup>10</sup> vorliegen<sup>11</sup>. An ihrem Aufbau sind je ein Molekül Glycerin, Fettsäurealdehyd (bislang sind Palmitin- und Stearinsäurealdehyd festgestellt), Phosphorsäure und Kollamin<sup>12</sup> beteiligt. Auch bei dieser Klasse von Verbindungen haben wir eine  $\alpha$ - und eine  $\beta$ -Reihe je nach der Einfügung des Phosphorsäureanteils in eine primäre bzw. sekundäre Alkoholgruppe.

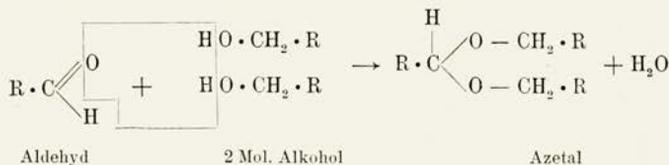


An Stelle des Palmitinsäurealdehyds kann, wie schon erwähnt, Stearinsäurealdehyd vorhanden sein. Durch Abspaltung des Kollaminanteils gelangt man zu den entsprechenden  $\alpha$ - und  $\beta$ -Plasmalogenensäuren:



Es glückte ferner, durch Entfernung des Fettsäurerestes aus dem Plasmalogen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glycerin-phosphorsäure-kollaminester zu gewinnen. Damit war der Aufbau der Plasmalogene sichergestellt. Hervorgehoben werden muß, daß diese nicht unmittelbar zugänglich sind, vielmehr müssen zunächst die oben beschriebenen Phosphatide, die im Gegensatz zu den Azetalphosphat-

<sup>10</sup> Azetale bilden sich aus Aldehyden und Alkoholen:

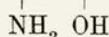


<sup>11</sup> Durch Synthese sind zyklische Palmital- und Stearalazetale des Glycerins gewonnen worden.

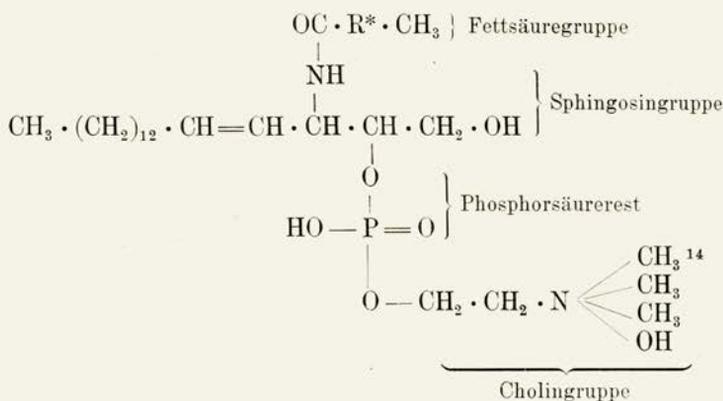
<sup>12</sup> Ob auch ungesättigte Aldehyde und ferner Cholin vorkommen, steht noch nicht fest.

tiden als Esterphosphatide zu bezeichnen sind, entfernt werden. Es ist möglich, daß im Protoplasma noch weitere Verbindungen an das „Plasmalogen“ angelagert sind.

Zu der Klasse der Phosphatide werden noch die Sphingomyeline gerechnet. Sie finden sich insbesondere im Zentralnervensystem, jedoch sind sie auch in anderen Geweben in mehr oder weniger großer Menge vorhanden<sup>13</sup>. Man hat sie gegen die eben besprochene Gruppe von Phosphatiden durch die Bezeichnung Diaminophosphatide abgegrenzt — Kephaline und Lezithine sind Monoaminophosphatide. Als Bausteine finden wir: je ein Molekül Fettsäure, Phosphorsäure und Cholin. Glycerin fehlt. An seiner Stelle findet sich ein ungesättigter zweiwertiger Aminoalkohol, genannt Sphingosin,  $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_{12} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ . Aus



diesen vier Bausteinen setzen sich die Sphingomyeline, wie folgt, zusammen:



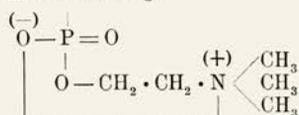
Von Fettsäuren sind Lignozerinsäure und Palmitinsäure festgestellt. Die Fettsäure ist, wie in der Formel dargestellt, mit der  $\text{NH}_2$ -Gruppe des Sphingosins verknüpft. Neben Lignozerylsphingomyelin findet sich noch sein O-Palmitylester (d. h. es ist die  $\text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ -Gruppe des Sphingosins mit Palmitinsäure verestert).

Mit den angeführten Verbindungen, die man mit Einschluß der Fette und der noch zu besprechenden Gruppe der Zerebroside und der Sterine bzw. Steroide Lipoiden oder Lipide genannt hat, ist ihre Zahl nicht erschöpft. So ist neuerdings aus Ganglienzellen des Zentralnervensystems und aus der Milz eine Substanzgruppe isoliert worden, an deren Aufbau Fettsäuren, Sphingosin (oder

\*  $\text{R} = \text{CH}_2$ - bzw.  $\text{CH} = \text{CH}$ -Gruppen.

<sup>13</sup> Größere Ansammlungen von Sphingomyelinen in der Leber und der Milz sind bei der Niemann-Pickschen Krankheit beobachtet worden. Es ist ferner ein galaktosehaltiges Lipoid noch unbekannter Zusammensetzung bei Tay-Sachs-Formen der amaurotischen Idiotie aufgefunden worden.

<sup>14</sup> Wahrscheinlich besteht Betainbindung:



eine diesem nahestehende Verbindung), eine Aminosäure, genannt Neuraminsäure, und Zucker beteiligt sind. Diese Klasse von Lipoiden hat den Namen Ganglioside erhalten. Eine aus der Milz gewonnene Verbindung dieser Art ergab bei der Hydrolyse Lignozerininsäure<sup>15</sup>, Sphingosin, Zucker<sup>16</sup> und Neuraminsäure. Ein aus der grauen Substanz des Gehirns isoliertes Gangliosid wies als Fettsäureanteil Stearinsäure auf. Es ist naheliegend, anzunehmen, daß die Ganglioside Vorstufen von Zerebrosiden, auf die wir S. 45 zurückkommen, sind und durch teilweise Hydrolyse in solche übergehen.

Über das Verhalten der angeführten Vertreter der Gruppe der Phosphatide im Verdauungskanal vermögen wir wenig auszusagen. Der Emulgierbarkeit haben wir schon gedacht. Allem Anschein nach beginnt der Verdauungsprozeß erst im Dünndarm, wenigstens dürfte das für die Esterphosphatide gelten, während die Azetalphosphatide sehr wahrscheinlich von der Salzsäure des Magensaftes eine erste Aufspaltung erfahren. Es sind offensichtlich mehrere Fermentsysteme an der Loslösung der einzelnen Anteile der Phosphatide beteiligt. Von Produkten der stufenweisen Hydrolyse ist die Glycerinphosphorsäure im Chymus festgestellt. Der Fermentkomplex Phosphatase zerlegt diese in ihre Bausteine. Man hat von einer Glycerinphosphatase gesprochen. Die Loslösung der Fettsäuremoleküle und ferner des Cholins wird auch besonderen Fermentsystemen zugeschrieben. Man hat gegen die Annahme, daß Cholin im Darmkanal in Freiheit gesetzt werde, eingewandt, daß diese Verbindung nicht indifferent sei. Der direkte Versuch hat jedoch ergeben, daß man per os ohne jede Folgen eine vielfach höhere Menge davon zuführen kann, als bei parenteraler Vertragen wird.

Was nun die Aufnahme der aus der fermentativen Aufspaltung der Phosphatide hervorgehenden Verbindungen durch die Darmwand anbetrifft, so ist darüber nichts Besonderes bekannt. Es beruht dies zum Teil darauf, daß die in Frage stehende Gruppe von Verbindungen mengenmäßig hinter den Fetten stark zurücktritt. Glycerin und Fettsäuren werden ohne Zweifel in der gleichen Weise aufgenommen wie die entsprechenden Verbindungen, die aus den Fetten hervorgehen. Auch dann, wenn es zur Resorption von Glycerinphosphorsäure kommen sollte, würden keine Schwierigkeiten bei dieser entstehen, da sie wasserlöslich ist. Über die Aufnahme von Kolamin und Cholin ist nichts bekannt. In der Darmwand erfolgt offenbar Rückbildung von Phosphatiden. Wir haben bereits S. 20 den Aufbau von Fetten über diese erwähnt. In welchem Umfang das der Fall ist, entzieht sich zurzeit unserer Kenntnis. Der Resorptionsweg der Phosphatide ist der gleiche wie der der Fette, wie denn überhaupt, wie schon wiederholt betont, beide Gruppen von Verbindungen in ihrem Verhalten im Organismus auf das engste miteinander verknüpft sind. Sie stehen in engsten Wechselbeziehungen. Eigentliche Lagerstätten für Phosphatide gibt es nicht. Sie sind in allen Zellen vertreten. Sie stehen in diesen einerseits mit den Fetten in innigster Beziehung und andererseits mit den Eiweißstoffen. Man hat immer mehr den Eindruck gewonnen, daß Lecithin und Cephalin besonders bewegliche Zellinhaltsstoffe darstellen, und zwar an Hand von Studien mit radioaktivem Phosphor. Man kann diesem im Organismus nach erfolgter Zufuhr — z. B. in Gestalt von Phosphat — sehr leicht folgen. Ferner ist zu dem gleichen Zwecke Deuterium verwendet worden. Besonders lebhaft ist der Phosphatidumsatz in der Mukosa des Dünndarms, in der Leber und der Niere gefunden worden, geringer ist er im

<sup>15</sup> Daneben kommt offenbar noch Behensäure,  $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_{20} \cdot \text{COOH}$ , vor.

<sup>16</sup> Neben Galaktose ist auch Glukose festgestellt.

Zentralnervensystem und im Muskel. Es ließ sich auf dem genannten Wege auch prüfen, ob in der Leber vorhandene Fette bzw. Phosphatide aus Depots stammen oder aber an Ort und Stelle, z. B. aus Kohlenhydraten gebildet worden sind. Auch Synthese und Umsatz von Sphingomyelin in der Leber konnten an Hand von eingebaute<sup>m</sup> <sup>32</sup>P verfolgt werden. Schließlich konnte festgestellt werden, daß aus Stearinsäure Palmitinsäure gebildet wird. Verfüttert wurde „Deuteriumstearinsäure“ und gefunden „Deuteriumpalmitinsäure“.

Im Zellstoffwechsel kommt es zu fermentativer Hydrolyse der Phosphatide unter Bildung ihrer Bausteine. Es wird angenommen, daß dabei mehrere Fermente mitwirken. Besondere Mühe hat man sich gegeben, um dem stufenweisen Abbau des Lezithins in seinen Phasen zu folgen. Dem liegt die folgende außerordentlich interessante Beobachtung zugrunde. Der Biß der Schlange *Cobra* verursacht u. a., daß Blutfarbstoff aus den roten Blutkörperchen austritt. Man spricht von einer *Hämolyse*. Man entdeckte als Ursache dieser Erscheinung, daß im Gift der genannten Schlange ein Ferment vorhanden ist, das aus Lezithin ein Molekül Fettsäure, und zwar eine ungesättigte, abspaltet. Im übrigen bleibt das Lezithinmolekül unverändert. Die entstandene Verbindung, *Lysozithin* genannt, bewirkt die Hämolyse. Man kann daher diese als ein *Hämolysin* bezeichnen. Es ließ sich nun zeigen, daß auch in unseren Geweben Fermente vorhanden sind, die Lezithin in der gleichen Weise abbauen. Vielleicht spielen sie bei der Ausschaltung roter Blutkörperchen eine Rolle. Diese unterliegen interessanterweise einem fortwährenden Ab- und Aufbau, d. h. ihre Lebensdauer ist keine unbeschränkte. Es wird angenommen, daß insbesondere in der Milz fortlaufend Erythrozyten vernichtet werden. Im übrigen sollen mehrere *Lezithinasen* an der Hydrolyse des Lezithins beteiligt sein. Es reichen jedoch die bislang vorliegenden Befunde nicht aus, um ihr Vorhandensein als gesichert zu betrachten. Wir kommen auf dieses Problem noch zurück. Wohl keinem Zweifel kann unterliegen, daß bei allen Angehörigen der Gruppe der Phosphatide der Umsatz in den Zellen über ihre Bausteine erfolgt.

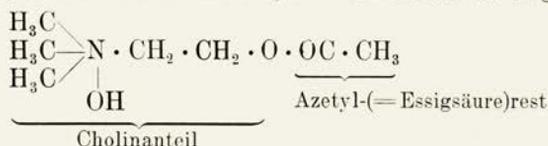
Was nun das Schicksal der einzelnen Bausteine der Phosphatide anbetrifft, so sei in Hinsicht auf das Glycerin und die Fettsäuren auf das der gleichen, aus den Fetten hervorgehenden Verbindungen verwiesen (S. 17 ff.). Die Phosphorsäure kann durch die Nieren und evtl. zum Teil durch die Dickdarmschleimhaut ausgeschieden werden oder aber zur Phosphorylierung anderer Verbindungen Verwendung finden. Wir werden noch erfahren, eine wie bedeutungsvolle Rolle diese im Zellstoffwechsel spielt. Es verbleibt, zu prüfen, was aus dem *Kolamin*, dem *Cholin*<sup>17, 18</sup> und dem *Sphingosin* wird. Vom *Cholin* ist bekannt, daß es z. B. in der Leber durch das Ferment *Cholindehydrase* in *Glykokollbetain* übergeführt werden kann:  $\text{HO} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{OH} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$ . Welches Schicksal *Sphingosin* hat, ist zurzeit noch unbekannt.

Von größtem Interesse ist die Erkenntnis, daß *Cholin* eine bedeutungsvolle Rolle bei der Auslösung nervöser Erregung

<sup>17</sup> Man hat Beziehungen zu dem später noch zu besprechenden Kreatin angenommen. Im Harn aufgefundenenes Trimethylamin ist auf den Abbau von Cholin zurückgeführt worden, jedoch fehlt ein eindeutiger Beweis.

<sup>18</sup> Abgesehen von Funktionen der Phosphatide im Rahmen derjenigen der Lipoide als Lösungsmittel der Zelle besonderer Art stellt insbesondere das *Lezithin* die Hauptquelle für *Cholin* dar. Sicher steht der fließende Übergang von Fetten in *Lezithin* und umgekehrt im Dienste der Bereithaltung der so wichtigen Base. Es ist sehr leicht möglich, daß *Kephaline* durch Methylierung des *Kolamins* in *Lezithin* übergeführt werden.

spielt. Ausgangspunkt für die erwähnte Erkenntnis war die Beobachtung, daß bei Reizung des den Herzmuskel innervierenden N. vagus bzw. Parasympathikus ein Stoff an das Blut abgegeben wird, der Vagus- bzw. Parasympathikuswirkung zeigt, d. h. die Herztätigkeit hemmt<sup>19</sup>. In der Folge sind weitere Beispiele dieser Art zur Beobachtung gekommen. Mehr und mehr hat sich die Meinung gefestigt, daß Cholin bzw. sein Essigsäureester in engster Beziehung zur Erregungsübertragung von Nerven auf Erfolgsorgane steht<sup>20</sup>. So wird z. B. angenommen, daß an jener Stelle, die die Verbindung zwischen Nerv und Muskelfaser herstellt, genannt Endplatte, jener Ester gebildet wird<sup>21</sup>. Dieser letztere ist außerordentlich viel wirksamer als das Cholin selbst. Azetylcholin hat die folgende Struktur:



Man kann sich die folgende Vorstellung von der Möglichkeit des Eintretens von Cholinwirkung und ihrer Ausschaltung machen. Ein besonderes, eindeutig nachgewiesenes Ferment, genannt Cholinesterase, synthetisiert Azetylcholin. Damit ist ein Wirkstoff gebildet. Hat er seine Aufgabe erfüllt, dann hydrolysiert das gleiche Ferment die genannte Verbindung unter Bildung von Cholin. Dessen Menge erreicht die Reizschwelle nicht. Damit ist die eben noch wirksame Substanz unwirksam geworden. Neueste Forschungen bringen zum Ausdruck, daß Azetylcholin auch im Zentralnervensystem bei der Erregungsübertragung beteiligt ist, und zwar an den Synapsen<sup>22, 23</sup>. Eine Beziehung der Azetylcholinwirkung zum Vitamin B<sub>1</sub> werden wir später kennenlernen. Es bedarf noch ausgedehnter Untersuchungen, bis es möglich sein wird, ein lückenloses Bild der Azetylcholinwirkung zu entwerfen. Man hat ihm die Bezeichnung Parasympathikusstoff gegeben, weil es entsprechend diesem Nervensystem wirkt. So beschleunigt es, um noch ein Beispiel seines Einflusses zu bringen, genau so wie der N. parasympathicus die Darmbewegung. Cholin bzw. Azetylcholin und das zugehörige Fermentsystem sind in vielen Geweben festgestellt worden<sup>24</sup>. Erinnerung sei noch an die S. 26 erwähnte Wirkung von Cholin auf das Verhalten der Fette bzw. Phosphatide in der Leber.

Eine weitere überraschende Feststellung wurde gemacht als Ratten fettfrei ernährt wurden. In der Folge traten schwere Störungen auf. Das Längenwachstum kam zum Stillstand, das Körpergewicht nahm nicht mehr zu, die Haut bekam ein

<sup>19</sup> Ph. S. 84.

<sup>20</sup> Daß Azetylcholin in unmittelbarer Beziehung zum Nervensystem steht, geht u. a. aus der Beobachtung hervor, daß bei Züchtung von Hühnerembryonenherzen nach Zugrundegehen der nervösen Elemente vorher vorhandenes Azetylcholin verschwindet. Es ist wieder nachweisbar, sobald in das nervenfreie Herzgewebe Nervengewebe eingepflanzt wird.

<sup>21</sup> Ph. S. 325.

<sup>22</sup> Man hat die sogenannte refraktäre Phase (vgl. Ph. S. 89, 307, 323) — ein Zustand, der dem erregten folgt, und in dem Reize wirkungslos sind — in Beziehung zu einer Hemmung der Cholinesterase gebracht.

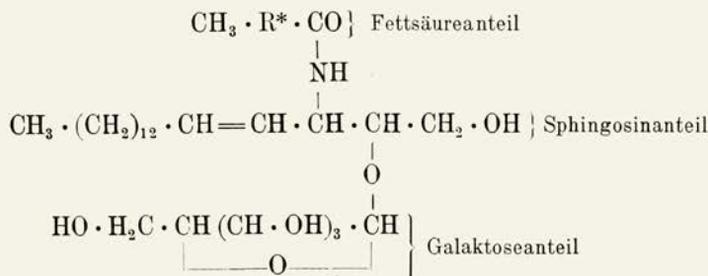
<sup>23</sup> Ph. S. 311, 325.

<sup>24</sup> So ließ sich Azetylcholin in motorischen und sensiblen Nerven feststellen. Im Zustand der Erregung tritt solches an der Schnittfläche von solchen aus.

trockenes Aussehen, ferner zeigten sich Störungen in der Ovulation usw.<sup>25</sup>. Das Interessante ist nun, daß dieser ganze Zustand sich durch Zugabe von geringen Mengen bestimmter ungesättigter Fettsäuren beseitigen ließ, und zwar zeigten sich als besonders wirksam die S. 39 erwähnte Linolsäure und die Linolensäure. Ölsäure ist unwirksam. Wir stoßen mit dieser Feststellung zum erstenmal auf die Tatsache, daß es in der Nahrung Verbindungen gibt, die in ganz geringen Mengen notwendig sind, um den gesamten Organismus bei Wohlbefinden zu erhalten. Fehlen diese, dann treten mehr oder weniger schwere Störungen auf, die zum Tode führen können. Der Umstand, daß bei den erwähnten Versuchen Ratten so schwer geschädigt wurden, wenn bestimmte, mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung fehlten, bedeutet ohne Zweifel, daß diesen Tieren das Vermögen, sie zu bilden, abgeht<sup>26</sup>. Man darf nun an bestimmten Tierarten gemachte Erfahrungen nicht ohne weiteres auf andere übertragen und selbstverständlich auch nicht auf unseren Organismus. Wir können zurzeit nicht aussagen, ob auch wir auf die Zufuhr der erwähnten Verbindungen angewiesen sind. Dagegen können wir mit allergrößter Wahrscheinlichkeit zum Ausdruck bringen, daß mehrfach ungesättigte Fettsäuren auch bei uns für bestimmte Funktionen unentbehrlich sind. Es ist gewiß nicht ohne Bedeutung, daß wir solche insbesondere auch im Zentralnervensystem antreffen.

Wir haben nun eine weitere Reihe von Verbindungen, nämlich die Esterphosphatide, die Azetalphosphatide und die Sphingomyeline, kennengelernt, die mit den Fetten die Eigenschaft gemeinsam haben, in Wasser unlöslich, dagegen löslich in organischen Lösungsmitteln zu sein. Wir kennen nun noch weitere Gruppen von Verbindungen, die ein gleiches Verhalten zeigen. Es sind dies die Zerebroside und die Sterine.

Wenden wir uns zunächst den Zerebrosiden zu. Sie enthalten je ein Molekül Fettsäure, Sphingosin und Galaktose. Von diesen Bausteinen ist uns nur der letztere neu. Er gehört zu den Kohlenhydraten. Wir haben schon S. 27 der Beziehung des Traubenzuckers zu einem sechswertigen Alkohol gedacht. Die Galaktose läßt sich auch von einem solchen ableiten. Wir werden ihr bei der Besprechung der Kohlenhydrate wieder begegnen. Bis vor kurzem waren vier Vertreter der Gruppe der Zerebroside beschrieben. Ihre Namen sind: Kerasin, Zerebron, Nervon und Oxyneron. Ihre Struktur ist die folgende:



\* R = CH<sub>2</sub>- bzw. CH = CH-Gruppen.

<sup>25</sup> Allem Anschein nach spielen die ungesättigten Fettsäuren während des Wachstums eine besondere Rolle. Eine Sonderzufuhr zur Aufrechterhaltung des normalen Stoffwechsels scheint nicht nötig zu sein.

<sup>26</sup> Es liegt die Beobachtung vor, daß bei genügend hoher Kohlenhydratzufuhr die Bildung ungesättigter Fettsäuren möglich ist.

Die vier genannten Zerebroside unterscheiden sich voneinander durch den Fettsäureanteil. Isoliert sind bislang: Lignozेरinsäure = n-Tetra-kosansäure ( $C_{24}H_{48}O_2$ ), Zerebronsäure =  $\alpha$ -Oxy-n-tetra-kosansäure ( $C_{24}H_{48}O_3$ )<sup>27</sup>, Nervonsäure ( $C_{24}H_{46}O_2$ )<sup>28</sup> und Oxy-nervonsäure ( $C_{24}H_{46}O_3$ )<sup>29</sup>. Ferner ist n-Hexakosensäure ( $C_{26}H_{50}O_2$ ) festgestellt worden. Es ist geglückt, Zerebroside so zu spalten, daß entweder nur die Fettsäure frei wurde oder aber die Galaktose. Neuerdings sind aus der Rindermilz weitere Zerebroside isoliert worden. Eines davon zeigt ein Verhältnis von Fettsäure : Sphingosin : Zucker = 1 : 1 : 2. Dieser Befund weist darauf hin, daß die Gruppe der Zerebroside mannigfaltiger ist als bislang angenommen worden ist.

Vertreter dieser Klasse von Verbindungen finden sich außer im Nervengewebe und der Milz auch noch in der Nebenniere, der Niere, der Lunge, der Retina, in Leukozyten und Erythrozyten<sup>30</sup>. Leider wissen wir über das Verhalten dieser Verbindungen im Verdauungskanal und jenseits der Darmwand nur sehr wenig. Vor allem fehlt uns ein Einblick in die Bedeutung der Zerebroside für die Zellen. Wir wissen nur, daß sie wichtige Baustoffe von solchen sind<sup>31,32</sup>.

## Vorlesung 6.

### Sterine: Cholesterin, Gallensäuren, Sexualhormone: Androsterongruppe.

Es verbleibt nun noch die letzte Gruppe der Lipide zu besprechen, nämlich die Sterine<sup>1</sup>. Bis vor wenigen Jahren kannte man nur wenige Vertreter derselben. Man unterschied solche, die der Pflanzenwelt eigen sind, und solche, die in der Tierwelt vorkommen. Die Bezeichnungen Phyto- und Zoosterine grenzen diese beiden Gruppen ab. Für unseren Organismus kam zunächst als einziger Ver-

<sup>27</sup>  $CH_3 \cdot (CH_2)_{21} \cdot CH(OH) \cdot COOH$ .

<sup>28</sup>  $CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot CH=CH \cdot (CH_2)_{13} \cdot COOH$ .

<sup>29</sup>  $CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot CH=CH \cdot (CH_2)_{12} \cdot CH(OH) \cdot COOH$ .

<sup>30</sup> Bei einer Spleno-Hepatomegalie Gaucher genannten Krankheit ist eine Anhäufung von Zerebroside (u. a. Behenyl-sphingosin- und Lignozeryl-sphingosin-glukosid) in der Milz und Leber festgestellt worden. Allem Anschein nach gibt es zwei Arten von Zerebroside in der Milz bei der Gaucher-Krankheit, nämlich ein solches mit Glukose und ein weiteres mit Galaktose als Baustein.

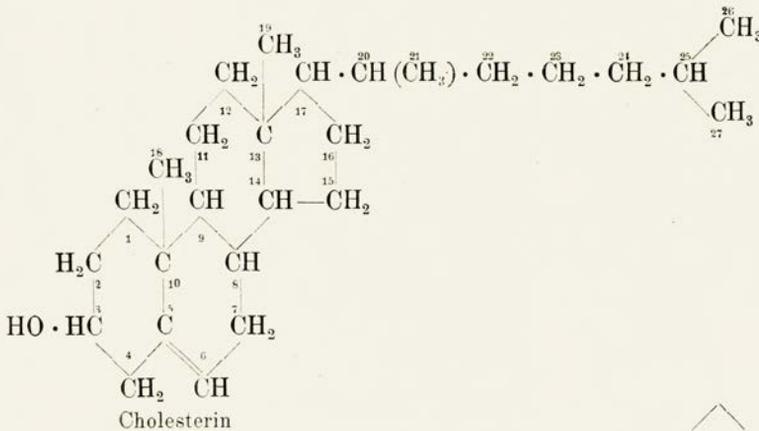
<sup>31</sup> Sehr verbreitet finden wir im Pflanzenreich als Schutzsubstanzen gegen Verdunstung und auch Benetzung Wachsorten. Der tierische Organismus bildet auch solche. Sie dienen z. B. zum Einfetten des Gefieders (Sekret der Bürzeldrüse). Die Wachse enthalten einen einwertigen, höher molekularen Alkohol und mit diesem verestert eine Fettsäure. So enthält z. B. das Bienenwachs Myricylalkohol,  $C_{31} \cdot H_{63} \cdot OH$ , und Palmitinsäure. Im Walrat, einem Anteil des Walratöles, sind die Bausteine Palmitinsäure und Zetylalkohol,  $CH_3 \cdot (CH_2)_{14} \cdot CH_2 \cdot OH$ , festgestellt worden.

<sup>32</sup> Erwähnt sei noch, daß auch schwefelhaltige Zerebroside aus dem Gehirn des Menschen isoliert worden sind. Allem Anschein nach liegt bei einer dieser Verbindungen ein Zerebron vor, bei dem im Galaktoseanteil die primäre Alkoholgruppe mit Schwefelsäure verestert ist.

<sup>1</sup> Neuerdings sind die Sterine, die Gallensäuren, die Sexualhormone und die Angehörigen der Vitamin-D-Gruppe unter der Bezeichnung Steroide zusammengefaßt worden.

treter der Sterine das Cholesterin in Betracht. Frühzeitig erkannte man, daß in der Galle enthaltene Säuren, genannt Gallensäuren, in einem Anteil Beziehungen zur Steringruppe aufweisen. In der Folge entdeckte man, daß bestimmte Hormone dieser angehören, und ferner auch die Vitamin-D-Gruppe engste Beziehungen zu dieser Klasse von Verbindungen hat. Mit dieser Feststellung ist das Interesse an diesen ganz außerordentlich gewachsen. Wir beschränken uns darauf, aus der großen Zahl von in den letzten Jahren bekanntgewordenen Vertretern der Sterine diejenigen zu besprechen, die für unseren Organismus unmittelbare Bedeutung haben.

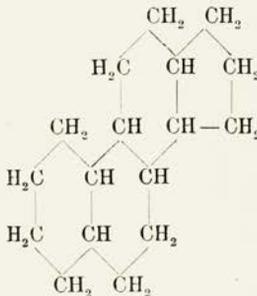
Mit den Sterinen lernen wir Stoffe einer Struktur kennen, der wir noch nicht begegnet sind. Sie gehören der aromatischen Reihe von Kohlenstoffverbindungen an. Nach mühevollen Forschungen ist man zur Aufstellung der folgenden Strukturformel für das Cholesterin gelangt<sup>2</sup>:



Wir erkennen in dieser Formel den Phenanthrenring . Dieser

ist mit einem Fünfferring verknüpft, der eine Seitenkette trägt. Von besonderer

<sup>2</sup> Alle Sterine können als Derivate des Grundkohlenwasserstoffs Steran,  $C_{17}H_{28}$  (Zyklopentano-perhydro-phenanthren):



aufgefaßt werden.

Bedeutung ist die am ersten Sechsering befindliche sekundäre Alkoholgruppe. Sie gibt Gelegenheit zur Veresterung. In der Tat finden sich im Blut und in Zellen neben freiem Cholesterin auch Ester und zwar der Palmitin-, Stearin- und Ölsäure. Es ist ferner eine Doppelbindung vorhanden (im zweiten Sechsering). Wir können das Cholesterin als einen einwertigen, ungesättigten Alkohol bezeichnen. Hervorzuheben ist noch, daß alle vier Kohlenstoffringe hydriert sind<sup>3</sup>. Wir wollen uns merken, daß diejenigen Sterine, mit denen wir uns zu beschäftigen haben, bestimmte Strukturen am C<sub>3</sub>-Atom aufweisen; ferner kann die Doppelbindung zwischen C<sub>5</sub> und C<sub>6</sub> vorhanden sein oder fehlen bzw. an einer anderen Stelle auftreten. Vor allem zeigt auch die Seitenkette Verschiedenheiten.

Betrachten wir zunächst das Verhalten der mit der Nahrung zugeführten Sterine im Verdauungskanal. Ein Blick auf die mitgeteilte Strukturformel des Cholesterins zeigt, daß schwerlich Verdauungsfermente auf Vertreter dieser Gruppe von Verbindungen einwirken werden. Es kommt nur eine Verseifung von Estern in Frage. In der Tat wird das Steringerüst nicht verdaut. Was nun die Aufnahme durch die Darmwand anbetrifft, so begegnen wir den gleichen Verhältnissen wie bei den Fettsäuren. Die Sterine sind in Wasser ganz unlöslich. Infolgedessen ist ihre Resorption ohne besondere Maßnahmen nicht möglich. Wie sie im einzelnen vor sich geht, ist noch unbekannt. Phytosterine werden allem Anschein nach nicht resorbiert, wohl aber gelangt z. B. Cholesterin zur Aufnahme durch die Darmwand. Über sein Verhalten in den Geweben wissen wir noch wenig. Es schien zunächst, als ob unmittelbare Beziehungen zu bestimmten Bestandteilen der Gallensäuren vorhanden seien. In der Tat stehen diese in ihrer Struktur dem Cholesterin sehr nahe. Die Gallensäuren sind an sich zusammengesetzte Verbindungen. Bei ihrer Spaltung<sup>4</sup> erhält man einerseits einen den Sterinen zugehörigen Anteil und andererseits eine Verbindung, die direkte oder indirekte Beziehung zu bekannten Eiweißbausteinen hat. Es handelt sich entweder um Aminoessigsäure, auch Glykokoll bzw. Glyzin genannt:  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , oder um Aminoäthansulfosäure = Taurin:  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH}$  bzw.

$$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \text{ ——— } \text{CH}_2 \\ | \qquad | \\ \text{H}_3\text{N} \text{ — O — } \text{SO}_2 \end{array}$$

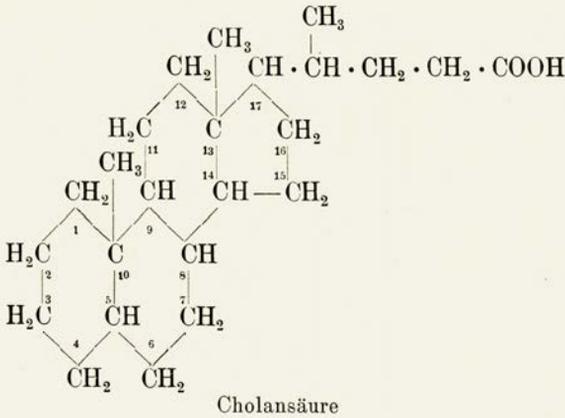
(inneres Salz). Glyzin ist ein in manchen Eiweißstoffen enthaltenere Baustein. Taurin steht in Beziehung zum Zystein =  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -thiopropionsäure:  $\text{HS} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ . Durch CO<sub>2</sub>-Abspaltung und Oxydation der Thiogruppe geht Taurin aus dieser Aminosäure hervor<sup>5</sup>.

Je nachdem Glyzin oder Taurin in Gallensäuren vorhanden ist, bezeichnet man sie als Glyko- oder Tauro-säuren. In der Galle des Menschen sind bislang die folgenden Angehörigen der Steringruppe als Bausteine der sogenannten gepaarten Gallensäuren festgestellt worden: Lithocholsäure, Desoxycholsäure, Anthropodesoxycholsäure und Cholsäure. Alle vier Verbindungen lassen sich durch Reduktion in Cholansäure überführen:

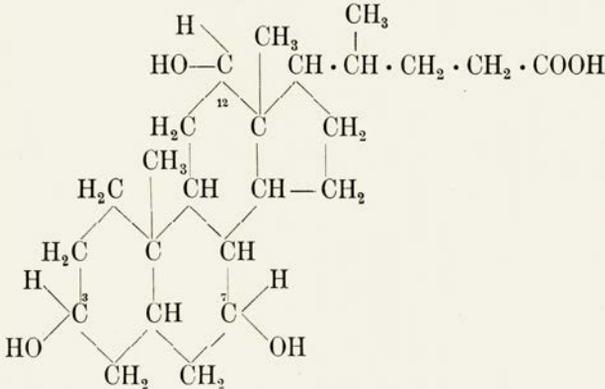
<sup>3</sup> Welch große Mannigfaltigkeit in der Struktur der Sterine möglich ist, ergibt sich ohne weiteres daraus, daß mehrere asymmetrische C-Atome vorhanden sind. Das erklärt das Vorkommen von isomeren Formen.

<sup>4</sup> Wir berücksichtigen nur die in unserer Galle vorkommenden Säuren. Interessanterweise finden sich bei bestimmten Tierarten Gallensäuren von anderer Zusammensetzung.

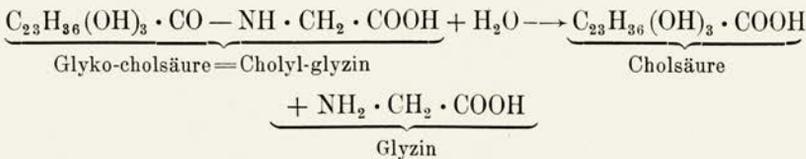
<sup>5</sup> Unbekannt ist, ob zunächst Taurin entsteht oder aber die Zysteinylverbindung nachträglich in das Taurylderivat verwandelt wird.



Die angeführten Verbindungen unterscheiden sich untereinander durch den Gehalt an einer bis drei sekundären Alkoholgruppen in bestimmter Stellung. Lithocholsäure ist eine 3-Monooxycholansäure, Desoxycholsäure besitzt in 3, 12-Stellung zwei Oxygruppen, Anthropolcholsäure weist auch zwei solche auf, jedoch in 3, 7-Stellung. Cholsäure endlich ist eine 3, 7, 12-Trioxycholansäure. Die Stellungen, in denen sich die Oxygruppen befinden, ergeben sich ohne weiteres aus der Strukturformel der Cholansäure. Als Beispiel sei die Struktur der Cholsäure angeführt.



In den gepaarten Gallensäuren sind die erwähnten Bausteine säureamidartig miteinander verknüpft. Als Beispiel sei die Glykocholsäure angeführt:



Von den erwähnten Sterinanteilen überwiegen in unserer Galle die Cholsäure und die Desoxycholsäure.

Wir stießen auf die Gallensäuren, als wir nach der Resorption der Fettsäuren im Darmkanal fragten (S. 19). Versuche, deren Sterinanteil als in der Leber ge-

bildetes Stoffwechselprodukt des Cholesterins auszuweisen, führten zu keinem eindeutigen Ergebnis. Da man aus Cholesterin und der Cholansäure nicht den gleichen Kohlenwasserstoff erhält, vielmehr an bestimmten C-Atomen Cis-Trans-Isomeren vorhanden sind, sind manche Forscher geneigt, keine Beziehungen zwischen den beiden genannten Verbindungen gelten zu lassen. Nun besteht jedoch durchaus die Möglichkeit von Umlagerungen. Auch der Umstand, daß es nicht geglückt ist, durch Zufuhr von Cholesterin die Bildung von Gallensäuren zu erhöhen, beweist nicht, daß keine Beziehungen zwischen diesen Verbindungen vorhanden sind. Wir dürfen nicht außer acht lassen, daß es fraglich ist, ob in irgendeiner Weise dem Blute übermittelte Substanzen an die Orte der Bildung bestimmter Verbindungen gelangen. Dazu kommt, daß die in Frage kommenden Zellen vielleicht nur nach Bedarf bestimmte Umsetzungen vornehmen.

Das überraschendste Resultat der Erforschung des Cholesterinstoffwechsels ist ohne Zweifel die Feststellung, daß der tierische Organismus diese Verbindung<sup>6</sup> aufbauen kann. Lange Zeit war man in der Meinung befangen, daß es diesem versagt sei, Ringstrukturen zu bilden. Bei der Aufstellung von Stoffwechselbilanzen des Cholesterins zeigte es sich, daß innerhalb des Organismus ganz erhebliche Mengen neu hinzukommen. Man wurde auf die Synthese des Cholesterins schon aufmerksam, als man den Gehalt an ihm in bebrüteten Eiern verfolgte. Man fand eine Zunahme mit der fortschreitenden Entwicklung des Lebewesens. Bei jungen Hunden, die man eine Zeitlang cholesterinfrei ernährte, fand man gleichfalls Beweise für eine Neubildung von Cholesterin. Man ging dabei so vor, daß man Tiere des gleichen Wurfs bei Beginn der cholesterinfreien Ernährung tötete und feststellte, wieviel Cholesterin im ganzen Organismus vorhanden war. Die Geschwister wurden am Schluß der Fütterungsperiode auf ihren Cholesteringehalt untersucht. Dabei stellte sich eine Zunahme heraus. Da nun, wie schon betont, überraschenderweise Phytosterine nicht von der Darmwand aufgenommen werden (man findet sie in den Fäzes wieder), und diese somit für die Bildung von Sterinen im Zellstoffwechsel ausfallen, kann der Umfang der Cholesterinsynthese nicht gering sein. Von welchem Material diese ausgeht, welche Umsetzungen erfolgen<sup>7</sup>, und welche Gewebe (bzw. welche Organe<sup>8</sup>) diese so interessante und wichtige Synthese vollziehen, wissen wir nicht. Es fehlt zurzeit in dieser Richtung jeder Anhaltspunkt.

Cholesterin findet sich in allen Zellen, wie schon mehrfach betont, in freiem Zustand und als Ester. In diesem Zusammenhang sei an die S. 19 erwähnte Funktion der freien Verbindung bei der Resorption von Fettsäuren erinnert. Besonders reich an ihm sind die Nebennieren, das Nervengewebe und die Haut. Zumeist finden wir es vergesellschaftet mit Phosphatiden. Es vollzieht ganz offensichtlich mit diesen zusammen bestimmte, allerdings noch nicht in jeder Hinsicht abgeklärte Funktionen (vgl. S. 43 u. 68)<sup>9</sup>. Cholesterin ist hydrophob, während die Phosphatide, wie schon S. 37 betont, neben entsprechend eingestellten Anteilen auch hydrophile aufweisen.

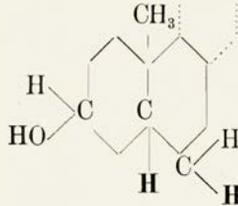
<sup>6</sup> Und sicher auch andere Angehörige dieser Stoffgruppe.

<sup>7</sup> Es ist an ungesättigte Kohlenwasserstoffe, die sich z. B. in der Leber finden, gedacht worden. Ein solcher ist H e p e n. Es ist hoch ungesättigt.

<sup>8</sup> Es ist an die Nebennierenrinde gedacht worden.

<sup>9</sup> Cholesterin soll die Sauerstoffatmung von Geweben erhöhen. Aus dem Umstand, daß es z. B. S a p o n i n binden und in gewissem Sinne „entgiften“ kann, hat man den Schluß gezogen, daß es auch im Organismus eine derartige Funktion habe. Ein Beweis für diese Annahme liegt jedoch nicht vor.

Cholesterin verläßt den Körper in der Hauptsache<sup>10</sup> mit den Fäzes. Es wird zum Teil mit der Galle in das Duodenum befördert. Allem Anschein nach kann der so abgegebene Anteil wieder zurückresorbiert werden. Endgültig entlassen ist jener Anteil, der durch die Dickdarmschleimhaut ausgeschieden wird. Er erfährt im Dickdarminhalt eine Reduktion und geht dabei in Koprosterin,



über. Im Kot findet man außerdem in geringen Mengen das ihm stereoisomere Dihydrocholesterin<sup>11</sup>.

Wenden wir uns nun zu weiteren Verbindungen der Sterin- bzw. Steroidreihe<sup>12</sup>. Vielleicht ergeben sich dabei Beziehungen zum Cholesterin. Wir sind bereits auf die interessante Beobachtung gestoßen, daß das Zellgeschehen und damit der Zellstoffwechsel in feinsten Weise gesteuert sind. Es sind dabei das sogenannte autonome Nervensystem und Sendboten beteiligt. Darüber hinaus dürften an Ort und Stelle sich ausbildende Bedingungen wegweisend für Reaktionsabläufe sein. Manches in der Zelle entstehende Zwischenprodukt entwickelt ohne Zweifel ebenfalls bestimmenden Einfluß auf Zellfunktionen. Ein geregelter Ablauf ungezählter chemischer Reaktionen, verknüpft mit Energieverschiebungen, setzt Kontrollmaßnahmen voraus. Es gilt, in jedem Augenblick das Zellmilieu in einem bestimmten Zustand zu erhalten — trotz fortlaufender Angriffe auf die Reaktion und sonstige Milieubedingungen. Immer wieder werden Gleichgewichte gestört und wieder hergestellt, um im nächsten Moment wieder in einer bestimmten Richtung verschoben zu werden. Die Erfahrung hat weiterhin gezeigt, daß über die Einregulierung des Stoffwechsels hinaus Stoffe im Organismus wirksam sind, die die Entwicklung bestimmter Gewebe in ganz bestimmter Richtung überwachen. Wir kennen solche, die ganz allgemein das Wachstum steuern. Andere wirken vornehmlich auf ganz bestimmte Gewebe. Dazu gehören die sogenannten Geschlechtshormone. Ihre Existenz wurde schon vor 90 Jahren erkannt, und zwar auf Grund der Beobachtung, daß die nach erfolgter Entfernung der Geschlechtsdrüsen auftretenden Ausfallserscheinungen sich durch deren Transplantation weitgehend beheben lassen. Da das Transplantat keine morphologischen Beziehungen zum Nervensystem aufwies und trotzdem tiefgehende Wirkungen von ihm ausgingen, war bewiesen, daß ausgesandte Stoffe für die Entwicklung jener Gewebe, die für das einzelne Geschlecht charakteristisch sind, maßgebend sind. Jahrzehnte hindurch erfuhren der erwähnte Befund und die aus ihm gezogenen weit ausschauenden Schlußfolgerungen wenig Förderung, bis es in neuester Zeit gelang, Sexualhormone zu isolieren, ihre Struktur aufzuklären, ja einzelne davon sogar synthetisch zu bereiten. Dabei stellte es sich heraus, daß sie alle zur Gruppe der Steroide<sup>12</sup> gehören.

Die großen Fortschritte, die in den letzten Jahren auf dem Gebiete der Sexual-

<sup>10</sup> Etwas Cholesterin erscheint im Harn.

<sup>11</sup> Trans- und cis-Isomerie.

<sup>12</sup> Vgl. hierzu Fußnote 1, S. 46.

hormone gemacht worden sind, waren nur durch innige Zusammenarbeit von chemischer und biologischer Forschung möglich. So bewundernswert auch die

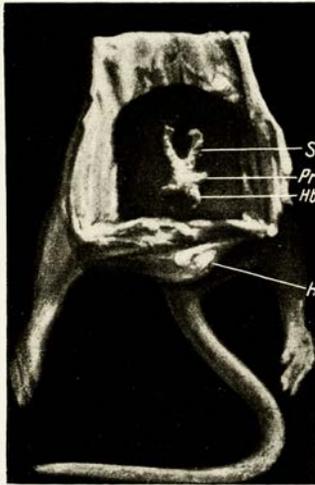


Abb. 5.

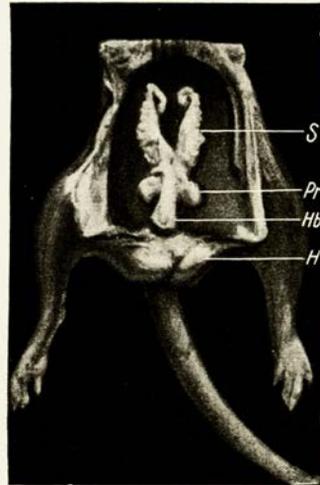
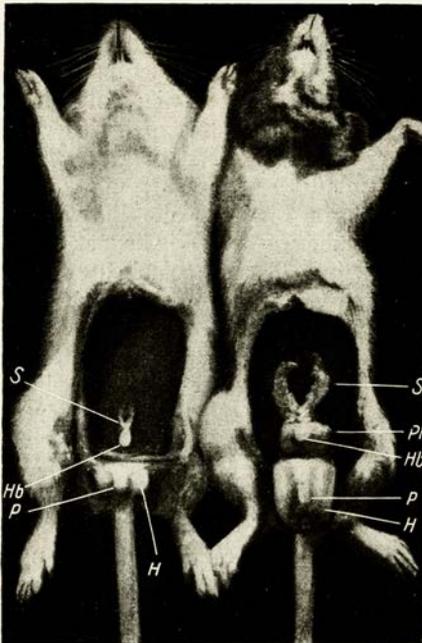


Abb. 6.



a) Abb. 7. b)

Abb. 5. Seniles Rattenmännchen.

Abb. 6. Dasselbe Tier, jedoch nach parenteraler Zufuhr von Testosteron.

*S* = Samenblase. *Pr* = Prostata.  
*Hb* = Harnblase. *H* = Hodensack.

Abb. 7. a) Infantiles Rattenmännchen.  
b) Das gleiche Tier nach parenteraler Zufuhr von Testosteron.

*S* = Samenblase. *Pr* = Prostata.  
*Hb* = Harnblase. *H* = Hodensack.  
*P* = Penis.

Ergebnisse der ersteren sind, so vermag sie allein deshalb nicht auf dem Gebiete der Wirkstoffe richtunggebend zu wirken, weil wir zurzeit nicht mit Bestimmtheit aus einer gegebenen Struktur bestimmte Funktionen ablesen können. Dieser

gewaltigen Lücke in unserer Erkenntnis biologischen Geschehens müssen wir uns immer bewußt bleiben. Maßgebend für das Fortschreiten der Forschung auf dem Gebiete jener Stoffe, die in unserem Organismus bestimmte Wirkungen entfalten, ist die Auffindung von sogenannten Testobjekten. Um zu prüfen, ob aus Geschlechtsdrüsen, dem Harn usw. isolierte bzw. synthetisch dargestellte Verbindungen als Sexualhormone anzusprechen sind, hat man mehrere Wege eingeschlagen. So wird z. B. geprüft, wie bestimmte Stoffe sich auf die atrophischen Gewebe des Genitalsystems — z. B. die Samenblasen — auswirken. Man verwendet hierzu z. B. kastrierte Ratten oder solche Tiere, die infolge hohen Alters Rückbildungen im erwähnten System aufweisen. Vergleiche hierzu Abb. 5 und 6. Oder aber man nimmt

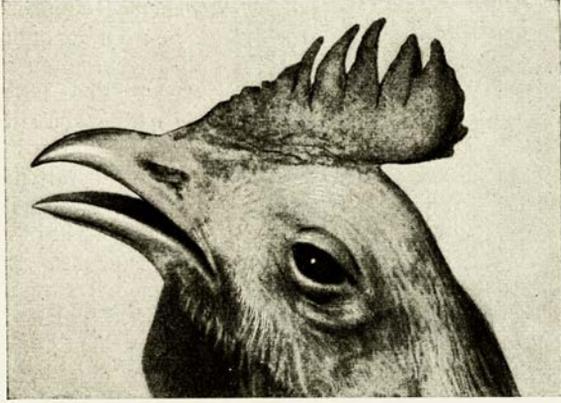


Abb. 8. Kamm eines Kapauns vor der Behandlung.  
Fläche 400 qmm.

Tiere, die noch nicht geschlechtsreif sind, und prüft, ob es gelingt, die Entwicklung der in Frage kommenden Gewebe zu beschleunigen. Vergleiche hierzu Abb. 7 a und b. Besonders leicht zu verfolgen ist die Wirkung von männlichen Sexualhormonen am Kamm des Hahnes. Bei jugendlichen Tieren fängt dieser unter dem Einfluß der entsprechenden Wirkstoffe zu wachsen an. Das gleiche beobachtet man beim im Wachstum stark zurückgebliebenen Kamm<sup>13</sup> eines kastrierten Hahnes. Vergleiche hierzu Abb. 8 und 9. Bei weiblichen Individuen hat man die Möglichkeit, den bekannten Sexuallzyklus zu beeinflussen. Wir kommen hierauf noch zurück.

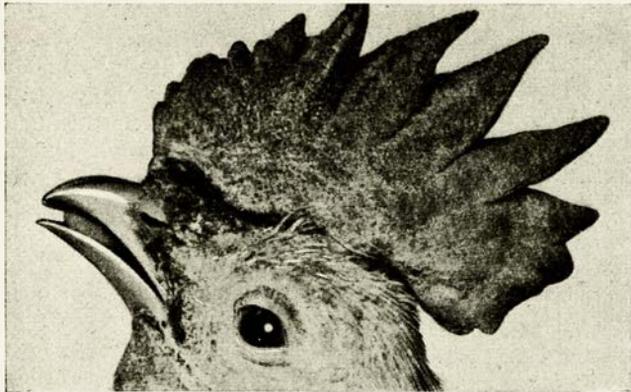


Abb. 9. Kamm des gleichen Kapauns nach Einwirkung von Testosteron. Fläche 2700 qmm.

Die Zahl der bis jetzt bekannt gewordenen Verbindungen, die als Sexualhormone angesprochen werden oder aber Umwandlungsprodukte von solchen sind, ist schon recht ansehnlich geworden. Wir wollen nur diejenigen besprechen, die

<sup>13</sup> Man mißt den Schatten aus, den der Kamm wirft.

beim Menschen vorkommen und eindeutig als Sendboten erkannt sind, welche die gesamte geschlechtliche Entwicklung oder auch nur Teilgebiete davon beeinflussen. Bildungsstätten der Geschlechtshormone im engeren Sinne des Begriffes sind die

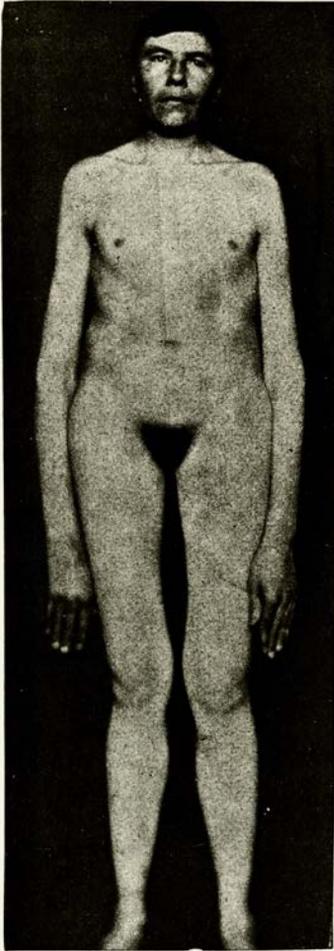


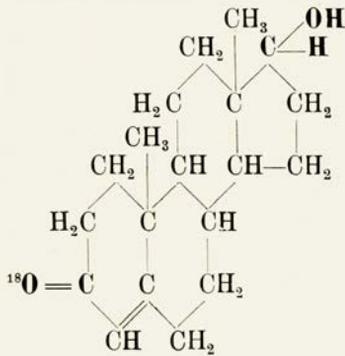
Abb. 10. 24 Jahre alter Kastrat. Gesamtlänge 184 cm, Spannweite der Arme 204 cm, Beinlänge 108 cm (nach J. Tandler und S. Groß).

Keimdrüsen — Hoden bzw. Ovarien. Es ist immer noch umstritten, welche Zellarten in der männlichen Keimdrüse die Bildung des Testosteron genannten Hormons vollziehen. Sind es die sogenannten interstitiellen Zellen, die Sertolischen oder die an der Spermiogenese beteiligten? Beim weiblichen Geschlecht sind es Follikelzellen, die Sexualhormone bereiten. Zunächst sei hervorgehoben, daß die Keimdrüsenhormone der Artspezifität entbehren<sup>14</sup>. Fassen wir zunächst ganz kurz ihre Wirkungen zusammen. Das männliche Hormon überwacht die Entwicklung und das Wachstum der Samenblasen, des Vas deferens, der Cowperschen Drüsen, der Prostata und des Penis. Beim erwachsenen Individuum sichert es die Funktion und die Aufrechterhaltung des Entwicklungszustandes des gesamten Genitalsystems. Beim weiblichen Individuum werden der Uterus, die Vagina und die Milchdrüsen beeinflusst. Die Entwicklung der sogenannten sekundären Geschlechtsmerkmale ist abhängig von der qualitativ und quantitativ gesteuerten Bildung und Aussendung der genannten Sendboten. In ganz besonderer Weise macht sich der Einfluß von solchen vor und während der Schwangerschaft geltend. Gestreift sei, daß die Sexualhormone tiefen Einfluß auf den Stoffwechsel haben. Beim jugendlichen Individuum kommt bei ihrem Fehlen das Längenwachstum nicht rechtzeitig zum Abschluß. Die Epiphysen verknöchern verspätet, daher die im Verhältnis zum Rumpf zu langen Beine und Arme bei Kastraten (vgl. Abbildung 10). Dabei bleibt die Frage offen, ob es sich um eine unmittelbare Wirkung des Ausfalls der Sexualhormone handelt oder um den Einfluß des Hypophysenvorderlappens, der in seiner Funktion von den Geschlechtsdrüsen aus beeinflusst wird.

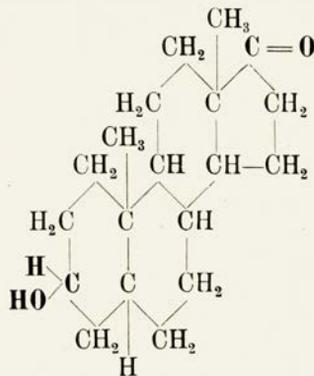
Wir werden noch erfahren, daß der Zellstoffwechsel in mancher Hinsicht von den Sexualhormonen abhängig ist. So scheiden Kastraten Kreatin an Stelle von Kreatinin aus. Der Gehalt des Herzmuskels an Glykogen, Kreatinphosphorsäure und Adenylpyrophosphorsäure ist bei ihnen vermindert. Auf Zufuhr von Testosteron steigen die entsprechenden Werte an. Diese Hinweise mögen genügen, um darzutun, welche tiefgehende Wirkungen die Sexualhormone ausüben.

<sup>14</sup> Sexualhormone sind auch im Pflanzenreich aufgefunden worden.

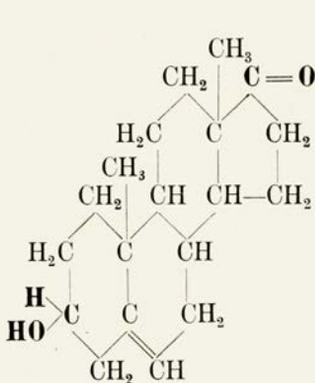
Trotz größter Erfolge auf dem Gebiete der Reindarstellung von Sexualhormonen sind doch noch manche Rätsel geblieben, insbesondere, nachdem man mehrere Stoffe mit ähnlicher Wirkung nachgewiesen hat. So hat man aus Hoden das schon erwähnte Testosteron und außerdem aus Harn zwei weitere Verbindungen isoliert, die Einfluß auf Funktionen des Genitalapparates besitzen. Sie sind Androsteron und Dehydroandrosteron genannt worden<sup>15</sup>. Von diesen Verbindungen ist das Testosteron besonders wirksam<sup>16</sup>. Die folgenden Strukturformeln geben Einblick in die Beziehungen der genannten Verbindungen zueinander und zugleich zum Cholesterin<sup>17</sup>.



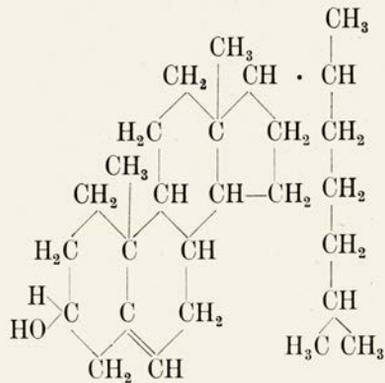
Testosteron



Androsteron



Dehydroandrosteron



Cholesterin

<sup>15</sup> Es sind außer den angeführten Verbindungen noch andere beschrieben worden. Es sind bei der Strukturermittlung, der Synthese von Sexualhormonen und bei der Überführung von Produkten dieser Klasse von Steroiden in andere von bekannter Struktur Stoffe erhalten worden, die zum Teil stärkere Wirkungen entfalten als die natürlichen Sexualhormone. Auffallend ist, daß manche davon bald mehr Einfluß auf das Wachstum des Hahnenkamms haben, bald mehr die Entwicklung der Samenblasen fördern.

<sup>16</sup> Manche Fettsäuren verstärken die Wirkung des Testosterons.

<sup>17</sup> Auf die Lagerung der an asymmetrischen C-Atomen befindlichen Atome oder Gruppen ist absichtlich keine Rücksicht genommen. Ohne sehr eingehende Kenntnisse der in Frage kommenden Isomeren würden entsprechende Konfigurationsformeln wenig Verständnis erwecken.

<sup>18</sup> Es sind in den folgenden Formeln die Anteile, die die einzelne Verbindung charakterisieren, fett gedruckt.

Zu diesen Formeln sei bemerkt, daß alle drei angeführten Sexualhormone künstlich aus Cholesterin bereitet worden sind<sup>19</sup>. Dessen Seitenkette ist dabei abgespalten worden. Damit war ihre Struktur in Verbindung mit anderweitigen Feststellungen eindeutig festgelegt.

## Vorlesung 7.

**Sexualhormone (Fortsetzung): Follikelhormone (Oestrongruppe), Corpus luteumhormon (Progesteron). Einfluß dieser Hormone und des Prolaktins auf die Milchbildung. Hormone der Nebennierenrinde. Vitamin D-Gruppe. Überblick über die Bedeutung der Lipide.**

Eine dem Testosteron analoge Funktion haben beim weiblichen Organismus die Follikelhormone. Sie finden sich nicht nur im Ovarium, vielmehr sind sie auch im Blut und in der Plazenta aufgefunden worden. Besonders überraschend ist der Befund von solchen im Hoden und im Harn von männlichen Individuen! Aus dieser Beobachtung und der Feststellung, daß sogenannte männliche Sexualstoffe auch im weiblichen Organismus vorkommen, geht hervor, daß die Einteilung der Keimdrüsenhormone in weibliche und männliche an sich nicht gerechtfertigt ist. Es ist nur die Menge der Sexualhormonarten bei beiden Geschlechtern eine verschiedene. Die „männlichen“ und die „weiblichen“ Sexualhormone sind wechselseitig bei beiden Geschlechtern wirksam. So bewirkt Follikelhormon bei kastrierten männlichen Tieren u. a. Wachstum der Samenblasen, Verdickung des Bindegewebes und der glatten Muskulatur in der Samenblase und im Ductus deferens. Testosteron führt bei jugendlichen weiblichen Tieren zur Maskulinisierung der äußeren Genitalien. Die Klitoris wächst z. B. stark. Ferner wird die Entwicklung der Sexualdrüsen gefördert. Bei kastrierten Tieren erfolgt Wachstum der atrophischen Organe (Vagina, Klitoris, Uterus). Mittels Zufuhr von Testosteron läßt sich bei Hennen das Wachstum des Kammes und der Bartlappen steigern. Von ganz besonderem Interesse ist, daß die Sexualhormone auch tiefgehende psychische Umstellungen bewirken. So lassen sich kastrierte Männchen durch Transplantation von Ovarien so beeinflussen, daß sie sich psychisch wie Weibchen verhalten (so betreuen z. B. „feminisierte“ Männchen junge Tiere, um die sie sich sonst nicht kümmern).

Es gibt verschiedene nah verwandte Verbindungen mit qualitativ gleicher Wirkung. Es seien angeführt das Oestron, auch Follikelhormon genannt, das Oestriol (Follikelhormonhydrat) und das Oestradiol (Dihydrofollikelhormon)<sup>1</sup>. Es scheint, daß das letztere das eigentliche Follikelhormon ist und

<sup>19</sup> Was die vom tierischen Organismus unabhängige Gewinnung von Hormonen bedeutet, sei am Beispiel der Sexualhormone aufgezeigt. Um 1 kg Oestradiol zu gewinnen, sind 15–20 Milliarden Schweine und für die gleiche Menge Progesteron 10–13 Millionen erforderlich. 12 Millionen Stiere liefern etwa 1 kg Testosteron!

<sup>1</sup> Oestradiol wird auch in der Plazenta gebildet. — Von großem Interesse ist die Beobachtung, daß zwischen Cholinesterase der Leber und Oestradiol eine Beziehung besteht. Bei Männchen, juvenilen und kastrierten Weibchen ist der Gehalt an Lebercholinesterase niedrig, in der Schwangerschaft dagegen hoch. Injektion von Oestradiol erhöht ihn bei kastrierten Männchen und Weibchen. Es dürfte dieser Befund in Zusammenhang mit einer an sich gesteigerten Tätigkeit der Leber im Zustand der Schwangerschaft stehen. Auch beim Menschen ist eine Abhängigkeit des Gehaltes an Cholinesterase von der Funktion des Geschlechtsapparates, und zwar im Blutplasma, festgestellt (Abnahme von der Pubertät an bis zum Klimakterium).

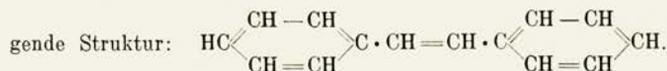
das Ausgangsmaterial für die anderen darstellt. Von größtem Interesse ist, daß Oestron im Harn zum größten Teil an Schwefelsäure gebunden erscheint, während Oestriol mit Glukuronsäure gekuppelt ist. Wir werden später erfahren, daß unser Organismus auch in anderen Fällen mit den gleichen Säuren Kupplungen durchführt. Oestronschwefelsäure und Oestriolglukuronsäure haben sich als unwirksam erwiesen<sup>2</sup>. Dieser Befund bedeutet höchstwahrscheinlich, daß der Organismus es in der Hand hat, jene Hormone je nach Bedarf in den wirksamen, d. h. freien Zustand überzuführen oder aber in ihrer Wirkung durch Bindung an die genannten Säuren auszuschalten. Dafür spricht vor allem, daß auch im Follikelsaft und im Ovarium ein wechselnder Anteil der genannten Hormone in Bindung vorkommt.

Es ist an und für sich überraschend, daß es mehrere Verbindungen gibt, die einerseits das männliche und andererseits das weibliche Genitalsystem in seinem Auf- und Ausbau beeinflussen. Aus der Kenntnis der Wirkung der übrigen bislang bekannten Sendboten sind wir gewohnt, an festgelegte Beziehungen zwischen deren Aufbau und Wirkung zu denken. A priori sollte man glauben, daß bei Hormonen von so entscheidender Bedeutung für die gesamte Entwicklung des einzelnen Individuums und darüber hinaus für die Weitergabe von Erbgut in Gestalt der Fortpflanzung erst recht eine streng spezifische Struktur vorhanden sei. Nun haben wir eine Androsteron- und eine Oestrongruppe kennengelernt. Bedeutet der Befund, daß eine ganze Reihe von Verbindungen qualitativ in vieler Hinsicht gleiche oder doch ähnliche Wirkungen entfaltet, daß eine Vielzahl von Sexualhormonen existiert, oder liegen die Verhältnisse so, daß es ein „weibliches“ und ein „männliches“ Hormon der genannten Art gibt, von dem die übrigen Verbindungen abzuleiten sind — möglicherweise als Zwischenprodukte der Synthese oder des Abbaus von jenen? Da nun durch Synthese von Derivaten von Vertretern der Androsteron- und Oestrongruppe Produkte erhalten worden sind, die zum Teil die „natürlichen“ Sexualhormone an Wirksamkeit übertreffen<sup>3</sup> — ja, es sogar gelungen ist, eine Verbindung aufzubauen, die sowohl Androsteron- als auch Oestronwirkung aufweist —, so ist es nicht abwegig, den Befund zahlreicher Verbindungen mit Einflüssen auf die Sexualorgane im Sinne einer Sicherung ihrer normalen Entwicklung, verbunden mit jener der Erhaltung der Art zu deuten.

Besonders eindrucksvoll enthüllt sich die Wirkung der Follikelhormone, wenn wir jenen Zyklus betrachten, der durch das Auftreten monatlicher (normaler Zeitabstand 28 Tage) Blutungen aus dem Uterus gekennzeichnet ist. Es liegt dieser Erscheinung das folgende, in Abb. 11 dargestellte Geschehen in der Uteruschleimhaut zugrunde. Im Anschluß an die Menstruation erfolgt deren Aufbau. Man spricht von einer Phase der Proliferation. Es ist nun von höchstem Interesse, daß diese unter dem Einfluß des Follikelhormons steht. Ihre

<sup>2</sup> Oestronschwefelsäure soll eine geringe Wirkung besitzen.

<sup>3</sup> Besonders überraschend ist, daß auch Verbindungen, die gar keine Beziehungen zu den Sexualhormonen und zu der Steringruppe aufweisen, Wirkungen entfalten, die wir von jenen kennen. Es sei hier genannt, 4,4'-Dioxy- $\alpha,\beta$ -diäthylstilben (auch Diäthylstilboestrol genannt). Stilben =  $\alpha,\beta$ -Diphenyläthylen hat die folgende Struktur:



Bildung wird von einem Sendboten des Hypophysenvorderlappens<sup>4</sup> — genannt gonadotropes Hormon<sup>5</sup> bzw. Prolan — beeinflusst. Es sei gleich hier bemerkt, daß dessen Bildung und Abgabe vom Follikelhormon gesteuert wird. Es besteht somit eine gegenseitige Beziehung zwischen Hypophyse und der Bildungsstätte des letzteren. Erkannt wurde dies besonders eindrucksvoll durch die Feststellung gesteigerter Mengen an gonadotropem Hormon

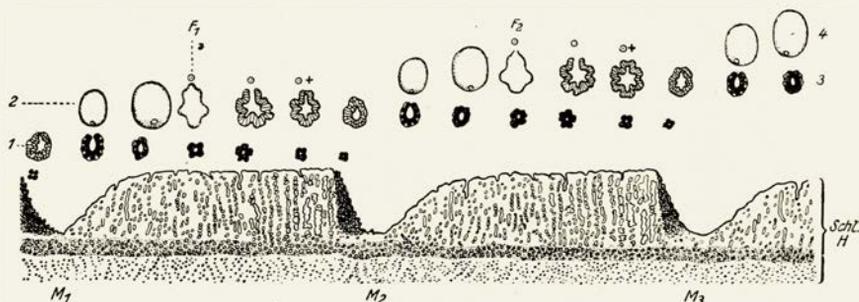


Abb. 11. Schema der zyklischen Veränderungen von Uterusschleimhaut, Follikel und Corpus luteum in ihrem zeitlichen Zusammenhang (nach Schröder). Bei  $M_1$ ,  $M_2$  und  $M_3$  Menstruationen im Abstand von etwa 28 Tagen. Schl.H. = Uterusschleimhaut. Bei  $F_1$  und  $F_2$  „Follikelsprung“ des Follikels 2 bzw. 3. Bei + starb jeweils ein unbefruchtet gebliebenes Ei ab. Die Zelle 1 zeigt die Rückbildung eines gelben Körpers aus der Periode vor  $M_1$ . In Zelle 2 ist die Entwicklung des Follikels und seine Umwandlung in das Corpus luteum nach dem Follikelsprung (bei  $F_1$ ) in der Periode  $M_1$ — $M_2$  usw. dargestellt.

nach Kastration<sup>6</sup> bzw. Versagen der Funktion des Ovariums, z. B. nach Eintritt des Klimakteriums (Enthemmung der Bildung von gonadotropen Hormonen infolge Ausfalls der Bremswirkung von Sexualhormonen!) Unklar ist, ob von der Oestrongruppe aus der Hirnanhang direkt beeinflusst wird oder aber indirekt.

<sup>4</sup> Auch der epitheliale Belag des Hypophysenstiels und die Pars tuberalis enthalten Prolan.

<sup>5</sup> In Hinsicht auf das gonadotrope Hormon besteht noch manche Unklarheit. Es soll die Hypophyse zwei solche liefern — genannt Prolan A und B. Das erstere soll die Bildung der Oestrongruppe (bzw. im Hoden diejenige des Testosterons) anregen und das letztere die Entstehung des noch zu besprechenden Progesterons beeinflussen, d. h. Prolan A steht in Beziehung zur Follikelreifung und B zur Ausbildung des Corpus luteum. Nun sind aus Blutplasma trächtiger Stuten, ferner aus Harn und Blut von schwangeren Frauen und aus der Plazenta ebenfalls Produkte gewonnen worden, die Wirkungen des gonadotropen Hormons aufweisen, jedoch sind diese bei den aus verschiedener Quelle stammenden Substanzen nicht einheitlich. Dieser Hinweis mag einstweilen genügen.

<sup>6</sup> Nach Kastration erscheinen im Hypophysenvorderlappen Zellen, die in Struktur und Größe (Kern und Gesamtzelle sind vergrößert) von den normalen Zellen abweichen. Zufuhr von Sexualhormonen machen diese Veränderung rückgängig. Sie bewirkt zugleich Hypophysenvergrößerung, jedoch nicht bei allen Tierarten (z. B. nicht bei Kaninchen). Bei Überdosierung kommt es zur Atrophie der Hoden bzw. Ovarien. Sie ist auf eine Hemmung der Bildung bzw. Abgabe der gonadotropen Hormone zurückzuführen. Verabreicht man gleichzeitig gonadotropes Hormon, dann bleibt die Atrophie aus.

Es befindet sich im Zwischenhirn — *Tuber cinereum*<sup>7</sup> — ein Sexualzentrum. Über dieses soll die genannte Hormongruppe die Tätigkeit der Hypophyse in Hinsicht auf Bildung und Abgabe des gonadotropen Hormons beeinflussen. Dieses ist seiner Struktur nach noch unbekannt<sup>8</sup>.

An die Proliferationsphase schließt sich die sogenannte *Sekretionsphase* an. In ihr wird die Uterusschleimhaut zur Einbettung eines Eies vorbereitet. Sie wird besonders gut durchblutet. Die Drüsen der Schleimhaut treten in volle Funktion. Sie vergrößern sich. Erfolgt keine Befruchtung des im Anschluß an den Follikelsprung im Ovarium frei gewordenen und in den Uterus überführten Eies, dann kommt es zu weitgehender Abstoßung der Uterusschleimhaut. Wieder erfolgt unter dem Einfluß der Oestrongruppe ihre Regeneration, und so folgt eine Phase zyklisch der anderen, so lange das Ovarium seine Funktion aufrecht erhält<sup>9</sup>. Die weitere Forschung hat ergeben, daß die Sekretionsphase von einem besonderen Produkt überwacht wird. Es entstammt der Tätigkeit jenes Körpers, der sich im Anschluß an den Follikelsprung bildet. Er ist *Corpus luteum* genannt worden<sup>10</sup>. Kommt es nicht zur Schwangerschaft, dann bildet sich dieses bald weitgehend zurück (*Corpus luteum spurium* bzw. *menstruationis*). Im anderen Fall übernimmt das *Corpus luteum (verum)* wichtige Funktionen. Von ihm aus wird die Bildung der *Decidua* aus der Uterusschleimhaut veranlaßt. Zugleich verhindert es die Heranreifung von Follikeln. Ferner setzt es die Erregbarkeit der Uterusmuskulatur für ein Hormon des Hypophysenhinterlappens, genannt *Oxytozin* (vgl. Vorlesung 21), das diese zur Kontraktion anregt, herab. Erst gegen Ende der Schwangerschaft spricht diese entsprechend dem Absinken der Progesteronbildung wieder auf jenes Hormon an. Es kommt zur Auslösung von Wehen. Das *Corpus luteum-Hormon* hat die Bezeichnung *Progesteron* erhalten<sup>11</sup>. Es zeigt im Gegensatz zur Oestrongruppe nur ihm allein zukommende Wirkungen.

Follikel- und Gelbkörperhormon haben zusammen noch eine bedeutungsvolle Funktion bei der Bereitstellung der Milchdrüse zur Sekretionstätigkeit. Das erstere beeinflußt den Aufbau des Milchgangsystems, während das letztere für dessen alveolären Ausbau maßgebend ist. Es ist nur dann wirksam, wenn das Follikelhormon entsprechende Vorarbeit geleistet hat. Nunmehr greift ein weiteres, *Prolaktin* genanntes Hormon ein. Seine Bildung erfolgt im Hypophysenvorderlappen<sup>12</sup>. Es veranlaßt, daß das morphologisch vom Ruhezustand

<sup>7</sup> Zu dieser Erkenntnis führte der Befund, daß dessen Ausschaltung unter Schonung der Hypophyse bei jungen Kaninchen die Geschlechtsreife verhindert.

<sup>8</sup> Prolan soll Polypeptidstruktur besitzen und ferner eine Kohlenhydratgruppe (insbesondere Aminozucker enthaltend) aufweisen.

<sup>9</sup> Zum Nachweis der Wirkung von weiblichen Sexualhormonen verwendet man hauptsächlich Mäuse, Ratten und Kaninchen. Bei ihnen vollziehen sich im Genitalsystem während der Brunst ausgedehntere Veränderungen als beim Menschen während der Menstruation. Außer der Uterusschleimhaut wird auch diejenige der Tube beeinflusst. Vor allem ist von großem Vorteil für eine unmittelbare Beobachtung, daß die Vaginalschleimhaut sehr charakteristische Prozesse aufweist. Die Follikelreifung erfolgt unter Verhornung der Schleimhaut und Abstoßen verhornter Epithelien. Diese finden sich im Scheidensekret (*Schollenstadium*). Mit der Ausbildung des *Corpus luteum* erfolgt Rückbildung des Verhornungsprozesses.

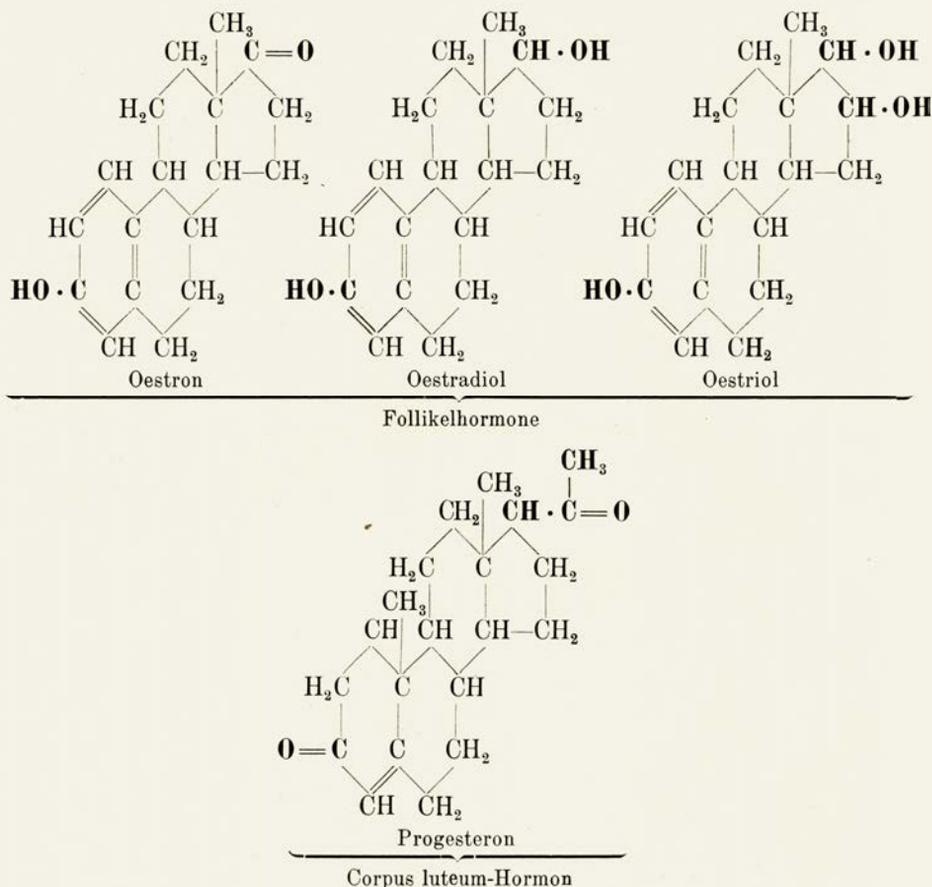
<sup>10</sup> Der Progesteron Gehalt im menschlichen *Corpus luteum* beginnt unmittelbar nach der Ovulation zu steigen und erreicht am 6. Tag den Höhepunkt. Die Abnahme erfolgt allmählich. Vom 15. Tag an ist das Progesteron nicht mehr nachweisbar.

<sup>11</sup> Es wird auch in der Plazenta gebildet.

<sup>12</sup> In dessen Hauptzellen.

für den Zustand der Tätigkeit umgestellte Milchdrüsen­gewebe den Vorgang der Milchbereitung zur Durchführung bringt. Das Sekret Milch hat für jede Tierart in quantitativer Hinsicht eine spezifische Zusammensetzung an Mineralstoffen, Fett, Kohlenhydrat (Milchzucker) und Eiweißstoffen (u. a. Kaseinogen). Das hypophysäre Laktationshormon hemmt den Oestrus. Die Bildung des die Entwicklung von Follikeln anregenden Hormons wird aufgehoben. Umgekehrt kann man die Milchbildung mittels Zufuhr von oestrogenen Stoffen zum Erliegen bringen.

Betrachten wir nunmehr die Strukturformeln von Vertretern der Oestron­gruppe und diejenige des Progesterons<sup>13</sup>:



Ein Blick auf die angeführten Formeln der Vertreter der Oestrongruppe beweist ihre nahe Verwandtschaft. Sie sind alle stark ungesättigt.

<sup>13</sup> Im Harn ist eine unwirksame, durch Hydrierung beider Ketogruppen des Progesterons entstehende Verbindung, genannt Pregnandiol, aufgefunden worden. Sie findet sich nur in der Corpus luteum-Phase und während der ganzen Dauer der Schwangerschaft, dagegen nicht in der ersten Hälfte des menstruellen Zyklus und nicht im Klimakterium. Ausgeschieden wird sie im Harn teils frei, teils gebunden an Glukuronsäure.

Vergleichen wir sämtliche angeführten Verbindungen untereinander, dann erkennen wir, daß Unterschiede in der Besetzung der Kohlenstoffatome 3 und 17 vorhanden sind. Wir wissen zurzeit noch nicht, ob die Sexualhormone in unserem Organismus unmittelbar aus Cholesterin hervorgehen<sup>14</sup>.

Von welcher großer praktischer Bedeutung die genaue Kenntnis der Wirkungsbereiche der Oestrongruppe und des Progesterons ist, möge das folgende Beispiel zeigen. Eine kastrierte Frau, bei der die völlige Atrophie der Uterusschleimhaut festgestellt war, erhielt Follikelhormon zur Herbeiführung der Proliferationsphase. Anschließend wurde Progesteron verabreicht. Es erfolgte Menstruation. Ohne vorherige Einwirkung von Follikelhormon vermag in einem derartigen Fall das Corpus luteum-Hormon nicht zur Ausbildung der Sekretionsphase zu führen. Die Erfahrung hat in reichem Maße gezeigt, von welcher Bedeutung die entsprechende Anwendung des einzelnen Sexualhormons bei bestimmten Störungen im Sexualzyklus ist.

Schließlich sei noch ein Beispiel für viele angeführt, das zeigt, daß bei ein und demselben Individuum beiderlei Sexualhormone zur Auswirkung kommen können. Hierzu sei kurz bemerkt, daß bei den tiefgehenden Umstellungen, die der weibliche Organismus zur Zeit der Einstellung des oben geschilderten Zyklus — **Klimakterium** genannt — durchmacht, nicht so selten mehr oder weniger ausgesprochene Andeutungen von sekundären Geschlechtsmerkmalen des männlichen Geschlechts auftreten (Bartwuchs, psychische Veränderungen usw.). Sie sind offenbar auf ein Zurücktreten des Einflusses der weiblichen gegenüber den männlichen Geschlechtshormonen zurückzuführen. Nun



Abb. 12

gibt es Fälle, bei denen die „Verwandlung“ besonders ausgesprochen ist. So wurde u. a. eine Frau beobachtet, bei der die weiblichen „Attribute“ mehr und mehr verschwanden und männliche Züge die Oberhand gewannen. Die Abb. 12 zeigt die in Frage stehende Person vor der Zeit der Umstellung. Abb. 13 gibt sie im Zustand der Vermännlichung wieder. Bei einer zur Nachforschung nach deren Ursache vorgenommenen Operation wurde in dem einen Ovarium eine geschwulstähnliche Masse gefunden, die offensichtlich die Bildungsstätte männlicher Sexualhormone war. Ihre Exstirpation bewirkte eine vollständige Rückverwandlung zum weiblichen Typus, wie Abb. 14 belegt. Der eingetretene Haarausfall wich üppigem Haarwuchs, während die Bartbildung völlig zurückging. Auch psychisch fanden bei beiden Verwandlungen entsprechende Umstellungen statt. Die angeführte Beobachtung zeigt eindrucksvoll, was geringe Mengen von Sendboten der genannten Art vermögen!

Wie bereits wiederholt erwähnt, kennen wir noch ein Organ, das Sterinabkömmlinge als Sendboten verwendet. Es ist dies die **Nebenniere**. Sie ist unbedingt lebenswichtig. In der Folge hat sich herausgestellt, daß dies von den beiden sie

<sup>14</sup> Von großem Interesse ist, daß Steroidhormone der genannten Art sich fermentativ ineinander überführen lassen.

zusammensetzenden Geweben, nämlich der Rinden- und Marksubstanz, nur für die erstere gilt. Auf die letztere kommen wir an anderer Stelle zurück. Sie liefert nämlich ein Hormon, genannt Adrenalin, das Beziehungen zu einem Eiweißbaustein hat<sup>15</sup>. Von der Nebennierenrinde ist schon seit langem bekannt, daß sie Einfluß auf die Muskeltätigkeit und Resorptionsvorgänge im Darmkanal<sup>16</sup> hat. Man kam zu dieser

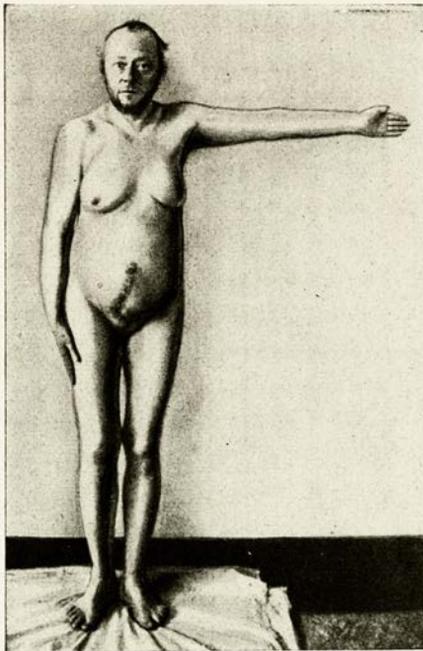


Abb. 13



Abb. 14

Erkenntnis zunächst auf Grund von Beobachtungen an Menschen, bei denen das genannte Gewebe nicht funktionierte. Es bildet sich ein Krankheitsbild mit sehr charakteristischen Symptomen heraus. Es wird nach seinem Entdecker Addison'sche Krankheit oder in Hinsicht auf die braune Verfärbung der dem Lichte ausgesetzten Haut Bronzekrankheit genannt. Hauptsymptome sind: schon bei geringer Muskeltätigkeit Ermüdung, schwerste Störungen der Verdauung, der Resorption, des Stoffwechsels und damit zusammenhängend solche des Wärmehaushaltes. Die Körpertemperatur sinkt. Der Blutzucker- und zugleich auch der Brenztraubensäuregehalt des Blutes sind erniedrigt.

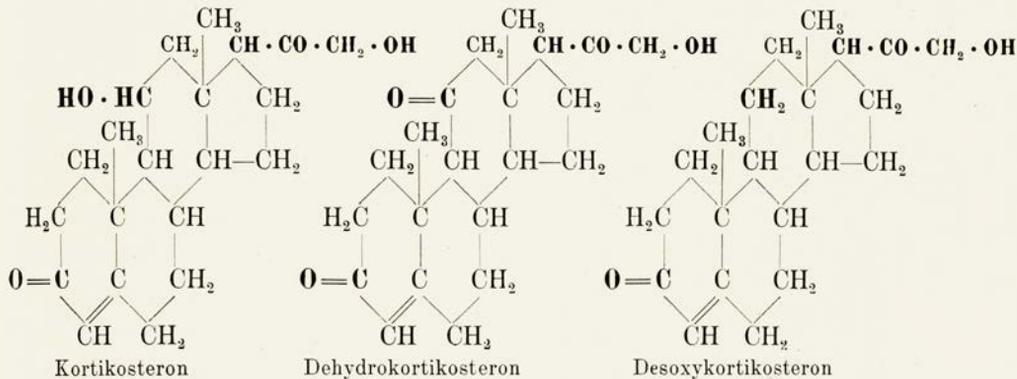
Zur Prüfung der Wirksamkeit von Auszügen der Nebennierenrinde und der aus ihr gewonnenen Produkte wird entweder verfolgt, ob nach Zufuhr von solchen nebennierenlose Tiere am Leben bleiben, oder es wird versucht, bestimmte Ausfallserscheinungen (z. B. die rasche Ermüdbarkeit bei Muskularbeit) zu beeinflussen. Es ist ferner eine weitgehende Veränderung der Blutplasmazusammensetzung mit entsprechenden Auswirkungen auf die Gewebe festgestellt (Abnahme des Gehaltes an NaCl und dadurch bedingt eine Verschiebung des

<sup>15</sup> Vergleiche Vorlesung 16.

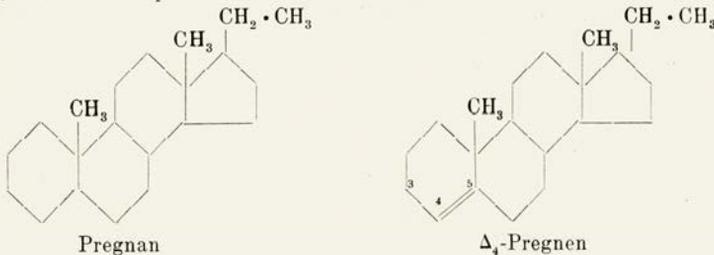
<sup>16</sup> Vergleiche S. 25 ff.

Verhältnisses von Na : K zugunsten des letzteren). Es verarmt ferner das Blut an Wasser. Wir kommen auf die Folgen dieser Veränderungen in Vorlesung 25 zurück.

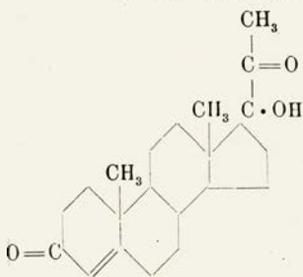
Es hat sich herausgestellt, daß in der Nebennierenrinde mehrere Verbindungen vorhanden sind, die qualitativ gleiche oder doch ähnliche Wirkungen entfalten. Sie stehen einander sehr nahe und sind Steroide. Als besonders wirksam erwiesen sich Kortikosteron, Dehydrokortikosteron<sup>17</sup> und Desoxykortikosteron = 21-Oxyprogesteron<sup>18</sup>. Ihre Struktur ist die folgende:



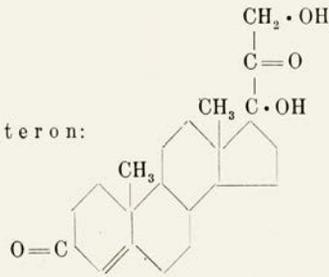
<sup>17</sup> Weitere aus der Nebennierenrinde isolierte wirksame Verbindungen sind: 17-Oxykortikosteron und 17-Oxydehydrokortikosteron, Adrenosteron. Die letztere Verbindung zeigt Wirkungen, die denen des männlichen Sexualhormons ähnlich sind. — Die Hormone der Nebennierenrinde haben enge strukturelle Beziehungen zum Progesteron. Man kann sie als Abkömmlinge des Kohlenwasserstoffs Pregnan bzw. des ungesättigten  $\Delta_4$ -Pregnen auffassen:



<sup>18</sup> Es sind ferner ein 17-Oxyprogesteron:



und ein 17, 21-Dioxyprogesteron:



aus der Nebennierenrinde gewonnen worden. Vergleiche bezüglich der Numerierung der C-Atome die Cholesterinformel S. 47.

Sie zeigen Strukturbeziehungen zu den Sexualhormonen und insbesondere zum Progesteron. Desoxykortikosteron = 21-Oxyprogesteron wird wie Progesteron im Organismus in Pregnandiol<sup>19</sup> verwandelt und als Glukuronsäureverbindung ausgeschieden. Vergleicht man die drei angeführten Strukturformeln miteinander, dann erkennt man, daß in allen eine Carbonylgruppe einer primären Alkoholgruppe benachbart ist. Es ist nahelegend, anzunehmen, daß diese  $\alpha$ -Ketolgruppierung eine Bedeutung für die Wirkung der angeführten Verbindungen hat.

Es spricht manches dafür, daß die Nebennierenrinde u. a. die Funktion hat, Steroide zu bilden — wahrscheinlich von einfachen Verbindungen (z. B. Triosen) ausgehend —, von denen aus dann weitere Angehörige dieser Stoffgruppe hervorgehen. Schon lange wußte man, daß bei bestimmten Veränderungen des genannten Hormonorgans ein tiefgehender Einfluß auf die Entwicklung der sog. sekundären Geschlechtsmerkmale ausgeübt werden kann. Es kommt z. B. zu einer frühzeitigen Pubertät. In Abb. 15 ist ein Mädchen von 9 Jahren dargestellt, bei dem von einem Nebennierentumor<sup>20</sup> aus der genannte Zustand bewirkt und

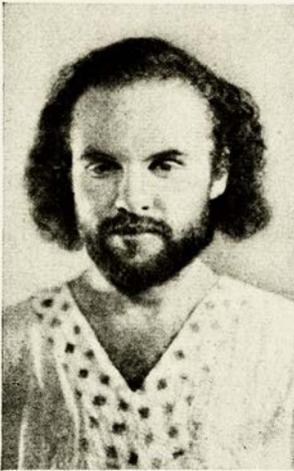


Abb. 15



Abb. 16

(Nach Lukens und Palmer)

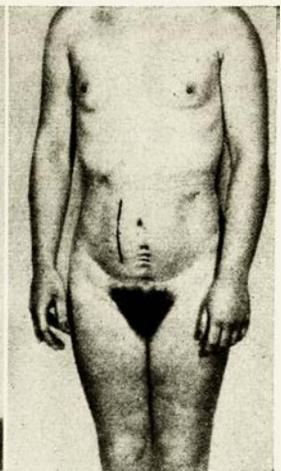


Abb. 17

zugleich männlicher Habitus hervorgerufen wurde. Schon mit  $6\frac{1}{2}$  Jahren setzten die ersten Veränderungen ein (Tieferwerden der Stimme usw.). Offensichtlich ist Testosteron zur Auswirkung gelangt. Exstirpation der Geschwulst führte zu einer völligen Rückbildung der frühzeitigen und dem Geschlecht des Kindes nicht entsprechenden Entwicklung. Vgl. hierzu Abb. 16 (vor) und Abb. 17 (nach der Tumorentfernung). Von größter Bedeutung ist, daß man mittels Progesterons nach Nebennierenexstirpation auftretende Ausfallserscheinungen beseitigen kann.

<sup>19</sup> Auch männliche Individuen liefern Pregnandiol!

<sup>20</sup> Die histologische Untersuchung ergab Nebennierenrindengewebe. Vor der Exstirpation überwog im Harn das „männliche“ Sexualhormon. Die Rückbildung der männlichen Geschlechtscharaktere vollzog sich nach der Tumorexstirpation langsam. Menstruation erfolgte drei Wochen nach der Operation.

Umgekehrt können von der Nebennierenrinde aus Wirkungen von Sexualhormonen ausgeübt werden<sup>21</sup>.

Mit Desoxykortikosteron — parenteral zugeführt — gelang es, nebennierenlose Tiere lange Zeit am Leben zu erhalten und alle Ausfallserscheinungen zu beseitigen<sup>22</sup>. Wir werden noch wiederholt auf bestimmte Wirkungen der Nebennierenrindenhormone bei Besprechung des Verhaltens einzelner Nahrungsstoffe im Organismus stoßen.

Es verbleibt nun noch eine zum Steroidgebiet gehörende Gruppe jener Nahrungsstoffe zu besprechen, die unter dem Sammelbegriff *Vitamine* zusammengefaßt worden sind. Bestimmte Funktionen im Organismus sind an die Anwesenheit von geringen Mengen dieser Verbindungen gebunden. Sie gehören mit den Fermenten und Sendboten zur Gruppe der *Wirkstoffe*. Wir werden noch erfahren, daß man zu einer Zeit, in der man über die Struktur der Vitamine und zum größten Teil auch über ihre Funktion keine klaren Vorstellungen hatte, sie an Hand der Ausfallserscheinungen bezeichnete, die auftreten, wenn ein Mangel an solchen auftritt. Ferner wählte man Buchstaben. Diese Bezeichnungen sind geblieben, obwohl man auf Grund ganz außerordentlicher Fortschritte auf dem Gebiete der Erforschung der Struktur von Wirkstoffen dieser Art und der Erkenntnis ihrer Bedeutung für den Organismus Benennungen einführen kann und zum Teil eingewandt hat, die in Beziehung zum Aufbau bzw. zur Wirkung des einzelnen Vitamins stehen. Es gibt *wasser-* und *ferner fettlösliche Vitamine*. Die Gruppe, mit der wir uns jetzt befassen wollen, gehört zu den letzteren. Sie ist mit dem Buchstaben *D* belegt worden. Man spricht auch von *antirachitischen Vitaminen*. Diese letztere Bezeichnung bedeutet, daß bei ihrem Fehlen *Rachitis* — u. a. eine schwere Störung im Verkalkungsprozeß des Knochengrundgewebes — auftritt<sup>23</sup>. Es war ein weiter Weg der Forschung zurückzulegen, bis man auf der einen Seite Einblick in das Wesen der der Rachitis zugrundeliegenden Störung erhielt, und auf der anderen herausfand, daß sie auf Vitaminmangel zurückzuführen ist. Es genügt nicht, daß das Baumaterial für die Einlagerung von phosphorsaurem Kalzium in das Knochengrundgewebe zur Verfügung steht, vielmehr muß jener Prozeß richtig geleitet sein, der jenes in die wirksame Form bringt. Es ist ein besonderes Ferment festgestellt worden, das aus im Blutplasma vorhandenen organischen Phosphorsäureverbindungen Phosphorsäure freimacht. Es gehört zur Gruppe

<sup>21</sup> Es sei kurz gestreift, daß die *Glandula pinealis*, Epiphyse (Zirbeldrüse) in Beziehung zur Entwicklung der Geschlechtsdrüsen gebracht worden ist. Vgl. hierzu Vorlesung 16. Es ist ferner auf einen Zusammenhang zwischen Thymus und jenen aus dem Umstand geschlossen worden, daß dieses Organ sich gegen die Pubertät hin mehr und mehr zurückbildet.

<sup>22</sup> Z. B. bei Katzen: Gewichtsabfall, Appetitlosigkeit, Adynamie, Haarausfall, fallende Körpertemperatur, Eindickung des Blutes, Abfall des Glykogengehaltes der Leber und der Skelettmuskulatur, Störung des Kaliumstoffwechsels usw. Es liegen Angaben vor, wonach für bestimmte Ausfallserscheinungen bestimmte Verbindungen in Betracht kommen. Da jedoch Desoxykortikosteron alle nach Nebennierenentfernung auftretenden Erscheinungen beseitigt, vermag dieses entweder für sich allein alle Funktionen der Nebennierenrinde zu erfüllen, oder es gehen aus ihm alle jene Verbindungen hervor, die für Einzelaufgaben erforderlich sind.

<sup>23</sup> Die Störungen, die bei der Rachitis auftreten, beschränken sich nicht auf die Knochenbildung. Die Ursachen ihrer Entstehung sind trotz Entdeckung der Bedeutung von Vitamin D für ihre Verhütung bzw. Heilung noch nicht in ihrem ganzen Umfang erkannt.

der Phosphatasen. Es muß ferner das Verhältnis von Kalzium zu Phosphorsäure im Blute ein bestimmtes sein. Bei der Rachitis ist dieses gestört. Allem Anschein nach liegt der Schwerpunkt der Abweichung von der Norm bei der Phosphorsäure. Führt man Vitamin D zu, dann stellt sich zwischen Ca und Phosphorsäure (anorganischer und organisch gebundener) das normale Verhältnis her. Das Wesen seiner Wirkung ist leider noch unerkannt. Es soll u. a. die Aufnahme von Kalzium und Phosphorsäure durch die Darmwand fördern<sup>24</sup>.

In Abb. 18 u. 19 ist der Einfluß von Vitamin D auf rachitisches Knochen-

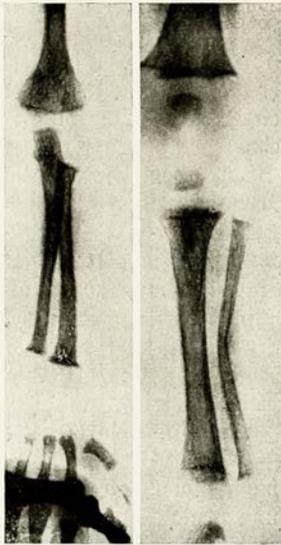


Abb. 18

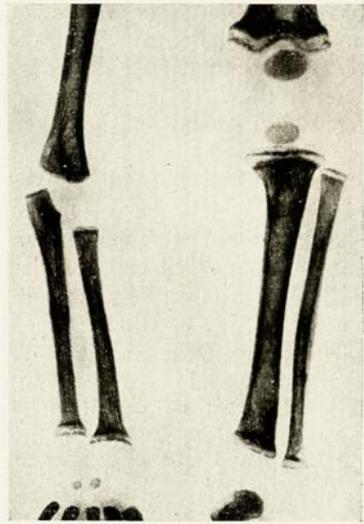


Abb. 19

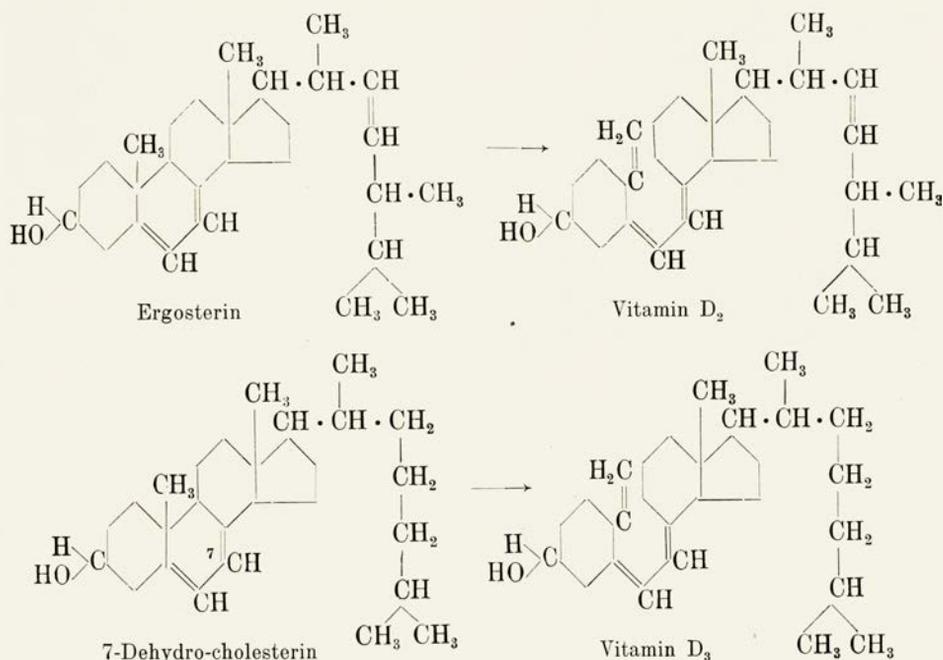
gewebe dargestellt. Wiedergegeben ist in Abb. 18 das Röntgenbild der Arm- und Bein-knochen eines 11 Monate alten, an Rachitis leidenden Kindes. Man erkennt den schwachen Schatten der Knochen, der ein Ausdruck für ihre Kalkarmut ist, am besten an dem schwarzen, den der über die Hand des Kindes gelegte Finger eines normalen Individuums ergibt. Abb. 19 stammt vom gleichen Kind, nachdem es  $2\frac{1}{2}$  Monate lang Vitamin D erhalten hatte. Man erkennt insbesondere an den deutlich in Erscheinung tretenden Knochenkernen den Erfolg der Behandlung.

Ungemein interessant ist die Verfolgung des Weges, der zur Erkenntnis geführt hat, daß zur normalen Knochenentwicklung die Mitwirkung eines Vitamins erforderlich ist. Er sei flüchtig geschildert. Man wußte aus Erfahrung, daß Lebertran die Entstehung von Rachitis verhüten bzw. vorhandene zur Heilung bringen kann. Weiterhin entdeckte man, daß Sonnenlicht in der gleichen Richtung wirksam sein kann. Zu seiner Anwendung führte die Feststellung, daß Rachitis gehäuft bei Kindern auftritt, die in Großstädten unter Mangel an direktem Sonnenlicht aufwachsen. An dessen Stelle trat in der Folge zum Teil die Hö h e n s o n n e, d. h., man verwandte bestimmte ultraviolette

<sup>24</sup> Wahrscheinlich steht damit in Beziehung, daß bei der Rachitis (beobachtet an Ratten) die Resorption von Phosphorsäure und damit zugleich diejenige von Glukose gestört ist.

Strahlen. Zwischen Lebertran und diesen Lichtstrahlen bestimmter Wellenlänge schien nichts Gemeinsames vorhanden zu sein. In der Folge kam man jedoch dahinter, daß sich antirachitisches Vitamin aus einem in Pilzen, der Hefe usw. vorkommenden Sterin — dem Ergosterin — durch Bestrahlen mit ultraviolettem Licht erzeugen läßt. Im Lebertran ist das fertige Vitamin D vorhanden, und zwar ein ganz bestimmtes. Sonnenstrahlen bzw. ultraviolette Strahlen bilden in unserer Haut auch den für die Knochenbildung unentbehrlichen Wirkstoff. Mit diesen Erkenntnissen waren die erwähnten, scheinbar nicht unter einen Hut zu bringenden Befunde einer einheitlichen Auffassung zugänglich geworden<sup>25</sup>.

Die neuere Forschung hat ergeben, daß es nicht nur einen Wirkstoff gibt, der das Knochenwachstum und insbesondere die Verkalkung führend beeinflusst. Infolgedessen hat man die Bezeichnungen Vitamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> und D<sub>4</sub> eingeführt<sup>26</sup>. Von diesen erwies sich Vitamin D<sub>3</sub> beim Menschen bei der Heilung der Rachitis als wirksam. Bei parenteraler Zufuhr von Vitamin D<sub>2</sub><sup>27</sup> blieb ein Erfolg aus. Da dieses bei Eingabe per os eine Wirkung entfaltet, muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß es nachträglich — vielleicht in der Leber — in Vitamin D<sub>3</sub>



<sup>25</sup> Von großem Interesse ist, daß Igel, die mit bestrahltem Ergosterin behandelt sind, nicht in Winterschlaf verfallen. Es ist damit ein Fingerzeig dafür gegeben, wie dieser ausgelöst wird. Mit der Abnahme ultravioletter Bestrahlung im Herbst geht im Organismus die Vitamin-D-Bildung zurück.

<sup>26</sup> Zurzeit ist es noch nicht möglich, die einzelnen D-Vitamine nach ihrer Wirkung eindeutig zu charakterisieren. Interessanterweise zeigen die verschiedenen D-Vitamine bei verschiedenen Tierarten nicht die gleiche quantitative Wirkung. So kann ein und dasselbe Vitamin D bei Ratten wenig wirksam sein und zugleich bei Kühen einen besonders starken Einfluß ausüben.

<sup>27</sup> Auch Kalziferol genannt.

verwandelt wird. Vitamin  $D_2$  entsteht aus Ergosterin durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Vitamin  $D_3$  wird auf dem gleichen Wege aus einem Vertreter der Sterine der Tierwelt gebildet. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß das im Thunfisch- und Heilbuttleberöl vorhandene Vitamin D sich von 7-Dehydrocholesterin herleitet und aus diesem gebildet werden kann<sup>28</sup>. Es sind in den S. 67 mitgeteilten Formeln die Ausgangsverbindungen und die zugehörigen Vitamine einander gegenübergestellt<sup>29</sup>.

Vergleichen wir die Struktur von Vitamin  $D_2$  und  $D_3$  mit den Ausgangsverbindungen, dann erkennen wir, daß in beiden Fällen der zweite Sechsering unter Bildung einer ungesättigten Gruppe geöffnet worden ist. Im übrigen ist das Molekül unverändert. Während Vitamin  $D_2$  in der Seitenkette ungesättigt ist, ist diese bei Vitamin  $D_3$  gesättigt. Im übrigen stehen sich beide Verbindungen sehr nahe.

Überblicken wir das gesamte Gebiet der durch ihre Unlöslichkeit in Wasser und ihre Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln charakterisierten Verbindungen, dann erhalten wir ein eindrucksvolles Bild der Mannigfaltigkeit ihres Aufbaus und ihrer Aufgaben im Organismus. Auf der einen Seite stehen die Fette, die quantitativ alle übrigen geschilderten Stoffe weit überragen. Sie stellen Nahrungsstoffe dar, die sowohl stofflich als auch als Energieträger große Aufgaben erfüllen. Da sie in verschiedenem Ausmaße Träger von D- (und auch anderen) Vitaminen sind, erhalten sie je nach deren Vorkommen in ihnen noch ein ganz besonderes biologisches Gepräge. Fett ist nicht gleich Fett! Seine biologische Wertigkeit wird sehr stark von seinem Vitamingehalt mitbestimmt. Die die Fette begleitenden Phosphatide, die wir auch ohne Zufuhr von solchen mit der Nahrung aufzubauen vermögen, sind offenbar besonders beweglich. Sie entstehen und verschwinden wieder je nach Bedarf. Es unterliegt keinem Zweifel, daß wir über ihre Bedeutung noch ganz unzureichend unterrichtet sind<sup>30</sup>. Sie bilden mit den Fetten, dem Cholesterin und dessen Estern sehr wichtige Baustoffe der Zellen. Die besonderen Eigenschaften dieser Verbindungen wirken sich in vielfacher Weise im Zellgeschehen aus. Man hat sie als Lösungsmittel besonderer Art angesprochen — neben dem Zellwasser — und ihnen Funktionen bei der Aufnahme von Stoffen in das Zellinnere zuerkannt. Die Zellen vermögen sich kraft ihrer besonderen Einrichtungen gegenüber solchen in Hinsicht auf ihre Aufnahme auswählend zu verhalten. Man hat von Stoffen gesprochen, für die bestimmte Zellen permeabel bzw. impermeabel sind. Dabei spielt die Zusammensetzung der Zellgrenzschicht eine entscheidende Rolle. Erinnerung sei noch an die entscheidende Bedeutung bestimmter ungesättigter Fettsäuren für den Organismus — inwieweit dieser Befund allgemeine Bedeutung hat, steht allerdings noch dahin (vgl. S. 44).

Was die Sphingomyeline, Ganglioside und Zerebroside anbetrifft, so vermögen wir zurzeit keine Angaben über ihre physiologische Bedeutung zu machen. Ohne Zweifel sind sie nicht nur Bausteine, vielmehr obliegen ihnen bestimmte Funktionen. Besonders interessanten Verhältnissen begegneten

<sup>28</sup> Es ist von großem Interesse, daß mit der Quecksilberlampe bestrahltes Cholesterin drei Oxysterine liefert, unter denen sich  $\alpha$ -7-Oxycholesterin befindet. Dieses kann in das Provitamin  $D_3$  übergeführt werden.

<sup>29</sup> Es sind nur die Atomgruppen im zyklischen Teil der Formel vermerkt, die die einzelne Verbindung charakterisieren.

<sup>30</sup> Es sind mehrere Krankheiten bekanntgeworden, bei denen sich Störungen im „Lipoidstoffwechsel“ finden. Man hat sie Lipoidosen genannt.

wir bei der Gruppe der Steroide<sup>31</sup>. Ungewiß ist noch, ob das Cholesterin Ausgangspunkt für die Bildung der verschiedenen angeführten Hormone ist oder aber, ob diese unmittelbar aufgebaut werden. Seitdem bekannt geworden ist, daß unser Organismus das Steringerüst unabhängig von der Zufuhr mit der Nahrung bilden kann, bestehen keine Schwierigkeiten in der Annahme mannigfaltiger Synthesen und auch von Umwandlungen der einen Konfiguration in eine andere<sup>32</sup>.

Schließlich sei noch erwähnt, daß der Organismus Zellen besitzt, die Gemische von Angehörigen der sogenannten Lipoidgruppe zu bestimmten Zwecken bereiten. So bilden die Talgdrüsen der Haut zu deren Einfettung den Talg. Durch ihn werden Haut und Haare geschmeidig und für Wasser schwer benetzbar gehalten. Über seine Zusammensetzung ist wenig bekannt. Es liegt dies daran, daß er nur in geringer Menge zur Abgabe gelangt und mit Schweiß, Epidermisschuppen usw. verunreinigt gewonnen wird. Allem Anschein nach liegen neben Cholesterin und Estern desselben auch höhermolekulare, einwertige, mit Palmitin-, Stearin- usw. -säure veresterte Alkohole vor. Auch das sogenannte Cerumen, offensichtlich ein Gemisch von Sekreten verschiedener Drüsen des äußeren Gehörgangs, enthält ähnliche Verbindungen (daneben einen Bitterstoff, ferner färbt es sich gelb-braun an der Luft).

Erwähnt sei noch, daß das Depotfett in der Regel gelb gefärbt ist. Es hat sich herausgestellt, daß die diese Färbung bedingenden fettlöslichen Farbstoffe — Lipochrome genannt — nicht in unserem Organismus entstehen, vielmehr handelt es sich um mit der Nahrung aufgenommene Pflanzenfarbstoffe der Gruppe der Karotinoide. Wir wollen sie an dieser Stelle nur wegen ihrer Löslichkeit in Fetten erwähnen. Wir kommen auf sie bei der Besprechung eines weiteren fettlöslichen Vitamins (A-Gruppe) zurück (vgl. Vorlesung 20).

Schließlich sei nochmals darauf hingewiesen (vgl. S. 23 ff.), daß der gesamte Lipoidstoffwechsel in allen seinen Phasen hormonal (Hypophyse, Nebennierenrinde) und vom sog. autonomen Nervensystem aus gesteuert wird.

## Vorlesung 8.

### Chemie der Kohlenhydrate. Monosaccharide. Oligosaccharide. Polysaccharide.

Wir begeben uns nun zur Besprechung einer zweiten Gruppe von Nahrungsstoffen, nämlich zu den Kohlenhydraten. Wir können bei der Erörterung ihrer Struktur an das Glycerin anknüpfen, und zwar deshalb, weil Bezie-

<sup>31</sup> Große Aufmerksamkeit hat der Befund erweckt, daß eine in naher Beziehung zur Steroidgruppe stehende Verbindung (Methylcholanthren) Karzinom (Krebs) erzeugend wirkt. Es wird mit der Möglichkeit gerechnet, daß bei den vielen Umsetzungen von Steroiden in unserem Körper vielleicht infolge einer Abweichung in normalen Reaktionsfolgen ein „kanzerogener“ Stoff entsteht, der als Reizstoff wirkt und Zellen zu einer pathologischen Entwicklung anregt.

<sup>32</sup> Es liegen sehr interessante Befunde über biochemische Umwandlungen von Steroiden und insbesondere von Sexualhormonen vor. So kann gärende Hefe Ketogruppen in männlichen Sexualhormonen zu Alkoholgruppen hydrieren. Ferner wird Dehydroandrosteron in Testosteron verwandelt. Auch bei den Nebennierenrindensteroiden sind unter Bakterienwirkung analoge Vorgänge beobachtet. Ihr Studium gibt Fingerzeige, wie etwa in unserem Organismus Überführungen von einer Steroidart in eine andere vor sich gehen könnten.

hungen zu mehrwertigen Alkoholen vorhanden sind. Zunächst müssen wir uns ganz kurz mit der Art ihres Vorkommens und ihrer Nomenklatur beschäftigen. An erster Stelle sei hervorgehoben, daß die Kohlenhydrate im Pflanzenreich in viel mannigfaltigeren Formen vertreten sind als im tierischen Organismus. Die Pflanze verwendet solche als „Skelettsubstanz“. Es ist hauptsächlich die *Zellulose*<sup>1</sup>, die, zur Festigung mit verschiedenartigen Einlagerungen (zum Teil anorganischer Natur) versehen, mannigfaltige mechanische Funktionen erfüllt — Absteifung von Halmen, Blättern usw. Es bestehen ferner die Zellwände aus Zellulose oder ihr nahestehenden Verbindungen. Die Pflanze speichert ferner Kohlenhydrate. Es seien u. a. die *Stärke*, das *Inulin*, der *Rohrzucker* genannt. Sie baut ferner in eine große Anzahl von Verbindungen Zuckermoleküle ein. Wir finden Kohlenhydrat, verknüpft mit verschiedenartigen, in keiner Beziehung zu den Zuckern stehenden Verbindungen, in Blüten- und sonstigen Farbstoffen, in Gerbstoffen, in Saponinen usw. Man hat Verbindungen dieser Art die Bezeichnung *Glykosid*<sup>2</sup>) gegeben. Dieser Mannigfaltigkeit in der Verwendung von Vertretern der Kohlenhydrate gegenüber bietet unser Organismus viel einfachere Verhältnisse.

Im Mittelpunkt unseres Kohlenhydratstoffwechsels steht der *Traubenzucker*, auch *Glukose* oder *Dextrose* genannt. Die letztere Bezeichnung bezieht sich auf sein Drehungsvermögen (rechtsdrehend = dextrogyr). Er ist Baustein jener zusammengesetzten Zuckerarten, die wir mit der Nahrung aufnehmen. Aus dem Bereich der Kohlenhydrate kommen für uns als Nahrungsstoffe vornehmlich die *Stärke* und der *Rohrzucker* in Betracht. Beides sind Produkte des Stoffwechsels bestimmter Pflanzen. Die tierische Nahrung ist arm an Kohlenhydraten. Mit dem *Fleisch* z. B. nehmen wir ein Kohlenhydrat, genannt *Glykogen*, nur dann in größerer Menge auf, wenn dieses ganz frisch ist. Da man es jedoch in der Regel lagern läßt, bevor man es der menschlichen Ernährung zuführt, ist jenes Kohlenhydrat mehr oder weniger abgebaut. Wir erhalten dann im wesentlichen *Glukose*. Wir werden noch erfahren, daß mit der *Milch* ein besonderes Kohlenhydrat, genannt *Milchzucker*, aufgenommen wird. Diese Vorbemerkungen mögen zunächst genügen.

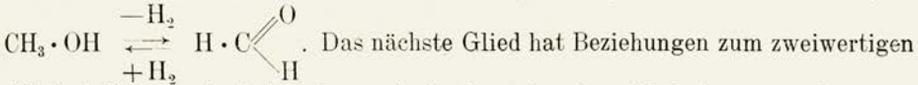
Was nun die Namengebung anbetrifft, so ist man übereingekommen, die einfachen Zucker *Saccharide* zu nennen. Man spricht auch von *Monosacchariden*. Hierher gehört z. B. der schon erwähnte Traubenzucker. Es können zwei Saccharide unter Austritt von einem Molekül Wasser zusammengefügt sein. Derartige Verbindungen nennt man *Disaccharide*. Als Beispiel sei der *Rohrzucker* genannt. Er zerfällt unter Einlagerung von einem Molekül Wasser in zwei Moleküle *Monosaccharide*. Bei Vorhandensein von drei, vier, fünf usw. Bausteinen sprechen wir von *Tri-*, *Tetra-*, *Penta-* usw. -*sacchariden*. Man hat alle diese Saccharide, bei denen die an ihrem Aufbau beteiligten Bausteine ihrer Anzahl nach bekannt sind, unter der Bezeichnung *Oligosaccharide* zusammengefaßt. Kennt man bei einem zusammengesetzten Kohlenhydrat jene nicht, dann verwendet man den Ausdruck „*Polysaccharid*“ und bezeichnet die Bausteinanzahl mit *n*.

Eine weitere Bezeichnungsweise wurde notwendig, als sich herausstellte, daß unter den Zuckerarten *Abkömmlinge* verschiedenwertiger *Alkohole* vorhanden

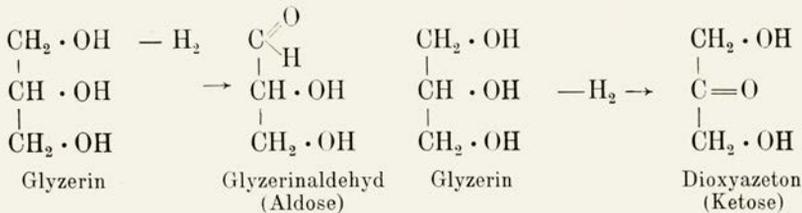
<sup>1</sup> Es ist von größtem Interesse, daß *Tunikaten* Zellulose zur Festigung ihres Mantels bilden.

<sup>2</sup> Die Bezeichnung „Glykosid“ umfaßt alle einzelnen Vertreter dieser Körperklasse (Galaktoside, Riboside usw.). Unter „Glukoside“ versteht man die Glykoside der *Glukose*.

sind. Vom rein chemischen Standpunkt aus kann man das erste Glied der Kohlenhydratreihe von dem einwertigen Alkohol Methanol = Methylalkohol ableiten. Wir gelangen von ihm durch Dehydrierung zum Formaldehyd:



Alkohol Glykoll. Dehydrieren wir in ihm eine der Alkoholgruppen, dann gelangen wir zum Glykolaldehyd, genannt Glykose. Wir nennen diese Verbindung im Gegensatz zum Formaldehyd, der Monose<sup>3</sup> genannt wird, Di- oder Biose. Wir erkennen aus dieser Bezeichnungsweise, da\u00df f\u00fcr die Namen der Angeh\u00f6rigen der Kohlenhydratreihe die Endsilbe „ose“ charakteristisch ist. Sie kehrt immer wieder. W\u00e4hrend uns die genannten beiden Aldehyde nicht weiter besch\u00e4ftigen werden, sto\u00dfen wir bei den von einem dreiwertigen Alkohol ableitbaren Triosen auf Verbindungen, denen wir wiederholt begegnen werden. Ausgangsverbindung ist das Glyzerin. In ihm k\u00f6nnen wir entweder eine prim\u00e4re oder eine sekund\u00e4re Alkoholgruppe dehydrieren. Im ersteren Fall erhalten wir einen Aldehyd- und im letzteren einen Ketozucker. Alle Kohlenhydrate, die die erstere Gruppe besitzen, werden Aldosen genannt. Ketosen sind Zucker, die durch Oxydation bzw. Dehydrierung einer sekund\u00e4ren Alkoholgruppe entstanden sind. Von den Triosen an ist die Existenzm\u00f6glichkeit der beiden erw\u00e4hnten Gruppen von Zuckern gegeben:



Die Tetrosen interessieren uns zurzeit wenig, wohl aber die Pentosen und vor allem die Hexosen. Zu den letzteren geh\u00f6rt der schon erw\u00e4hnte Traubenzucker. Da er im Mittelpunkt des Kohlenhydratstoffwechsels unseres Organismus steht, wollen wir all das, was sich ganz allgemein \u00fcber die Chemie der Monosaccharide sagen l\u00e4\u00dft, an ihm er\u00f6rtern.

Ein Blick auf das soeben Dargelegte zeigt, da\u00df man die eigentlichen<sup>4</sup> Kohlenhydrate von mehrwertigen Alkoholen ableiten kann, und zwar durch Dehydrierung einer Alkoholgruppe. Die Glukose kann der folgenden Strukturformel entsprechend als Penta-

oxy-kapronaldehyd<sup>5</sup> bezeichnet werden:

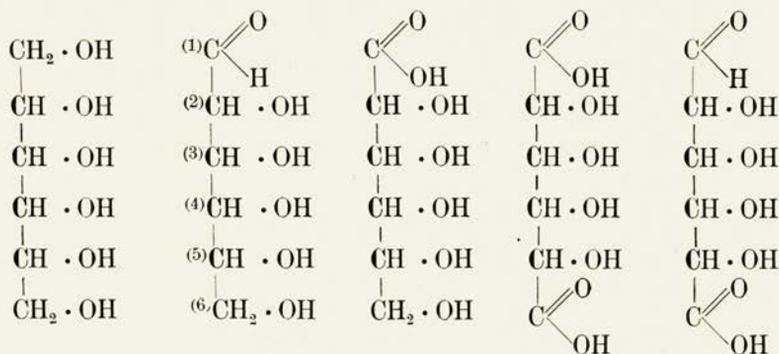
$$\text{H} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{C} \end{array} \cdot (\text{CH} \cdot \text{OH})_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}.$$

Aldehyd- und Ketogruppen sind leicht oxydierbar. Wir kennen bei der Glukose die S\u00e4uren, die aus ihr durch unter bestimmten Bedingungen durchgef\u00fchrte Oxydation hervorgehen. Wir wollen im folgenden die Strukturformel des Alkohols, aus dem die Glukose durch Dehydrierung entsteht, und der erw\u00e4hnten S\u00e4uren wiedergeben. Es sind deren drei.

<sup>3</sup> Ma\u00dfgebend f\u00fcr die Bezeichnung Bi-, Tri- usw. -ose ist die Anzahl der Sauerstoffatome und nicht die der C-Atome.

<sup>4</sup> Formaldehyd und die Glykose geh\u00f6ren nicht dazu.

<sup>5</sup> Man kann die Monosaccharide ganz allgemein als aliphatische Polyoxyaldehyde und Polyoxyketone bezeichnen.



sechswertiger Alkohol

Glukose<sup>6</sup>

Glukonsäure

Zuckersäure

Glukuronsäure

Von den beiden einbasischen Säuren (Glukon- und Glukuronsäure), die beide durch milde Oxydation von Glukose entstehen, werden wir nur der letzteren bei Besprechung des Verhaltens des Traubenzuckers in unserem Organismus begegnen. Auch die zweibasische Zuckersäure ist bislang nicht in diesem angetroffen worden. Nun kennen wir mehrere Aldohexosen. Uns interessieren von diesen insbesondere die Galaktose und Mannose. Beide unterscheiden sich von der Glukose in ihren Eigenschaften und in vieler Beziehung auch in ihrem biologischen Verhalten. Zu jeder Aldose gehören ein sechswertiger Alkohol und ferner zwei einbasische und eine zweibasische Säure. Auch diese Verbindungen stimmen in ihrem ganzen Verhalten nicht mit den oben angeführten Abkömmlingen des Traubenzuckers überein. Man hat diesem unterschiedlichen Verhalten auch in der Namengebung Ausdruck verliehen. Der Glukose zugehörig ist der Alkohol Sorbit. Die Galaktose leitet sich von dem sechswertigen Alkohol Dulzit ab und die Mannose vom Mannit<sup>7</sup>. Zur Galaktose gehören die einbasischen Säuren Galaktonsäure und die Aldehydosäure Galakturonsäure und die zweibasische Schleimsäure. Die entsprechenden Verbindungen der Mannose heißen: Mannonsäure, Mannuronsäure und Mannozuckersäure.

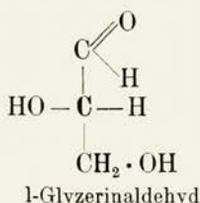
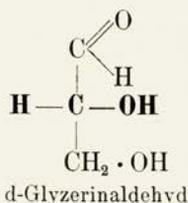
Wir erkennen ohne weiteres, daß die oben angeführten Strukturformeln für alle genannten Verbindungen zutreffen. Sie geben jedoch keinen Einblick in den besonderen Aufbau der in Frage stehenden Verbindungen. Bei der Betrachtung der oben angeführten Formeln bemerken wir, daß sie alle vier asymmetrische C-Atome aufweisen. Es sind bei den vier sekundären Alkoholgruppen die vier Valenzen der C-Atome mit vier verschiedenen Massen besetzt. Dieser Umstand bedingt, daß stereoisomere Verbindungen möglich sind. Es ist naheliegend, die erwähnten Verschiedenheiten in den Eigenschaften der erwähnten Aldosen in Zusammenhang mit einer verschiedenen Anordnung der einzelnen Atomgruppen an den vier asymmetrischen C-Atomen im Raume zu bringen.

Betrachten wir zunächst ganz kurz einen einfacheren Fall, nämlich eine Verbindung mit nur einem asymmetrischen C-Atom. Wir lernten im Glycerinaldehyd eine solche kennen (S. 28). Er tritt in drei Formen auf, nämlich in einer rechts- und einer linksdrehenden Form, und zwar ist der Grad der Drehung im einen Fall genau gleich groß nach rechts wie im anderen Fall nach links. Das hat zur Folge, daß bei Anwesenheit von je 50% beider Verbindungen optische

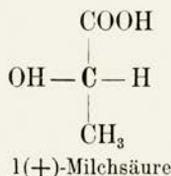
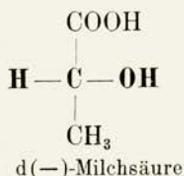
<sup>6</sup> Man hat zur Kennzeichnung die C-Atome numeriert.

<sup>7</sup> Im Hundeharn ist dieser Alkohol festgestellt worden.

Inaktivität besteht. Wir nennen ein solches Produkt *Razemkörper*. Er stellt in unserem Beispiel die dritte Form des Glyzerinaldehyds dar. Aus ihr lassen sich die beiden optischen Antipoden gewinnen. *d*- und *l*-Form verhalten sich in ihrer Konfiguration wie Bild und Spiegelbild<sup>8</sup> zueinander. In die Ebene projiziert ergeben sich die folgenden Konfigurationsformeln:



Wir haben dieses Beispiel auch deshalb gewählt, weil der Glyzerinaldehyd für die Zuordnung der Kohlenhydrate zu bestimmten Konfigurationsformen von grundlegender Bedeutung geworden ist. Während früher die Bezeichnungen *d* und *l*<sup>9</sup> auf das Drehungsvermögen der einzelnen Verbindungen hinwiesen, haben sie mit der Zeit eine andere Bedeutung erhalten. Man bezeichnet nämlich alle Zucker, die an dem der primären Alkoholgruppe benachbarten C-Atom die gleiche sterische Anordnung aufweisen, wie der *d*-Glyzerinaldehyd als zur *d*-Reihe gehörig. Zur *l*-Reihe werden diejenigen gerechnet, deren Konfiguration am gleichen C-Atom, das ja in der Glycerose<sup>10</sup> allein asymmetrisch ist, derjenigen des *l*-Glyzerinaldehyds entspricht. Man ist übereingekommen, das Drehungsvermögen durch ein (+) bzw. (–) anzugeben. So würde man z. B. eine Verbindung, die zur *l*-Reihe gehört und nach rechts dreht, wie folgt, bezeichnen: *l*(+). Als Beispiel zur Veranschaulichung der genetischen Zuordnung optisch-aktiver Verbindungen zur *l*- bzw. *d*-Reihe sei die Milchsäure angeführt. Wir werden dieser wiederholt bei der Besprechung des Zellstoffwechsels begegnen. Wir kennen eine nach rechts und eine nach links drehende Form und auch einen *Razemkörper*:



Ein Vergleich mit der Konfiguration des *d*- und *l*-Glyzerinaldehyds zeigt, daß die nach links drehende Milchsäure der *d*-Reihe zugehört. Wir müssen uns diese Anordnung der Massen am asymmetrischen C-Atom im Raume einprägen und jeweils bei Konfigurationsformeln von Zuckerarten prüfen, welche Stellung im Raume die H- und die OH-Gruppe an jenem asymmetrischen C-Atom haben, das der primären Alkoholgruppe benachbart ist.

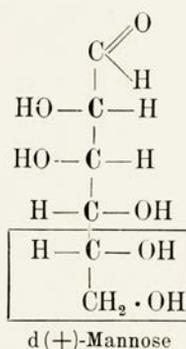
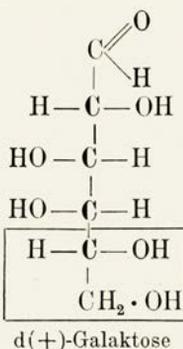
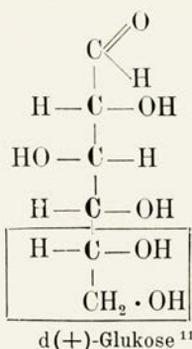
Da nun bei den Aldohexosen, wie oben erwähnt, vier asymmetrische C-Atome vorhanden sind, ist die Anzahl der stereoisomeren Verbin-

<sup>8</sup> Enantio-stereomere Verbindungen.

<sup>9</sup> *l* = laevogyr, *d* = dextrogyr.

<sup>10</sup> = Glyzerinaldehyd.

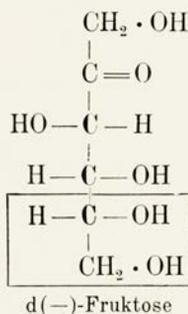
dungen größer als zwei. Die Formel  $2^n$ , wobei  $n$  die Anzahl der asymmetrischen C-Atome bedeutet, ergibt diese, nämlich 16, d. h. bei vier solchen C-Atomen sind 8 links- und 8 rechtsdrehende, untereinander sich wie Bild und Spiegelbild verhaltende Aldohexosen möglich. Dazu kommen dann noch die acht zugehörigen Razemkörper (d, l-Formen). Im folgenden seien die Konfigurationsformeln für die Glukose, Galaktose und Mannose wiedergegeben und bemerkt, daß der zu den einzelnen Zuckerarten gehörende Alkohol und ebenso die entsprechenden Säuren deren Konfiguration besitzen.



Ein Blick auf den eingerahmten Teil der Formeln zeigt, daß alle drei angeführten Aldosen der d-Reihe zugehören. Es ist von größtem Interesse, daß die einzige Ketohexose, die für uns Interesse hat, nämlich der Fruchtzucker, auch Fruktose bzw. Lävulose (weil linksdrehend) genannt, ebenfalls zur d-Reihe gehört<sup>12</sup>. Seine Konfiguration ist die nebenstehende.

Die Fruktose besitzt nur drei asymmetrische C-Atome. Reduziert man sie, dann entsteht der sechswertige Alkohol Sorbit, d. h. derselbe, zu dem man auch von der Glukose aus gelangt, wenn man in die Aldehydgruppe 2 H einführt.

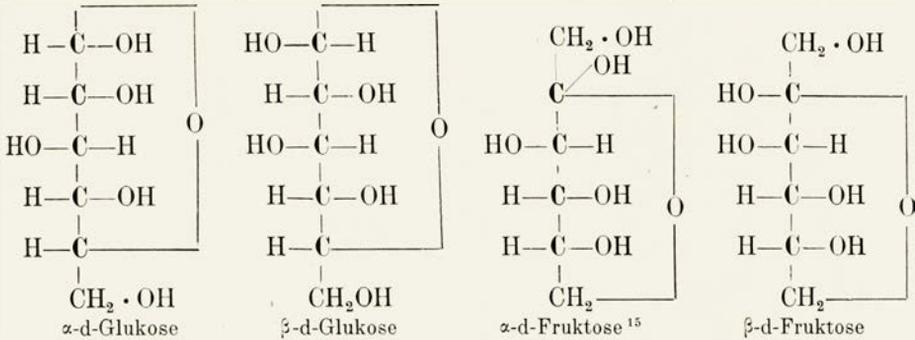
Bei der Verfolgung des Drehungsvermögens von Lösungen von Monosacchariden machte man eine Beobachtung, die dazu zwang, ein weiteres asymmetrisches C-Atom sowohl bei den Aldosen als auch den Ketosen anzunehmen. Es zeigte sich nämlich, daß die sofort abgelesene Drehung einer eben bereiteten Zuckerlösung zu- oder abnimmt, bis sie schließlich konstant wird. Bei der Glukose z. B. wurde eine Form erhalten, die die spezifische Drehung  $+109,6^\circ$  aufwies, und eine andere, die  $+20,5^\circ$  drehte. Löst man die erstere in Wasser auf, dann sinkt die Drehung fortlaufend, bis sie bei  $52,3^\circ$  stehenbleibt. Bei der anderen Form steigt die An-



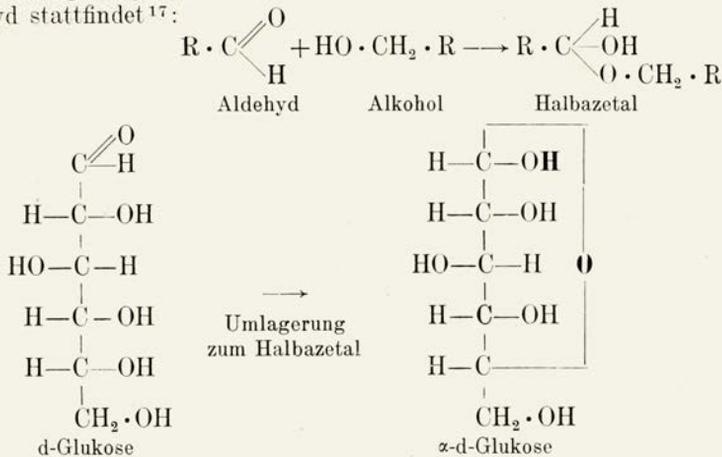
<sup>11</sup> Die l(-)-Glukose, die Spiegelbildisomere, enthält die in der angeführten Formel auf der linken Seite der asymmetrischen C-Atome befindlichen Gruppen auf der rechten Seite und die der rechten auf der linken.

<sup>12</sup> Bei schwacher Alkalikonzentration gehen die drei Hexosen Glukose, Mannose und Fruktose ineinander über. Es bildet sich zwischen den einzelnen Formen ein Gleichgewicht aus. In der Leber ist Umwandlung von Fruktose und Galaktose in Glukose festgestellt worden. Sie vollzieht sich nur bei Anwesenheit von Sauerstoff. Es ist fraglich, ob unter gewöhnlichen Verhältnissen eine solche Umlagerung eine Rolle spielt. Es kann z. B. Fruktose zu Milchsäure abgebaut und diese in Glykogen übergeführt werden, bei dessen Hydrolyse dann Glukose in Erscheinung tritt.

fangsdrehung bis zum selben Drehungsvermögen ( $[\alpha]_D^{13} = +52,3^\circ$ ) an<sup>14</sup>. Die erstere Glukoseform wurde  $\alpha$ -Glukose und die letztere  $\beta$ -Glukose genannt. Man erkennt aus dem ganzen optischen Verhalten dieser beiden Glukosen, daß sie keine optischen Antipoden darstellen. In der Tat besitzen beide dieselbe Konfiguration in Hinsicht auf die vier asymmetrischen C-Atome, von denen wir bis jetzt gesprochen haben. Dagegen zeigen die am C-Atom 1 befindlichen OH- und H-Gruppen bei beiden Formen das Verhalten von Bild und Spiegelbild. Ein Sinnbild für das Zustandekommen von solchen Zuckerformen — bei den übrigen Monosacchariden findet sich die, Mutarotation genannte Erscheinung ebenfalls — ergeben die folgenden zyklischen Formeln:



Es ist bei den Aldosen das C-Atom 1 asymmetrisch geworden und bei den Ketosen das C-Atom 2. Es handelt sich bei der stattgefundenen intramolekularen Umlagerung um Halbazetalbildung<sup>16</sup>. Ein „Vollazetal“ lernten wir bei den Azetalphosphatiden kennen (vgl. S. 39 ff.). Die folgenden Formeln weisen auf die stattfindende Umlagerung hin, die bei der Reaktion zwischen einem Alkohol und einem Aldehyd stattfindet<sup>17</sup>:



<sup>13</sup> Zeichen für die spezifische Drehung.

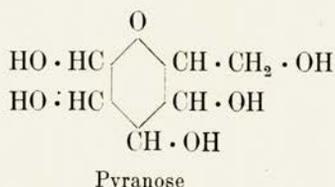
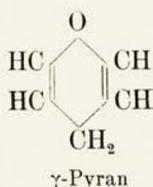
<sup>14</sup> Der Umstand, daß die Glukose im Gleichgewichtszustand nicht das arithmetische Mittel der Drehwerte von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glukose aufweist, beweist, daß die  $\beta$ -Glukose vorwiegt.

<sup>15</sup> Diese Form der Fruktose soll der im freien Zustand vorhandenen entsprechen. Ist sie Baustein eines Di- usw. -saccharids, dann verbindet die Sauerstoffbrücke das C-Atom 2 mit dem C-Atom 5 (vgl. hierzu die Numerierung der C-Atome S. 72).

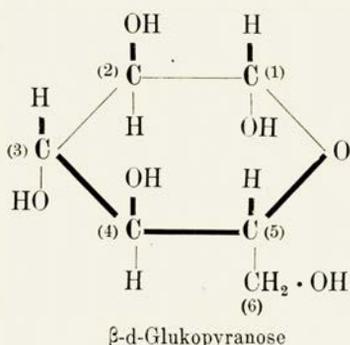
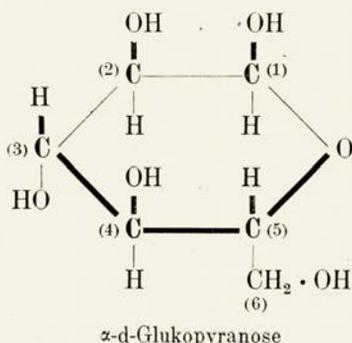
<sup>16</sup> Man nennt die Halbazetalformeln des Zuckers auch Laktolformeln.

<sup>17</sup> Vgl. hierzu S. 40, Fußnote 10.

Man erkennt, daß die OH-Gruppe des C-Atoms 5 verlagert worden ist. Man kann nun die entstandene Ringstruktur durch die folgende Schreibweise noch deutlicher in Erscheinung treten lassen. Zugleich wird die Beziehung zum P y r a n sichtbar, die der Bezeichnung P y r a n o s e zugrundeliegt.

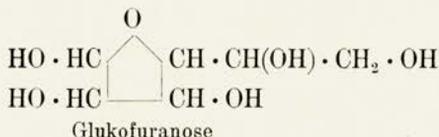
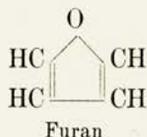


Eindrucksvoller kommt die räumliche Anordnung der Massen an den asymmetrischen C-Atomen in den folgenden „Raumformeln“ zum Ausdruck<sup>18</sup>.



Man erkennt an diesen beiden Formeln ohne weiteres, daß die α- und β-Form der Glukose sich dadurch unterscheiden, daß die OH-Gruppe am C-Atom 1 das eine Mal in cis- und das andere Mal in trans-Stellung steht.

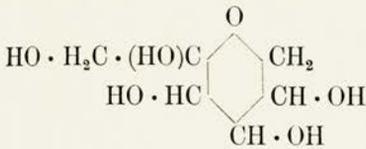
Es hat sich herausgestellt, daß außer der α- und β-Form der Glukose dadurch weitere isomere Verbindungen möglich sind, daß die Sauerstoffbrücke vom C-Atom 1 nicht zum C-Atom 5 geschlagen ist, vielmehr zu C (4) oder C (6)<sup>19</sup>. Man bringt das, wie folgt, bei der Benennung von Kohlenhydraten zum Ausdruck: d-Glukose (<1,5>) oder d-Glukose (<1,4>). Im letzteren Fall spricht man von einer Gluko-furanose, und zwar deshalb, weil man die 1,4-Form in Beziehung zum F u r a n bringen kann:



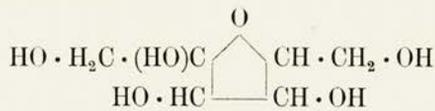
<sup>18</sup> Durch Fettdruck sind diejenigen Valenzen und C-Atome hervorgehoben, die im Raume nach vorn bzw. oben liegen.

<sup>19</sup> Man hat die 1,4- und 1,6-Zucker zusammenfassend als γ-Zucker bezeichnet. Man hat auch von alloiomorphen Formen gesprochen, weil sie sehr labil und infolgedessen zerfallsbereit sind. Man kennt derartige Formen bislang nur in Gestalt von Derivaten.

Bei der Fruktose können wir gleichfalls je nach der Lage der Sauerstoffbrücke Beziehungen zum Pyran bzw. Furan knüpfen:

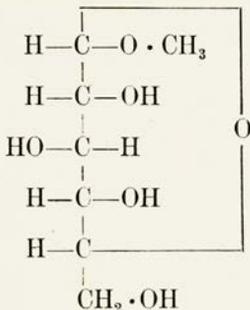
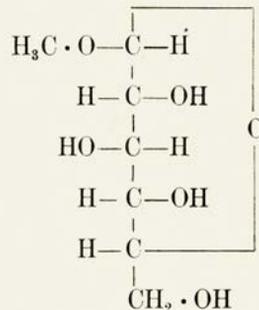


Fruktopyranose

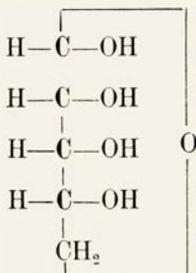


Fruktofuranose

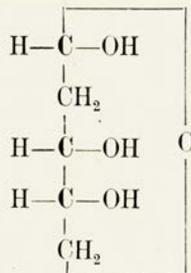
Von welcher Tragweite die Feststellung weiterer isomerer Hexoseformen ist, werden wir besonders eindringlich bei der Besprechung von zusammengesetzten Kohlenhydraten erfahren. Je nachdem z. B. die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Glukose an ihrem Aufbau beteiligt ist, erhalten wir verschiedene Verbindungen, die sich bestimmten Fermenten gegenüber verschieden verhalten. Als einfachste Vertreter eines  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Glukosids seien das  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methylglukosid angeführt. Ihre Konfiguration ist die folgende:

 $\alpha$ -Methylglukosid $\beta$ -Methylglukosid

Es verbleibt uns nun noch, Umschau unter den Monosacchariden zu halten, die zur Gruppe der Pentosen gehören. Es sind an und für sich nur zwei, die uns eingehender beschäftigen werden, nämlich die Ribose und die Desoxyribose<sup>20</sup>, auch Thyminose genannt. Es sei im folgenden ihre Konfiguration wiedergegeben:



d(-)-Ribose

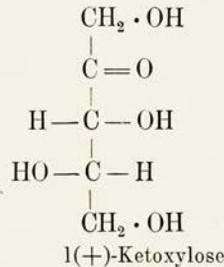


d(-)-2-Desoxyribose

Die Thyminose besitzt an Stelle der vier asymmetrischen C-Atome deren nur drei. Wir werden diese Pentosen als Bausteine von Nukleinsäuren (die Thyminose

<sup>20</sup> Diese ist eigentlich eine Tetrose, wenn man der Nomenklatur folgt, wonach die Anzahl der O-Atome maßgebend für die Zuordnung ist. Sie wird auch d(-)-2-Ribose genannt.

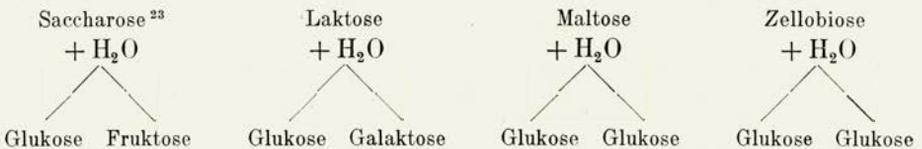
ist u. a. am Aufbau der Thymonukleinsäure beteiligt, daher ihr Name) kennenlernen. Die Ribose ist ferner ein solcher von Wirkstoffen (Vitamin B<sub>2</sub> und Fermente). Im Pflanzenreich sind Pentosen viel verbreiteter. Sie sind auch mannigfaltiger in ihren Formen. Sehr verbreitet sind *Arabinose* und *Xylose*. Beide sind Bausteine von verschiedenartigen Polysacchariden, so z. B. der *Pentosane*. Bei Genuß von Früchten, wie z. B. Pflaumen und Kirschen, die Arabinose enthalten, kann diese Pentose im Harn erscheinen. Man glaubte lange Zeit, daß jene Pentose, die bei einer Stoffwechsellanomalie, genannt *Pentosurie*, auftritt, Arabinose sei. Es stellte sich jedoch heraus, daß eine *Ketopentose* vorliegt, und zwar *Ketoxylose*:



Worauf es zurückzuführen ist, daß einzelne Menschen diese Pentose zur Ausscheidung bringen, ist unaufgeklärt. Es ist auch nicht bekannt, woher sie stammt<sup>21, 22</sup>.

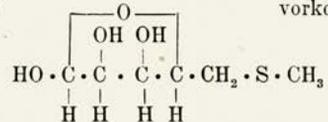
Nachdem wir die für uns in Frage kommenden Monosaccharide besprochen haben, wenden wir uns jenen Zuckerarten zu, die mehr als ein Saccharid enthalten. Man bezeichnet diese ganze Gruppe, wie S. 70 vermerkt, als *Oligosaccharide*. Von den *Disacchariden* wollen wir den *Rohrzucker*, auch *Saccharose* genannt, den *Milchzucker* = *Laktose*, den *Malzucker* = *Maltose* und die *Zellobiose* kennenlernen. Von diesen nehmen wir die beiden ersten als Nahrungsstoffe auf, während die beiden letzteren Durchgangsstufen beim Ab- und Aufbau von Polysacchariden sind.

Der folgende Überblick zeigt, was aus den einzelnen Disacchariden bei der Hydrolyse wird:



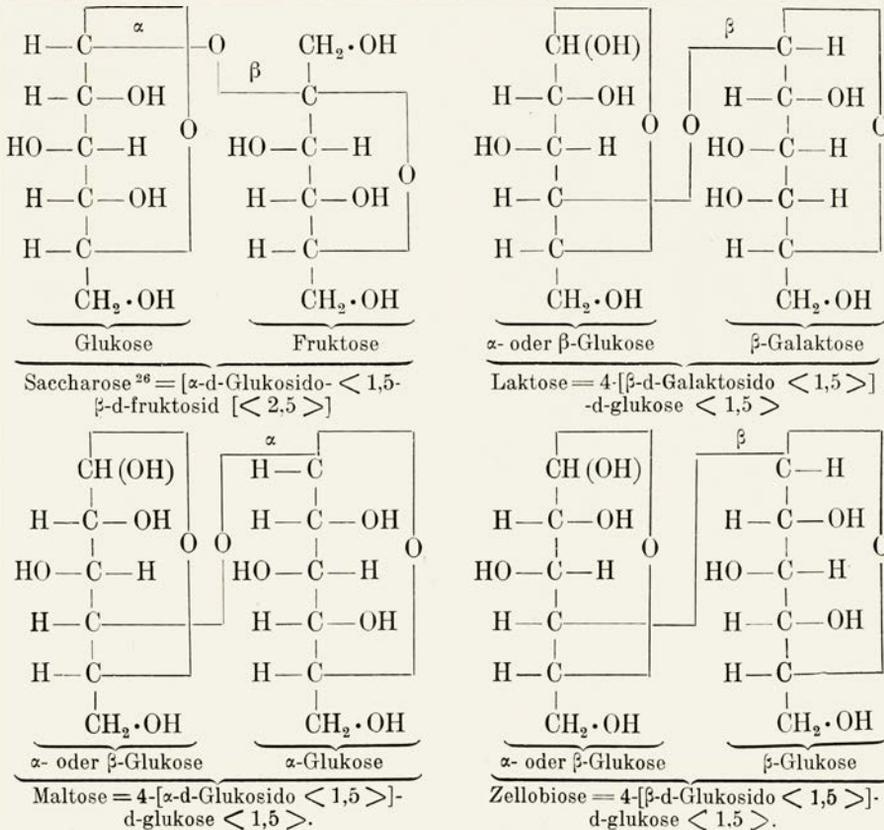
<sup>21</sup> Nach Zufuhr von Glukuronsäure soll die Ausscheidung an Ketoxylose zunehmen.

<sup>22</sup> Von großem Interesse ist, daß in Hefezellen eine *Thiomethylpentose* (gebunden an Adenin — vgl. dieses in Vorlesung 18) vorkommt.



<sup>23</sup> Das bei der Hydrolyse des nach rechts drehenden Rohrzuckers entstehende Gemisch Dextrose + Lävulose dreht nach links, weil die Linksdrehung der letzteren überwiegt. Man hat von einer *Inversion* der Drehung gesprochen und nennt das erwähnte Gemisch der Spaltprodukte auch *Invertzucker*. Das Ferment, das Saccharose aufspaltet, hieß früher *Invertin*.

Aus diesen Bausteinen entstehen die zugehörigen Disaccharide unter Abspaltung eines Moleküls Wasser, und zwar findet die Vereinigung der beiden Moleküle Monosaccharide entweder zwischen der glukosidischen Hydroxylgruppe des einen Bausteines mit einer alkoholischen des anderen statt, oder aber es greift jene in dieselbe Gruppe des zweiten Monosaccharids ein. Diesen letzteren Fall haben wir beim Rohrzucker<sup>24</sup>. Weitere Besonderheiten sind dadurch gegeben, daß die beiden Monosaccharide die  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Konfiguration haben können, oder aber es hat der eine Baustein die  $\alpha$ - und der andere die  $\beta$ -Struktur. Im folgenden ist die Konfiguration der genannten Disaccharide angeführt. In der Bezeichnung der einzelnen davon ist einerseits die  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Form der Monosaccharide und andererseits die Lage der Sauerstoffbrücke in diesen gekennzeichnet<sup>25</sup>.



<sup>24</sup> Darauf beruht es, daß dieses Disaccharid nicht wie die sämtlichen Monosaccharide und die übrigen uns interessierenden Oligosaccharide eine alkalische Metalloxydlösung (z. B.  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{CuSO}_4$  usw.) reduziert.

<sup>25</sup> Die Bezeichnung der Oligosaccharide ist einheitlich gestaltet worden. Man bezeichnet jenes Monosaccharidmolekül, dessen Azetalhydroxyl mit einem zweiten Kohlenhydratmolekül verknüpft ist, als Glukosid. Es folgt dann der volle Name des zweiten Bausteins. Eine Ausnahmestellung nimmt der Rohrzucker ein. In ihm sind beide Bausteine glukosidisch verknüpft, daher die Bezeichnung: Glukosido-fruktosid.

<sup>26</sup> Die Konfiguration der glukosidischen C-Atome steht nicht eindeutig fest. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Glukosekomponente  $\alpha$ -glykosidisch und die Fructosekomponente  $\beta$ -glykosidisch ist.

Über Vertreter der Oligosaccharide mit mehr als zwei Bausteinen können wir unter Beschränkung auf unseren Organismus nichts berichten, sofern es sich um Verbindungen mit bekanntem Aufbau handelt. Im Pflanzenreich sind dagegen Tri- und Tetrasaccharide mit bekannter Struktur festgestellt<sup>27</sup>. Sie spielen als Nahrungsstoffe keine besondere Rolle, wohl aber ist das der Fall bei jener Gruppe von Kohlenhydraten, die unter der Bezeichnung Polysaccharide zusammengefaßt sind. Da es trotz aller Bemühungen nicht gelungen ist, eindeutig festzustellen, wie groß die Anzahl der an ihrem Aufbau beteiligten Bausteine ist, drückt man ihre Zusammensetzung durch die allgemeine Formel  $(C_6H_{10}O_5)_n$  aus. Das Aufbauprinzip dieser Klasse von Kohlenhydraten ist das gleiche wie bei den Oligosacchariden, d. h. es ist unter Austritt von je einem Molekül Wasser Baustein an Baustein mit glykosidischer Bindung gefügt. Uns interessieren hier insbesondere die Polysaccharide Stärke, Glykogen und Zellulose. Die beiden ersteren sind die biologisch wichtigsten für unseren Organismus. Die letztere wird uns mehrfach beschäftigen, obwohl wir außerstande sind, sie auszunutzen. Sie widersteht den Fermentsystemen unserer Verdauungssäfte völlig. Es gibt jedoch u. a. Mikroorganismen, die Zellulase hervorbringen, mittels derer sie jene abzubauen vermögen<sup>28</sup>. Soweit solche unserer Darmflora angehören, kann es je nach Verweildauer und Art der zellulosehaltigen Nahrungsmittel zu einer mehr oder weniger umfassenden Aufschließung der Zellulose kommen. Wir kommen hierauf noch zurück.

Zunächst sei hervorgehoben, daß alle genannten Polysaccharide bei der vollständigen Hydrolyse den gleichen Baustein, nämlich Glukose, liefern. Als Abbaustufen treten zahlreiche Polysaccharide auf, deren Molekülgröße recht verschieden ist. Man hat das ganze Gemisch an diesen mit der Bezeichnung Dextrine belegt. Sie umfaßt somit nicht ein chemisches Individuum. Im Gegensatz zu den Ausgangsprodukten sind sie in Wasser löslich<sup>29</sup>. Betrachten wir zunächst die Stärke, das Pflanzenreservekohlenhydrat<sup>30</sup>. Sie ist nicht einheitlicher Natur. Es ist gelungen, in ihr

<sup>27</sup> Interessanterweise handelt es sich u. a. um substituierten Rohrzucker. So enthält die Raffinose d-Glukose, d-Fruktose und d-Galaktose. Das weitverbreitete Tetrasaccharid Stachyose liefert bei der Hydrolyse: d-Glukose, d-Fruktose und 2 Moleküle d-Galaktose.

<sup>28</sup> Den Lebewesen, die Zellulase besitzen, verdankt in letzter Linie die gesamte Organismenwelt ihr Dasein. Es sind nämlich ganz gewaltige Kohlenstoffmengen insbesondere in Gestalt von Zellulose (Holz usw.) dem Kohlenstoffkreislauf entzogen. Die Luft würde mehr und mehr an  $CO_2$  verarmen, wenn nicht Mikroorganismen bei der Vermoderung und Fäulnis von Pflanzenteilen Zellulose in Produkte überführen würden, aus denen in Stoffwechselprozessen  $CO_2$  gebildet werden kann.

<sup>29</sup> Es lassen sich beim Abbau von Polysacchariden und insbesondere von Stärke Dextrine gewinnen, die in ihrem ganzen Verhalten dem Ausgangsmaterial noch sehr nahestehen und nur teilweise in Wasser löslich sind.

<sup>30</sup> Weitere Polysaccharide der Pflanzenwelt sind: die Mannane [Vorkommen u. a. in den harten Schalen von Pflanzensamen (Steinnuß, Dattelkerne), in der Hefe, im Salep-schleim], Polysaccharide der Mannose: Inulin [Reservekohlenhydrat von einigen Kompositen und Liliaceen (Topinambur, Zichorien, Dahlien usw.)], Baustein Lävulose: Pektine [Begleitstoffe der Zellulose in fleischigen Pflanzenteilen (Wurzeln, Blätter, Stiele), ferner sehr verbreitet in Säften von Früchten (bewirken Gel-Bildung)], Bausteine: d-Galaktose, l-Arabinose und d-Galakturonsäure. Erwähnt sei noch, daß Agar-Agar, ein Produkt, das z. B. zur Züchtung von Mikroorganismen verwendet wird, ein Polysaccharid der Galaktose ist. Zunächst bei der Weinbergschnecke, später bei verschiedenen Tieren und auch in der Plazenta des Menschen ist ein Polysaccharid der Galaktose, genannt Galaktogen, aufgefunden worden. In dem aus *Helix pomatia* isolierten ist

zwei Bestandteile nachzuweisen, nämlich *Amylose* und *Amylopektin*. Das letztere bewirkt die bekannte Eigenschaft der Stärke, auch *Amylum* genannt, mit Wasser beim Erwärmen zu quellen und dabei Kleister zu bilden. Mit Jod entsteht eine Violett- bis Braunfärbung. Amylopektin enthält Phosphorsäure in esterartiger Bindung. Durch Abbau von Kartoffelstärke ist *Glukose-6-monophosphorsäure* erhalten worden. Spaltet man aus Amylopektin die Phosphorsäure ab, dann entfällt die Kleisterbildung. Man hat außerdem Kalzium und Kalium im Amylopektin nachgewiesen. Amylose enthält keine Phosphorsäure. Sie liefert auch keinen Kleister. Mit Jod gibt sie Blaufärbung. Im Stärkekorn, das bekanntlich je nach der Pflanzenart, die es bildet, einen verschiedenen morphologischen Aufbau hat, überwiegt das Amylopektin bei weitem. Es hüllt die Amylose ein.

Größte Verwandtschaft mit der Stärke und insbesondere dem Amylopektin zeigt das *Glykogen*. Es hat im Tierreich die gleiche Funktion wie die Stärke im Pflanzenreich. Wir legen aufgenommenen Zucker, den wir gerade nicht brauchen, in Gestalt des genannten Polysaccharids für Zeiten des Bedarfs beiseite. Auch im Glykogen hat man Phosphorsäure aufgefunden. Es erfolgt deren Bindung an das Polysaccharid unter dem Einfluß von Desoxykortikosteron. Fehlt dieses Hormon, dann ist die Phosphorylierung verzögert.

Gemeinsam ist den Stärkeanteilen und dem Glykogen, daß sie keine echten Lösungen mit Wasser ergeben. Sie besitzen ferner kein Reduktionsvermögen. Wichtig ist auch, daß sie keinen besonderen Geschmack auslösen. Alle sind, wie schon erwähnt, Polysaccharide der Glukose. Wir möchten nun gerne erfahren, wie ihre *Gesamtstruktur* aussieht. Es besteht zurzeit keine einheitliche Anschauung über diese. Auf der einen Seite wird angenommen, daß Mizell-

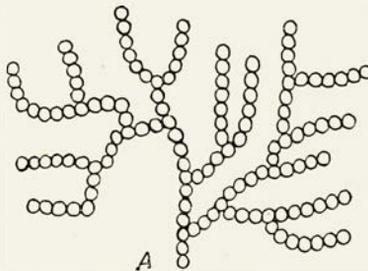


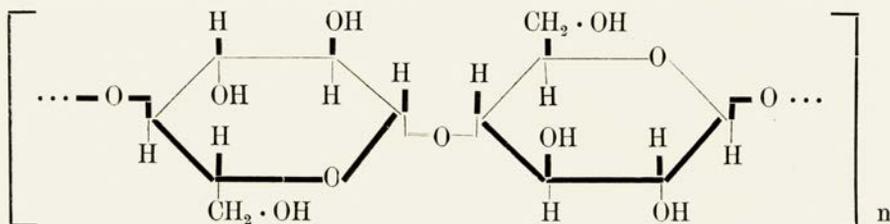
Abb. 20. A = Aldehydgruppe, o = Glukosereste.

struktur vorliegt, d. h. daß Moleküle durch besondere Kräfte — *Molekohläsion* genannt — zu größeren Komplexen vereinigt sind, und auf der anderen besteht die Vorstellung des für sich bestehenden *Makromoleküls*. Für unsere Bedürfnisse genügen die folgenden Feststellungen: Glykogen gehört zur Gruppe der *Sphärokolloide*, während Zellulose und die Stärkeanteile zu den *Linearkolloiden* gerechnet werden. Die Elementaranteile dieser Polysaccharide sind nicht Glukosemoleküle, vielmehr werden diese für Glykogen und die Stärkeanteile durch Maltose

neben *d-Galaktose* die *l-Form* festgestellt worden. Über die biologische Bedeutung dieses Polysaccharids läßt sich noch nichts aussagen. Von größtem Interesse ist ferner, daß Kohlenhydrate besonderer Art hervorragenden Anteil am Aufbau von Mikroorganismen haben. Sie helfen mit, *Arteigentümlichkeiten* zu prägen.

und für die Zellulose durch Zellobiosemoleküle dargestellt. Die Amylose und das Amylopektin unterscheiden sich in ihrer Struktur dadurch, daß die erstere unverzweigt ist, während das letztere Verzweigung aufweist<sup>31</sup>. Glykogen ist gleichfalls verzweigt<sup>32</sup>. Es ist mit Eiweiß zu einem Symplex verknüpft. In Abb. 20 ist ein Schema der Struktur des Glykogens wiedergegeben.

Die Zellulose<sup>33</sup> scheint ausschließlich aus Hauptvalenzketten (Makromolekülen) zu bestehen. In diesen sind Glukosereste in 1,4- $\beta$ -glukosidischer Bindung enthalten<sup>34</sup>.



Anschließend sei noch bemerkt, daß Zucker infolge ihres Gehaltes an Alkoholgruppen Ester bilden können. Für die Strukturaufklärung insbesondere von Polysacchariden haben solche eine große Bedeutung. Durch Feststellung der Zahl der eingeführten Säurereste kann auf die Anzahl der vorhandenen freien Alkoholgruppen geschlossen werden. Ein Blick auf die vorstehende Formel zeigt, daß in den Glukosemolekülen drei Alkoholgruppen zur Veresterung zur Verfügung stehen. Wir werden bei der Erörterung der Frage des Abbaus des Traubenzuckers in unserem Organismus auf Phosphorsäureester stoßen.

Bei Besprechung der Eiweißstoffe und ihrer Bausteine werden wir eine Verbindung kennenlernen, die der Glukose sehr nahesteht. Es kommt dies schon in ihrer Bezeichnung Glukosamin zum Ausdruck. Es ist dieses z. B. Baustein des Chitins, das bei den Arthropoden als Skelett- und Schutzsubstanz sehr verbreitet ist. Wir kommen auf das Glukosamin noch zurück. Zurückstellen wollen wir weiterhin eine Verbindung, die man im Muskel und auch im Harn aufgefunden hat. Sie führt den Namen Inosit und hat die Struktur eines Hexaoxyhexahydrobenzols<sup>35</sup>. Sie steht nach unserem jetzigen Wissen in keiner Beziehung zu den Kohlenhydraten — wenigstens gilt dies für den tierischen Organismus. Es handelt sich um eine zyklische Verbindung. Schließlich werden wir noch ein Vitamin, genannt Vitamin C bzw. Askorbinsäure, kennenlernen, das seiner Struktur nach Beziehungen zu einer Hexose zeigt.

<sup>31</sup> Die äußeren „Äste“ weisen 15 bis 18 Glukosereste auf. Im „Stamm“ finden sich zwischen den Abgangstellen der „Äste“ 8 bis 9 Glukosereste. Die Zweigbindung ist eine  $\alpha$ -Bindung. Ihr liegt die  $\alpha$ -1,6-Glukosido-glukose zugrunde.

<sup>32</sup> Hier sind die Stammanteile zwischen den Verzweigungen kürzer (im Mittel 3 Glukosereste). In den Verzweigungen sind 6 bis 7 solche enthalten.

<sup>33</sup> Die Bezeichnung Zellulose umfaßt nicht ein bestimmtes Polysaccharid, vielmehr gibt es eine größere Anzahl von Angehörigen dieser Klasse von Verbindungen.

<sup>34</sup> Vgl. über die Bedeutung des Fettdruckes S. 76. Fußnote 18. Die C-Atome sind in der Formel der Übersichtlichkeit wegen weggelassen.

<sup>35</sup> Man hat die ganze Gruppe derartiger, in vielen stereoisomeren Formen möglichen Verbindungen Zyklosen genannt. Wir wollen diesen Namen vermeiden, weil die Silbe „ose“ auf eine Zugehörigkeit zu Kohlenhydraten hinweist.

## Vorlesung 9.

**Kohlenhydrate. Ihr Verhalten im Verdauungsapparat. Resorption der gebildeten Abbauprodukte durch die Dünndarmschleimhaut. Verhalten der von dieser aufgenommenen Glukose im Organismus. Glykogen- und Fettbildung. Die Leber als Zentraldepot für Glykogen. Kohlenhydrate und Muskelarbeit. Respiratorischer Quotient. Einrichtungen, die den Kohlenhydrathaushalt steuern: Nervensystem, Hormone (Kortikosteron, Adrenalin, Insulin). Einregulierung des Blutzucker-gehaltes.**

Nachdem wir uns über den Aufbau der für uns in Betracht kommenden Vertreter der Kohlenhydrate unterrichtet haben, wollen wir ihr Schicksal in unserem Organismus verfolgen. Es sei gleich vorweggenommen, daß wir die in der Nahrung enthaltenen Kohlenhydrate zusammengesetzter Natur nicht unmittelbar übernehmen können. Auch sie unterliegen, wie die Fette, Phosphatide usw., der Einwirkung von Fermentsystemen im Verdauungskanal. Ihre Wirkung ist dieselbe, wie sie der Lipase eigen ist, d. h. es kommt zur Hydrolyse. Wir besitzen in unserem Speichel eine Fermentgruppe, genannt Diastase, die Polysaccharide, wie Glykogen und Stärke, über Dextrine in Maltose zu zerlegen vermag. Es ist ferner Maltase<sup>1</sup> vorhanden, die aus Maltose zwei Moleküle Glukose hervorgehen läßt. Der Umfang dieses Verdauungsvorganges hängt von vielen Momenten, wie Verweildauer der Speise in der Mundhöhle, Ausgiebigkeit des Kauaktes verbunden mit entsprechender Einspeichelung des Bissens, Art der in der Nahrung vorhandenen Polysaccharide, ab. Eine erhebliche Bedeutung kommt bei uns der im Munde stattfindenden Kohlenhydratverdauung im allgemeinen nicht zu. Sie kann übrigens im Magen noch eine Fortsetzung finden, und zwar begünstigt durch die Erscheinung der Schichtung des Mageninhaltes<sup>2</sup>. Während man früher annahm, daß der Inhalt des Magens rasch völlig durcheinandergemischt wird, ergaben Versuche der folgenden Art, daß das nicht zutrifft. Man gab Tieren in bestimmten Zeitabständen (z. B. nach 5 bis 15 Minuten) verschieden gefärbte Kartoffelstücke zu fressen. Nach der letzten Nahrungsaufnahme wurden sie sofort getötet. Dann wurde der Magen durchgefroren und quer oder längs aufgesägt. Dabei ergab sich, daß die zuerst aufgenommene Nahrung der Magenschleimhaut benachbart war, während die zuletzt verabreichte sich mehr in der Mitte des Mageninhaltes befand. Nun liefern bestimmte Zellarten von Magendrüsen Salzsäure. Daher ist die Reaktion des Magensaftes sauer. Diastase und Maltase wirken nun nur bei schwach alkalischer Reaktion, nicht jedoch bei saurer. Das bedingt, daß die Fermente des Speichels im verschluckten Bissen gerade so lange ihre Wirkung entfalten können, als der Magensaft nicht bis zu ihnen vorgedrungen ist. Wir haben nun schon S. 17 erfahren, daß bei fettreicher Nahrung Inhalt des Duodenums in den Magen gelangen und dort unter Umständen mit seinen Fermenten Wirkungen entfalten kann<sup>3</sup>. Nun haben wir eben wieder einen Fall kennengelernt, der zeigt, daß ein Drüsensekret seine Aufgabe in Hinsicht auf fermentative Wirkung fern von dem Ort seiner Abgabe ausüben kann.

Die Hauptverdauung der zusammengesetzten Kohlenhydrate vollzieht sich im Dünndarm. Hier wirken Diastase,

<sup>1</sup> In der Regel führt die einzelne Fermentart den Namen des Substrates, das von ihr verwandelt wird, unter Anfügung der Endsilbe „ase“.

<sup>2</sup> Ph. S. 37. — <sup>3</sup> Ph. S. 39.

Maltase, Laktase und Saccharase auf die in Frage kommenden Oligo- und Polysaccharide ein. Sie sind im Sekret der Pankreasdrüse und den Absonderungen der Darmdrüsen enthalten. Es spricht alles dafür, daß sämtliche zusammengesetzten Kohlenhydrate der Nahrung mit Ausnahme der Zellulose bis zu ihren Bausteinen zerlegt werden. Im wesentlichen entsteht Traubenzucker. Wie wir schon erwähnt haben, besitzen unsere Verdauungssäfte keine Fermente, die Zellulose aufzuschließen vermögen. Trotzdem ergibt die Untersuchung der Menge des aufgenommenen Polysaccharids und der in den Fäzes enthaltenen, daß ein wechselnder Anteil davon verschwunden ist. Es beruht dies, wie wir schon S. 80 erwähnt haben, darauf, daß Anteile der Darmflora imstande sind, Zellulose abzubauen<sup>4</sup>. Die in Frage kommenden Mikroorganismen verfügen über die Fermentgruppe Zellulase. Sie bauen das genannte Kohlenhydrat nicht für unseren Organismus ab, vielmehr zu ihrer Ernährung. Dabei entstehen u. a. Produkte, die für uns unverwertbar sind. So hat man z. B. die Bildung von Methan festgestellt. Der Umfang der Zelluloseverdauung durch die Mitbewohner unseres Darmkanals hängt von vielen Einzelheiten ab. Zunächst kommt der Grad der Zerkleinerung der Pflanzennahrung in Frage. Da unser Gebiß für die Bewältigung von solcher nicht besonders gut eingerichtet ist — man vergleiche die Kauflächen unserer Mahlzähne mit denen von Herbivoren und beachte auch, wie ausgiebig diese den Unterkiefer seitlich gegen den Oberkiefer verschieben und damit „mahlen“ können —, verlegen wir in der Regel den größten Teil der Zerlegungsarbeit in die Küche (Zerschneiden und Zerhacken!). Dazu kommt noch die Erweichung der Zellulose durch das Kochen. So vorbereitet, wird ein größerer Teil derselben im Darmkanal abgebaut, als wenn Pflanzennahrung roh zur Aufnahme gelangt und nur der Kauakt für Zerkleinerung sorgt<sup>5</sup>.

Die Resorption der gebildeten Monosaccharide erfolgt im Dünndarm. Das Studium der Geschwindigkeit des Durchtritts von Glukose<sup>6</sup> durch die das Darmlumen umgrenzende Zellschicht (insbesondere derjenigen der Zotten) hat ergeben, daß sie erheblich größer ist als diejenige z. B. von Pentosen. Die Erklärung für diese Sonderstellung der Glukose liegt in folgendem. Es erfolgt in der Darmwand deren Veresterung mit Phosphorsäure. Dadurch entsteht fortlaufend ein Diffusionsgefälle. Die im Chymus vorhandenen Glukosemoleküle richten sich bei der Diffusion in die Darmwand hinein nach der Konzentration an diesen in ihr. Dadurch, daß Glukose phosphoryliert wird,

<sup>4</sup> Außer Zellulose können auch andere Kohlenhydrate von Mikroorganismen angegriffen werden. Je nach ihrer Art zerlegen sie z. B. Glukose ganz verschieden. Wir kennen u. a. eine alkoholische Gärung, eine Buttersäure-, Essigsäure- und Milchsäuregärung.

<sup>5</sup> Bei manchen Pflanzenfressern finden sich komplizierte Vorrichtungen, die im Dienste der Erschließung der Zellulose stehen. Es sei auf die Vormägen der Wiederkäuer verwiesen, auf die Funktion des Kropfes bei Vögeln usw. Hinzu kommt nun noch, daß der Dünndarm beim reinen Pflanzenfresser besonders lang ist. Den kürzesten finden wir (im Vergleich zur Körperlänge) beim Karnivoren. Beim Omnivoren (dazu gehören wir) nimmt seine Länge eine Mittelstellung ein. Wir müssen beim Problem der Zelluloseerschließung immer im Auge behalten, daß bei der Pflanze Zellinhalt von diesem Polysaccharid umschlossen ist. Wenn auch die Fermente der Verdauungssäfte die Zellwände durchdringen und den Zellinhalt angreifen können und ferner bei Aufnahme von nicht gekochter Nahrung in diesem vorhandene Zellfermente ihre Wirkung entfalten und diffusionsfähiges Material liefern können, so bedeutet unter Umständen die Zellulose doch ein Hindernis für die volle Ausnutzung der in Gestalt von Pflanzengeweben aufgenommenen Nahrungsstoffe.

<sup>6</sup> Ein gleiches Verhalten zeigt die Galaktose.

wird der „Druck“ an ihr erniedrigt. Neue Glukose kann nachströmen. Zugleich setzt Abtransport von Traubenzucker ein, und zwar im Blute der Pfortader<sup>7</sup>. Allem Anschein nach vollzieht sich fortlaufend in anderen Zellen der Darmwand als jenen, die den Phosphorsäureester bilden, dessen Spaltung. Die gebildete Phosphorsäure steht erneut zur Phosphorylierung von aus dem Darminhalt aufgenommenen Glukose zur Verfügung, während die freigewordene der Blutbahn übergeben wird. Dieser ganze Vorgang steht unter der Kontrolle der Nebennierenrinde, deren Funktion wiederum vom Hypophysenvorderlappen gesteuert wird. Wir haben schon S. 20 erfahren, daß bei der Verwertung der von der Darmwand aufgenommenen Bausteine der Fette sich ein ähnlicher Vorgang abspielt (Phosphatidbildung!). Nun verstehen wir, weshalb bei der S. 62 erwähnten Addison'schen Krankheit neben anderen Störungen solche der Verdauung auftreten können bzw. die Aufnahme bestimmter Nahrungsstoffe durch die Darmwand gehemmt sein kann. Das S. 63 erwähnte Hormon vermag nach Wegnahme der Nebennieren die Resorption der Glukose wieder zur Norm zurückzuführen. Es ist beobachtet, daß bei nebennierenlosen Tieren die Aktivität der Phosphatase im Darm (und auch in der Niere) stark herabgesetzt ist. Zufuhr von Desoxykortikosteron hebt sie wieder. Diese Feststellung gibt einen Anhaltspunkt für das Wesen des Einflusses des erwähnten Nebennierenrindenhormons auf den Vorgang der Phosphorylierung, bei der Phosphatase wirksam ist.

Mit Nachdruck sei betont, daß die Regulation des gesamten Kohlenhydratstoffwechsels schon im Verdauungskanal einsetzt. Unter normalen Verhältnissen kommt es nämlich nie zum Auftreten größerer Mengen an Monosacchariden im Dünndarm. Dafür sorgt einerseits die Art der Entleerung des Mageninhaltes in das Duodenum und andererseits der Umstand, daß der bei weitem größte Teil der Kohlenhydrate in Gestalt von Stärke und von Glykogen (bei Fleischnahrung) zur Aufnahme in den Magendarmkanal gelangt. Diese Polysaccharide werden stufenweise abgebaut (über Dextrine, Maltose zu Traubenzucker). Nun entläßt der Magen immer nur kleine Portionen des in ihm befindlichen Speisebreis. Ein sehr interessanter Reflexvorgang, genannt *Pylorusreflex*<sup>8</sup>, bewirkt, daß nach Abgabe einer kleinen Chymusmenge der Pylorus wieder geschlossen wird. Es vergeht einige Zeit, bis er sich wieder öffnet. Dieser außerordentlich wichtige Mechanismus verhindert, daß der Dünndarm je mit großen Chymusmengen belastet wird. Wir finden bei prall gefülltem Magen immer nur relativ geringe Beläge der Dünndarmschleimhaut mit Chymus. Diese werden durch Pendelbewegungen des Darmes an Ort und Stelle innig mit den Verdauungssäften in Berührung gebracht. Anschließende peristaltische Bewegungen befördern den Chymus an neue Stellen des Darmes, und zwar vom Duodenum dem Jejunum zu. Immer neue Sekretmengen können einwirken. Durch die Einrichtung der Abgabe kleiner Chymusmengen aus dem Magen wird noch eine weitere wichtige Funktion erfüllt, nämlich Überführung der

<sup>7</sup> Wir werden dem Schicksal anderer Monosaccharide, wie der Fruktose, die bei der Hydrolyse von Rohrzucker entsteht und zum Teil auch in Früchten und insbesondere im Honig als solche aufgenommen wird, und der Galaktose nicht folgen, und zwar deshalb nicht, weil wir zurzeit nichts Bestimmtes über dieses aussagen können. Es spricht manches dafür, daß jener Vorgang eine Rolle spielt, den wir S. 74 erwähnt haben, nämlich wechselseitiger Übergang von Glukose, Mannose und Fruktose ineinander. Sicher steht fest, daß die Glukose im Mittelpunkt des gesamten Kohlenhydratstoffwechsels steht. Über das Verhalten der in der Nahrung zugeführten Pentosen im Organismus haben wir noch keine verwertbaren Kenntnisse.

<sup>8</sup> Ph. S. 39.

sauren Reaktion des aus dem Magen entlassenen Chymus in eine schwach alkalische. Es wirken nämlich die Fermente des Darm- und Pankreassaftes nur bei dieser. Die Salzsäure des Magensaftes wird im Duodenum von in den genannten Sekreten enthaltenem Alkalikarbonat (insbesondere von Natriumkarbonat) abgestumpft. Auch die Galle beteiligt sich mit ihrem Vorrat an Alkali an diesem Vorgang.

Von welcher großen Bedeutung der Umstand ist, daß unter normalen Verhältnissen immer nur ganz geringe Mengen von Monosacchariden und insbesondere von Glukose für die Resorption zur Verfügung stehen — übrigens verteilt auf die gewaltige Oberfläche der Zotten! — beweist die Beobachtung, daß Traubenzucker im Harn erscheint, wenn man größere Mengen von ihm aufnimmt. Es dringen dann so große Mengen von ihm in das Blut ein, daß jene Zellen, die mit der Verwertung des resorbierten Kohlenhydrats betraut sind, mit ihm nicht rasch genug fertig werden. Kostbares Bau- und Energiematerial geht dabei durch die Nieren verloren! Man spricht von einer alimentären Glukosurie.

Wir müssen nun das Schicksal des von der Darmwand an das Blut der Pfortader abgegebenen Traubenzuckers verfolgen. Die Erfahrung hat gezeigt, daß der Gehalt des gesamten Blutes an Glukose innerhalb enger Grenzen gleich bleibt, gleichgültig, ob sich diese auf dem Wege von der Darmwand in den Organismus hinein befindet, ob keine Kohlenhydrataufnahme stattfindet, und ob Glukose irgendwo im Körper gebraucht und abgebaut wird. Zwar ist der Glukosegehalt des Pfortaderblutes während der Kohlenhydrataufnahme vom Darm aus in gewissen Grenzen erhöht, im übrigen Kreislauf besteht jedoch das Bestreben, den Blutzuckergehalt in bestimmten Grenzen — etwa 0,1% — einreguliert zu halten<sup>8a</sup>. Da Zucker in die Leber hineinströmt und im Lebervenenblut nicht oder doch nicht in dem Umfang, wie zu erwarten wäre, wiedergefunden wird, muß er in der Leber verblieben sein. Nun erinnern wir uns, daß sich die Pfortader in der Leber in ein feines Kapillarnetz aufsplittert, in dessen Maschen die Leberzellen eingebettet sind. Dieser Einrichtung muß eine funktionelle Bedeutung zukommen. Die Leber kontrolliert den größten Teil des vom Darm kommenden Blutes<sup>9</sup>! Es ließ sich nun zeigen, daß Leberzellen die Fähigkeit haben, aus Glukose Glykogen zu bilden<sup>10</sup>. Es hat sich herausgestellt, daß dabei Kalium eine Rolle spielt. Es wird bei der Glykogensynthese gebunden und bei dessen Abbau wieder frei. Gesteuert wird dieser Vorgang

<sup>8a</sup> Auf die gesamte Blutmenge des Erwachsenen (etwa 5 Liter) kommen 5 g Glukose.

<sup>9</sup> Die Feststellung portocavaler Anastomosen [Kurzschlußwege zwischen Pfortader und Hohlvene (vgl. Ph. S. 105)] gibt dem Darmblut die Möglichkeit der Umgehung der Leber. Zurzeit wissen wir nicht, in welchem Ausmaß Kurzschlußbahnen unter verschiedenen Bedingungen benutzt werden. Die Entdeckung, wonach Blut vom Durchfließen durch das Kapillarsystem der Leber ausgeschaltet werden kann, ist für viele Probleme von grundlegender Bedeutung. Bislang ging man von der Vorstellung aus, daß das Darmblut jenes quantitativ durchströme. Unter anderem stützten sich hierauf Leberfunktionsprüfungen. Ihre zum Teil sehr wechselvollen Ergebnisse dürften wenigstens zum Teil darauf beruhen, daß bald mehr, bald weniger Darmblut das Leberkapillargebiet umgeht. Uns interessiert vor allem, daß Glukose und andere Nahrungsstoffe Geweben (Muskeln usw.) unmittelbar zugeführt werden können.

<sup>10</sup> Von großem Interesse ist die Beobachtung, daß die Leber in ihrer Tätigkeit einen Rhythmus zeigt. So soll z. B. beim Meerschweinchen die Glykogenbildung am Tage ihr Maximum und in der Nacht ihr Minimum aufweisen. Vgl. auch Ph. S. 375.

von der Nebennierenrinde aus. Fällt ihr Einfluß aus, dann ist der Glykogenaufbau gestört. Nun erinnern wir uns des S. 81 erwähnten Befundes, daß Glykogen Phosphorsäure enthält. Sie ist esterartig gebunden. Es spricht alles dafür, daß die Kaliumbindung die Bildung des Phosphorsäureesters des Glykogens zur Voraussetzung hat. Dieser letztere Vorgang dürfte vom Kortikosteron beeinflusst sein<sup>11</sup>.

Das Glykogen findet sich in schollenartigen Gebilden in den Leberzellen als Reservkohlenhydrat abgelagert. In der Folge erkannte man, daß die Leber ein Zentraldepot für Glykogen darstellt. Es steht allen Zellen des Organismus, die Zucker brauchen, auf Abruf zur Verfügung. Die Leber kann beim erwachsenen Menschen etwa 100 Gramm Glykogen speichern. Es sei gleich erwähnt, daß auch andere Zellarten (in erster Linie kommen die Muskelzellen in Frage<sup>11a</sup>, aber auch solche des Zentralnervensystems, des Fettgewebes usw. bilden Glykogen) das erwähnte Polysaccharid zu bilden und abzulagern vermögen.

In der Folge stellte es sich heraus, daß unmöglich jederzeit das gesamte resorbierte Kohlenhydrat in Form von Glykogen abgelagert werden kann. Da sorgfältigste quantitative Stoffwechselversuche keinen Anhaltspunkt dafür lieferten, daß mit der Nahrung zugeführter Zucker ohne besonderen Anlaß in entsprechendem Ausmaß verbraucht wird, blieb nur die Annahme übrig, daß in unserem Organismus solcher irgendwie verwandelt wird. Nun erinnern wir uns des S. 27 ff. Angeführten. Wir erfuhren, daß aus Kohlenhydraten Fett gebildet werden kann! Die Verhältnisse liegen nun ohne Zweifel nicht so, daß erst dann Fettbildung aus solchen einsetzt, wenn jene Zellen, die Glykogen unterbringen können, „gefüllt“ sind, vielmehr entscheidet vollkommen der Bedarf. Es dürften bestimmte Hormone — vielleicht von der Hypophyse und dem Pankreas gelieferte — eingreifen und gewissermaßen bestimmen, ob Glukose zur Bildung von Glykogen Verwendung findet oder in Fett übergeht. Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei ausdrücklich vermerkt, daß das in der Leber abgelagerte Glykogen nicht nur aus Zucker gebildet wird, der ihr mit dem Pfortaderblut zugeführt wird, vielmehr strömen ihr auch im Blut der Leberarterie Produkte zu, aus denen sie jenes Polysaccharid aufbauen kann.

Richtunggebend für die Beantwortung der Frage nach der Bedeutung der Kohlenhydrate für unseren Stoffwechsel und zugleich nach der Stellung der Glykogendepots in der Leber im Kohlenhydrathaushalt war der Befund, daß dieses Organ nach angestrenzter Muskelarbeit mehr oder weniger frei vom genannten Polysaccharid gefunden wird. Man fütterte z. B. zwei Hunde aus demselben Wurf ganz gleichmäßig kohlenhydratreich. Das eine Tier wurde dann zur Feststellung des Glykogengehaltes der Leber getötet. Das andere mußte Arbeit leisten. Es zeigte sich, daß der erstere Hund viel Glykogen in der Leber hatte, während dieses beim zweiten so gut wie ganz verschwunden war. Noch von anderen Beobachtungen aus kam man zum gleichen Schluß, nämlich, daß das Muskelgewebe in erster Linie (ja nach manchen Forschern ausschließlich) Kohlenhydrate als Energiequelle zur Arbeitsleistung verwendet. So wurde u. a. festgestellt, daß bei Leistung einer bestimmten Arbeit der Stickstoffgehalt des Harns

<sup>11</sup> Das über die Glykogenbildung in der Leber Angeführte gilt auch für diejenige im Muskel.

<sup>11a</sup> Sie können etwa 350 g Glykogen zur Ablagerung bringen.

gar nicht oder aber nur unwesentlich ansteigt. Hierzu sei bemerkt, daß jener in Zusammenhang mit dem Umsatz von Eiweiß bzw. von dessen Bausteinen steht. Stellt man der für die ausgeführte Arbeitsleistung erforderlichen Energie die im umgesetzten Eiweiß enthaltene gegenüber, dann ergibt sich sehr eindrucksvoll, daß sie, falls sie für die Muskeltätigkeit Verwendung gefunden hätte, bei weitem nicht imstande wäre, die aufgewandte Arbeitsenergie zu decken. Es mußten somit stickstofffreie Nahrungsstoffe eingesprungen sein. Nun kann an Hand des respiratorischen Quotienten =  $\text{CO}_2/\text{O}_2$  (vgl. S. 28) festgestellt werden, ob Fett oder Kohlenhydrate bei Muskelarbeit umgesetzt worden sind. Betrachten wir die empirische Formel für Traubenzucker =  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ , dann erkennen wir, daß die vorhandenen Sauerstoffatome ausreichen würden, um  $6\text{H}_2\text{O}$  zu liefern. Für die Überführung der  $6\text{C}$  in  $6\text{CO}_2$  werden  $6\text{O}_2$  benötigt. Somit ist der genannte Quotient = 1. Bei den Fetten (vgl. die Strukturformel S. 14) reicht der im Molekül vorhandene Sauerstoff bei weitem nicht aus, um den Wasserstoff in  $\text{H}_2\text{O}$  überzuführen. Endlich ist noch viel Sauerstoff erforderlich, um aus den C-Atomen  $\text{CO}_2$  hervorgehen zu lassen<sup>12</sup>. Folglich ist der respiratorische Quotient kleiner als 1 (etwa 0,7). Nun beobachtete man, daß dieser bei Muskelarbeit annähernd gleich 1 sein kann. Damit war ein weiterer Beweis dafür erbracht, daß die Muskelzellen Zucker als Energiequelle verwenden. In der Folge zeitigte das Ergebnis des Studiums des Verhaltens von solchem im Muskelgewebe weitere eindeutige Beweise für die große Bedeutung der Kohlenhydrate für seine Leistungen.

Wir haben bis jetzt folgendes erfahren: unser Organismus kann Zucker in Gestalt von Glykogen und Fettspeichern. Die Leber ist für das erstere ein Zentraldepot. Die Muskulatur benützt als Energiequelle Kohlenhydrate. Sie greift, wenn ihre Vorräte verbraucht sind, auf solche der Leber zurück. Diese Feststellungen führen ohne weiteres zu einer ganzen Anzahl von Fragen, insbesondere auch in Hinsicht auf die Tatsache, daß unter normalen Verhältnissen der Blutzuckergehalt um 0,1% herum liegt. Zunächst möchten wir wissen, wie es kommt, daß die Leberzellen bei Muskelarbeit Glykogen verlieren können. Nun, die Muskelzellen, die bei ihrer Tätigkeit ganz besonders gut mit Blut versorgt sind, entnehmen diesem Traubenzucker, der übrigens in jenem in der Pyranoseform enthalten ist. Da, trotz des Abflusses von solchem aus dem Blute in Muskelzellen hinein<sup>13</sup>, unter gewöhnlichen Verhältnissen<sup>13a</sup> kein bemerkbares Sinken des Blutzuckergehaltes eintritt, muß irgendwo ein Zuflußgebiet sein. Dieses wird von der Leber dargestellt. Wie kommt nun diese dazu, Glykogen zu seinen Bausteinen abzubauen? Zunächst sei bemerkt, daß ihre Zellen über den Fermentapparat verfügen, um diesen Abbau zu vollziehen. In irgendeiner Weise muß dieser neben den Glykogen-

<sup>12</sup> Derartige Überlegungen sind rein rechnerischer Natur und stehen, wie schon aus den Erörterungen des stufenweisen Abbaus der Fettsäuren hervorgeht, in keinem Zusammenhang mit dem Wesen der Entstehung von  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  aus den Fetten und Kohlenhydraten.

<sup>13</sup> Auch hierbei spielt offensichtlich Bildung von Glukosephosphorsäure eine Rolle, d. h. es setzt der gleiche von der Nebennierenrinde gesteuerte Vorgang ein, wie wir ihn S. 84 kennengelernt haben.

<sup>13a</sup> Bei extrem großen Muskelanstrengungen — z. B. bei Sporthöchstleistungen — kann eine mehr oder weniger große Hypoglukämie eintreten.

vorräten zugegen sein können, ohne eine Wirkung zu entfalten. Bei Bedarf an Zucker muß er in einer noch unbekanntem Weise in Funktion gesetzt werden<sup>14</sup>.

Wer veranlaßt diese Umstellung? Hierüber haben wir folgende Kenntnisse. Verletzt man eine bestimmte, in der Nähe des Atemzentrums liegende Stelle des verlängerten Markes, dann tritt im Harn Zucker auf, jedoch nur dann, wenn die Leber Glykogen aufweist. Man hat diesen Eingriff *Zuckerstich* genannt und jenes nervöse Zentrum, das offensichtlich irgendwelche Beziehungen zum Glykogen der Leber hat, *Zuckerzentrum*. Es sei gleich bemerkt, daß dieses offenbar von einem übergeordneten Zentrum im *Zwischenhirn* gesteuert wird. Nach dem erfolgreichen Zuckerstich findet man die Leber glykogenfrei. Der gewaltige Reiz der Verletzung des genannten Zentrums führt somit zum plötzlichen Abbau von Glykogen in der Leber. Man dachte zunächst an nervöse Einflüsse und konnte experimentell beweisen, daß der *N. sympathicus (splanchnicus)* und der *N. parasympathicus (vagus)* an dem ganzen Vorgang beteiligt sind. Der letztere soll das Zuckerzentrum irgendwie über den Bestand der Leberzellen an Glykogen unterrichten und der erstere Erregungen auf Leberzellen übertragen mit dem Erfolg eines je nach Bedarf fein einregulierten Glykogenabbaus. Weitere Beobachtungen ergaben, daß beim Zuckerstich das *Nebennierenmark* Veränderungen zeigt. Sie bleiben aus, wenn man jenen Sympathikusanteil durchschneidet, der die Nebennieren versorgt. Nun bildet das genannte Nebennierengewebe ein Hormon, genannt *Adrenalin*, bei dessen Einspritzung Zucker im Harn erscheint! Auch hierbei nimmt der Glykogengehalt der Leber ab. Hier sei eingeschaltet, daß bei Abgabe von zuckerhaltigem Harn von einer *Glukosurie* gesprochen wird. Als Ursache ergab sich in allen bis jetzt besprochenen Fällen ein Anstieg des Blutzuckergehalts über die Norm. Man spricht von einer *Hyperglukämie* oder *Hyperglukoplasmie*. Sie geht der S. 86 erwähnten *alimentären Glukosurie*<sup>15</sup> voraus und ebenso der durch den Zuckerstich und die Adrenalinwirkung hervorgerufenen. Es handelt sich ganz offenbar um das Bestreben, den Zuckergehalt des Blutes wieder auf die Norm zurückzuführen. Bei der alimentären Glukosurie können die Leber- und sonstigen Körperzellen die Überschwemmung des Blutes mit Glukose von der Darmwand her nicht meistern. Glykogen- und Fettbildung kommen nicht ausreichend mit! Bei den zuletzt genannten Fällen von Hyperglukämie erfolgt der unvermittelte große Glukosezufluß von der Leber her. Beweis: unterbindet man die Beziehung der Leber zum allgemeinen Kreislauf, dann bleibt der Zuckerstich erfolglos.

Wir müssen nun versuchen, uns aus den mitgeteilten Befunden ein Bild über die Funktion jener nervösen Einrichtungen zu machen, die Einfluß auf den Glykogenhaushalt der Leber besitzen. Der Zuckerstich als solcher ist ein brutaler Eingriff, ein gewaltiger Reiz, der alle Regulationen durchbricht und sämtliche Leberzellen auf einmal zur Abgabe des genannten Polysaccharids veranlaßt — teils direkt

<sup>14</sup> Eingeleitet wird übrigens der Glykogenabbau durch Übertragung der Phosphorsäure auf Adenylsäure (eine Verbindung, die wir bald kennenlernen werden) unter gleichzeitiger Kaliumabgabe. Wir kommen auf die Rolle von Phosphorsäureakzeptoren und -donatoren beim Kohlenhydratab- und -aufbau noch zurück.

<sup>15</sup> Es kann auch zur Ausscheidung von Lävulose, Galaktose, Laktose, ja von Rohrzucker kommen, wenn reichliche Mengen von diesen Kohlenhydraten aufgenommen werden. Man spricht dann von einer *alimentären Lävulosurie*, *Galaktosurie* usw. Galaktose und Laktose sind vereinzelt im Harn von stillenden Frauen angetroffen worden. Sie entstammen beide der Milchdrüse.

auf dem Wege über den Sympathicus, teils indirekt über das Nebennierenmark, das in gesteigertem Ausmaße Adrenalin an das in der Nebennierenvene aus ihm abfließende Blut abgibt. Daß nicht nur auf letzterem Wege eingegriffen wird, ergab u. a. in besonders überzeugender Weise der folgende Versuch. Einem Hunde wurde die eine Nebenniere entfernt und der „Ausführungsgang“ der anderen — die zugehörige Vene — mit der Vena jugularis eines anderen Hundes in Verbindung gebracht. Praktisch war somit der erste Hund nebennierenlos! Nun wurde bei ihm der Zuckerstich ausgeführt. Das hatte zur Folge, daß beim zweiten Hund Hyperglukämie und anschließend Glukosurie auftraten. Veranlaßt war diese Störung durch Glykogenabbau in der Leber des Hundes, bei dem kein Zuckerstich ausgeführt worden war. Das auslösende Moment konnte nur die gesteigerte Abgabe von Adrenalin von seiten der Nebenniere des ersten Hundes sein. Es ging auf den zweiten Hund über. Da nun auch das Blut des „nebennierenlosen“ Hundes einen erhöhten Zuckerspiegel aufwies und eine Glukosurie bestand, mußte der durch den Zuckerstich erregte N. sympathicus einen unmittelbaren Einfluß auf die Leber dieses Tieres ausgeübt haben.

Übertragen wir nun das, was wir eben erfahren haben, auf normale Verhältnisse, dann kommen wir zu der folgenden Vorstellung der Steuerung der Funktion der Leber als Zentrallager für Kohlenhydrat. Wird irgendwo im Körper Glukose verbraucht, dann erfolgt Nachschub aus dem Blut. Dadurch wird eine wenn auch sehr geringfügige Senkung seines Zuckergehaltes bedingt. Sie löst Mechanismen aus, die einen Ausgleich durch einen entsprechenden Zufluß an Glukose aus Leberzellen zur Folge haben. Vielleicht gehen die entsprechenden Impulse immer von dem im Zwischenhirn vorhandenen „Zuckerzentrum“ aus, während das in der Medulla oblongata festgestellte eine zweite „Station“ darstellt. Der N. splanchnicus vermittelt, daß bestimmte Glykogenmengen fermentativ zu Glukose abgebaut werden. Diese wird an das Blut abgegeben. Sehr wahrscheinlich tritt das Nebennierenmark mit seinem Hormon Adrenalin nur dann in Funktion, wenn es sich darum handelt, in größerem Umfang Zucker an das Blut zu liefern. Nicht erklärt bleibt der feinere Mechanismus der Wirkung des sympathischen Nervensystems und des Adrenalins, das übrigens vielleicht über das erstere seinen Einfluß ausübt, auf die Leberzellen. Der Endeffekt ist die Auslösung der Wirkung der zur Hydrolyse des Glykogens erforderlichen Fermentsysteme.

Wir haben eine Einrichtung kennengelernt, die verhindert, daß der Blutzuckergehalt über eine gewisse Grenze hinaus abfallen kann. Was geschieht, wenn er über die Norm ansteigt, jedoch nicht in einem solchen Ausmaße, daß die Niere einzugreifen braucht, was ja zu einem Verlust an einem sehr wertvollen Nahrungsstoff führt? Dieser Fall ist z. B. möglich, wenn vom Darm her während der Kohlenhydratverdauung fortlaufend Glukose auf dem Blutweg in den Körper einströmt. Die Forschung mußte einen weiten Weg zurücklegen, bis die Erkenntnis heranreifte, daß auch in diesem Fall ein Hormon einspringt. Es ist dies das Insulin, das vom Inselapparat der Pankreasdrüse gebildet und abgegeben wird. Wie so oft bei Forschungen, ergab ein zur Beantwortung einer bestimmten Frage durchgeführter Versuch eine Antwort von größter Tragweite, die mit dieser in keinem Zusammenhang stand. Es interessierte, zu erfahren, wie die Verdauung abläuft, wenn die Zufuhr von Pankreassaft unterbunden wird. Zu diesem Zweck wurde die Pankreasdrüse vollständig entfernt. Überraschenderweise trat Glukose im Harn auf. Als Ursache ergab sich eine Hyperglukoplasmie. Im Gegensatz zu allen bislang geschilderten Glukosurien zeigte sich kein Zusammenhang mit der Leber allein, vielmehr

war der gesamte Kohlenhydratstoffwechsel, ja in Wirklichkeit der gesamte Stoffwechsel stark in Mitleidenschaft gezogen. Die Zuckerausscheidung war eine dauernde. In der Folge konnte gezeigt werden, daß ein kleiner Rest der Pankreasdrüse die erwähnte Störung verhinderte. Wurde auch er entfernt, dann folgte in kürzester Zeit Hyperglukämie. Damit war bewiesen, daß nicht ein nervöser Mechanismus — zumindest nicht allein — in Frage kam, vielmehr ein Produkt wirksam sein mußte, das von Zellen der Pankreasdrüse gebildet und ausgesandt wird. Zu prüfen war noch, ob jede Zelle des genannten Organs Insulin zu bilden vermag. Unterband man seine Ausführungsgänge, dann gingen zunächst jene Zellen zugrunde, die das Sekret Pankreassaft liefern. Als viel widerstandsfähiger erwiesen sich die Zellen des Inselapparates. Solange sie in Funktion blieben, verlief der gesamte Stoffwechsel in normalen Bahnen. Der Harn blieb zuckerfrei. Gingen auch sie zugrunde, dann trat jener Zustand ein, der Diabetes melitus genannt worden ist. Damit war bewiesen, daß Zellen des Inselapparates ein im Kohlenhydrathaushalt wirksames Hormon liefern.

Hier sei eingeschaltet, daß die geschilderten Forschungen nicht nur deshalb größtem Interesse begegneten, weil man hoffen durfte, Einblick in die feineren Vorgänge des Kohlenhydratstoffwechsels und darüber hinaus des Gesamtstoffwechsels zu erhalten, vielmehr erwartete man Hilfe bei der Behandlung einer beim Menschen nicht seltenen, vererbbaeren Stoffwechselstörung, genannt Diabetes melitus. Alles spricht dafür, daß bei dieser in der überwiegenden Anzahl von Fällen der Inselapparat des Pankreas in seiner Funktion primär oder sekundär gestört ist. Es kann eine Unterfunktion vorliegen (leichtere Fälle) bis zum völligen Ausbleiben der Bildung von Insulin (schwere Fälle). Obwohl man wußte, daß ein Funktionsausfall der genannten Zellarten vorlag, und man mancherlei Erfahrungen in der Behandlung von Ausfallerscheinungen beim Versagen von Hormonorganen besaß, wollte es nicht glücken, an Diabetes Leidenden mit aus der Pankreasdrüse gewonnenen Produkten zu helfen. Auch Verfütterung ganzer Pankreasdrüsen brachte keinen Erfolg. Jetzt wissen wir, warum alle erwähnten Bemühungen erfolglos waren. Insulin ist ein Eiweißkörper und nur als solcher wirksam. Geringfügige Veränderungen an seinem Molekül nehmen ihm seine Wirkung. Per os zugeführt, unterliegt es der Verdauung, damit geht seine Wirkung verloren. Nun hatte man sämtliche aus der Pankreasdrüse hergestellten Präparate unter Bedingungen gewonnen, unter denen deren Proteinase, d. h. deren eiweißspaltende Fermente, ihre Wirkung entfalten konnten. Nur dann, wenn man die sekretliefernden Zellen, wie oben erwähnt, durch Unterbindung der Ausführungsgänge zugrundegehen ließ, gelang es, aus den übriggebliebenen Inselzellen Insulin zu gewinnen. Erfolgreich war ferner seine Isolierung aus der ganzen Pankreasdrüse bei tiefer Temperatur. Bei dieser ist die Wirkung der Proteinase stark gehemmt bis aufgehoben.

Von wesentlichster Bedeutung für die Entdeckung des Insulins war die Auf-  
findung der Möglichkeit der Prüfung von aus der Pankreasdrüse gewonnenen  
Produkten auf ihre Wirkung. Wir können zurzeit, wie schon S. 52 erwähnt, einer  
Verbindung zumeist nicht ohne weiteres ansehen, welche Wirkung sie hat. Ent-  
scheidend ist der biologische Versuch. Wurde Insulin z. B. einem Kaninchen ein-  
gespritzt, dann bemerkte man, daß es nach einiger Zeit unruhig wurde. Bald  
zeigten sich schwere Krämpfe. An dieses Stadium schloß sich der Tod an, wenn  
nicht eingegriffen wurde. Bei der Untersuchung des Zuckergehalts des Blutes

zeigte sich, daß er nach der Insulinzufuhr fortlaufend fiel. Bei einem Gehalt von etwa 0,045% traten die geschilderten Krämpfe auf. Man nennt diesen ganzen Zustand den hypoglukämischen. Führt man rechtzeitig Traubenzucker zu, dann erholen sich die Tiere wieder. Auch Zufuhr von Adrenalin kann Hilfe bringen, jedoch nur dann, wenn die Leber ausreichend Glykogen enthält. Im ersteren Fall bekämpfen wir den Tiefstand des Blutzuckerspiegels durch Glukosezufuhr von außen und im letzteren von der Leber aus!

In diesem Zusammenhang sei kurz gestreift, daß man den gleichen hypoglukämischen Zustand mit allen seinen Folgen erhält, wenn man die Leber exstirpiert. Es fällt der zentrale Glykogenspeicher aus, von dem aus der Blutzuckergehalt einreguliert werden kann. Wir erkennen an diesem Befunde besonders eindrucksvoll, welche gewaltige Bedeutung der Leber im Kohlenhydrathaushalt zukommt. Die durch Leberwegnahme hervorgerufene Hypoglukämie mit ihren Folgen kann durch parenterale Glukosezufuhr bekämpft werden, jedoch bleiben leberlose Tiere nur ganz kurze Zeit am Leben.

Kehren wir nun wieder zur Entdeckung des Insulins und seines Einflusses auf den Blutzuckergehalt zurück<sup>16</sup>. Sie hat sich als außerordentlich segensreich erwiesen. Sie hat der Stoffwechselstörung Diabetes melitus des Menschen ihre Schrecken genommen. Gestreift sei, daß Kinder, die diese aufwiesen, vor der Auffindung des Insulins unweigerlich frühzeitigem Ableben entgegengingen<sup>17</sup>. Erwachsene konnten durch eine sehr sorgsame Diät über mehr oder weniger lange Zeit in einem einigermaßen erträglichen Zustand gehalten werden, jedoch drohte fortgesetzt eine sehr schwere Störung, genannt Coma diabeticum. An seinem Zustandekommen sind jene Azetonkörper beteiligt, denen wir S. 30 schon begegnet sind. Sie treten bei schweren Fällen auf, wenn nicht eingegriffen wird. Es sind insbesondere die beiden Säuren  $\beta$ -Oxybuttersäure und Azetessigsäure, die zu schweren Zuständen führen. Sie gleichen in mancher Hinsicht einer Erstickung. Es sei kurz erwähnt, daß die in den Geweben gebildete Kohlensäure zum Abtransport im Blute nach den Lungen eines Transportmittels bedarf<sup>18</sup>. In gelöstem Zustand kann nur wenig davon im Blutplasma weitergeleitet werden. Der bei weitem größte Teil der  $\text{CO}_2$  ist an Alkali in Form von Alkalikarbonat gebunden. Nun treten die genannten Säuren bei ihrem Auftreten im Blute mit der Kohlensäure in Wettbewerb um das Alkali. Deshalb kommt es zu Schwierigkeiten in ihrem Abtransport mit allen Folgeerscheinungen.

Das Insulin begünstigt in einer dem Wesen nach noch unbekanntem Weise die

<sup>16</sup> In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß Insulin das Zustandekommen der alimentären Hyperglukämie verhindern kann. Allem Anschein nach benötigt eine bestimmte Menge Glukose zur Speicherung eine bestimmte Menge Insulin. Unter gewöhnlichen Verhältnissen steht bei plötzlicher Überschwemmung des Blutes vom Darm aus mit Traubenzucker nicht ausreichend Insulin zur Verfügung, um die vorhandene Hyperglukämie zu beseitigen.

<sup>17</sup> Es sind an Diabetes melitus leidende Kinder, die seit der Entdeckung des Insulins (1922) mit diesem gespritzt wurden, jetzt erwachsen! — Man hat auch pankreaslose Tiere, vor allem Hunde, mittels des genannten Hormons mehrere Jahre am Leben erhalten. Schließlich treten jedoch Störungen auf unter besonderer Beteiligung der Leber, die fettige Degeneration aufweist. Es ließ sich die letztere durch Lezithinzufuhr vermeiden, wobei offensichtlich Cholin wirksam war (vgl. hierzu S. 26).

<sup>18</sup> Vgl. Ph. S. 58 ff.

Fixierung des Glykogens in der Leber<sup>19, 20, 21</sup>. Gewiß ist in dieser Hinsicht der Umstand bedeutungsvoll, daß das Blut aus der Pankreasdrüse der Leber in der Vena pancreatico-duodenalis direkt zugeführt wird. Man hat die genannte Vene mit der rechten Vena renalis in Verbindung gebracht. Nunmehr gelangte das Insulin unmittelbar in das Blut des allgemeinen Kreislaufes. Die Folge davon war ein niedriger Blutzuckergehalt. Es regelt offenbar die Leber irgendwie den Zufluß von Insulin zu den übrigen Körperzellen. Weiterhin hat Insulin Einfluß auf den Zuckerumsatz in den Geweben. Leider wissen wir nicht, in welcher Weise es in diesen eingreift. Manche Beobachtungen sprechen dafür, daß es Einfluß auf Phosphorylierungsvorgänge und auf den Abbau von Brenztraubensäure hat. Wir werden noch erfahren, daß jene und die Ketosäure eine bedeutungsvolle Rolle beim Zuckerabbau spielen. Ferner werden wir erkennen, daß Vitamin B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäure in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreift. Nun haben wir schon S. 33 erfahren, daß ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Azetonkörper und dem Kohlenhydratstoffwechsel besteht. Es sei daran erinnert, daß beim Fehlen der Kohlenhydrate in der Nahrung auch bei „normalen“ Individuen nach einiger Zeit solche auftreten. Sie verschwinden, wenn wieder Zucker zugeführt wird. Es verschlechtert sich ferner der Zustand des Diabetikers, wenn die Kohlenhydratzufuhr wesentlich eingeschränkt wird. Es kommt zu vermehrtem Auftreten von Azetonkörpern. Erhöht man jene, dann vermindert sich ihre Menge. Von diesen Feststellungen aus verstehen wir ohne weiteres, daß Insulin eine günstige Wirkung in Hinsicht auf den Gehalt von Zellen und Blut an Azetonkörpern ausübt, ohne daß an eine unmittelbare Wirkung auf ihre Bildung bzw. ihren Abbau gedacht zu werden braucht.

Kehren wir nun zurück zum Problem der Einregulierung des Blutzuckergehaltes. Es ist naheliegend, beim Insulin an einen Gegenspieler zum Adrenalin zu denken. Droht der Zuckerspiegel anzusteigen, dann kann das Insulin ihn herabsetzen. Ganz so einfach liegen die Verhältnisse nun nicht! Wir möchten auch bei der Insulinabgabe gerne wissen, auf welche Weise die Abberufung erfolgt. Es liegen Befunde vor, die darauf hinweisen, daß dem Vagus — insbesondere dem rechten — als Inkretionsnerven für den Inselapparat eine solche Rolle zukommt. Während wir beim Adrenalin einigermaßen in der Lage waren, die morphologischen Gebilde für eine reflektorisch bewirkte Glykogenmobilisierung anzuführen: Leber → N. parasympathicus → Zuckerzentrum → N. sympathicus → Leber (bzw. Nebenniere: Adrenalin → Leber), vermögen wir bei der Lieferung von Insulin zurzeit noch kein lückenloses Ineinandergreifen von entsprechenden Geschehnissen nachzuweisen.

Alles in allem erkennen wir, daß die Aufrechterhaltung eines bestimmten Zuckergehaltes im Blute mehrfach gesichert

<sup>19</sup> Wie kompliziert die Verhältnisse bei der Festlegung und Abberufung des Glykogens liegen, dafür nur ein Beispiel. Wird der Glykogenvorrat durch Verabreichung von Kohlenhydraten erzeugt, dann wird die Leber im Hungerzustand früher glykogenfrei, als wenn Glykogen im Anschluß an eine eiweißreiche Ernährung zur Ablagerung gekommen ist. — Erwähnt sei noch, daß auch dem Nebennierenrindenhormon und den Sexualhormonen ein Einfluß auf die Glykogenbildung zukommt. Neuerdings wird auch der Thymusdrüse ein solcher zugeschrieben.

<sup>20</sup> Auch die Neubildung von Muskelglykogen wird durch Insulin begünstigt.

<sup>21</sup> Der N. parasympathicus und Azetylcholin unterstützen diesen Vorgang.

ist<sup>22</sup>. Nervensystem und Hormone<sup>23</sup> arbeiten Hand in Hand. Erst dann, wenn wir an die Stelle der Aneinanderreihung von Einzelbefunden ein lebendiges, plastisches Bild des Gesamtgeschehens bei der Durchführung bestimmter Funktionen entwerfen können, ist ein wesentlicher Fortschritt in der Schaffung von Grundlagen für die Erkenntnis von Abweichungen bestimmter Art von der Norm gegeben. Es gilt, das so mannigfaltige Zusammen- und auch Wechselspiel der Leistungen der einzelnen Gewebe eindeutig zu erfassen.

## Vorlesung 10.

**Herkunft der Kohlenhydrate im Organismus. Quotient D : N. Einrichtungen, die die Überführung von Nichtkohlenhydraten in Kohlenhydrate beeinflussen. Verhalten der Glukose im Zellstoffwechsel. Schutzfunktion der Glukuronsäure. Stufenweiser Abbau der Kohlenhydrate. Rolle von Phosphorsäureendonatoren und -akzeptoren dabei.**

Wir haben erfahren, daß die Muskelzellen Kohlenhydrate als Energiequelle verwenden. Auch andere Zellen bedienen sich ihrer. Sie sind ganz besonders umsatzfähig. Wir haben der Bedeutung des Glykogendepots in der Leber gedacht und dabei jene Maßnahmen kennengelernt, die den Zuckergehalt des Blutes innerhalb enger Grenzen konstant halten. Wir müssen uns nun noch, bevor wir uns der Besprechung des Verhaltens der Glukose im Zellstoffwechsel zuwenden, die Frage vorlegen, ob die Kohlenhydrate der Nahrung die einzige Quelle für jene darstellen. Da Kohlenhydrate in Fett übergehen können, war es naheliegend, an dieses als Zuckerbildner zu denken. Es fehlt nicht an Forschern, die der Ansicht sind, daß in unserem Organismus aus Fetten Glukose entstehen könne, jedoch fehlt der eindeutige Beweis. Nun hat man bei sorgsamer Analyse des Harns von Diabetikern, die eine Nahrung von genau bekannter Zusammensetzung erhielten, eine Beziehung zwischen dessen Glukosemenge und Stickstoffgehalt festgestellt. Auch bei pankreaslosen Hunden fand man, daß ein Ansteigen der Zuckerausscheidung von einem ebensolchen stickstoffhaltiger Verbindungen (insbesondere Harnstoff) begleitet ist. Man gab dieser Beziehung in Gestalt des Quotienten D : N (Dextrose zu Stickstoff) Ausdruck. Dieser Befund führte zur Annahme, daß Eiweiß Quelle von Zucker sein kann. In der Folge gelang es, den eindeutigen Beweis zu führen, daß bestimmte Aminosäuren es sind, die in

<sup>22</sup> Man hat auch an einen Abruf von Insulin und Adrenalin durch den erhöhten bzw. gesenkten Blutzucker gedacht.

<sup>23</sup> Da das Hormon Thyroxin der Schilddrüse den Glykogengehalt der Leber zu senken imstande ist, hat man auch dieses als einen den Kohlenhydratumsatz steuernden Sendboten betrachtet. Man muß jedoch mit derartigen Folgerungen vorsichtig sein! Es steht der Nachweis aus, daß jene Mengen an Thyroxin, die unter normalen Verhältnissen abgegeben werden, im genannten Sinn wirksam sind. Dazu kommt, daß dieses die Erregbarkeit des N. sympathicus steigert. Es ist denkbar, daß dadurch seine Ansprechbarkeit auf andere Einwirkungen begünstigt wird, und so indirekt ein Einfluß auf den Glykogenabbau in der Leber zustande kommt. — Nach neueren Befunden besteht auch die Möglichkeit, daß bei der Thyroxinwirkung auf das Leberglykogen die Nebenniere eingeschaltet ist. Auszüge aus ihr verhindern nämlich dessen Abbau nach Zufuhr des genannten Hormons.

Glukose übergehen. Andere haben interessanterweise Beziehungen zu den Azetonkörpern. Besonders bedeutungsvoll sind Versuche der folgenden Art geworden. Es gibt ein Glukosid — das Phloridzin<sup>1</sup> —, das nach Einspritzung zu Glukosurie führt. Zur großen Überraschung fand man, daß als Ursache nicht eine Hyperglukämie in Betracht kommt. Es kann sich sogar eine Hypoglukämie ausbilden. Der folgende Versuch lehrte, daß das Phloridzin unmittelbar auf Nierenzellen einwirkt und insbesondere auf solche der Harnkanälchen. Man injizierte z. B. das genannte Glukosid in die Art. renalis der rechten Niere. Vor und nach diesem Eingriff wurde aus den Ureteren beider Nieren der abgegebene Harn getrennt aufgefangen und fortlaufend auf Glukosegehalt untersucht. Es zeigte sich, daß derjenige der rechten Niere viel früher zuckerhaltig wurde als der der linken. Worauf ist das Erscheinen von Glukose im Harn bei normalem oder sogar erniedrigtem Gehalt des Blutes an dieser zurückzuführen? Die Beantwortung dieser Frage setzt Kenntnisse voraus, die wir noch nicht vermittelt haben! Wir müssen kurz streifen, daß die Harnbildung einen komplizierten Prozeß darstellt<sup>2</sup>. Ausscheidungsstelle in der Niere sind die Glomeruli. Sie geben in das blinde Ende der Harnkanälchen (Bowman'sche Kapsel) ein Ultrafiltrat ab, d. h. eine Flüssigkeit, die alle im Blutplasma gelösten Stoffe enthält, jedoch keine im kolloiden Zustand befindlichen. Unter anderem wird auch Glukose abgegeben. Noch ist der Harn nicht fertig! Es setzen in den Harnkanälchen Rückresorptionsvorgänge ein. Mit Auswahl werden bestimmte Stoffe zurückgeholt, andere verbleiben in der Flüssigkeit, die mehr und mehr jene Zusammensetzung erhält, die dem im Nierenbecken erscheinenden Harn eigen ist (übrigens durchaus wechselnd, je nach der Zusammensetzung der Nahrung, der Wasseraufnahme, den Stoffwechselfvorgängen usw.). Vollständig zurückresorbiert wird der so wertvolle Nahrungsstoff Glukose. Allem Anschein nach vollzieht sich dasselbe wie in der Darmwand (vgl. S. 84), d. h. es wird durch Phosphorylierung ein Gefälle nach dem Epithel der Harnkanälchen unterhalten und damit eine rasche Herausnahme des Zuckers aus der werdenden Harnflüssigkeit ermöglicht. Phloridzin verhindert durch Hemmung der Phosphatase diesen Vorgang. Man kann in der gleichen Weise auch die Bildung des Glukosephosphorsäureesters in der Darmwand hemmen. Es hat so die Phloridzinwirkung eine ganz eigenartige Aufklärung gefunden.

Wir sind von einem ganz bestimmten Gesichtspunkte aus auf die Phloridzinglykosurie gestoßen. Wir wollten darlegen, daß sich an mit diesem Glukosid vergifteten Tieren besonders eindrucksvoll beweisen läßt, daß bestimmte Eiweißbausteine in Glukose übergehen. Man verfolgt nach Einspritzung einer bestimmten Menge von Phloridzin die Zuckerausscheidung im Harn. Die Nahrung bleibt in ihrer Zusammensetzung während der ganzen Versuchsdauer die gleiche. Der Gehalt des Harns an Glukose ist dabei annähernd konstant. Nun spritzt man einen bestimmten Eiweißbaustein in bestimmter Menge unter die Haut und verfolgt, ob der Zuckergehalt des Harnes sich ändert<sup>3</sup>. Man kann so eine Ver-

<sup>1</sup> Diese Schreibweise ist die „historische“. Es ist auch die folgende gebräuchlich: Phlorrhizin. Sie steht in Zusammenhang mit dem Vorkommen dieses aus d-Glukose, p-Oxyphenylpropionsäure und Phlorogluzin bestehenden Glukosids in der Wurzelrinde des Apfel-, Birn-, Kirschen-, Pflaumen- usw. Baumes.

<sup>2</sup> Ph., Vorlesung 13.

<sup>3</sup> Man hat dieses Mehr an Glukose Extrazucker genannt.

bindung der genannten Art nach der anderen der Prüfung auf Zuckerbildung unterwerfen und natürlich auch andere Stoffe, wie Glycerinaldehyd, Dioxyazeton usw., verwenden.

Es besteht nach allen gemachten Erfahrungen kein Zweifel mehr darüber, daß Glukose aus bestimmten Eiweißbausteinen hervorgeht. Es wäre jedoch ohne Zweifel verkehrt, anzunehmen, daß zwangsläufig ein Teil der Eiweißbausteine über Zucker und ein anderer über Azetonkörper (S. 30) verwandelt wird, vielmehr dürfte der Bedarf an diesen Verbindungen allein maßgebend sein. Irgendwie muß der Zufluß an Kohlenhydraten aus anderer Quelle als aus solchen geregelt sein. Vielleicht gibt uns die folgende Beobachtung einen Fingerzeig. Als man bei einem pankreaslosen Hunde die Hypophyse wegnahm, sanken der erhöhte Zuckerspiegel und anschließend die Zuckerausscheidung durch die Nieren ab<sup>4</sup>. Man folgerte aus dieser Erscheinung, daß das genannte Hormonorgan einen Stoff bildet, der die Umbildung von Eiweißbausteinen und vielleicht noch von anderen Verbindungen in Zucker fördert, während Insulin sie hemmt. Nach Wegnahme des Inselapparates und damit des Insulins beherrscht der den Zufluß von Zucker aus anderer Quelle fördernde Einfluß das Feld. Es fehlt der Gegenspieler. Beseitigt man auch diesen durch Entfernung seiner Bildungsstätte, dann bessert sich der ganze Zustand. Mancher Befund, wie z. B. daß nach Hypophysektomie eine Hyperplasie von Inselzellen erfolgt, zeigt, daß die Hypophyse Einfluß auf die Funktion der Pankreasdrüse hat. Es ist denkbar, daß unter normalen Verhältnissen das Wechselspiel zwischen Insulinabgabe und jenem Hypophysenstoff, der die erwähnte Wirkung auf die Zuckerbildung ausübt, von dem Hirnanhang gesteuert wird. Sehr wahrscheinlich hat die Pankreasdrüse auch Einfluß auf den letzteren. Die Entdeckung, daß die Hypophyse in Beziehung zum Kohlenhydratstoffwechsel steht, hat übrigens für die Auffassung des Wesens der dem Diabetes melitus zugrundeliegenden Störungen weittragende Bedeutung erlangt. Insbesondere ist der Befund von Wichtigkeit, daß sich beim normalen Tier durch Einspritzung von Hypophysenvorderlappeninhaltsstoffen das Bild des Diabetes hervorrufen läßt, und zwar offensichtlich durch Beeinflussung der Insulinwirkung im hemmenden Sinn. Mit der Annahme der Bildung eines Wirkstoffes in der Hypophyse, der die Insulinwirkung hemmt, stimmt die Feststellung gut überein, wonach dieser die Erniedrigung des Blutzuckerghaltes durch das Hormon des Inselapparates aufhebt. Man hat von diesen Beobachtungen aus von einem kontrainsulären Hormon gesprochen. Die genauere Analyse des ganzen Vorganges hat zu der Vorstellung geführt, daß das genannte Hormon vom Liquor des 3. Hirnventrikels aus auf das Zuckerzentrum einwirkt und von diesem aus seinen Einfluß über das Nebennierenmark ausübt. Es kommt zu einer vermehrten Adrenalinabgabe (vgl. S. 89). Der eigentliche kontrainsuläre Wirkstoff ist somit dieses Hormon, während der Hypophysenstoff als Regler von dessen Abgabe in Betracht kommt. Alles in allem kann man zurzeit zum Ausdruck

<sup>4</sup> Es hat sich herausgestellt, daß die Exstirpation der Nebennieren beim pankreasdiabetischen Tier auch zu einem Absinken bzw. Aufhören der Glukosurie führt. Nun ist beobachtet, daß nach Hypophysenentfernung die Nebennierenrinde atrophiert. Es besteht somit die Möglichkeit, daß die geschilderte Verminderung der Zuckerausscheidung nach Wegnahme der Hypophyse in Beziehung zu der nach dieser sich ausbildenden mangelhaften Funktion des genannten Nebennierenanteils steht.

bringen, daß Diabetesformen denkbar sind, bei denen primär eine Hyperinkretion des genannten Hormons besteht, während vielleicht bei anderen der Inselapparat in erster Linie beteiligt ist. Dazwischen liegen Fälle, bei denen beide in Frage kommenden Zellarten in ihrer Funktion gestört sind. Dazu kommt dann noch das Eingreifen bzw. Versagen von Nebennierenrindenfunktionen.

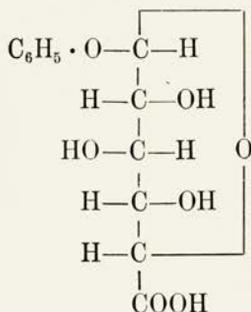
Wir erkennen aus dem Befund einer vermehrten Zuckerbildung beim Fehlen des Insulins eine besonders folgenschwere Störung. Wir müssen die Zuckerausscheidung im Harn vor allem auch vom energetischen Standpunkt aus betrachten. 1 g Glukose liefert bei der Überführung in die Stoffwechselendprodukte  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  rund 4 kg-Kal. Eine Ausscheidung von 100 g Zucker würde somit bedeuten, daß 400 kg-Kal. den Körper unausgenutzt verlassen haben. Kommt nun in vermehrtem Ausmaße Zucker aus anderer Quelle als aus Kohlenhydraten der Nahrung hinzu, dann wird Energie, die bei einer andersartigen Umwandlung der in Frage kommenden Verbindungen (z. B. Eiweißbausteine) Verwertung gefunden hätte, festgelegt.

Man könnte nun einwenden, daß die Zuckerbildung aus Eiweißbausteinen nur dann zur Beobachtung gekommen sei, wenn der Stoffwechsel gestört war. Es ist in der Tat durchaus möglich, daß bei Ausfall von Stoffwechselfvorgängen Anomalien im Abbau bestimmter Verbindungen eintreten. Man mußte danach trachten, zu beweisen, daß auch unter normalen Verhältnissen Zucker aus anderer Quelle als aus vorgebildeten Kohlenhydraten entstehen kann. Als das günstigste Versuchsobjekt erwies sich die Leber. Man kann ihr durch die Pfortader alle möglichen Produkte zuleiten und prüfen, ob sie zur Glykogenbildung geeignet sind. Als solche erwiesen sich z. B. Milchsäure, Glycerinaldehyd, Dioxyazeton, Brenztraubensäure, bestimmte Eiweißbausteine. Die zuerst angeführten Verbindungen stehen, wie wir noch erfahren werden, in unmittelbarer Beziehung zum Glukoseabbau im Zellstoffwechsel.

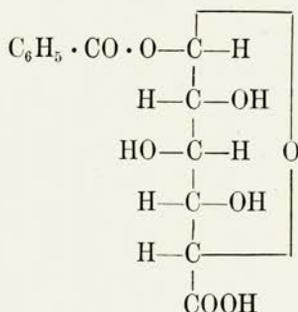
Wir sind nun so weit, daß wir uns der Frage zuwenden können, welcher Art der Abbaueweg ist, der zu den Stoffwechselendprodukten  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  führt. Seine Aufklärung verspricht nicht nur einen tiefen Einblick in die Rationierung des Energieinhaltes der Glukose — sie wird in Teilbeträgen verfügbar gemacht —, vielmehr besteht die Hoffnung, auf Verbindungen zu treffen, die uns Beziehungen zu von anderen Produkten herkommenden erkennen lassen, bzw. anzeigen, auf welchem Wege z. B. aus Abkömmlingen bestimmter Eiweißbausteine Zucker entsteht. Bis vor wenigen Jahren waren beim normalen Organismus nur zwei Verbindungen bekannt, die sich ohne weiteres in Beziehung zur Glukose bringen lassen. Die eine ist die im Harn in wechselnder Menge auftretende Glukuronsäure<sup>5</sup> (vgl. S. 72) und die andere die im tätigen Muskel aufgefundene Milchsäure. Betrachten wir zunächst die erstere. Sie erfüllt eine wichtige Schutzfunktion. Es kommt nämlich im Darmkanal unter dem Einfluß von Anteilen der Darmflora zur Bildung bestimmter Abbaustufen aus Eiweißbausteinen. Darunter sind welche, die nach erfolgter Resorption nicht abgebaut werden. Es handelt sich um Phenol, Kresol und Indol. Wir werden diesen allen noch begegnen und ihre Herkunft besprechen (vgl. Vorlesung 17). Man hat von Produkten der Darmfäulnis gesprochen. Namentlich die beiden ersteren sind für unsere Zellen nicht gleichgültig. Phenol und Kresol werden in der

<sup>5</sup> Von großer praktischer Bedeutung ist, daß die freie Glukuronsäure alkalische Kupfersulfatlösung ebenso reduziert wie Glukose, dagegen fällt die Gärprobe mit Hefe negativ aus. Besonders leicht zerfällt die esterartige Verbindung.

Darmwand, Indol in der Leber und der Lunge mit Glukuronsäure bzw. Schwefelsäure gekuppelt. Während Phenol und Kresol ohne weiteres zur Verbindung mit diesen beiden geeignet sind, ist für Indol die Bildung einer OH-Gruppe erforderlich. Aus Indol wird dabei I n d o x y l. Der direkte Versuch hat ergeben, daß die gekuppelten Verbindungen wesentlich an Giftigkeit verloren haben. Es ist verständlich, daß die Menge an Glukuron- und Schwefelsäurepaarlingen der genannten Art ausschließlich vom Umfang der Bildung der erwähnten Verbindungen abhängig ist. Bemerkte sei noch, daß die Glukuronsäure zwei Arten von Verbindungen eingehen kann. Es kann nämlich auch Benzoësäure, von der wir S. 32 erfuhren, daß sie mit Glykokoll gekuppelt als Hippursäure im Harn erscheint, an Glukuronsäure gebunden werden. Die folgenden Formeln geben die Struktur der beiden Arten von Glukuronsäurepaarlingen wieder<sup>6</sup>.



Phenol-glukuronsäure  
(ätherartige Verknüpfung, Typus eines Glukosids)



Benzoyl-glukuronsäure  
(esterartige Verknüpfung)

Was nun die Milchsäure anbetrifft, so beobachtete man, daß namentlich bei dem aus dem Körper entfernten Muskel saure Reaktion auftritt, wenn man ihn sich kontrahieren läßt. Als Ursache ergab sich Anhäufung von Milchsäure. Sie weist, wie S. 73 mitgeteilt, drei C-Atome auf. Mehr und mehr festigte sich im Laufe der Forschung die Vorstellung, daß sie ein Produkt des Zwischenstoffwechsels der Glukose ist. Man wäre wohl noch lange nicht zur Feststellung weiterer Abbaustufen aus dieser gekommen, wenn nicht erkannt worden wäre, daß die Hefezelle den Zuckerabbau in sehr ähnlicher Weise vollzieht wie unsere Gewebe. Die erste große Überraschung war die Erkenntnis, daß Zuckermumsatz und Phosphorsäure in engster Beziehung zueinander stehen. Man bemerkte zunächst, daß die alkoholische Gärung mit einer Bindung von solcher an Glukose eingeleitet wird. Es entsteht ein Phosphorsäureester. In der Folge zeigte es sich, daß sich in den Muskelzellen (und auch anderen Zellarten) ein entsprechender Vorgang vollzieht. Wir müssen vorausschicken, daß diese mehrere organische Phosphorverbindungen aufweisen, nämlich Nukleotide und Kreatinphosphorsäure. Den ersteren werden wir bei Besprechung der Zusammensetzung der Kernsubstanzen begegnen. Neben Eiweiß stößt man bei diesen auf Säuren, genannt Nukleinsäuren (vgl. Vorlesung 18). Diese bestehen aus Verbindungen, die eine Purinoder Pyrimidinbase neben Ribose bzw. Desoxyribose (vgl. S. 77)

<sup>6</sup> Die angeführten Formeln entsprechen der  $\beta$ -Form. Es steht nicht eindeutig fest, ob diese in Wirklichkeit vorliegt.

und Phosphorsäure enthalten. In der Muskelzelle spielt die Adenylpyrophosphorsäure eine besonders bedeutungsvolle Rolle, vermag sie doch stufenweise Phosphorsäure — maximal drei Moleküle — unter Energielieferung abzugeben und sie bei ihrer Rückbildung zu binden! Wir werden ihre Struktur noch besprechen. Das Kreatin ist eine Guanidinverbindung. Sie kommt mit einem Molekül Phosphorsäure verbunden im Muskel vor. Hydrolyse liefert die Bausteine unter Energieinfreiheitsetzung. Die genannten Verbindungen stehen während des stufenweisen Abbaus der Glukose in lebhafter Wechselbeziehung mit den entstehenden Zwischenstufen, und zwar im Sinne der Vermittlung von Phosphorsäure oder aber ihrer Bindung, wenn sie von einer solchen übertragen wird.

Eine große Rolle spielen bei der Feststellung von Abbaustufen aus Glukose Hemmungen von bestimmten Fermentsystemen durch Zusatz von bestimmten Stoffen. Dadurch wird bewirkt, daß die sonst in raschster Folge von Stufe zu Stufe verlaufende Kettenreaktion an bestimmter Stelle ins Stocken kommt. Infolgedessen ereignet sich eine Anhäufung von einem oder mehreren Zwischenprodukten, die man dann fassen und in ihrer Struktur aufklären kann. Fraglich bleibt dabei allerdings, ob nicht durch den Eingriff der Reaktionsverlauf als solcher in eine Richtung gedrängt wird, die sonst nicht eingeschlagen wird. So hat man durch Zusatz von Brom- bzw. Jodessigsäure eine Anhäufung von Hexosediphosphorsäure beobachtet. Über diese hinaus entstanden zwei Triosephosphorsäuren. Wurde mit Natriumfluorid vergiftet, dann kam es wiederum zur Bildung der eben erwähnten Hexosediphosphorsäure. Mit der Zeit ging der Abbau weiter. Es entstanden Phosphoglyzerinsäure und Glycerinphosphorsäure. Wir werden bald erfahren, daß die erwähnten phosphorylierten Triosen Vorstufen dieser beiden Verbindungen darstellen.

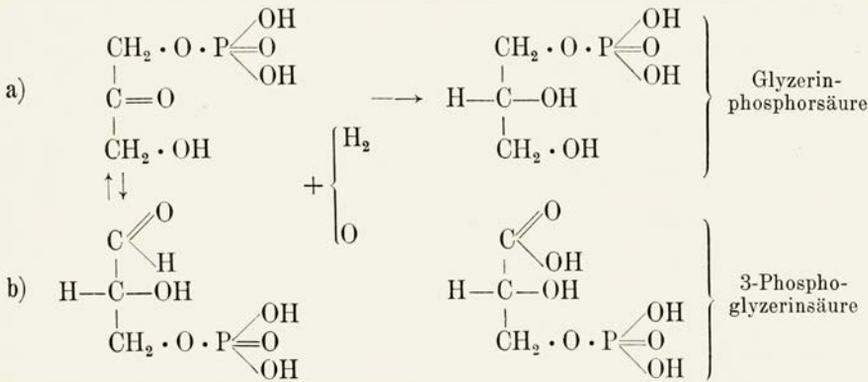
Bevor wir den Versuch unternehmen, ein Bild des stufenweisen Abbaus der Glukose zu entwerfen, müssen wir noch erwähnen, daß sie zuvor in eine besonders reaktionsfähige Form übergeführt wird. In der Regel geht der ganze Vorgang vom Glykogen aus, womit nicht gesagt sein soll, daß nicht auch Traubenzucker als solcher entsprechend verwandelt werden kann. Es soll ein besonderes Fermentsystem, genannt Hexokinase, die labile Zuckerform hervorbringen. Zunächst wird an das genannte Polysaccharid mittels eines Fermentsystems, genannt Phosphorolase<sup>7</sup>, anorganische Phosphorsäure angelagert. Es kommt zur Bildung von Glukose-1<sup>8</sup>-phosphorsäure. Anschließend sollen dann jeweiligen Glukosemoleküle in dieser Form aus dem Polysaccharid abgespalten werden. Der genannte Phosphorsäureester wird dann durch Phosphoglukomutase in den isomeren Glukose-6-phosphorsäureester verwandelt<sup>9</sup>. Anschließend erfolgt Überführung in 1,6-Fruktosediphosphorsäure, und zwar offenbar über Fruktose-6-phosphorsäure. Der Diphosphorsäureester ist der Aus-

<sup>7</sup> Koferment ist Adenylsäure.

<sup>8</sup> Vgl. über die Numerierung der C-Atome S. 72.

<sup>9</sup> Als Zwischenstufe tritt Fruktose-6-phosphorsäure auf. Bei dieser Überführung ist Isomerase wirksam. Glukose- und Fruktose-6-phosphorsäureester können reversibel ineinander übergehen. Man nennt das Gemisch beider Ester Gleichgewichtsester. Dieser wird je nach Bedarf teils aërob oxydiert, teils in Glykogen verwandelt und teils anaërob über den Fruktose-1,6-diphosphorsäureester in Milchsäure übergeführt.

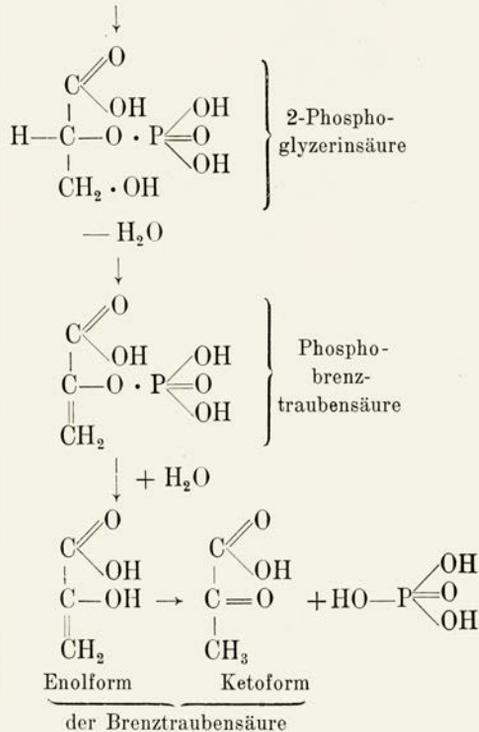




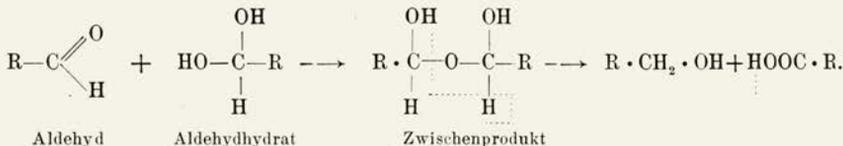
säure (a) zu Glycerinphosphorsäure hydriert und Glycerinaldehydphosphorsäure (b) zu Phosphoglyzerinsäure oxydiert wird.

Es vollzieht sich eine Reaktion, die die Cannizzarische genannt worden ist. Es ist die Annahme gemacht worden, daß bei dieser ganz allgemein ein Molekül Aldehyd mit einem zweiten in Reaktion tritt, bei dem Wasser eingelagert ist (Aldehydhydrat). In diesem letzteren werden 2 H aktiviert und auf das Aldehydmolekül unter Reduktion zum Alkohol übertragen (s. S. 102)<sup>13</sup>. (In Vorlesung 24 kommen wir auf den ganzen Vorgang zurück.)

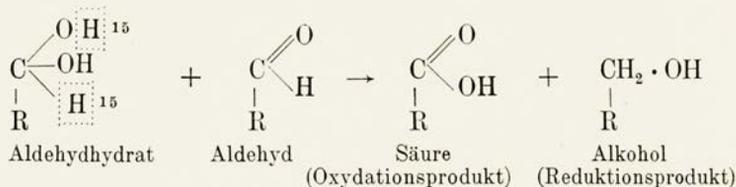
Nunmehr erfolgt bei der Phosphoglyzerinsäure eine Umesterung der Phosphorsäure von der 3- in die 2-Stellung (Ferment-system: Phosphoglyzeromutase). Unter Wasseraustritt geht hierauf die 2-Phosphoglyzerinsäure in Phosphobrenztraubensäure über (Fermentgruppe



<sup>13</sup> Der ganze Vorgang läßt sich auch, wie folgt, auffassen:



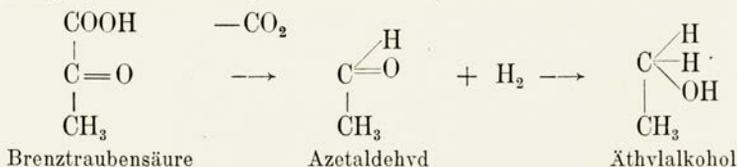
<sup>14</sup> Sie besteht aus Eiweiß und Metall (wahrscheinlich Mg). Sie konnte als Quecksilbersalz in Kristallform gebracht werden.



Enolase)<sup>14</sup>, aus der dann durch Hydrolyse Brenztraubensäure und Phosphorsäure hervorgehen. Dieser letztere Vorgang ist nicht umkehrbar.

Die frei gewordene Phosphorsäure wird sofort wieder in den ganzen Phosphorylierungsprozeß eingereiht. Allem Anschein nach wird sie zunächst zum Aufbau von Adenylpyrophosphorsäure verwendet, von dieser aus dürfte wieder Glukose-1-phosphorsäureester gebildet werden. Es greift ferner bei diesen Vorgängen Kreatinphosphorsäure als Phosphorsäuredonator ein. Das gebildete Kreatin steht dann als Phosphorsäureakzeptor bereit<sup>16</sup>.

Mit der Brenztraubensäure haben wir eine Stufe des Zuckerabbaus erreicht, die in vieler Hinsicht unser Interesse fesselt. Sie geht nämlich nicht nur aus Kohlenhydraten hervor, vielmehr auch aus bestimmten Eiweißbausteinen. Wir sind ihr ferner bei der Erörterung des Schicksals des bei der  $\beta$ -Oxydation von Fettsäuren zu erwartenden Essigsäurerestes begegnet (vgl. S. 35). Erinnerung sei in diesem Zusammenhang noch an die S. 36 erwähnte Beziehung von Brenztraubensäure und Oxalessigsäure zu Zitronensäure und die damit gegebene Brücke zu einem Eiweißbaustein, nämlich der Glutaminsäure (vgl. Vorlesung 15). Es ist von größtem Interesse, daß sich in der Dreikohlenstoffreihe Abbaustufen aus mehreren Nahrungsstoffen treffen. Das spricht dafür, daß hier eine Umschlagstelle zur Bildung der einen Verbindungsart aus einer anderen vorliegt. Die Brenztraubensäure interessiert uns noch von einem anderen Gesichtspunkt aus. Bei ihr scheiden sich ganz offensichtlich die weiteren Abbauewege bei der Hefe- und Muskelzelle. Die erstere dekarboxyliert sie, wobei Vitamin B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäureester die Rolle eines Kofementes spielt (vgl. Vorlesung 21). Es entsteht Azetaldehyd, der zu Äthylalkohol hydriert wird:

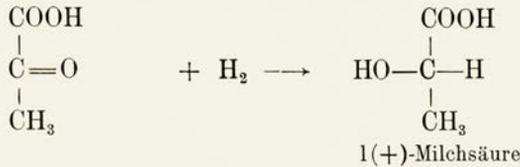


In den Zellen unserer Gewebe und insbesondere auch in der Muskelzelle scheint die Karboxylase, die aus Brenztraubensäure Azetaldehyd hervorgehen läßt, anders zu wirken. Wir kommen S. 105 hierauf zurück. Es kommt u. a. zur Bildung von Milchsäure aus der genannten Ketosäure<sup>17</sup>. Ein Blick auf die Formeln der beiden Säuren zeigt, daß eine Hydrierung stattfinden muß, um die genannte Umwandlung unmittelbar zu vollziehen.

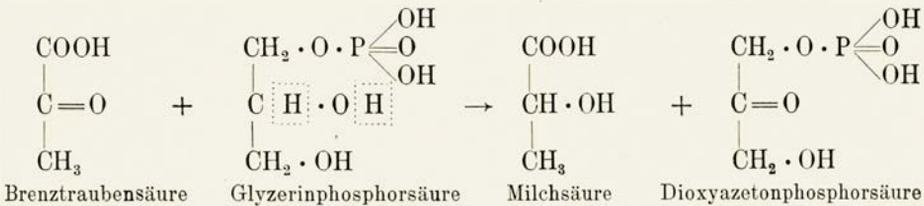
<sup>15</sup> Aktivierter H.

<sup>16</sup> Es findet zwischen Phosphorsäurederivaten des Adenosins, der Kreatinphosphorsäure und Hexose bzw. deren Abbaustufen ein offensichtlich in bestimmten Bahnen festgelegtes Zusammenwirken statt.

<sup>17</sup> Ein Ferment, das in der Muskelzelle Brenztraubensäure in Milchsäure überführt, ist in Kristallform erhalten worden.



Es ergibt sich die Frage, woher der Wasserstoff stammt. U. a. wird angenommen, daß die Glycerinphosphorsäure unter Übergang in Dioxyazetonphosphorsäure oder Glycerinaldehydphosphorsäure, je nachdem die sekundäre oder die primäre Alkoholgruppe dehydriert wird, den erforderlichen Wasserstoff liefert. Es bestehen verschiedene Auffassungen über den Verlauf dieser Reaktion. So wird z. B. angenommen, daß die Brenztraubensäure mit Glycerinphosphorsäure, wie folgt, reagiert:



Mancherlei Beobachtungen sprechen übrigens dafür, daß bei der Reduktion der Brenztraubensäure Triosephosphorsäure unmittelbar beteiligt ist.

Überblicken wir den Vorgang, der von Glykogen ausgehend zu Milchsäure führt, dann erkennen wir, daß keine Reaktion eingeschaltet ist, bei der unmittelbar Sauerstoff eingreift. Man hat infolgedessen von einer anaeroben Phase des Zuckerabbaus gesprochen. Wir haben mit voller Absicht die Stufen, die die Hexose mit der Milchsäure verbinden, so einfach als nur möglich dargestellt. In Wirklichkeit sind die sich vollziehenden Vorgänge insofern viel komplizierter, als, wie schon erwähnt, Donatoren und Akzeptoren von Phosphorsäure in einem regen Wechselspiel mitwirken. Dazu kommen nun noch die einzelnen Fermentsysteme! Sie sind, wie wir noch erfahren werden, zusammengesetzter Natur. Erst ihre Berücksichtigung vermittelt ein Bild des Gesamtgeschehens beim Kohlenhydratabbau. Mit Nachdruck sei hervorgehoben, daß das Bild, das wir vom Zuckerabbau entworfen haben, ein Schema darstellt. Es ist durchaus möglich, daß je nach dem Energiebedarf „Kurzschlüsse“ eintreten, d. h. die eine oder andere Abbaustufe rascher und auf einem kürzeren Weg erreicht wird. Vor allem ist es denkbar, daß geschilderte Oxydo-Reduktionsvorgänge zwischen anderen Aldehyd- bzw. Ketoverbindungen ablaufen, als wir angeführt haben. Die Forschungen über den Kohlenhydratstoffwechsel sind noch in voller Entwicklung. Sie haben in überraschend kurzer Zeit zu Einblicken in die feineren Vorgänge des stufenweisen Abbaus und auch von Aufbauprozessen geführt, die uns ein eindrucksvolles Bild des Zellgeschehens vermitteln. Hervorgehoben sei noch, daß manche Befunde, die vergleichsweise an unversehrten und zerschnittenen Geweben bzw. Auszügen aus solchen erhoben worden sind, insofern zur Vorsicht bei Schlussfolgerungen mahnen, als sich ergeben hat, daß Fermentsysteme durch die Zer-

störung von Zellstrukturen in ihrer Wirkung stark beeinflußt werden können. Besonders bedeutungsvoll ist die Beobachtung, daß die verschiedenen Gewebsarten die Kohlenhydrate nicht einheitlich abbauen. So bilden z. B. die Skelettmuskulatur und der Herzmuskel aus vorhandenen Kohlenhydraten viel Milchsäure, während Leber und Pankreas wenig liefern. Gehirnbrei bildet überhaupt keine. In der Tat vollzieht sich offenbar ganz allgemein der Kohlenhydratabbau bei den parenchymatösen Organen, wie z. B. der Leber, der Niere usw. insofern anders, als es oben für die Skelettmuskulatur dargestellt worden ist, als die aërobe Phase bei der Stufe Triosephosphorsäure (insbesondere der d-Glyzerinaldehydphosphorsäure) einsetzt<sup>18</sup>. Es kommt dabei, wie schon erwähnt, nicht zur Bildung von Milchsäure.

Während die anaërobe Phase des Kohlenhydratabbaus in den Hauptzügen gut bekannt ist, bestehen erhebliche Schwierigkeiten in der Aufklärung jener Vorgänge, die von Verbindungen der Dreikohlenstoffreihe (Brenztraubensäure, Milchsäure usw.) aus einerseits zu den Stoffwechselendprodukten des Kohlenhydratumsatzes, nämlich zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O führen, und andererseits die Rückbildung von Kohlenhydrat vermitteln. Der letztere Vorgang bedarf der Energiezufuhr. Ein Teil der genannten Verbindungen liefert diese beim Abbau zu den genannten Stoffwechselendprodukten an Ort und Stelle. Für die Resynthese von Kohlenhydrat dürfte eine Kettenreaktion in Frage kommen, die rückläufig z. B. von der Brenztraubensäure aus über Zwischenstufen führt. In welchem Ausmaß die Resynthese unter normalen Verhältnissen erfolgt, ist unbekannt. Sie dürfte je nach der Beanspruchung der Muskulatur quantitativ verschieden ausfallen. Die Hauptmenge angebildeten Verbindungen der Dreikohlenstoffreihe wird übrigens nicht am Ort ihrer Bildung in Kohlenhydrat zurückverwandelt, vielmehr werden jene der Leber zugeführt, die, wie wir S. 97 erfahren haben, aus ihnen Glykogen aufbauen kann. Es steht dann erneut Glukose für die Muskelarbeit zur Verfügung.

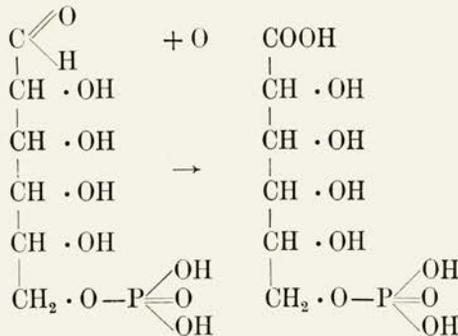
Was nun die Verwandlungen betrifft, die von Verbindungen der Dreikohlenstoffreihe aus zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O führen, wobei die Hauptmenge des Energieinhaltes des Kohlenhydrats für die Zellen verfügbar wird, so können wir nur auf Vorstellungen hinweisen. Nun haben wir S. 102 erfahren, daß bei der alkoholischen Gärung aus Brenztraubensäure unter der Mitwirkung des Systems Koferment + Apoferment = Holoferment Karboxylase<sup>19</sup> Azetaldehyd entsteht. Als Koferment ist, wie schon erwähnt, Vitamin B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäure erkannt worden. Es war zunächst naheliegend, für unsere Zellen den gleichen Vorgang anzunehmen. Es fehlt jedoch bislang der Beweis des Vorhandenseins einer Fermentgruppe, die aus der genannten Ketosäure Kohlensäure abspalten kann, und doch steht einwandfrei fest, daß Vitamin B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäure auch bei uns bei der Verwandlung jener mitwirkt. Fehlt dieses Koferment, dann kommt es zu einer Anhäufung von Brenztraubensäure in Geweben und im Blut. Es wird angenommen, daß bei uns Vitamin B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäure Anteil an einem Fermentsystem hat, das Brenztraubensäure durch Oxydation unmittelbar in Essig-

<sup>18</sup> Es scheint, daß die anaërobe Dehydrierung ganz fehlt. Ferner sind offenbar die Vorgänge der Phosphorylierung und der Dephosphorylierung beschränkt.

<sup>19</sup> Wir werden noch erfahren, daß das wirksame Ferment, genannt Holoferment, sich in vielen Fällen in zwei Anteile, nämlich das Ko- und Apoferment (Eiweiß) aufteilen läßt (vgl. Vorlesung 22). Das letztere bestimmt die Substratspezifität, d. h. es entscheidet darüber, welche Verbindung verwandelt wird.

säure überführt<sup>20, 21</sup>. Damit wären wir bei der gleichen Verbindung angelangt, auf die wir bei der Besprechung des Abbaus der Fettsäuren gestoßen sind, nämlich Bildung von Essigsäure bei paarweiser Ablösung von C-Atomen. Wir haben S. 35 ff. angeführt, welche Vorstellungen über die Verwandlung dieser Säure entwickelt worden sind. Wir stießen dabei auf die Möglichkeit der Bildung der Azetonkörper! Damit haben wir zwei Quellen für diese in Betracht gezogen, nämlich Fettsäuren und Kohlenhydrate. Dazu kommen nun noch bestimmte Eiweißbausteine. Vielleicht ist in diesen Beziehungen ein Weg gewiesen, wie Fettsäuren Energiequellen für Muskelarbeit werden können, liegen doch reversible Vorgänge vor. Sobald Bildung von Brenztraubensäure bzw. Milchsäure bzw. einer diesen beiden nahestehenden Verbindung erfolgen kann, ist die Verwendung als Energiematerial für die Muskelzelle gegeben<sup>22</sup>.

Bei den Theorien über den oxydativen Abbau der Milch- bzw. Brenztraubensäure spielt der Azetaldehyd als Zwischenstufe eine große Rolle, obwohl sein Vorkommen in unserem Organismus, wie schon erwähnt, im Zusammenhang mit dieser Phase des Kohlenhydratabbaus nicht sichergestellt ist, dagegen ist sein Auftreten als solches erwiesen. Wie S. 36 erwähnt, gelangt man von ihm aus leicht durch Aldolkondensation zu  $\beta$ -Oxybuttersäure. Ferner kann aus ihm mittels der S. 101 erwähnten Cannizzaroschen Reaktion je ein Molekül Essigsäure und Äthylalkohol entstehen. Neuere Befunde lassen es als wahrscheinlich erscheinen, daß der Kohlenhydratabbau mannigfache Wege einschlagen kann. So liegt die Beobachtung vor, daß Hexosemonophosphorsäure zu Phosphohexonsäure oxydiert werden kann:



<sup>20</sup> Vgl. S. 35, Fußnote 15, eine Möglichkeit ihrer Bildung.

<sup>21</sup> Nun ist beobachtet, daß Taubenleberbrei aus Brenztraubensäure unter Anlagerung von Kohlensäure Oxallessigsäure liefert:  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$ , und zwar in quantitativer Beziehung in Abhängigkeit von der beim Versuch vorhandenen Menge an  $\text{CO}_2$  und Bikarbonat. Trifft dieser Befund zu, dann liegt die erste Feststellung einer Verwertung von  $\text{CO}_2$  zum Aufbau einer organischen Verbindung im tierischen Organismus vor. Zugleich wäre festgestellt, daß Karboxylase einerseits  $\text{CO}_2$  abzuspalten und andererseits anzulagern vermag. Damit wäre die Annahme, daß das Koferment jeweilen die Wirkungsart bestimmt, auch für Vitamin  $\text{B}_1$ -pyrophosphorsäure bewiesen, nur mit der Besonderheit, daß im einen Fall (Hefezelle) Abbau und im anderen (Lebergewebe) Aufbau katalytisch beeinflußt würde. In der Tat ließ sich zeigen, daß Vitamin  $\text{B}_1$ -pyrophosphorsäure den Brenztraubensäureumsatz steigert. Es ist übrigens wahrscheinlich, daß Brenztraubensäure nicht einheitlich verwandelt wird.

<sup>22</sup> Bemerket sei, daß die im Schema der Umwandlung von Essigsäure (S. 35) angeführten Dikarbonsäuren: Bernsteinsäure, Fumarsäure und Äpfelsäure im Muskelgewebe aufgefunden worden sind. Auf ihre Bedeutung kommen wir noch zurück.

Von dieser aus verläuft der Abbau in noch unbekannter Weise. Wir werden später erfahren, daß bestimmte Fermentsysteme, in denen das Koferment das gleiche sein kann, während das Apoferment wechselt, den Abbauvorgang beherrschen. Diese Andeutungen mögen beim jetzigen Stand unseres Wissens über die Endphase des Kohlenhydratabbaus genügen, um darzutun, in welcher Richtung geforscht wird.

Überblicken wir nunmehr alles das, was wir über den Kohlenhydratstoffwechsel berichtet haben, dann erkennen wir sehr eindrucksvoll, wie zahlreich die Einrichtungen sind, die ihn beherrschen. Im Mittelpunkt des Glukosehaushaltes steht der Blutzucker. Seine Einregulierung auf eine in engen Grenzen gleichbleibende Menge erfordert mannigfache Sicherungen. Wir lernten solche kennen. Wir erkannten die Leber als Zentraldepot für Glukoselieferung und die Muskulatur — quergestreifte und glatte — als Hauptverbrauchsstätte für Kohlenhydrate<sup>23</sup>. Wir erfuhren ferner, daß es einen in sich geschlossenen Kohlenhydratstoffwechsel nicht gibt. Die Kohlenhydrate nehmen Beziehungen zu den Fetten auf und zu ihnen haben solche bestimmte Eiweißbausteine. Sehr wahrscheinlich sind diese Verwandlungen von einer Nahrungsstoffart in eine andere mannigfaltiger, als wir zurzeit wissen. Besonders zahlreiche Beziehungen zu anderen Verbindungen finden sich im Bereich des Zuckerabbaus. Insulin wirkt dabei mit. Ferner ist Vitamin B<sub>1</sub> mit seinem Pyrophosphorsäureester an einem Fermentsystem beteiligt, das in einer bestimmten Phase des Zuckerabbaus eingreift. Dazu kommen weitere Fermentsysteme mit ihren besonderen Anteilen. Wenn man bedenkt, wie fein einreguliert die einzelnen Bedingungen, wie z. B. Reaktion des Milieus, in dem sich die vielen Teilreaktionen auf engstem Raum vollziehen, sein müssen, damit die Reaktionsfolge nicht „entgleist“, dann wird verständlich, wie sehr lückenhaft unser Wissen trotz aller Forschungserfolge noch ist. Besonders gefesselt hat uns die ausschlaggebende Rolle, die die Phosphorsäure beim Zuckerabbau spielt. Sie wandert von Molekül zu Molekül! Allem Anschein nach geht der Austausch von der S. 101 erwähnten Nukleotidpyrophosphorsäure aus. Der phosphorylierte Zucker stellt offensichtlich jene Form dar, die ihn abbaufähig macht.

Es sind mit der Betrachtung der im Stoffwechsel selbst liegenden Wechselbeziehungen bei weitem nicht alle Vorgänge berücksichtigt, die die Muskeltätigkeit auslöst. Es sei flüchtig an die Anpassung der Atmung, der Herztätigkeit und der Blutgefäße an die erforderliche vermehrte Nahrungsstoffzufuhr und den erhöhten Abtransport von im Stoffwechsel der Muskelzellen sich bildenden Abbaustufen hingewiesen<sup>24</sup>. Je nach dem Ausmaß der Muskelarbeit werden bis dahin stillgelegte Blutgefäßkapillaren eröffnet, ferner erweitern sich Arteriolen und Kapillaren. Alles das dient der möglichst guten Versorgung der Muskelzellen mit Blut und damit mit den erforderlichen Nahrungsstoffen. Noch sind die Mechanismen, die das erwähnte Zusammenspiel von Muskelarbeit, Atemtätigkeit und Umstellung des Kreislaufsystems leiten, nicht eindeutig aufgeklärt.

<sup>23</sup> Auch andere Zellarten benötigen Glukose! Auch sie beziehen sie aus dem Blute, doch spielt dieser Zuckerabruf mengenmäßig keine ins Gewicht fallende Rolle.

<sup>24</sup> Ph., S. 103, 130.

## Vorlesung 11.

### Eiweißstoffe. Ihre Funktionen und Eigenschaften. Die Struktur ihrer Bausteine.

Wir kommen nun zu einer weiteren Gruppe von organischen Nahrungsstoffen, nämlich zu den Eiweißstoffen, auch Proteine genannt. Sie unterscheiden sich von den Fetten und Kohlenhydraten schon sehr wesentlich in ihrer elementaren Zusammensetzung. Es ist der Stickstoffgehalt der Proteine, der uns ermöglicht, ihrem Umsatz im Organismus zu folgen. Obwohl der freie Stickstoff (z. B. der Luft) keinen Anteil am Stoffwechsel hat und in diesem kein solcher frei wird, begegnen wir vielfach Angaben über „Stickstoffausscheidung“ im Harn; ferner wird von einem „Stickstoffstoffwechsel“, von einem „Stickstoffminimum“ usw. gesprochen. Diese an sich unrichtigen Bezeichnungen stehen alle in Beziehung zum Eiweiß. Nur, weil mengenmäßig kein anderes Produkt der Nahrung für die Lieferung stickstoffhaltiger organischer Stoffwechselzwischen- und -endprodukte in Frage kommt, können wir kurzer Hand von einem Stoffwechsel des Stickstoffes an Stelle der richtigen Bezeichnung: Eiweißstoffwechsel sprechen. Wir haben erfahren, daß die Phosphatide Stickstoff enthalten. Ferner haben wir S. 82 auf ein stickstoffhaltiges Kohlenhydrat hingewiesen, nämlich das Glukosamin. Wir werden noch anderen stickstoffhaltigen Verbindungen begegnen, die nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit Eiweiß und Eiweißbausteinen stehen, jedoch treten alle diese Verbindungen weit hinter dem zugeführten und umgesetzten Eiweiß zurück. Es sei gleich an dieser Stelle eingefügt, daß wir uns den durchschnittlichen Stickstoffgehalt der Nahrungsproteine merken müssen, und zwar zur Berechnung des Eiweißgehaltes aus diesem. Er beträgt etwa 16%. Somit ergibt die Stickstoffzahl mit 6,25 multipliziert den entsprechenden Wert für die Eiweißmenge.

Die für uns in Frage kommenden Eiweißstoffe enthalten alle Schwefel. Es ist jedoch nicht allein die verschiedene elementare Zusammensetzung, die die Proteine von den Fetten und Kohlenhydraten unterscheidet, vielmehr sind ihre Bausteine andere. An und für sich könnte es ja sein, daß der Stickstoff und der Schwefel bestimmten Bausteinen eigen sind, während andere stickstofffrei sind. Das ist nun nicht der Fall. Alle Eiweißbausteine weisen Stickstoff auf, während der Schwefel nur einzelnen von ihnen zukommt.

Das Eiweiß hat von jeher ganz besonderes Interesse erweckt, und zwar an erster Stelle deshalb, weil es durch keinen anderen Nahrungstoff vollkommen ersetzbar ist. Hierzu ist zu erwähnen, daß auch die Kohlenhydrate nicht auf die Dauer entbehrt werden können. Wir haben S. 33 erfahren, daß im Hungerzustand und bei Verabreichung von Eiweiß und Fett unter Weglassung der Kohlenhydrate Azetonkörper in Erscheinung treten — ein Ausdruck eines gestörten Stoffwechselablaufes. Beim Eiweiß liegen die Verhältnisse insofern besonders, als bei unzureichender Zufuhr sofort im Organismus vorhandenes Eiweiß eingesetzt werden muß. Ein gewisser Eiweißumsatz vollzieht sich laufend. Beim Eiweiß erkennen wir besonders eindringlich seine Verwertung als Energieträger und ferner als Baumaterial. In der ersten Funktion ist Vertretung durch Kohlenhydrate und Fette möglich, dagegen nicht, wenn es sich darum handelt, bestimmte, für die Zellfunktionen unentbehrliche Verbindungen aufzubauen. Gestreift sei, daß wir ununterbrochen eiweißhaltige Produkte einbüßen. Haare fallen aus und müssen wieder ersetzt werden. Sie bestehen aus einem bestimmten Eiweißmaterial. Nägel büßen bei der Erfüllung mechanischer Funktionen an Material ein. Wir beschneiden sie außerdem. Ferner ist die Epi-

dermis in beständigem Fluß: Zellen verhornen, werden abgestoßen und durch sich nachschiebende, in Verhornung begriffene Zellen ersetzt. Aber auch im Körperinnern kommt es zu Zellverlusten. Als besonders eindrucksvolles Beispiel sei die sogenannte Blutmauserung genannt. Fortlaufend gehen Erythrozyten zugrunde. Sie werden sofort wieder ersetzt. Es enthält ferner jede Zelle Eiweißstoffe besonderer Art. Sie geben der Zelle ihr besonderes Gepräge. Es sind ferner alle Sekrete eiweißhaltig. Von ganz besonderer Bedeutung ist, daß Eiweiß, wie wir schon S. 104 erfahren haben, Anteil an Fermenten hat und in diesen bestimmte Funktionen erfüllt. Ferner kennen wir eine ganze Reihe von Hormonen — Insulin, Sendboten der Hypophyse, Parathormon (Hormon der Glandula parathyreoidea) nur als Proteine (Proteohormone, vgl. S. 91). Alle diese Eiweißarten müssen, um ihrer Funktion genügen zu können, eine spezifische Feinstruktur aufweisen. Sicher spielen derartige Proteine auch bei der Bildung von Abwehrstoffen beim Eindringen fremdartiger Zellen und damit von fremdartigem Material eine bedeutsame Rolle. Es ist ferner möglich, daß auch die einfacher gebauten Sendboten, die wir in Beziehung zu einem Eiweißbaustein bringen werden, wie z. B. das Thyroxin der Schilddrüse, im Eiweißverband (Thyreoglobulin) wirksam sind.

Mit der Feststellung, daß Eiweiß dem Organismus Energie liefert und ferner Baumaterial zur Bildung von Verbindungen, die für die Durchführung von Zellfunktionen unentbehrlich sind, haben wir seine Bedeutung für die Zellen noch nicht vollständig erfaßt. Es wirkt sich nämlich im gesamten Zellgeschehen sein besonderer physikalisch-chemischer Zustand in Verbindung mit seinem Aufbau aus Bausteinen, die, wie wir gleich erfahren werden, sowohl H- als auch OH-Ionen abgeben können, aus Proteine bilden, soweit sie in den Solzustand überführbar sind, kolloide Lösungen mit allen Besonderheiten dieses Zustandes. Zunächst ist zu erwähnen, daß sie offenbar mit Vertretern der „Lipide“ am Aufbau der Zellgrenzschichten beteiligt sind. Diese sind von grundlegender Bedeutung, regeln sie doch bei den Zellen den Ein- und Austritt von Stoffen. Wir haben erfahren, daß z. B. Rohrzucker, der an sich durch „tierische Membranen“ diffundiert, nicht durch die Darmwand durchtritt. Erst seine Spaltprodukte finden Aufnahme. Mittels Modellversuchen ist versucht worden, das Wesen der auswählenden Wirkung von Zellgrenzschichten aufzuklären, jedoch ergeben sich erhebliche Schwierigkeiten in der Übertragung von unter bestimmten Bedingungen erhaltenen Ergebnissen auf das Geschehen in der Zelle. Der wesentliche Unterschied zwischen Zellgrenzschichten und den sogenannten halbdurchlässigen (besser: spezifisch-durchlässigen) Membranen des Experimentes ist, daß die ersteren keine stabilen Gebilde sind. Sie können je nach Bedarf so umgestellt werden, daß eine Verbindung, die eben noch von der Grenzschicht abgewiesen wurde, in die Zelle einwandern kann. Wir können uns ein Bild von Abwandlungen der Eigenschaften der an dem Bau der Zellgrenzschichten hauptsächlich beteiligten Verbindungen, nämlich der Proteine und Anteilen der Lipide machen, wenn wir uns der Wandelbarkeit von kolloiden Systemen erinnern. Je nach den vorhandenen Bedingungen kann die Teilchengröße wechseln. Damit sind Änderungen der Oberflächenwirkungen verbunden, stehen diese doch in Zusammenhang mit der Gesamtoberfläche der in Frage kommenden Kolloide. Elektrische Ladung, Aufnahme von Wasserteilchen (Hydratation, Quellung) usw. stehen in unmittelbarer Abhängigkeit von den übrigen Inhaltsstoffen der Zelle. Ionen, Salze usw. üben einen Einfluß aus. Umgekehrt bestimmen insbesondere

die Eiweißstoffe das Zellmilieu ausschlaggebend. Selbstverständlich ist der Einfluß der Proteine nicht auf die Funktionen der Zellgrenzschicht beschränkt, vielmehr entfalten sie auch im Innern der Zelle entsprechende Wirkungen. Eine besondere Bedeutung kommt ihnen beim Wassertransport zu. Mannigfache Einflüsse wirken auf ihren Quellungszustand ein. Je nachdem kann viel Wasser aufgenommen werden, oder aber es erfolgt Herabsetzung der Quellung und damit Abgabe von Wasser. Aber nicht nur Wasser kann verschoben werden, vielmehr vermögen insbesondere Eiweißstoffe des Blutplasmas auch andere Verbindungen zu adsorbieren und so bestimmten Zellen zuzuführen.

Eiweißstoffe bestimmter Zusammensetzung, sie sind *Proteinoid*e genannt worden, nehmen an Zellfunktionen nicht unmittelbar teil, vielmehr übernehmen sie mechanische Leistungen. Es ist von größtem Interesse, in welcher verschwenderischer Fülle im gesamten Tierreich Proteine zu diesen herangezogen werden. Sie üben vielfach Schutzfunktionen aus. Es sind Proteinoiden, die am Aufbau von Hornsubstanzen beteiligt sind (bei uns Haare, Nägel). Sie sind unter der Bezeichnung *Keratin*e bekannt. Die Proteinoidgruppe, die an der Zusammensetzung elastischer Fasern und Platten beteiligt ist, führt den Namen *Elastin*. Schließlich erfüllen die eigentlichen Proteine auch in jeder einzelnen Zelle mechanische Funktionen, ist doch das Wasserbindungsvermögen z. B. von wesentlichster Bedeutung für die Zellgestalt (ihren Turgor, bei Muskelzellen für ihren Tonus). Endlich werden Muskelkontraktion und -erschaffung von Veränderungen der Molekülgestaltung von Eiweißstoffen der Muskelzellen beherrscht. Gedacht sei auch noch jener Proteine, die im Sekret der Schleimdrüsen und -drüschchen enthalten sind und teils als Gleitmittel dienen — im Speichel enthaltene *Muzine* wirken in dieser Weise bei Überführung des Bissens aus der Mundhöhle nach dem Magen —, teils eine überragende Bedeutung infolge ihres Wasserbindungsvermögens beim Feuchthalten der Schleimhäute haben.

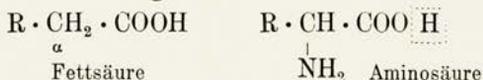
Erwähnt sei noch, daß die Eiweißstoffe ihre Funktion vielfach und vielleicht ausschließlich in Verbindung mit andersartigen Produkten entfalten. Nicht sie allein sind für bestimmte Leistungen verantwortlich, vielmehr sind es Systeme, die die Wirkung bestimmen. Man hat derartige Kombinationen, sofern sie stabileren Charakter haben, *Proteide* genannt. Dahin gehören z. B. die *Chromoproteide* (Blutfarbstoff), die *Nukleoproteide* (Kernsubstanzen), die *Gluko- und Phosphoproteide*. Erwähnt haben wir schon ein Zusammenwirken mit Lipoiden und insbesondere Phosphatiden.

Diese Hinweise mögen zunächst genügen, um darzutun, welche mannigfaltigen Funktionen die Proteine in unserem Organismus erfüllen. Sie haben ein hohes Molekulargewicht. Es hat sich herausgestellt, daß die nativen, löslichen Proteine in Lösung *mono- oder pauidispers* sind, d. h. sie bestehen aus einer einzigen oder einigen wenigen molekularen Arten von wohldefinierter Masse und Form. Von besonderem Interesse ist, daß sich die Molekulargewichte auf eine begrenzte Anzahl von Gewichtsklassen verteilen lassen, und zwar ist dasjenige der meisten Proteine ein einfaches Multiplum von 17 500<sup>1</sup>. Es ist dies das niedrigste bislang festgestellte Molekulargewicht eines Eiweißkörpers. Diese Regelmäßigkeit muß eine bestimmte, allerdings noch unbekanntere Bedeutung haben. Sie ist ohne Zweifel der Ausdruck eines bestimmten Aufbauprinzipes des Proteinmoleküls. Vielleicht liegen die Verhältnisse so, daß die Bildung eines solchen in der Zelle nicht auf einmal, vielmehr in Teilstücken erfolgt, die sich dann zum Schluß zu einem größeren Aggregat zusammenfügen, wobei jeweilen entspre-

<sup>1</sup> 2, 4, 8, 16, 24, 48, 96, 192, 384 und 576 mal 17 500 (mit einer Abweichung von  $\pm 10\%$ ).

chende, bereits vorhandene Zellproteine für die Synthese spezifisch gebauter Eiweißarten wegleitend sind. Möglicherweise findet auch ein Austausch von Anteilen statt, d. h. es kann sich vielleicht Eiweiß am Zellstoffwechsel beteiligen, ohne daß ein völliger Abbau erforderlich ist. Es wäre dann jeweils nur ein Ersatz abgegebener Teilstücke erforderlich. Interessant ist in dieser Beziehung, daß z. B. bestimmte Aminosäuren Einfluß auf die Molekulargröße von Eiweiß haben, und zwar im Sinne einer Verringerung<sup>2, 3</sup>. Man hat von einer dissoziierenden Wirkung gesprochen. Nicht jede davon wirkt auf jedes Protein im gleichen Sinne. Diese Hinweise mögen genügen, um zu zeigen, wie wandelbar Vertreter der Klasse der Eiweißstoffe sind.

Aus den gleichen Gründen wie bei der Besprechung des Aufbaus der Angehörigen der Lipoide und Polysaccharide wollen wir auch beim Eiweiß von seinen Bausteinen ausgehen und anschließend uns der Frage zuwenden, wie diese untereinander verknüpft sind. In der Folge wird die Frage zu erörtern sein, welches Bild wir zurzeit vom Bau des Riesensystems Eiweiß entwerfen können. Eiweiß läßt sich durch bestimmte Fermentgruppen bis zu seinen Bausteinen zerlegen. Säuren und Alkalien führen zum gleichen Ziel. Baustein wird von Baustein unter Einlagerung von Wassermolekülen gelöst, d. h. es erfolgt Hydrolyse. Da der Eiweißstoffwechsel, wie wir noch erfahren werden, von den Eiweißbausteinen ausgeht, interessiert uns deren Struktur ganz besonders. Bis jetzt sind eindeutig 26 verschiedene Bausteine nachgewiesen. Diese große Anzahl weckt die Befürchtung, als bereite das Kennenlernen ihrer Struktur erhebliche Schwierigkeiten. Es ist dies jedoch nicht der Fall. Wir können einen großen Teil der Eiweißbausteine in Beziehung zu Glied 2 bis 6 der normalen Fettsäurenreihe bringen. Es handelt sich in allen diesen Fällen um Ersatz des einen am  $\alpha$ -C-Atom gebundenen Wasserstoffs durch die basische  $\text{NH}_2$ -Gruppe. Die allgemeine Formel der wegen des Besitzes dieser Gruppe Aminosäuren genannten Verbindungen ist die folgende:



Wir wollen die wesentlichsten Eigenschaften dieser zur Gruppe der Monamino-monokarbonsäuren<sup>3a</sup> gehörenden Aminosäuren kurz be-

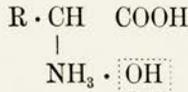
<sup>2</sup> Es seien einige Molekulargewichte von Proteinen angeführt: Milchalbumin 17 500, Myoglobin 17 500, Milchglobulin 38 000, Eieralbumin 40 500, Serumalbumin 68 000, Serumglobulin 176 000, Myogen A 136 000, Thyreoglobulin 650 000, Gliadin 27 000, Hordein 27 500, Zein 40 000, Edestin 310 000. Anschließend seien entsprechende Werte für solche Fermente angeführt, die in Eiweißkristallen isoliert werden konnten: Pepsin 39 000, gelbes Oxydationsferment 78 000, Urease 480 000. Ferner ist das Molekulargewicht der Katalase (250 000), des Zytochroms c (15 600) und dasjenige des Hormons Insulin (35 000) bestimmt worden. Das Proteid Hämoglobin besitzt ein Molekulargewicht von 68 000.

<sup>3</sup> Es sind auch Toxine und Virusarten in der gleichen Weise mittels der Ultrazentrifuge untersucht worden. Es seien einige Beispiele von Molekulargewichten angeführt: Diphtherietoxin 72 000, Crotoxin (Klapperschlangengift) 30 000, „Bushy-Stunt“-Virus 7 600 000, Tabakmosaikvirus (ein Nukleoproteid) 23 000 000.

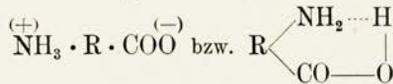
<sup>3a</sup> Die wäßrigen Lösungen dieser Aminosäuren reagieren annähernd neutral und zwar deshalb, weil sie innere Salze bilden. Amino- und Karboxylgruppe sättigen sich intramolekular ab:  $\text{R} \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$ .



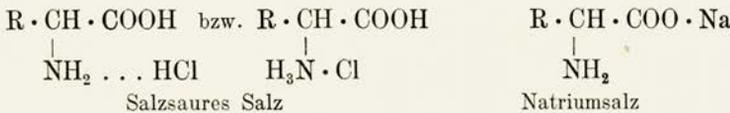
sprechen. Sie besitzen das Charakteristikum einer organischen Säure, nämlich eine Karboxylgruppe, die H-Ion abgeben kann. Gleichzeitig können sie in wässriger Lösung auch als OH-Ion-Spender auftreten:



Wir erkennen ohne weiteres die große Bedeutung, die Aminosäuren der genannten Art für die Aufrechterhaltung einer bestimmten H-Ionenkonzentration besitzen. Droht die Reaktion in Körperflüssigkeiten oder Zellen sich nach der sauren Seite zu verschieben, dann geben Aminosäuren OH-Ionen ab, im umgekehrten Falle H-Ionen. Man nennt Verbindungen, die teils als Säure, teils als Base wirksam werden können, *amphotere*. Die hier in Frage stehenden Aminosäuren besitzen *Zwitterform*. Sie läßt sich durch die folgende *Dipolformel* zum Ausdruck bringen:

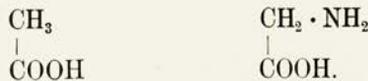


Entsprechend der amphoteren Natur können Aminosäuren mit Mineralsäuren und auch mit Basen — z. B. Alkalien — Salze bilden:



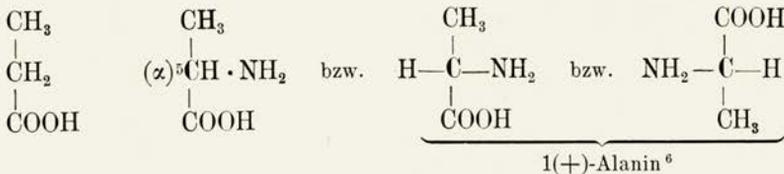
Es sei angefügt, daß die Eiweißkörper selbst auch *Ampholyte* sind und sich ebenso verhalten wie Aminosäuren, nur ist zu berücksichtigen, daß sie im Molekül nur über wenige  $\text{NH}_2$ - und  $\text{COOH}$ -Gruppen verfügen.

Beginnen wir nunmehr mit der Wiedergabe der Struktur jener Aminosäuren, die in  $\alpha$ -Stellung substituierte Fettsäuren der Glieder  $\text{C}_2$  bis  $\text{C}_6$  der Fettsäurereihe  $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_2$  sind. Von der *Essigsäure* leitet sich die *Aminoessigsäure* ab:



Sie führt den Namen *Glykokoll* bzw. *Glyzin*<sup>4</sup>.

Das nächste Glied der Fettsäurereihe steht in Beziehung zur *Propionsäure*:



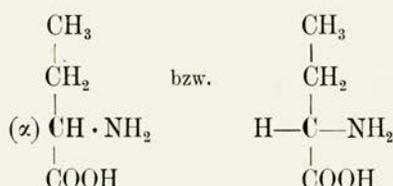
<sup>4</sup> Der Name *Glyko-koll* umfaßt einerseits den süßen Geschmack dieser Aminosäure und andererseits ihre Auffindung in kollagener Substanz (z. B. Leim).

<sup>5</sup> Das asymmetrische C-Atom ist fett gedruckt.

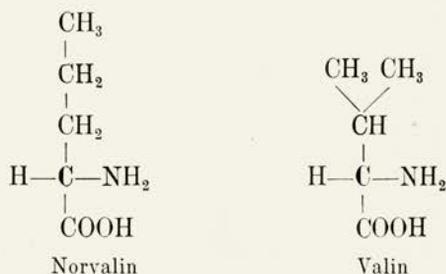
<sup>6</sup> In verschiedener Schreibweise dargestellte Projektion der räumlichen Anordnung der am asymmetrischen C-Atom sitzenden Massen auf die Ebene des Papiers.

Es handelt sich um  $\alpha$ -Aminopropionsäure, auch Alanin genannt. Während, wie die obige Formel zeigt, Glyzin kein asymmetrisches C-Atom aufweist, enthält die letztere Aminosäure ein solches. Es existieren infolgedessen zwei optisch-aktive Formen, nämlich eine + und eine - Form. Die in der Natur vorkommende dreht in wäßriger Lösung nach rechts. Ihrer Konfiguration nach gehört sie, wie alle übrigen Eiweißbausteine<sup>7</sup>, zur l-Reihe (vgl. hierzu S. 73). Wir kennen außerdem eine dl-Form. Interessanterweise enthalten manche Eiweißstoffe (z. B. das Seidenfibroin) erhebliche Mengen des razemischen Alanins. Wir kommen auf die  $\alpha$ -Aminopropionsäure noch zurück. Es lassen sich von ihr nämlich mehrere Eiweißbausteine durch Substitution eines H-Atoms am  $\beta$ -C-Atom ableiten.

Nun folgt die  $\alpha$ -Aminobuttersäure. Wir kennen bekanntlich eine Buttersäure mit gerader und eine solche mit verzweigter Kette (Isobuttersäure). Der im Eiweiß vorkommende Baustein ist n- $\alpha$ -Aminobuttersäure:



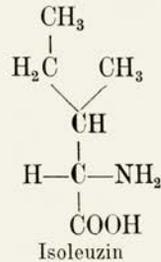
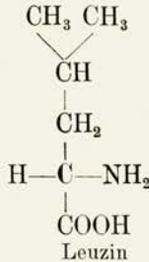
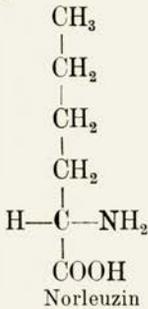
Von dem C<sub>5</sub>-Glied der normalen Fettsäurenreihe leiten sich zwei Aminosäuren ab. Die eine, erst vor wenigen Jahren aufgefundene, steht in Beziehung zur normalen (n) Valeriansäure. Sie hat deshalb den Namen n- $\alpha$ -Aminovaleriansäure bzw. Norvalin erhalten. Die andere ist eine am  $\alpha$ -C-Atom substituierte Isovaleriansäure. Sie führt die Bezeichnung  $\alpha$ -Aminoisovaleriansäure = Valin:



Wir kommen nun zur letzten Gruppe von Fettsäuren der Reihe C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>O<sub>2</sub>, von der wir Eiweißbausteine ableiten können. Es ist dies die Kapronsäurereihe. Wir kennen zunächst eine dem Norvalin homologe Aminosäure = n- $\alpha$ -Aminokapronsäure = Norleuzin. Ein weiterer isomerer Eiweißbaustein steht in Beziehung zur Isokapronsäure. Es ist dies das schon seit langer Zeit bekannte Leuzin =  $\alpha$ -Aminoisokapronsäure (auch als  $\alpha$ -Aminoisobutyllessigsäure geführt). Es ist dem Valin homolog (eine CH<sub>2</sub>-Gruppe mehr!). Endlich ist noch eine weitere Aminosäure mit 6 C-Atomen aufgefunden worden, nämlich das Isoleuzin =  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -methyl- $\beta$ -äthyl-

<sup>7</sup> Es gibt Ausnahmen, indem Aminosäuren in der dl-Form im Eiweiß vorkommen können.

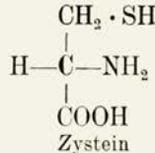
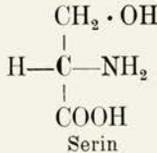
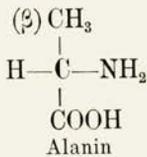
propionsäure, auch  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -methylvaleriansäure genannt:



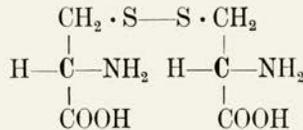
Die letztere Aminosäure zeigt eine Besonderheit. Sie enthält nämlich zwei asymmetrische C-Atome, infolgedessen sind  $2^2 = 4$  verschiedene optische Isomere möglich<sup>8</sup>. Dem im Eiweiß vorkommenden l-(+)-Isoleuzin kommt die angeführte Konfiguration zu.

Wir begeben uns nun zu jenen Eiweißbausteinen, die als  $\beta$ -substituiertes Alanin aufgefaßt werden können. Ihre Zusammenfassung hat nicht nur die Bedeutung der Erleichterung der Übersicht über die zahlreichen Bausteine der Eiweißstoffe, vielmehr werden wir bei der Besprechung ihrer Abbaustufen erfahren, daß die Kenntnis derjenigen der  $\alpha$ -Aminopropionsäure uns zugleich verständlich macht, welche Verbindungen bei jenen Eiweißbausteinen auftreten, bei denen Alanin als Seitenkette eingefügt ist.

Wir beginnen mit dem Serin. Es hat die Struktur einer  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -oxypropionsäure. Eine weitere Aminosäure weist in  $\beta$ -Stellung eine Thiogruppe auf. Es ist dies das Zystein =  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -thiopropionsäure. Sie geht unter Oxydation (stark beschleunigt bei Anwesenheit von Schwermetallen, z. B. Eisen — Spuren genügen!) in Zystin über.



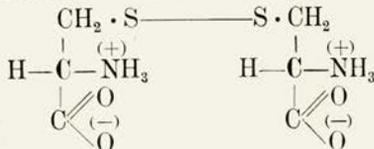
2 Moleküle Zystein



2 Moleküle Zystein

Zystin

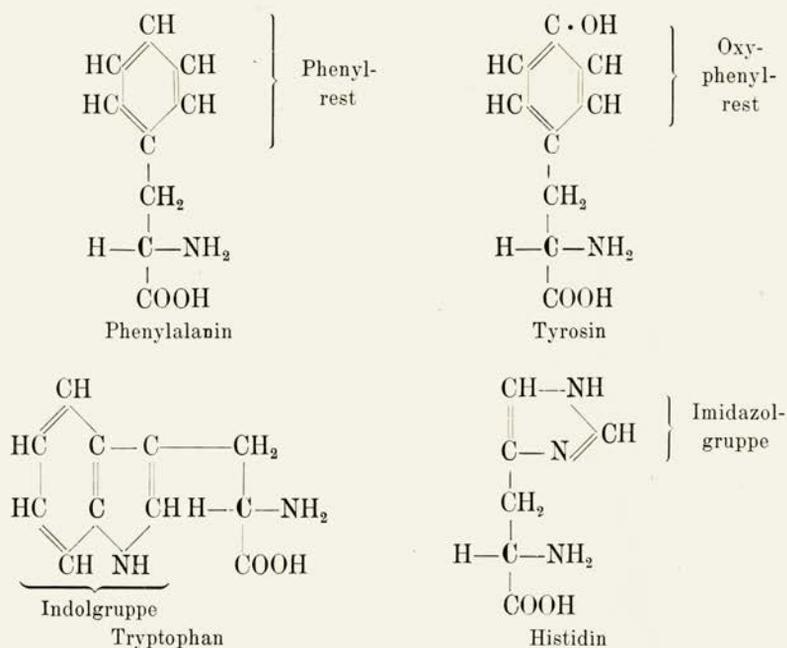
Zystin ist, wie die folgende Formel ausweist, ein Tetrapol:



<sup>8</sup> Neben l-(+)- und d(-)-Isoleuzin sind noch zwei Isomere, genannt l(-)- und d(+)-Alloisoleuzin, bekannt. Nur Isoleuzin ist Eiweißbaustein.

Bei der Betrachtung der umkehrbaren Überführung von Zystein in Zystin erkennen wir einen uns bereits geläufigen Vorgang. Dehydrierung von 2 Mol. Zystein führt zu einem Mol. Zystin. Aus diesem gehen unter Hydrierung 2 Moleküle der reduzierten Verbindung Zystein hervor. Mit dieser Feststellung haben wir eine wichtige Funktion des Systems (Zystein)<sub>2</sub>  $\rightleftharpoons$  Zystin berührt. Wir kommen auf diese noch zurück.

Weiterhin stoßen wir auf Aminosäuren, bei denen ein Wasserstoff am  $\beta$ -C-Atom des Alanins durch eine homo- oder heterozyklische Gruppe ersetzt ist. Es sind dies das Phenylalanin =  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -phenyl-propionsäure, und das Oxyphenylalanin =  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -para-oxyphenyl-propionsäure = Tyrosin. Die letztere Verbindung ist das einzige Phenol, das im Eiweiß vorkommt. Heterozyklische Gruppen weisen auf: Tryptophan<sup>9</sup> =  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -indol-propionsäure und Histidin =  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -imidazolyl-propionsäure:

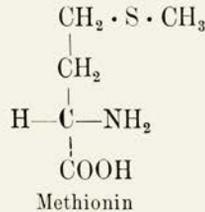
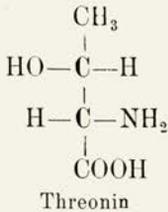


Während die drei zuerst genannten Aminosäuren Monoamino-monokarbonsäuren sind, haben wir beim Histidin einen basischen Eiweißbaustein vor uns. Der einen Karboxylgruppe stehen zwei basische Gruppen — eine  $\text{NH}_2$ - und die Imidazolgruppe gegenüber.

Auch von den übrigen Monoaminomonokarbonsäuren der Fettsäurereihe  $\text{C}_n \text{H}_{2n} \text{O}_2$  können wir durch Einfügung von je einer weiteren Gruppe an Stelle eines H-Atoms weitere Eiweißbausteine ableiten. Beginnen wir mit der  $\alpha$ -Aminobuttersäure. Es existiert eine Aminosäure, die in  $\beta$ -Stellung eine OH-Gruppe aufweist. Eine weitere besitzt in  $\gamma$ -Stellung eine methylierte Thiogruppe. Die

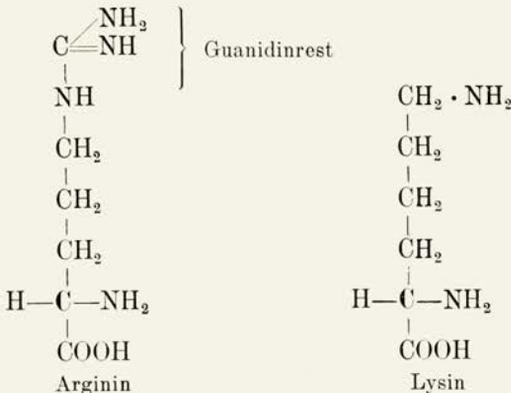
<sup>9</sup> Dieser Name erinnert an die Auffindung dieser Aminosäure unter den Spaltprodukten tryptischer Verdauung.

erstere führt die Bezeichnung Threonin<sup>10</sup> =  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -oxy-n-buttersäure. Die letztere =  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -methyl-thio-buttersäure heißt Methionin.



Threonin besitzt wie Isoleucin zwei asymmetrische C-Atome. Es sei in Hinsicht auf die möglichen Isomeren auf das bei dieser Aminosäure Gesagte verwiesen (vgl. S. 113).

Mit Norvalin und Norleucin steht auch je eine Aminosäure in Beziehung, nämlich mit dem ersteren Arginin =  $\alpha$ -Amino- $\delta$ -guanidino-n-valeriansäure und mit dem letzteren Lysin =  $\alpha, \epsilon$ -Diaminokapronsäure. Diese beiden Aminosäuren gehören mit Histidin zusammen zu den basischen Eiweißbausteinen. Man hat alle drei als Hexonbasen bzw. Diaminosäuren = Diamino-monokarbonsäuren bezeichnet. Ihre Struktur ist die folgende:

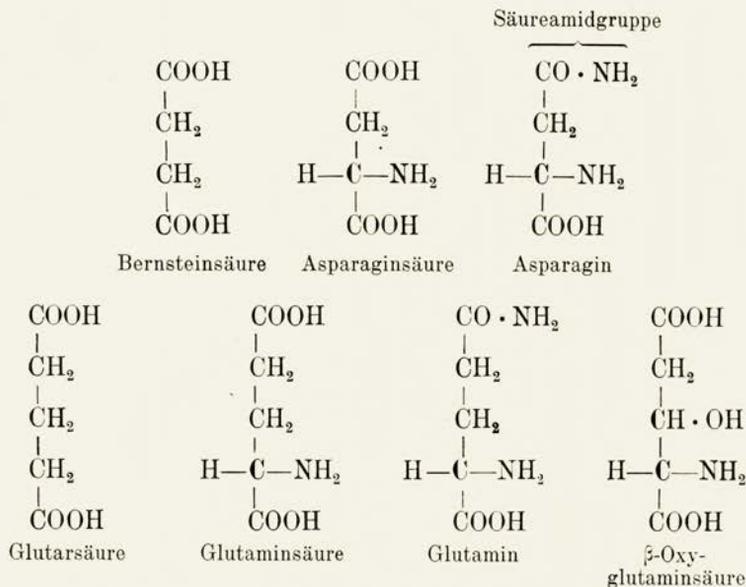


Wir haben bislang 19 verschiedene Aminosäuren kennengelernt, die wir alle in Beziehung zu den angeführten Fettsäuren  $\text{C}_2$  bis  $\text{C}_6$  bringen können. Nun treffen wir noch auf Eiweißbausteine, die Monoaminodikarbonsäuren sind. Die eine leitet sich von der Bernsteinsäure und die andere von der zu dieser homologen Glutarsäure ab. Die erstere führt die Bezeichnung Asparaginsäure =  $\alpha$ -Aminobernsteinsäure. Die letztere heißt Glutaminsäure =  $\alpha$ -Aminoglutarsäure. Von den beiden Monoaminodikarbonsäuren sind auch die entsprechenden Halbamide Glutamin und

<sup>10</sup> Dieser Name ist gewählt worden, weil diese Aminosäure die Konfiguration der Tetrose d(-)-Threose hat. Sie gehört dennoch zur l-Reihe der Aminosäuren, weil die Konfiguration  $\text{H}-\text{C}-\text{NH}_2$  für die Zuordnung maßgebend ist.

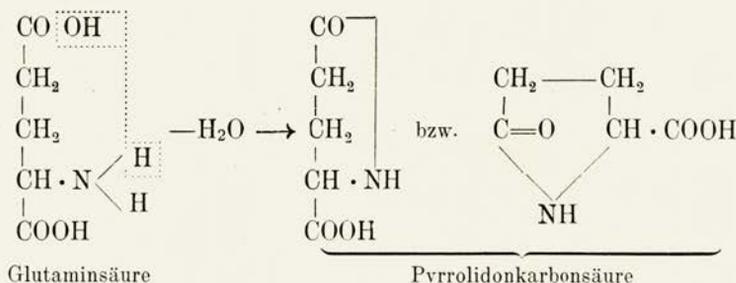


Asparagin in Proteinen aufgefunden worden. Ferner ist eine  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -oxy-glutarsäure =  $\beta$ -Oxy-glutaminsäure als Eiweißbaustein festgestellt.



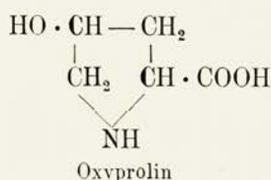
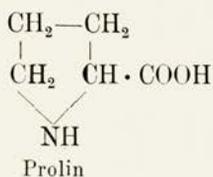
Glutamin ist neben Asparagin im Pflanzenreich als Reservestoff und wichtiges Ausgangsmaterial für Synthesen aller Art weit verbreitet. Vielleicht erfüllen beide Amide auch die Funktion der Festlegung von Ammoniak. Die  $\beta$ -Oxy-glutaminsäure weist zwei asymmetrische C-Atome auf<sup>11</sup>. Wir haben nunmehr drei derartige Eiweißbausteine kennengelernt, nämlich Isoleuzin, Threonin und den eben genannten.

Nun verbleiben noch zwei Eiweißbausteine heterozyklischer Art. Sie stehen in enger Beziehung zueinander, ist doch der eine die Oxyverbindung des anderen. Sie führen die Namen Pyrrolidin- $\alpha$ -karbonsäure = Prolin und  $\gamma$ -Oxy-pyrrolidin- $\alpha$ -karbonsäure = Oxyprolin. Ihre Struktur scheint auf den ersten Blick in keiner Beziehung zu den im Vorstehenden geschilderten Aminosäuren zu stehen, und doch ist es möglich, eine Ableitung zu geben. Wir gehen von der Glutaminsäure aus. Sie geht sehr leicht beim Erhitzen unter Wasseraustritt in Pyrrolidonkarbonsäure über:

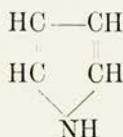


<sup>11</sup> Die Konfiguration des  $\beta$ -C-Atoms steht zurzeit noch nicht fest.

Reduziert man in der Pyrrolidonkarbonsäure die CO-Gruppe zur CH<sub>2</sub>-Gruppe, dann gelangt man zum Prolin:



Wir haben diese Beziehung erwähnt, obwohl die Überführung von Glutaminsäure in Pyrrolidonkarbonsäure und von dieser in Pyrrolidinkarbonsäure in unserem Organismus noch nicht nachgewiesen werden konnte. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß wir noch Verbindungen kennenlernen werden, die den Pyrrolring:



enthalten. Ein Blick auf die Strukturformel für Prolin und Oxyprolin eröffnet Möglichkeiten für die Entstehung des angeführten heterozyklischen Ringes aus Glutaminsäure. Solange jedoch derartige Beziehungen nicht durch unmittelbare Beobachtung am lebenden Organismus erwiesen sind, hat ein Hinweis auf solche nur den Wert einer Arbeitshypothese bzw. einer Anregung, in bestimmter Richtung zu forschen. Im Oxyprolin haben wir übrigens einen vierten Eiweißbaustein kennengelernt, der zwei asymmetrische C-Atome aufweist.

Die beiden zuletzt angeführten Eiweißbausteine, nämlich das Prolin und das Oxyprolin, sind keine Aminosäuren, sie sind vielmehr als Iminosäuren zu bezeichnen, weisen sie doch an Stelle einer Amino- eine Iminogruppe auf.

Bei der Hydrolyse der Proteine sind mehr oder weniger große Mengen von Ammoniak aufgefunden worden. Man hat, da Beziehungen zwischen der festgestellten Menge an Glutaminsäure und der auftretenden Ammoniakmenge vorhanden sind, immer vermutet, daß im Eiweiß Glutamin enthalten sein könnte. Säureamidgruppen zerfallen leicht unter Bildung von Ammoniak unter Rückbildung der Karboxylgruppe. Erst die unmittelbare Isolierung von Glutamin aus dem fermentativen Hydrolysat von Eiweiß ergab jedoch die Berechtigung, dieses Amid als Eiweißbaustein anzusprechen.

Außer den genannten Eiweißbausteinen sind noch zahlreiche andere Verbindungen als solche angesprochen worden<sup>12, 13</sup>. Es rührt dies daher, daß die Trennung eines so großen Gemisches von Spaltprodukten mit Anteilen, die sich in ihren Eigenschaften (Löslichkeit usw.) sehr nahe stehen, sehr schwierig ist und viel Erfahrung erfordert. Dazu kommt noch, daß sie sich gegenseitig in ihrer Löslichkeit stark beeinflussen. Kurz gestreift sei, daß man zur Trennung der Monoaminomonokarbonsäuren die Fähigkeit ihrer Ester, unter vermindertem Druck unzersetzt zu destillieren, benutzt hat. Man erhält dabei Fraktionen von je einigen wenigen Aminosäureestern. Diese lassen sich leicht verseifen, d. h. in die freien Aminosäuren überführen. Fraktionierte Kristallisation führt dann zu den

<sup>12</sup> Auf dem Gebiete der Eiweißforschung tummeln sich besonders viele „Sonntagsreiter“!

<sup>13</sup> Manche Befunde lassen die Frage offen, ob nicht noch schwefelhaltige Aminosäuren besonderer Art in einzelnen Proteinen vorhanden sind.

einzelnen Eiweißbausteinen der angeführten Art. Erst diese Methode lehrte, daß die verschiedensten Eiweißarten dieselben Aminosäuren aufweisen, nur wechselt die Menge an den einzelnen mehr oder weniger stark. Der eine oder andere Eiweißbaustein kann auch fehlen. Dieser Umstand hat die Erklärung dafür abgegeben, weshalb nicht alle Eiweißarten den gleichen Nährwert aufweisen. Man hat von einer biologischen Wertigkeit des Eiweißes gesprochen. Wir kommen hierauf noch zurück.

## Vorlesung 12.

### Struktur der Proteine. Polypeptide. Vorstellungen über den Gesamtbauplan der Eiweißstoffe. Art-, zell-, funktions- und rasseneigene Proteine.

Nachdem wir die Bausteine der Eiweißstoffe kennengelernt haben, interessiert uns in erster Linie die Frage der Art ihrer Verknüpfung untereinander in diesen. Während in der Regel auf dem Gebiete physiologisch-chemischer Forschung die Analyse voranging und dann die Synthese der gewonnenen, in ihrer Struktur soweit als nur möglich aufgeklärten Verbindungen folgte, und zwar zur Überprüfung des angenommenen Aufbaus, war auf dem Gebiete der Strukturchemie der Proteine der umgekehrte Weg führend. Trotz heißer Bemühungen war es nämlich nicht gelungen, beim stufenweisen Abbau von solchen zu einheitlichen Verbindungen zu gelangen, in denen mehr als eine Aminosäure enthalten war. Betrachten wir die Struktur der Eiweißbausteine, dann ergeben sich nur wenige Möglichkeiten von Verknüpfungen. Wir haben bereits eine Verbindung kennengelernt, die als Modell dienen kann, nämlich die Hippursäure = Benzoylglyzin:  $C_6H_5 \cdot CO - NH \cdot CH_2 \cdot COOH$ . Es liegt eine säureamidartige Verkuppelung der beiden Bausteine Benzoesäure und Glyzin vor. Sie ist unter Austritt von 1 Molekül Wasser erfolgt. Durch Hydrolyse erhalten wir jene aus Hippursäure wieder.

Verschiedene Methoden ermöglichen es, Aminosäure an Aminosäure zu reihen, und zwar ebenfalls unter säureamidartiger Verkettung. Es sei als ein einfaches Beispiel die aus 2 Molekülen Glykokoll bestehende Verbindung angeführt:  $CH_2 \cdot C - N \cdot CH_2 \cdot COOH$ . Sie führt den Namen Glyzyl-glyzin. Es können



nun drei und mehr Eiweißbausteine in gleicher Bindungsart unter jeweiligem Austritt von 1 Molekül  $H_2O$  zusammengefügt sein. Man hat die einzelne Aminosäure in Analogie mit der Bezeichnung Saccharid für das einfache Kohlenhydrat Peptid genannt (Monopeptid). Eine Verbindung mit 2, 3, 4, 5, 6 usw. Bausteinen wird Di-, Tri-, Tetra-, Penta-, Hexa- usw. -peptid genannt. Die ganze Klasse dieser Verbindungen nennt man Polypeptide. Der Synthese von Polypeptiden sind infolge der Weiterentwicklung der Methoden der Einführung der einzelnen Aminosäuren an sich keine Schranken gesetzt. Es ergeben sich jedoch dadurch Schwierigkeiten, als allein schon durch die verschiedene Reihenfolge der einzelnen verschiedenen Aminosäuren eine ganz gewaltige Zahl von isomeren Polypeptiden möglich ist. Aus 2 Bausteinen — nennen wir sie A und B — können wir zwei isomere Dipeptide aufbauen, nämlich A—B und B—A. Die drei Bausteine A, B und C liefern 6 Isomere: A—B—C; A—C—B; B—A—C; B—C—A; C—A—B; C—B—A. Aus 4 verschiedenen Aminosäuren können wir 24 verschiedene Tetrapeptide und aus 5 Bausteinen 120 Pentapeptide bilden!

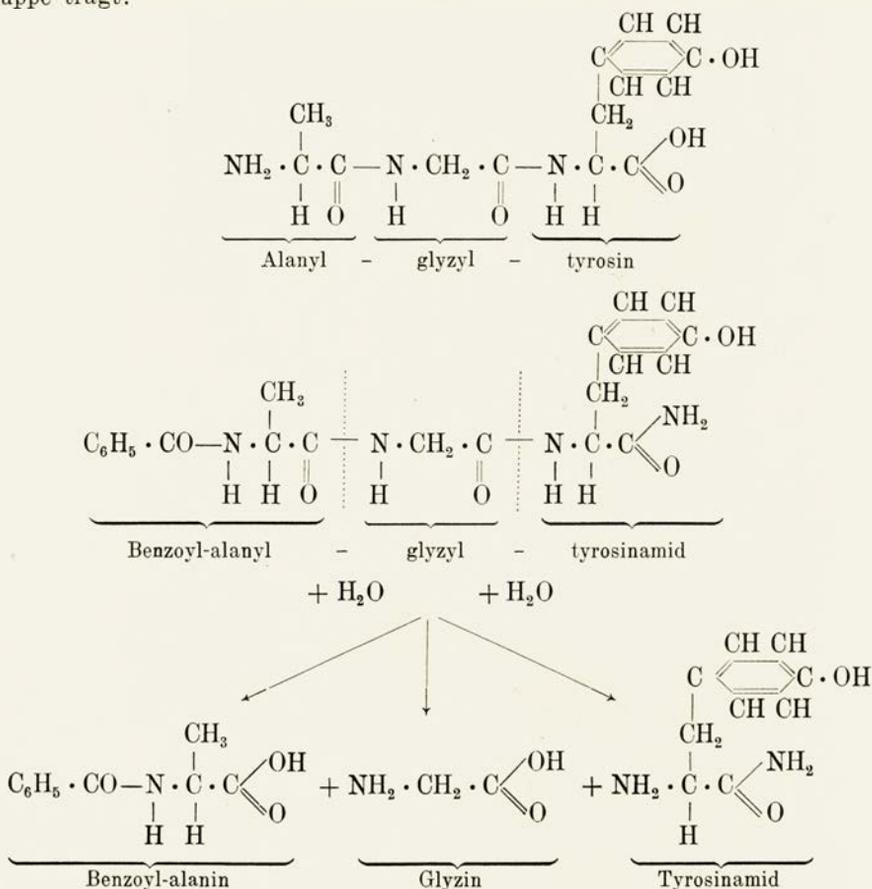
Reihen wir 26 verschiedene Aminosäuren in verschiedener Reihenfolge aneinander, dann gelangen wir zu 403 291 461 126 613 529 184 000 000 isomeren Verbindungen! Angesichts dieser Fülle von Möglichkeiten im Bereiche der Polypeptide, verursacht durch die große Zahl verschiedener Eiweißbausteine, wird verständlich, weshalb die einst geweckte Hoffnung, Eiweiß synthetisch zu bereiten, noch nicht in Erfüllung gegangen ist. Das bislang die größte Anzahl von Aminosäuren aufweisende, synthetisch bereitete Polypeptid umfaßt 19 Bausteine. Es enthält jedoch nur drei verschiedene, nämlich Glyzin, l-(+)-Alanin und l(-)-Leuzin. Im Laufe der Zeit sind in sehr großer Zahl Di-, Tri-, Tetra- usw. -peptide aufgebaut worden, und zwar entweder, um durch stufenweisen Abbau aus Proteinen gewonnene Polypeptide in ihrer Struktur sicherzustellen oder aber, um Modelle für Fermentversuche zu gewinnen. Es gelang, mit Hilfe von Verbindungen dieser Art Einblick in jene Fermentsysteme zu erhalten, die am Abbau von Eiweißstoffen bis zu ihren Bausteinen beteiligt sind. Wir kommen auf dieses Forschungsgebiet noch zurück. Auch auf dem Gebiete der Erforschung von Zustandsformen ergeben Studien an Polypeptiden verschiedener Zusammensetzung aufschlußreiche Hinweise. So gelangt man, wenn man die gleiche Aminosäure säureamidartig verknüpft, schon bei niederen Molekulargewichten zu Polypeptiden, die in Wasser schwer löslich sind und sich dem kolloiden Zustand nähern, während bei abwechselnder Reihenfolge von verschiedenen Eiweißbausteinen bei viel größerem Molekül noch in Wasser leicht lösliche Verbindungen der genannten Art möglich sind. So sind z. B. ein Oktapeptid des Glyzins und ein Pentapeptid des Alanins an der Grenze des kolloiden Zustandes. Es ist von diesen Erfahrungen aus besonders interessant, daß beim stufenweisen Abbau von Proteinen und Proteinoiden in der Regel Polypeptide gewonnen worden sind, in denen sich die einzelnen Bausteine in Abwechslung befinden. Am besten untersucht ist in dieser Richtung das Seidenfibroin. An seinem Aufbau nehmen Glyzin, l-Alanin und l-Tyrosin hervorragenden Anteil. Wie wir gleich erfahren werden, sind Glyzyl-alanyl-glyzyl-tyrosyl-gruppen vorhanden, die in Abständen durch Einbau von anderen Aminosäuren, wie Prolin, Phenylalanin usw. unterbrochen sind<sup>1</sup>. Wir haben mit der Mitteilung, daß Polypeptide fermentativ abgebaut werden, eines Befundes von großer Tragweite gedacht. Als seinerzeit die Synthese der Polypeptide einsetzte, stand noch nicht fest, ob ihre Struktur im Eiweiß enthalten ist. Es wollte zunächst nicht gelingen, Verbindungen dieser Art aus den Produkten einer teilweisen Hydrolyse von Proteinen zu isolieren. Nun wußte man schon, daß Fermentsysteme außerordentlich feine Reagenzien auf bestimmte Strukturen, ja Konfigurationen sind. So prüfte man zunächst Dipeptide auf ihr Verhalten gegenüber von im Pankreassaft enthaltenen Fermenten. Es kam zu deren Hydrolyse. Anschließend wurden mit gleichem Erfolg Tri-, Tetra- usw. -peptide der Fermentwirkung unterworfen. Damit war bewiesen, daß im Eiweiß säureamidartig verknüpfte Aminosäuren enthalten sind.

In der Folge glückte es, in größerer Anzahl Polypeptide beim Abbau von Proteinen zu gewinnen. So wurden z. B. aus dem Seidenfibroin isoliert: l-Alanyl-glyzin, Glyzyl-l-alanin, Glyzyl-l-tyro-

<sup>1</sup> Es ist die an sich nicht unwahrscheinliche Annahme gemacht worden, daß sich im Eiweiß die einzelnen Aminosäuren in bestimmten Perioden wiederholen. Die aufgestellten Formeln entbehren jedoch zur Zeit noch der eindeutigen Grundlage. So sind z. B. beim Seidenfibroin der Berechnung unzutreffende Mengen an einzelnen Aminosäuren zugrunde gelegt. Bei anderen Proteinen (z. B. dem Globin) fehlt bei manchen Bausteinen die Kenntnis der mengenmäßigen Anteilnahme am Aufbau des Moleküls, weil es immer noch an Methoden gebricht, sämtliche Aminosäuren quantitativ zu bestimmen.

sin, l-Alanyl-glyzyl-l-tyrosin, Glyzyl-l-alanyl-glyzyl-l-tyrosin, l-Seryl-l-prelyl-l-tyrosyl-l-prolin, Glyzyl-l-seryl-l-prolyl-l-tyrosyl-l-prolin, l-Tyrosyl-l-seryl-l-prolyl-l-tyrosin, l-Leuzyl-l-tryptophan und Glyzyl-l-phenylalanin sind nach Eiweißverarbeitung aus dem Dünndarminhalt isoliert worden. l-Leuzyl-l-glutaminsäure konnte unter den Produkten des fermentativen Abbaus von Gliadin (einem Pflanzeiweißkörper) festgestellt werden. Auch aus Kasein wurde dieses Dipeptid erhalten.

Greifen wir das Tripeptid l-Alanyl-glyzyl-l-tyrosin heraus. Nach seiner Gewinnung und Reindarstellung wiesen die elementare Zusammensetzung, das Ergebnis der qualitativen und quantitativen Bausteinanalyse und endlich das Molekulargewicht auf ein aus den Aminosäuren Glyzin, l-Alanin und l-Tyrosin aufgebautes Tripeptid hin. Es galt nunmehr, zu entscheiden, welche von den drei genannten Aminosäuren die  $\text{NH}_2$ - und welche die  $\text{COOH}$ -Gruppe aufwies. Mit deren Feststellung war die Reihenfolge der drei Bausteine gegeben. Nun kann man die  $\text{NH}_2$ -Gruppe mit einer bestimmten Gruppe, z. B. mit dem Benzoylrest, besetzen und damit jene Aminosäure, der sie angehört, „markieren“. Man kann ferner die Karboxylgruppe durch Bildung von Säureamid abdecken. Hydrolysiert man eine so mit „Marken“ versehene Verbindung vollständig, dann kommt eindeutig zum Vorschein, welche Aminosäure die  $\text{NH}_2$ - und welche die Karboxylgruppe trägt:

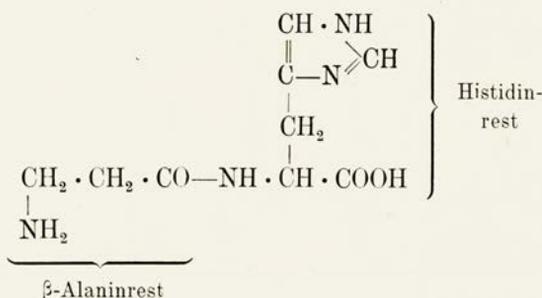




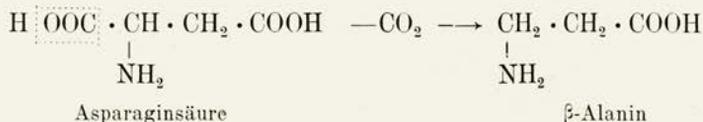
Namen **Glutathion**. Die Zystein Komponente wird wie die freie Aminosäure leicht oxydiert. Es entsteht dann aus dem Tripeptid ein Pentapeptid. Dieses kann unter Hydrierung wieder in das erwähnte Tripeptid übergehen. Leider ist bei der Namengebung versäumt worden, diesen beiden Formen des Glutathions Rechnung zu tragen. Wir wollen die reduzierte Form (Tripeptid) (SH)-Glutathion nennen und die oxydierte (Pentapeptid) (S-S)-Glutathion. Im folgenden ist die Struktur dieser beiden Glutathione wiedergegeben (s. S. 121).

Ohne Zweifel spielt das Glutathion in seinen beiden, je nach den vorhandenen Bedingungen wechselseitig ineinander übergehenden Formen die gleiche Rolle wie das System Zystein  $\rightleftharpoons$  Zystin, d. h., es tritt bei Oxydoreduktionsvorgängen in Funktion.

Man hat ferner im Muskelgewebe von Säugetieren eine Verbindung aufgefunden, die mit einem Dipeptid in Beziehung gebracht worden ist<sup>4</sup>. Die **Karnosin** genannte Verbindung hat die folgende Struktur:



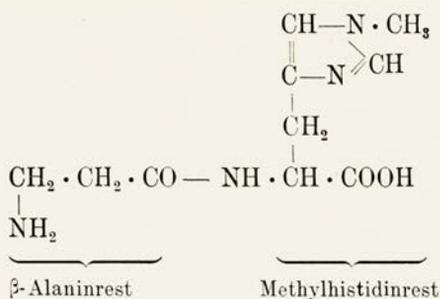
Bei der Hydrolyse dieser Verbindung wurden Histidin und Aminopropionsäure erhalten, jedoch nicht die dem Eiweißbaustein Alanin entsprechende, vielmehr eine am β-C-Atom substituierte Propionsäure. Dieser Befund war zunächst überraschend, sind wir doch bis jetzt keiner Aminosäure begegnet, die die NH<sub>2</sub>-Gruppe in β-Stellung aufweist. Nun werden wir in Bälde erfahren, daß ein Weg des Abbaus von Eiweißbausteinen in der Abspaltung von Kohlensäure besteht. Diese Feststellung hat einen Hinweis gegeben, wie der Baustein β-Alanin des Karnosins entstanden sein könnte. Ersetzen wir nämlich in der β-Aminopropionsäure ein H-Atom des β-C-Atoms durch die Karboxylgruppe, dann gelangen wir zur Asparaginsäure:



Es ist denkbar, jedoch unbewiesen, daß **Asparaginyll-histidin** die Vorstufe von β-Alanyl-histidin = **Karnosin** ist. Durch nachträgliche Dekarboxylierung würde dieses dann aus jenem entstehen.

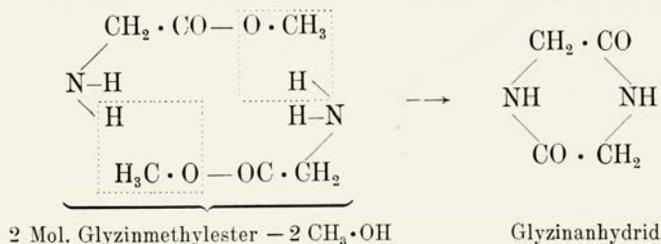
Interessanterweise findet sich neben Karnosin eine weitere Verbindung, die bei der Hydrolyse β-Alanin und Methylhistidin liefert. Es kommt ihr die folgende Struktur zu:

<sup>4</sup> Karnosin als solches, wie es geschehen ist, als Dipeptid zu bezeichnen, ist unzweckmäßig. Der Begriff „Peptid“ ist für α-Aminosäuren geprägt.

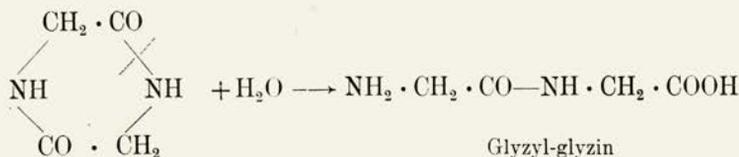


$\beta$ -Alanyl-methylhistidin ist in Anlehnung an den Ort seiner Entdeckung (Muskulatur der Gans) *Anserin* genannt worden. Wir haben die beiden Verbindungen an dieser Stelle kurz erwähnt, weil höchstwahrscheinlich ein Hinweis auf die Bildung von Dipeptiden in Geweben vorliegt (mit sekundärer  $\text{CO}_2$ -Abspaltung). Leider können wir über ihre Bedeutung zurzeit nichts aussagen. Es beschränkt sich aus diesem Grunde unser Interesse an ihnen auf ihren Aufbau.

Es besteht kein Zweifel mehr darüber, daß in den Eiweißstoffen Polypeptidstruktur vorhanden ist. Sie beherrscht ihren Aufbau. Offen ist, ob sich daneben noch andere Strukturen finden. Das ist in der Tat der Fall, wenigstens gilt dies für Proteinoiden, aber auch für manche Proteine. An Hand von Farbreaktionen<sup>5</sup> ließ sich wahrscheinlich machen, daß 2,5-Diketopiperazine = 2,5-Dioxopiperazine in Eiweiß eingebaut sind. In der Folge sind solche unter Ausschluß der Möglichkeit einer sekundären Bildung (etwa aus Dipeptiden) aus Produkten des stufenweisen Abbaus von Eiweißstoffen isoliert worden. Betrachten wir zunächst die Struktur von Diketopiperazinen. Man gewinnt sie am zweckmäßigsten entweder aus Aminosäure- oder Dipeptidestern. Als Beispiel sei die Gewinnung von Glyzinaanhydrid angeführt. Wir gehen vom Glykokollmethyl ester aus:

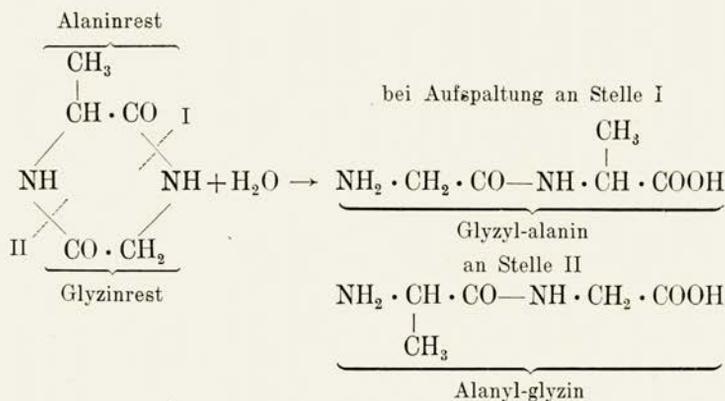


Unter Austritt von 2 Molekülen Methylalkohol erfolgt Ringschluß. Verbindungen dieser Art sind gegen Alkali empfindlich. Manche von ihnen werden schon bei Zimmertemperatur unter Einlagerung von 1 Molekül  $\text{H}_2\text{O}$  aufgespalten. Es kommt zur Bildung eines Dipeptids:

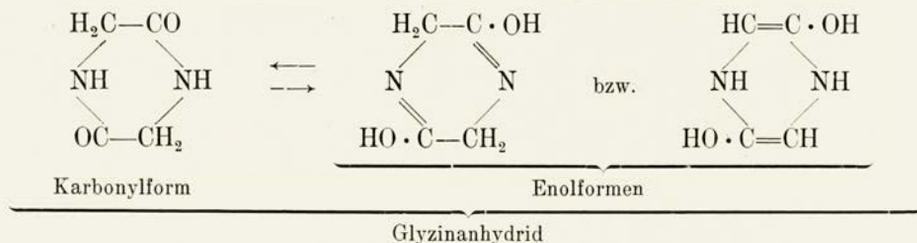


<sup>5</sup> Z. B. Erwärmen mit Soda- + Pikrinsäurelösung orangefarbene Färbung.

Nebenbei sei erwähnt, daß die ersten Dipeptide auf diesem Wege gewonnen worden sind. Diese Methode hat jedoch für die Gewinnung von solchen einen nur sehr beschränkten Wert, und zwar deshalb, weil man nur dann zu einheitlichen Dipeptiden gelangt, wenn am Aufbau des Diketopiperazins nur eine Aminosäureart beteiligt ist. Sobald zwei verschiedene Eiweißbausteine zugegen sind, liefert die Aufspaltung zum Dipeptid zwei isomere Verbindungen. So entstehen z. B. aus Glyzyl-alaninanhydrid die Dipeptide Glyzyl-alanin und Alanyl-glyzin:



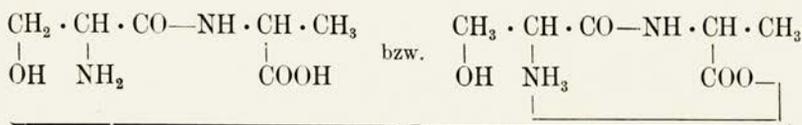
Die 2,5-Diketopiperazine sind in tautomeren Formen bekannt, und zwar kennen wir eine Karbonyl- und eine Enolform. Sie gehen ineinander über.



Die Frage bleibt offen, welche von diesen Formen im Eiweiß enthalten ist. Ferner ist noch unbekannt, in welcher Art sie mit den Polypeptidketten vereinigt sind. Man hat gegen das Vorkommen von Verbindungen der genannten Art im Eiweiß eingewandt, daß sie von jenen Fermenten, die Eiweiß bzw. Polypeptide zu spalten vermögen, nicht angegriffen werden. Verfüttert man sie, dann erscheint ein wesentlicher Anteil davon unverändert im Harn. Gegen diesen Einwand läßt sich sagen, daß in Eiweiß eingebaute Diketopiperazine sich bei ihrem Freiwerden gegenüber Fermenten anders verhalten können als die freien Verbindungen. So ist es z. B. denkbar, daß die Enolform leichter aufgespalten wird als die Karbonylform. Von größtem Interesse ist, daß durch Abbau von Seidenfibroin mittels Alkali gewonnene Diketopiperazine — insbesondere Glyzyl-alaninanhydrid und Glyzyl-tyrosinanhydrid — optisch inaktiv waren<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Hierzu sei bemerkt, daß Razemisierung von optisch-aktiven Diketopiperazinen unter dem Einfluß von Alkali beobachtet worden ist.

In diesem Zusammenhang sei hervorgehoben, daß auch bei den Polypeptiden entsprechende tautomere Verbindungen<sup>7</sup> denkbar sind:

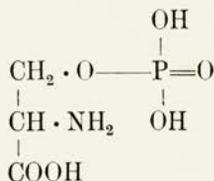


Karboxylform des Seryl-alanins



Enolform des Seryl-alanins

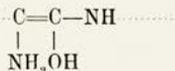
Die Betrachtung der angeführten Enolformen führt zu der Frage, ob nicht vielleicht OH-Gruppen als Bindungsstellen für Aminosäuren bzw. Polypeptidketten dienen können. Nun haben wir mehrere Oxyaminosäuren kennengelernt: Serin, Threonin,  $\beta$ -Oxyglutaminsäure, Tyrosin und Oxyprolin. Es ist naheliegend, an eine esterartige Verknüpfung zu denken. Es liegen jedoch bislang keine Anhaltspunkte für derartige Strukturen vor, im Gegenteil, es sprechen alle Erfahrungen dafür, daß die erwähnten OH-Gruppen im Eiweiß frei sind. Eine Ausnahme bildet das Serin, das im Kaseinogen und in dem aus ihm hervorgehenden Kasein mit Phosphorsäure verestert ist. Man hat die genannten Proteine wegen der Kombination mit Phosphorsäure zu den zusammengesetzten, d. h. zu den Proteiden gerechnet. Wir kommen auf die Gruppe der Phosphoproteide noch zurück. Der erwähnte Serinphosphorsäureester hat die folgende Struktur:



Er wurde mit Glutaminsäure säureamidartig verknüpft aufgefunden<sup>8</sup>.

Es sind noch andere Auffassungen über Strukturmöglichkeiten im Eiweißmolekül bekanntgegeben worden. So interessant sie auch zum Teil sind, so müssen wir sie zurzeit übergehen, weil sie einer ausreichenden experimentellen Begründung entbehren. Der Umstand, daß nach weiteren Bindungsformen im Eiweiß gefahndet wird, zeigt, daß mit der Annahme der Polypeptidstruktur nicht alle am Eiweiß festgestellten Befunde erklärt werden können. Viel Kopfzerbrechen hat der Umstand gemacht, daß die elementare Zusammensetzung der Proteine mehr Sauerstoff ergibt, als bei Annahme der säureamidartigen Verknüpfung der Bau-

<sup>7</sup> Es ist auch die folgende Enolform denkbar:



<sup>8</sup> Das phosphorylierte Dipeptid hat die Struktur einer Phospho-seryl-glutaminsäure.

steine (eine solche liegt auch bei den Diketopiperazinen vor) unter Berücksichtigung der bis jetzt bekanntgewordenen Träger von Oxy-Gruppen sich berechnen läßt<sup>9</sup>. Nun hat man in einer ganzen Reihe von Eiweißarten Kohlenhydrate festgestellt. Ihre Anwesenheit erhöht den Sauerstoffgehalt aus bekannten Gründen. Vielleicht spielt auch der folgende, oft gemachte Befund eine Rolle. Bei der Synthese von höher molekularen Polypeptiden ist wiederholt beobachtet worden, daß hartnäckig Wasser festgehalten wird. Beim Versuch, es völlig zu entfernen, treten Veränderungen im Molekül ein. Es ist durchaus möglich, daß auch im Eiweiß Wassermoleküle fest verankert sind.

Überblicken wir das, was wir an sicherem Wissen über den Aufbau der Proteine besitzen, und vergleichen wir damit ihre mannigfachen Funktionen im Organismus, dann erkennen wir ohne weiteres, daß noch weite Lücken klaffen. Die Schwierigkeiten beginnen auf dem Gebiete der eigentlichen Eiweißchemie in dem Augenblicke, in dem entschieden werden soll, ob ein sogenanntes Eiweiß-individuum, wie z. B. Milchalbumin, Plasmaglobulin usw., eine einheitliche chemische Verbindung darstellt. Einst glaubte man diese Frage ohne weiteres im positiven Sinne beantworten zu können, ist es doch geglückt, eine ganze Reihe von Eiweißstoffen in Kristallform zu erhalten, ja wiederholt umzukristallisieren. Vor allem ist es in neuester Zeit gelungen, Eiweißanteile, die Fermentsystemen zugehören, in Kristallform zu bringen. Es kann darüber kein Zweifel sein, daß dadurch Möglichkeiten einer Reinigung gegeben sind. Da jedoch diese Kristalle im Röntgendiagramm sich anders verhalten als „echte“ Kristalle, so ist es zweifelhaft geworden, ob man das Kristallisationsvermögen im Sinne der Gewinnung einheitlicher Moleküle bewerten darf. Bei gewissen Proteinoiden, wie z. B. beim Seidenfibroin, hat man Kristallstruktur feststellen und Aufbaupläne entwerfen können, die denen der Zellulose ähnlich sind. Auch sonst hat man durch Anwendung des gesamten Rüstzeuges zur Erforschung hochmolekularer Stoffe manche Anhaltspunkte für Gestaltung und Lage von Eiweißteilchen in Körperflüssigkeiten und Geweben erhalten. Man kennt neben der langgestreckten Anordnung von Eiweißbausteinen (Stäbchenform) auch zickzackförmige und geknäuelte (kugelige) Formen. Diese Forschungen sind ganz besonders interessant in Hinsicht auf die Entscheidung der Frage nach dem Wesen der Kontraktion der Muskelfasern und ihrer Erschlaffung. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß diesen beiden Zuständen des Muskels eine bestimmte Gestaltung von in ihm enthaltenen Eiweißstoffen entspricht.

Ebenso wie bei den Polysacchariden ergibt sich auch hier die Frage, ob man sich unter einem Eiweißmolekül eine gewaltig lange Kette von säureamidartig verknüpften Aminosäuren usw. vorzustellen hat, oder aber, ob Assoziationen von Polypeptidketten vorhanden sind. Da bereits bei Aminosäuren und insbesondere bei Di-, Tri- usw. -peptiden große Neigung zu solchen beobachtet ist, so besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit solcher Zusammenlagerungen<sup>10</sup>. Es können aber

<sup>9</sup> Hierzu ist zu bemerken, daß neuere Bestimmungen des Gehaltes von Proteinen an Oxyaminosäuren erheblich höhere Werte ergeben haben als die bisher festgestellten.

<sup>10</sup> Von mancher Seite wird die Ansicht vertreten, daß die Eiweißstoffe z. B. des Blutplasmas in ihrer Zusammensetzung Schwankungen unterworfen sind, bedingt durch Abgabe, Aufnahme oder Austausch von assoziierten Polypeptidketten. So soll z. B. die Art der Nahrung neben den genannten Proteinen auch solche der Zellen beeinflussen. Es liegt jedoch bislang kein einziger Beweis für eine solche Annahme vor. Es fehlt noch an Verfahren, um Zelleiweißstoffe einheitlicher Natur zu gewinnen, ja selbst über die Anteile an besonderen Proteinen, die das Plasmaeiweiß ausmachen, gehen die Meinungen noch

auch solche durch die S-S-Bindung vermittelt sein. Wir haben bereits beim (S-S)-Glutathion eine solche „Verzweigung“ kennengelernt. Schließlich ist auf Grund mancher Befunde sogar der Meinung Ausdruck gegeben worden, daß die Proteine z. B. im Blutplasma (wahrscheinlich auch in Zellen) in Kombination mit Phosphatiden vorhanden sind<sup>11</sup>. Vom Standpunkt der chemischen Forschung sind derartige Vorstellungen insofern nicht willkommen, als sie die Möglichkeit eines tieferen Einblickes in den Bau des Eiweißes erschweren. Auf der anderen Seite ist die rein chemische Erforschung der Proteine nicht Endzweck für unser Forschungsgebiet, vielmehr ist unsere vornehmste Aufgabe, Beziehungen zwischen Funktion und Feinstruktur der in Frage kommenden Verbindungen aufzudecken. Wir möchten gerne wissen, wie das in voller Funktion befindliche Eiweiß aussieht! Das, was wir untersuchen, ist Eiweiß, das aus seiner Umgebung losgelöst ist. Bei seiner Isolierung sind wahrscheinlich bereits Veränderungen vor sich gegangen. Man hat von Denaturierungsvorgängen gesprochen. Sie können geringfügig und umkehrbar, aber auch umfassender Art sein. Erhitzen wir z. B. Eiweiß auf über 56°, dann beginnen sich Veränderungen abzuzeichnen, die wir mit bloßem Auge verfolgen können. Wir bemerken, wie es koaguliert. Es handelt sich dabei nicht nur um Zustandsänderungen physikalischer Art, vielmehr lassen sich auch chemische Änderungen feststellen. So beobachtet man z. B. Aufspaltung von S-S-Gruppen, verbunden mit dem Auftreten von Sulfhydrylgruppen. Interessant sind Befunde über Änderungen im Eiweiß durch bestimmte Strahlenarten. So hat man z. B. bei der Einwirkung von ultraviolettem Licht Abspaltung von Ammoniak neben noch anderen Veränderungen feststellen können.

Wesentlich ist, sich das Eiweiß nicht als ein starres Gebilde vorzustellen. Von so grundlegender Bedeutung auch die Struktur- und Konfigurationsbilder der einzelnen Verbindungen für das Verständnis möglicher Reaktionsabläufe und von Beziehungen zwischen Vertretern verschiedener Nahrungsstoffe usw. sind, so dürfen sie doch nicht dazu verleiten, anzunehmen, daß ihre Herausarbeitung den Schlußstein physiologisch-chemischer Forschung darstellt. Uns interessiert an erster Stelle der funktionelle Zustand des einzelnen Stoffes in der Umgebung, in der er bestimmte Wirkungen entfaltet. Nun ist beobachtet, daß im „Eiweißmolekül“ Aminogruppen ein- und austreten können (wir kommen auf den in Frage kommenden Mechanismus noch zurück) und ferner auch Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium usw. möglich ist. Das bedeutet, daß das „Eiweißmolekül“ beständig in „Bewegung“ ist. Es ist offensichtlich nicht „neben“ den Stoffwechsel gestellt, vielmehr vollzieht es seine Funktion, indem es andauernd an diesem teilnimmt.

Betrachten wir die Struktur einer Polypeptidkette mit mannigfaltigen Bausteinen, dann vermögen wir uns eine Vorstellung zu bilden, wie schon innerhalb des Moleküls mancherlei Beeinflussungen der aus dem „Grundgerüst“ herausragenden Gruppen untereinander möglich sind<sup>12</sup>. Es sei ein Beispiel angeführt. Unberücksichtigt ist dabei, daß sich in manchen Proteinen und insbesondere Proteinoiden die einzelnen Bausteine in gewisser Reihenfolge wiederholen.

---

weit auseinander. Dazu kommen die großen Schwierigkeiten einer quantitativen Bestimmung der einzelnen Eiweißbausteine. Bei einem solchen Stand der Forschung ist die Frage nach einer Beeinflussung von Körpereiweißstoffen durch die Art der Nahrung nicht eindeutig beantwortbar.

<sup>11</sup> Es sind im Eiweiß die NH<sub>2</sub>-, COOH- und OH-Gruppen hydrophil, während die Polymethylenketten (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>) Affinität zu Lipoiden besitzen.

<sup>12</sup> Vgl. hierzu Vorlesung 26.



-Gruppen sind vorhanden. Sie können durch Veränderungen in ihrer Lage zueinander — z. B. beim Übergang eines gestreckten Moleküls in den geknäuelten Zustand und umgekehrt — Verschiebungen erleiden, wodurch der Einfluß einzelner Gruppen aufeinander eine Änderung erfahren kann. Es können ferner bestimmte Atomgruppierungen bald verdeckt und damit in ihrer Wirkung ausgeschaltet, bald wirksam sein. Neben basischen finden wir saure Gruppen. Sie können untereinander, wie in der obigen Formulierung durch . . . angedeutet, in Beziehung treten und mit ihrer Hilfe sind Bindungsmöglichkeiten mit anderen Stoffen gegeben. Es wird mit der Möglichkeit gerechnet, daß durch derartige Bindungen ein Ringsystem entsteht (*Zykloltheorie* der Proteinstruktur). Es würden in diesem Fall erst beim Abbau von Proteinen eigentliche Polypeptide entstehen. Hervorgehoben sei noch, daß *Dipolstrukturen*, deren Ausbildung durch Anlagerung von Wassermolekülen gefördert wird, weitere Möglichkeiten von Beziehungen von Anteilen des Gesamteiweißmoleküls zueinander und zu anderweitigen Zellbestandteilen ergeben. Alle diese besonderen Anordnungen von Atomen haben ihre funktionelle Bedeutung, und zwar im chemischen wie im physiologischen Sinne. Von ihnen aus können Beziehungen zu anderen Verbindungen aufgenommen werden. Wir haben ja im Protoplasma der Zelle nicht Eiweißteilchen, Phosphatidanteile, Mineralstoffe, Wasser usw. nebeneinander, vielmehr bilden alle diese Bestandteile ein fein ausreguliertes System, von dem aus jene Einflüsse ausgehen, die notwendig sind, um den Zellstoffwechsel in bestimmten Bahnen zu halten und je nach Bedarf so zu steuern, daß ein in jedem Augenblick erforderliches besonderes Zellmilieu gewährleistet ist. Die „Ganzheit“ schafft erst die Vorbedingung für das, was wir Lebensvorgänge nennen!

Wir haben schon S. 118 angedeutet, wie unübersehbar groß die Anzahl der Proteine in der gesamten Organismenwelt ist. Sie besitzen *Artcharakter*, d. h. es weisen solche z. B. des Blutplasmas verschiedener Tierarten Unterschiede auf. Wir können diese zurzeit weder mit chemischen noch physikalischen Methoden erkennen, wohl aber durch den sogenannten *biologischen Versuch*. Wir spritzen z. B. Plasma von einem Hund einem Kaninchen ein, nachdem wir uns zuvor überzeugt haben, daß bei der Vermischung desselben mit dem Kaninchenblutplasma keine Veränderung feststellbar ist. Wiederholen wir diesen letzteren Versuch einige Zeit nach erfolgter parenteraler Zufuhr des genannten Plasmas, dann erkennen wir mit bloßem Auge, daß es zu einer Trübung und anschließend zu einer Flockung bzw. Fällung kommt. Man nennt diese Erscheinung *Präzipitinbildung*. Es handelt sich um eine Fällung von Globulinen, und zwar von solchen des Plasmas des gespritzten Tieres und des zugesetzten Globulins (enthalten im verwendeten Plasma). Nimmt man an Stelle des Plasmas vom Hund solches einer anderen Tierart, dann bleibt die Präzipitinbildung aus. Derartige Feststellungen sind nicht nur von der allergrößten Bedeutung für die Schaffung des Begriffes *arteigener Verbindungen* und insbesondere *arteigener Proteine* geworden, vielmehr führen sie mitten hinein in das so interessante und wichtige Gebiet der *Immunität*. Wir wissen, daß bei zahlreichen Immunitätsreaktionen Eiweißstoffe beteiligt sind, und zwar bilden sich feinste Strukturänderungen an ihnen aus, die maßgebend für bestimmte Reaktionsausfälle sind. Mit jenen, die wir zurzeit in ihrer Feinheit gar nicht erfassen können, gehen Zustandsänderungen Hand in Hand. Es kann so z. B. die Stabilität von Globulinen, die an sich sehr empfindliche Proteine sind, wesentlich verändert werden.

Wir besitzen nun zur Unterscheidung von Eiweißstoffen noch ein ganz beson-

ders feines Reagenz. Es sind dies Fermentsysteme, genannt *Proteinasen*. Es hat sich herausgestellt, daß der Organismus Eiweißkörper, die dem Blute „fremd“ sind — mögen sie nun unter Umgehung des Darmkanals eingeführt sein oder aber den eigenen Geweben entstammen —, durch Abbau ihrer besonderen Struktur beraubt. Die in Erscheinung tretenden Fermente sind *Abwehrproteinasen* genannt worden. Wir kommen auf sie noch zurück. Hier sei nur kurz gestreift, daß wir mit ihrer Hilfe nicht nur arteigene Strukturen erkennen können, vielmehr darüber hinaus auch zell- bzw. funktionseigene. Am einfachsten betrachten wir die Durchführung eines entsprechenden Versuches. Wir wählen als Versuchstier das Kaninchen. Es sei die Aufgabe gestellt, z. B. Leberproteine verschiedener Tierarten zu unterscheiden. Nachdem wir festgestellt haben, daß weder Blutplasma noch Harn des Versuchstieres Proteinasen aufweisen, die die genannten Eiweißsubstrate abzubauen vermögen, spritzen wir diesem z. B. Lebereiweiß vom Menschen unter die Haut. Oft kann man schon nach 24 Stunden nachweisen, daß nunmehr im Plasma und im Harn Proteinasen vorhanden sind, die das gespritzte Eiweiß abzubauen vermögen, nicht aber Lebereiweiß vom Hund, vom Kaninchen usw. Die gleichen Erfahrungen hat man mit Gewebereiweißstoffen anderer Organe gemacht. Wir können somit zum Ausdruck bringen, daß jede Zellart Proteine aufweist, die Art- und darüber hinaus Zelleigenheiten aufweisen. Gestreift sei, daß es mit Hilfe der „Abwehrproteinasereaktion“ sogar gelungen ist, zu beweisen, daß neben der Arteigenheit auch eine solche der Rasse vorhanden ist. Schließlich lassen sich mit Erfolg Vererbungsstudien auf Grund der Unterscheidbarkeit von Eiweißkörpern des Blutes und der Gewebe durchführen. So konnte gezeigt werden, daß die Nachkommen eines Elternpaares — untersucht worden sind Kreuzungen bestimmter Art von Schafen und Schweinen — bald mehr dem Vater, bald mehr der Mutter zugehören, bald finden sich Beziehungen zu beiden Eltern. Spritzt man einem Kaninchen z. B. Plasmaproteine des Vaters ein, und prüft man dann, ob die dadurch hervorgerufenen Proteinasen die entsprechenden Proteine der Kinder abzubauen vermögen, dann findet man Abbau bei den einen Nachkommen, bei anderen dagegen nicht. Nun spritzt man einem anderen Kaninchen mütterliches Eiweiß ein und prüft in der gleichen Weise das Verhalten der hervorgerufenen Abwehrproteinasen gegenüber den Plasmaproteinen der Nachkommen. Es zeigt sich, daß durch jene solche von bestimmten Kindern angegriffen werden, während Plasmaeiweiß anderer Nachkommen keinen Abbau aufweist. Als Endergebnis findet man, daß einzelne Nachkommen auf Grund des Ausfalls der Abwehrproteinasereaktion dem Vater, andere der Mutter und einige beiden Eltern ähnlich sein müssen. Der Vergleich mit dem Phänotypus der in Frage kommenden Nachkommen ergab, daß das in der Tat der Fall war. Man kann zum Ausdruck bringen, daß vererbte Feinstruktur von Proteinen maßgebend für unsere gesamte Körpergestaltung ist. Ohne Zweifel sind die Eiweißanteile in den Chromosomen für den Organisationsplan der Körpereiwweißstoffe des Organismus von entscheidender Bedeutung. Sie beeinflussen in entscheidender Weise den Aufbau neugebildeter Proteine bei der Zellbildung.

Diese Hinweise mögen genügen, um darzutun, wie ungeheuer mannigfaltig der Feinbau der Proteine sein muß, um den zahlreichen Funktionen, die sie in der gesamten Organismenwelt zu erfüllen haben, gerecht zu werden. Neben der Besonderheit in den Mengenverhältnissen, in denen die einzelnen Eiweißbausteine

in den verschiedenartigen Eiweißkörpern enthalten sind, und ihrer mannigfaltigen Reihenfolge in den Polypeptidketten muß es noch Feinstrukturen geben, für die wir zurzeit keine Vorstellung besitzen.

## Vorlesung 13.

### Einzeln Nährungs- und Gewebeiweißstoffe. Proteide. Phospho- und Glykoproteide.

Bevor wir uns dem Problem des Verhaltens der Eiweißstoffe in unserem Organismus zuwenden, müssen wir uns noch unterrichten, welche Eiweißarten als Nahrungsstoffe und Bestandteile unserer Körperflüssigkeiten und Gewebe in Betracht kommen. Wir wollen uns dabei absichtlich auf das Allernotwendigste beschränken. Wie schon S. 109 erwähnt, teilen wir die gesamte Gruppe von Eiweißstoffen, je nachdem sie als solche vorkommen (bzw. bei der Isolierung als solche abtrennbar sind), oder aber mit einer nicht eiweißartigen Gruppe verbunden sind, in einfache und zusammengesetzte (auch Proteide genannt) ein. An dieser Stelle wollen wir sämtliche Eiweißkörper besprechen, und zwar auch diejenigen, die Anteil am Aufbau von Proteiden haben. Es verbleibt uns dann nur noch, die sogenannte *prothetische Gruppe* für sich zu betrachten, sofern wir sie nicht schon kennengelernt haben.

Aus dem bisher über unsere Kenntnisse der Struktur der Proteine Dargelegten wird verständlich, weshalb es zur Zeit nicht möglich ist, einen Überblick über die verschiedenen Eiweißarten auf Grund von Aufbauunterschieden zu geben, die die Feinstruktur betreffen. Auf der einen Seite sind es physikalisch-chemische Besonderheiten, die zur Abgrenzung von Eiweißgruppen geführt haben, und auf der anderen können wir das Mengenverhältnis der basischen Aminosäuren zu den übrigen als Ausgangspunkt einer Einteilung nehmen. Gehen wir zunächst von dem letzteren Prinzip aus. Man hat insbesondere aus Spermatozoën von Fischen Proteide dargestellt, die nach Abspaltung der prothetischen Gruppe Eiweißstoffe liefern, die stark basisch reagieren. Bei ihrer Hydrolyse fand man stets *Arginin*, das überhaupt in Eiweißkörpern immer anzutreffen ist. Es gibt nun Eiweiße dieser Art — *Protamine* genannt —, die von den drei basischen Eiweißbausteinen nur jenes enthalten (gegen 90% aller Bausteine ausmachend). Daneben hat man *Prolin*, *Valin*, *Serin* und *Alanin* aufgefunden. In dem aus Lachshoden isolierten *Protamin Salmi*<sup>1</sup> kommen auf 14 Moleküle Arginin je drei Moleküle Prolin und Serin und ein solches von Valin. Die Iminosäure eröffnet die Polypeptidkette, und Arginin beschließt sie. Ein anderes Protamin, *Klupein*<sup>2</sup> hat eine ähnliche Zusammensetzung, nur kommt noch Alanin als Baustein hinzu<sup>3</sup>.

Man hat Protamine, die nur Arginin enthalten, *Monoprotamine* ge-

<sup>1</sup> Das Molekulargewicht ist zu etwa 3000 festgestellt worden.

<sup>2</sup> Man bezeichnet die offenbar für jede Fischart „arteigene“ Eiweißart nach dem Namen des Fisches, aus dessen Hoden sie isoliert ist: *Salmi* (Lachs), *Klupein* (Hering), *Scombrin* (Makrele), *Zyklopterin* (Seehase), *Cyprinin* (Karpfen), *Sturin* (Stör), *Esocin* (Hecht), *Silurin* (Wels), *Thynnin* (Thunfisch) usw.

<sup>3</sup> Seine Struktur dürfte etwa die folgende sein (als Polypeptid gedacht): (NH)P — AA — P — AA — V — S — AA — AA — Op — V — AA — AA — P — Al — AA — AA — S — AA — AA — V — Al — AA (COOH), wobei AA Arginyl-arginin, Al Alanin, S Serin, V Valin, P Prolin, Op Oxyprolin bedeutet. — Auch aus *Salmi* ist Arginyl-arginin gewonnen worden.

nannt. Diprotamine weisen neben Arginin entweder noch Lysin oder aber Histidin auf. Schließlich sind Protamine gewonnen worden, die alle drei genannten Aminosäuren aufweisen (Triprotamine).

Bei uns fehlt diese Gruppe von Proteinen, dagegen findet sich eine andere, deren Vertreter auch basisch reagieren. Es sind dies die in roten Blutkörperchen von Vögeln entdeckten Histone. Sie kommen mit Nukleinsäuren in salzartiger Kombination in den Kernen der Zellen vor. Ihr Gehalt an basischen Aminosäuren ist verglichen mit dem der Protamine wesentlich geringer. Die Monoaminosäuren überwiegen. Sie sind ferner mannigfaltiger als bei jenen. Ein weiterer Eiweißkörper basischer Natur ist die Eiweißkomponente des Blutfarbstoffs, des Hämoglobins. Sie führt die Bezeichnung Globin. Während bei den Histonen Arginin unter den basischen Bausteinen überwiegt, tritt es bei diesem an Menge hinter die des Histidins und Lysins zurück. Es gibt verschiedene Globine.

Weitere in den Körperflüssigkeiten und Zellen enthaltene Proteine haben im Gegensatz zu den bisher erwähnten amphoterer bis sauren Charakter. Es überwiegen die Monoaminosäuren stark. Zu dieser Eiweißgruppe gehören auch die meisten jener Pflanzeneiweißstoffe, die als Nahrungsstoffe in Betracht kommen. Wir wollen absichtlich nicht alle bislang bekanntgewordenen Eiweißstoffe dieser Art aufführen, uns vielmehr an diejenigen halten, die für uns von besonderer Bedeutung sind, sei es als Nahrungsstoffe, sei es als Bestandteile unserer Gewebe oder Körperflüssigkeiten. Weit verbreitet sind Albumine und Globuline<sup>4</sup>. Sie werden in der Regel nach dem Ort ihres Vorkommens bezeichnet. So spricht man von Plasma-, Milch- usw. -albumin bzw. -globulin. Beide Proteinarten kommen zumeist zusammen vor. Die Globuline hat man mittels besonderer Methoden in Fraktionen geteilt und diesen besondere Namen, wie E-, Pseudo- usw. -globulin gegeben. Da es fraglich ist, ob einigermaßen einheitliche Eiweißstoffe vorliegen, und wir ferner zurzeit vom physiologischen Standpunkte aus keine besonderen Fraktionen mit den einzelnen Globulinarten verknüpfen können, verzichten wir auf ihre Beschreibung. Albumine und Globuline unterscheiden sich in vieler Hinsicht. Den ersteren fehlt offenbar immer der Baustein Glykokoll. Für sie ist ferner charakteristisch, daß sie in salzfreiem Wasser kolloide Lösungen bilden, während die Globuline ungelöst bleiben. Die Albumine lösen sich auch in verdünnten Salzlösungen, Säuren und Alkalien. Die Globuline bilden nur in Verbindung mit Alkali und Säuren wasserlösliche und stabile Produkte. Ihre Neutralsalzverbindungen sind auch wasserlöslich, jedoch nur bei Salzüberschuß stabil<sup>5</sup>.

<sup>4</sup> Unter bestimmten pathologischen Verhältnissen tritt Eiweiß in den Harn über. Seine Herkunft ist nicht ganz klar. Wahrscheinlich handelt es sich um Plasmaproteine. Dazu kommen bei Entzündungen der Niere sehr wahrscheinlich noch solche dieses Organes. Es handelt sich in der Regel um ein Gemisch von Albuminen und Globulinen. Von ganz besonderem Interesse ist ein in besonderen Fällen (z. B. bei Myelomen bzw. Plasmozytomen) im Harn anzutreffendes Eiweiß, genannt Bence-Jonesscher Eiweißkörper. Er ist dadurch aufgefallen, daß er beim Erhitzen seiner Lösung zunächst koaguliert, jedoch bei höherer Temperatur wieder in Lösung geht, um beim Abkühlen wieder in Erscheinung zu treten. Es gibt übrigens verschiedene Bence-Jonessche Proteine.

<sup>5</sup> Von den Albuminen wird angenommen, daß die oberflächlich gelegenen ionischen Gruppen ausschließlich positiv geladen sind. Infolgedessen stoßen sich die einzelnen Albuminmoleküle in wässriger Lösung ab. Die Aggregation bleibt aus. Bei den Globulinen dagegen ist Molekülaggreatbildung vorhanden und zwar, weil in der Moleküloberfläche  $+$ - und  $-$ geladene ionale Gruppen (z. B.  $\text{NH}_3^+$ -,  $\text{OOC}^-$ -Gruppen) vorhanden sind. Neutralsalze verhindern die Aggregation dadurch, daß sich das Anion des Salzes an die basischen Gruppen und das Kation an die sauren anlagert.

Manche Albumine und Globuline haben besondere Namen erhalten. Von besonderem Interesse ist das Substrat der Blutgerinnung, genannt *Fibrinogen*<sup>6</sup>. Es wird von der Leber gebildet und an das Blut abgegeben. Es gerinnt, wenn solches aus dem Gefäßsystem austritt oder aber in diesem selbst Veränderungen vorhanden sind. Es entsteht dabei ein fester Eiweißkörper, genannt *Fibrin*. Es wird angenommen, daß seiner Bildung ein Fermentvorgang zugrunde liegt<sup>7</sup>. Sehr viel Beachtung haben auch die Globuline der Muskelzellen gefunden, hoffte man doch, an Hand ihrer Eigenschaften und ihres Aufbaus Einblick in das Wesen der Muskelkontraktion zu erhalten. Es ist eine ganze Reihe von Proteinen unterschieden worden. Es ist fraglich, ob die beschriebenen alle in der Muskelzelle vorgebildet sind. Es besteht bei so labilen Proteinen, wie die Globuline es sind, die Gefahr, daß während ihrer Gewinnung Veränderungen eintreten. Man hat neben einem *Myoalbumin* die Globuline *Myosin* und *Myogen* unterschieden. Beide zeigen die Erscheinung der spontanen Gerinnung. Das erstere gehört den Muskelfibrillen an. Manche Befunde sprechen dafür, daß Kontraktions- und Erschlaffungszustand der Muskelfaser mit einer Zustandsänderung des Myosins verknüpft sind, wobei Austausch von Kalium gegen Natrium eine bedeutsame Rolle spielt. *Myogen* findet sich im Sarkoplasma, das gleiche gilt vom *Myoalbumin*. Weitere Globuline hat man aus der Linse des Auges isoliert (*Kristallin*). In der Schilddrüse findet sich das jodhaltige *Thyreoglobulin*. Wir kommen auf die Art des jodhaltigen Bausteins noch zurück.

Noch nicht eingeordnet sind jene wichtigen Proteine, die Träger von Hormonwirkungen sind, wie z. B. das *Insulin*, das auffallend viel Tyrosin und Zystin aufweist. Auch die bis jetzt bekannt gewordenen Hormone der *Hypophyse* sind Eiweißstoffe. Das gleiche gilt vom *Parathormon*, dem Sendboten der *Glandulae parathyreoideae*. Wir werden ferner erfahren, daß in Fermentsystemen Proteine besonderer Art eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Weit verbreitet sind Albumine und Globuline auch im Pflanzenreich. Sie sind zum Teil wertvolle Nahrungsstoffe. Sie zeichnen sich in der Regel durch einen hohen Gehalt an *Monoaminodikarbonsäuren* aus. Es seien einige Globuline genannt: *Edestin* z. B. aus Hanfsamen, *Juglansin* aus der Walnuß, *Arachin* aus Erdnüssen, *Legumin* aus Erbsen, Linsen, *Vizilin* aus Erbsen, Linsen, der Saubohne, *Tuberin* aus Kartoffeln usw. Von Albuminen seien genannt: *Leukosin* aus Gerste, Roggen, Weizen, *Legumelin* aus vielen Leguminosensamen usw. Von besonderem Interesse ist, daß Vertreter dieser Klasse von Proteinen außerordentlich giftig sein können. Es gilt dies vom *Rizin* der Rizinbohne, dem *Abrin* der Jequiritysamen.

Im Pflanzenreich finden sich außer den Albuminen und Globulinen noch weitere für unsere Ernährung bedeutungsvolle Proteine. Darunter sind solche vorhanden, die in 50- bis 80prozentigem Alkohol löslich sind. Man hat sie in Anbetracht des hohen Gehaltes an *Prolin* *Prolamine* genannt. Sie sind sehr reich an *Glutaminsäure* (und *Glutamin*). Diese Gruppe von Eiweißkörpern findet sich neben den *Glutelinen*, die alkoholunlöslich sind, in den Getreidesamen. Mit diesen zusammen bilden sie das sogenannte *Gluten* = *Klebereiweiß*. Mit Wasser angerührt, geht dieses in eine klebrige, fadenziehende Masse über. Diesem Umstand verdankt das Getreidemehl die Fähigkeit der Teigbildung und damit seine Verwendbarkeit zur Brotbereitung. Beim Backen koaguliert das Eiweißgemisch.

<sup>6</sup> Es ist in Kristallform gewonnen.

<sup>7</sup> Ph. S. 62 ff.

Man hat verschiedene Prolamine kennengelernt, so das Gliadin aus Weizen, Roggen, Zein aus Mais, Hordein aus Gerste, Sorgein aus Sorghum vulgare usw. Interessanterweise fehlen dieser Gruppe von Proteinen bestimmte Aminosäuren, wie z. B. Lysin. Wir kommen auf sie noch zurück, gilt es doch, die Frage zu entscheiden, ob der Nährwert derartiger Proteine durch das Fehlen von Eiweißbausteinen beeinflusst wird.

Wir kommen nun zur letzten Gruppe der Proteine, nämlich zu denjenigen, die im Organismus mechanische Funktionen erfüllen. Man hat sie Gerüstweißstoffe oder Proteinoiden genannt. Sie sind zunächst durch den Zustand, in dem sie vorkommen, ausgezeichnet. Sie sind nämlich mehr oder weniger fest. Sie enthalten wenig basische Eiweißbausteine. Unter den Monoaminosäuren ist in der Regel das Glykokoll stark vertreten. Manche enthalten viel Zystin. Gegenüber Fermenten sind die meisten Proteinoiden sehr widerstandsfähig. Wir bringen z. B. keine Fermentsysteme hervor, die Hornsubstanzen angreifen können. Von Proteinen dieser Klasse seien genannt: mannigfache Keratine (Hornsubstanzen)<sup>8</sup>. Man kann sie in Gruppen teilen, und zwar auf Grund des Mengenverhältnisses, in dem Histidin, Lysin und Arginin in ihnen enthalten sind. Es ist bei den sogenannten wahren Keratinen etwa 1 : 4 : 12<sup>9</sup>. Ein aus Nervengewebe gewonnenes sogenanntes Neurokeratin weist z. B. ein anderes Verhältnis, nämlich 1 : 2 : 2, auf. Keratinsubstanz aus der Haut gehört, wenn man den erwähnten Gesichtspunkt der Zuteilung eines Keratingebildes zu den wahren Keratinen anerkennt, nicht zu diesen.

Ein in unserem Körper sehr verbreitetes Proteinoid ist das Elastin. Es bildet die Grundsubstanz elastischen Gewebes. Auch die leimgebenden Substanzen gehören hierher (Leim = Glutin, Gelatine). Der Leim zeigt insofern ein abweichendes physikalisches Verhalten, als er bekanntlich bei gewöhnlicher Temperatur fest ist und beim Erwärmen flüssig wird, während, wie schon S. 127 erwähnt, die Proteine beim Erwärmen koagulieren. „Reine“ Gelatine enthält kein Tyrosin und kein Tryptophan. Dagegen ist sie eine gute Quelle zur Gewinnung von Glykokoll, Prolin und Oxyprolin. Kollagene finden sich u. a. im lockeren Bindegewebe, in Sehnen, Bändern, Faszien, Knochen (Ossein).

Dieser Überblick möge genügen, um darzutun, wie mannigfaltige Vertreter der Proteine die Organismenwelt hervorbringt. Er gibt im Vergleich zu der wirklich vorhandenen unübersehbar großen Anzahl von Eiweißarten ein nur ganz unzureichendes Bild. Auf der anderen Seite fehlt, wenigstens zum Teil, wie schon wiederholt betont, der Beweis, daß die beschriebenen Proteine chemische In-

<sup>8</sup> In der Tierwelt werden Keratinarten vielfach in geradezu gewaltigen Mengen hervorgebracht. Es sei an die Barten des Wales, an den Schildkrötenpanzer, an die Hörner und Hufe usw. erinnert. Bei den Wirbellosen finden wir auch viele Vertreter der Proteinoiden. Es seien genannt die Seide (es gibt viele Seidenarten, auch die Vogelspinne liefert ein der Seide ähnliches Gespinnst), bestehend aus Seidenleim und Seidenfibroin, der Byssus, das Sponggin, das Gorgonin usw. Die beiden zuletzt Genannten sind jodhaltig und enthalten als Baustein 3,5-Dijodtyrosin. Aus dem ersteren ist auch 3,5-Dibromtyrosin isoliert worden.

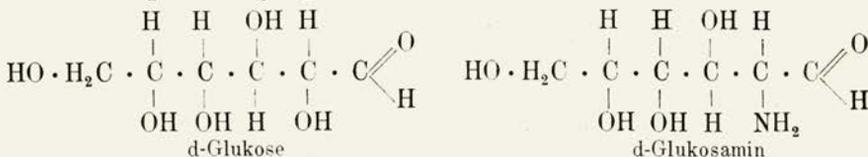
<sup>9</sup> Es ist vorgeschlagen worden, die Keratine ektodermaler Herkunft nach ihrem Verhalten gegen Pepsin bzw. Trypsin in solche einzuteilen, die gegen diese Fermente widerstandsfähig bzw. angreifbar sind. Die ersteren werden Eukeratine genannt. Sie weisen das erwähnte Verhältnis — 1 : 4 : 12 — in den Mengen an den erwähnten basischen Aminosäuren auf. Eine weitere Gruppe wird von den genannten Fermenten zum Teil angegriffen = Pseudokeratine. Histidin, Lysin und Arginin sind in einem anderen Mengenverhältnis vorhanden als das bei den Eukeratinen der Fall ist.

dividuen darstellen; ferner ist in vielen Fällen ungewiß, ob die isolierten Verbindungen im Organismus vorgebildet sind oder aber, ob bei ihrer Darstellung bereits Veränderungen eingetreten sind, die sich insbesondere in ihren Eigenschaften geltend machen.

Wir gehen nun zur Besprechung der Proteide über. Wir wollen an dieser Stelle zunächst nur zwei Gruppen von solchen berücksichtigen, und zwar die Phospho- und Glykoproteide, und zwar deshalb, weil wir die in Frage kommenden prosthetischen Gruppen schon kennengelernt haben, während dies bei den Nukleo- und Chromoproteiden nicht der Fall ist. Dazu kommt, daß bei diesen letzteren die nicht eiweißartige Gruppe eine besonders bedeutungsvolle Funktion in unserem Organismus erfüllt, die eine besondere Besprechung erfordert. Was nun die Phosphoproteide anbetrifft, so haben wir bereits des Kaseinogens gedacht und S. 125 erwähnt, daß es sich um einen Eiweißkörper handelt, dessen Baustein Serin esterartig mit Phosphorsäure verbunden ist. Wir kennen ferner die Gruppe der Vitelline, in denen dasselbe der Fall ist. Am bekanntesten ist das aus Eidotter gewonnene Vitellin. Es sind namentlich unter den aus pflanzlichem Material gewonnenen Proteinen mehrere als phosphorhaltig beschrieben, es steht jedoch zumeist nicht fest, ob es sich jeweils um ein Proteid oder aber um ein mit einem Phosphor enthaltenden Produkt verunreinigtes Protein handelt. Es sind nämlich phosphorhaltige Verbindungen im Pflanzenreich sehr verbreitet. Es sei an den S. 82 erwähnten Inosit erinnert, der, mit Phosphorsäure verestert, vielen Pflanzen eigen ist. Der Ester führt den Namen Phytin.

Unter der Bezeichnung Glykoproteide sind verschiedenartige zusammengesetzte Eiweißstoffe zusammengefaßt worden. Charakteristisch ist für sie der Gehalt an einer Zucker aufweisenden prosthetischen Gruppe. So sind Mannose, Galaktose und Glukosamin u. a. im Eiermucin, im Serumalbumin und Serumglobulin aufgefunden worden. Galaktose und Mannose sind ferner Bestandteile von Milchalbumin. Kasein enthält Galaktose. Eieralbumin weist neben Mannose Glukosamin auf<sup>10</sup>. Auch Pflanzenproteine können kohlenhydrathaltig sein. So fand man Mannose im Weizengliadin. Von besonderer Bedeutung für die Auffassung der im Eiweiß aufgefundenen Kohlenhydrate als prosthetische Gruppe ist der Nachweis, daß sie in Form eines Polysaccharids vorhanden sind, das kein Reduktionsvermögen aufweist. Erst nach erfolgter Hydrolyse tritt dieses in Erscheinung. Damit ist bewiesen, daß die Kohlenhydratgruppe für sich besteht und nicht, was auch möglich gewesen wäre, Angehörige der Kohlenhydrate in Aminosäureketten eingebaut sind.

Von den angeführten stickstofffreien Kohlenhydraten haben wir alle bereits kennengelernt. Es ist überraschend, daß Mannose und Galaktose Bausteine des Polysaccharids von Eiweißstoffen sind. Die erstere haben wir noch nicht als Bestandteil von besprochenen Verbindungen angetroffen, wohl aber die letztere als Baustein von Zerebrosiden (vgl. S. 45). Neu ist der Baustein Glukosamin. Erwähnt haben wir ihn kurz S. 82, jedoch seine Konfiguration noch nicht angeführt. Sie entspricht derjenigen der Glukose:



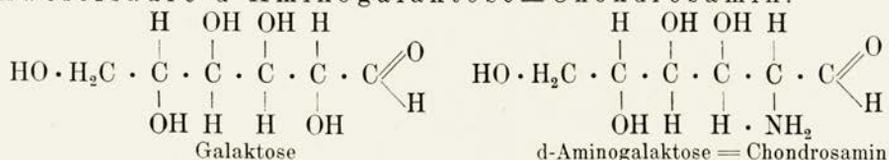
<sup>10</sup> Galaktose fehlt.

Glukosamin gehört somit im Gegensatz zu den Aminosäuren und in Übereinstimmung mit den für uns in Betracht kommenden Kohlenhydraten der d-Reihe an. Das d-Glukosamin ist zunächst als Baustein des Chitins, einer bei den Arthropoden, Mollusken usw., vereinzelt auch bei Pilzen und Flechten weit verbreiteten Verbindung, aufgefunden worden. Sie übernimmt bei diesen Stütz- und Schutzfunktionen. Bei uns fehlt Chitin<sup>11</sup>.

Es ist zur Zeit unbekannt, welche Bedeutung der Polysaccharidgruppe im Eiweiß zukommt. Es ist vermutet worden, daß sie bei den Immunitätsreaktionen eine Rolle spielen könnte<sup>12</sup>.

Während bei den angeführten Proteiden Eiweiß mit einem Polysaccharid fest verknüpft ist, findet sich bei einer weiteren Gruppe von Verbindungen eine mehr oder weniger lose Kombination von Protein mit einer Polysaccharidsäure. Sie hat neuerdings die Bezeichnung Mukopolysaccharide erhalten. Da der Polysaccharidanteil die besondere Eigenschaft der hierher gehörenden Produkte bestimmt, nämlich ihre hohe Viskosität, werden sie von mancher Seite auch den Polysacchariden zugerechnet. Unsere Kenntnisse über die Einheitlichkeit der einzelnen, den Mukopolysacchariden zugeteilten Substanzen sind noch recht lückenhaft. Das am längsten bekannte Produkt dieser Art ist das von Schleimdrüsenzellen gelieferte Muzin. Es fällt durch seine hohe Viskosität auf. Der Gehalt an ihm bedingt das „Fadenziehen“ des Speichels. Seine Funktion ist eine sehr bedeutungsvolle. Es schützt die Schleimhäute vor mechanischen, thermischen, physikalisch-chemischen und chemischen Schädigungen, zugleich bewirkt es Festhaltung von Wasser und damit das Feuchthalten derselben. Muzin schützt offensichtlich auch gegen das Eindringen von Mikroorganismen in Schleimhäute. Es spielt ferner als Gleitmittel eine Rolle. Der eingespeichelte Bissen z. B. gleitet, begünstigt durch den Muzingehalt des Speichels, durch den Ösophagus in den Magen. Muzine sind auch bei den Wirbellosen sehr verbreitet.

Man hat die Mukopolysaccharide in saure und neutrale<sup>13</sup> eingeteilt. Die ersteren enthalten sog. Uronsäuren, in der Regel Glukuronsäure. Manche weisen außerdem Schwefelsäure auf. Die letzteren finden sich im Knorpelgewebe und ferner im Magen- und Korneamuzin und in Sehnen. Hierher gehört auch das Heparin, eine die Blutgerinnung hemmende Substanz<sup>14</sup>. Neben den Bausteinen Schwefelsäure und Glukuronsäure findet sich noch ein stickstoffhaltiges Kohlenhydrat, und zwar enthält die sog. Chondroitinschwefelsäure d-Aminogalaktose = Chondrosamin:



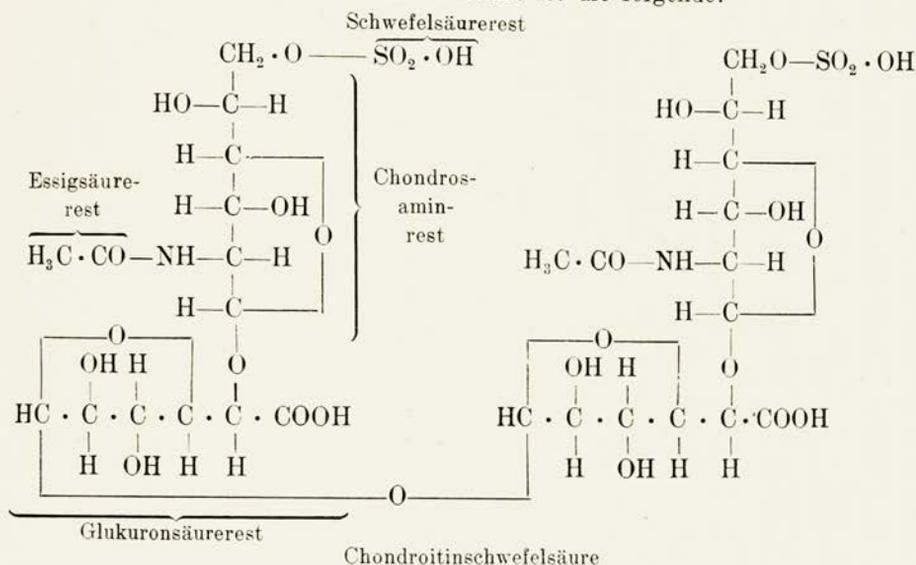
<sup>11</sup> Chitin liefert bei der Hydrolyse neben Glukosamin (wegen seines Vorkommens im Chitin auch Chitosamin genannt) noch Essigsäure. Sie entsteht aus der mit der Aminogruppe des Aminozuckers verknüpften Azetylgruppe ( $-\overset{|}{\text{C}}-\text{NH}-\text{OC}\cdot\text{CH}_3$ ).

<sup>12</sup> Vgl. auch Fußnote 16, S. 137.

<sup>13</sup> Es sind zurzeit keine in unserem Organismus vorkommenden Substanzen dieser Gruppe bekannt. Chitin und in Mikroorganismen anzutreffende Produkte gehören dazu.

<sup>14</sup> Es ist in der Leber (Hepar) entdeckt worden, daher sein Name. Es sind die Mastzellen, die es bilden. Es findet sich auch in anderen Organen. Besonders reich an ihm sind außer der Leber Lunge und Muskulatur. Es weist kein azetyliertes Glukosamin (dieses ist jedoch nicht unbesetzt), wohl aber Glukuronsäure und Schwefelsäure auf.

Die Struktur der Chondroitinschwefelsäure ist die folgende:



In der sog. Mukoitischwefelsäure findet sich an Stelle des Galaktosamins das schon S. 82 erwähnte Glukosamin. Es ist strittig, ob ihr die gleiche Struktur, wie der Chondroitinschwefelsäure zukommt. Wie aus der Strukturformel der letzteren hervorgeht, ist der Aminozucker am Stickstoff azetyliert.

Beim Muzin ist das saure Polysaccharid mittels der Carboxylgruppe der Glukuronsäure mit den basischen Aminogruppen des Eiweißes salzartig verbunden.

Zu den schwefelsäurefreien Mukopolysacchariden gehören Produkte, die u. a. im Glaskörper, der Nabelschnur (Whartonsche Sulze) und der Synovialflüssigkeit vorkommen. Die diesen angehörende Polysaccharidsäure ist Hyaluronsäure genannt worden. Sie liefert bei der Hydrolyse äquimolekulare Mengen Glukosamin, Hexose und Essigsäure<sup>15, 16</sup>.

## Vorlesung 14.

**Das Verhalten der Proteine im Verdauungskanal. Bildung von Aminosäuren im Dünndarm. Ihre Resorption. Ihr Verhalten in den Geweben. Besonderheiten des Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsels. Spezifisch-dynamische Wirkung.**

Wir wenden uns nunmehr dem Verhalten der Eiweißstoffe im Verdauungskanal zu. Der erste Angriff auf sie erfolgt im Magen. Wir haben in diesem, bedingt durch die Abgabe eines stark sauren Verdauungs-

<sup>15</sup> Das Fermentsystem Hyaluronidase vollzieht diese. Man erkennt seine Wirkung schon äußerlich an der Verminderung der Viskosität der die Hyaluronsäure enthaltenden Lösung.

<sup>16</sup> Aus Harn ist ein Produkt isoliert worden, das bei der Hydrolyse Azetylglukosamin (gegen 40%) und Galaktose (etwa 15%) liefert. Ferner sind Aminosäuren vorhanden. Es handelt sich um die Substanz A, die für die Blutgruppe A spezifisch ist (vgl. Ph. S. 69).

saftes<sup>1</sup>, Verhältnisse, wie wir sie im Organismus nur einmal antreffen. Die saure Reaktion ist durch Salzsäure bedingt. Sie ist im reinen Magensaft des Menschen in einer Konzentration von 0,4 bis 0,5% vorhanden. Es sind besondere Zellen bestimmter Magendrüsen, genannt Belegzellen, die die Salzsäure liefern. Ihre Bildung ist noch von Hypothesen umwoben. Es ist eine überraschende Erscheinung, daß aus den den erwähnten Drüsenzellen übergebenen Stoffen des Blutes, die nicht Salzsäure in sich schließen, eine so starke Säure gebildet wird. Das Chlor entstammt dem Kochsalz. Die Abgabe von H<sup>+</sup> in den Mageninhalt bedingt, daß im Blute ein Ansteigen der OH-Ionen erfolgt. Was hat nun diese ganze Einrichtung für eine Bedeutung? Sie sichert die von dem Wirken von Mikroorganismen unbeeinflusste Verdauung. Man hat einerseits beobachtet, daß bereits in Fäulnis übergegangenes Fleisch im Magen seinen üblen Geruch verliert. Die Fäulnisbakterien stellen ihre Wirkung ein. Denselben Erfolg hat das Einbringen von faulem Material in Magensaft bzw. in Salzsäure von dessen Konzentration an ihr. Erwähnt sei, daß von mancher Seite dem Gehalt des Magensaftes an Rhodanammonium ein die desinfizierende Wirkung der Salzsäure unterstützender Einfluß zugeschrieben worden ist. Auf der anderen Seite tritt der erwähnte Schutz der Salzsäure des Magensaftes in eindrucksvoller Weise dann in Erscheinung, wenn sie an Menge stark herabgesetzt ist oder gar fehlt. Es kommt dann im Magen zu mannigfachen Gärungserscheinungen. Bakterien verschiedener Art, Hefezellen usw. bemächtigen sich der in den Magen gelangenden Nahrungsstoffe. In erster Linie werden die Kohlenhydrate gespalten. Es kommt zur Bildung von Buttersäure (Buttersäuregärung), zur Milchsäurebildung (Milchsäuregärung) usw. Bedenkt man, daß dem Magen zugleich die wichtige Funktion zufällt, eine größere Nahrungsmenge aufzubewahren, dann wird die Bedeutung der Schutzfunktion der Salzsäure des Magensaftes besonders eindringlich klar.

Angepaßt an die im Magen vorhandene saure Reaktion finden sich proteolytische Fermente besonderer Art. An erster Stelle steht das Pepsin. Es findet sich in der Magenschleimhaut in einer unwirksamen Form, genannt Pepsinogen. Unter der Wirkung der Salzsäure wird dieses in das wirksame Pepsin übergeführt. Beide Formen des Fermentes sind in Kristallform erhalten worden. Wir kommen bei der Besprechung der Fermentsysteme auf sie zurück<sup>2</sup>.

Zunächst sei bemerkt, daß die Salzsäure nicht nur die Funktion hat, dem Pepsin die Möglichkeit der Wirkung zu geben, vielmehr fördert sie die Verdauung der Proteine noch dadurch ganz wesentlich, daß sie diese zum Quellen bringt. Dieser Einfluß ist insbesondere für schwer verdauliche Produkte, wie Bindegewebe, elastisches Gewebe usw., von der größten Bedeutung. Durch das Aufquellen der Eiweißkörper wird das Eindringen des Pepsins gefördert. Für die Beurteilung des Gehaltes des Mageninhaltes an Salzsäure ist von der größten Bedeutung, daß Eiweiß Salzsäure bindet. Wir haben S. 111 auf die Bedeutung der Aminogruppe für diese Bindung aufmerksam gemacht. Natürlich sinkt dabei der Gehalt des Magensaftes an Salzsäure. Man spricht von freier und von gebundener Salzsäure im Mageninhalt.

Pepsin-Salzsäure bewirkt Hydrolyse von Eiweiß. Sehr bald treten Abbaustufen auf, die durch tierische Membranen dialysieren. Es entstehen Peptone. Es handelt sich um ein Gemisch von mehr oder weniger hoch-

<sup>1</sup> Ph. S. 17.

<sup>2</sup> Im Magensaft des Säuglings soll eine besondere, bei  $p_H = 4.7$  wirksame Proteinase vorhanden sein, die Kasein, Laktalbumin und auch Ovalbumin rasch abbaut.

molekularen Polypeptiden. Von mancher Seite wird angenommen, daß eine der ersten Wirkungen von Proteinase (eiweißspaltenden Fermenten) Desaggregation von Eiweiß sei. Dabei wird von der Vorstellung ausgegangen, daß dieses aus durch Nebenvalenzen zusammengefaßten Polypeptiden bestehe. Ein eindeutiger Beweis für diese Annahme liegt zur Zeit nicht vor. Zur Abspaltung von Aminosäuren kommt es interessanterweise im Magen nicht<sup>3</sup>. Es findet auch keine in Betracht kommende Resorption von Abbauprodukten aus Eiweiß von seiten der Magenwand statt. Es bedeutet ohne Zweifel die Magenverdauung im wesentlichen eine Vorbereitung für die im Dünndarm stattfindende. Neben Eiweißteilchen werden den Fermentsystemen des Pankreas- und Darmsaftes Peptone zur Verfügung gestellt. Dadurch wird die Zahl der abzubauenen Ausgangsverbindungen ganz außerordentlich erhöht.

Bevor wir zur Verdauung der Eiweißstoffe und der Peptone im Darmkanal übergehen, müssen wir noch eines viel umstrittenen Fermentsystems gedenken, nämlich des *Labfermentes*, auch *Chymosin* bzw. *Chymase* genannt. Es bewirkt die Milchgerinnung im Magen. Sicher nachgewiesen ist es im Labmagen des Kalbes, dagegen ist fraglich geworden, ob es auch bei uns vorkommt. Es hat das Pepsin als solches nämlich die gleiche Wirkung<sup>4</sup>. Der Milchgerinnung liegt die Umwandlung von Kaseinogen der Milch in Kasein zugrunde. Was eigentlich vor sich geht, ist nicht vollkommen aufgeklärt. Wir wissen nur, daß nicht Eiweiß als solches, vielmehr ein Kalksalz ausfällt. Ist kein Kalzium vorhanden, dann kommt es auch nicht zur Milchgerinnung. Nun haben wir S. 125 erfahren, daß Kaseinogen ein Phosphoprotein ist. Die Phosphorsäure ist esterartig mit der  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -oxypropionsäure (Serin) verknüpft. Es ist naheliegend, sich vorzustellen, daß das Kalzium sich mit der Phosphorsäure bindet, und das so entstandene Produkt die Eigenschaft hat, unter den im Magen vorhandenen Bedingungen unlöslich zu sein. Nebenbei sei daran erinnert, daß mit dem Kasein zugleich das Milchfett ausfällt (vgl. S. 17). Wir haben damals auf die biologische Bedeutung der Milchgerinnung hingewiesen<sup>5</sup>.

Sämtliche Fermentsysteme, die im Dünndarm wirksam sind, benötigen zu ihrer Wirkung der schwach alkalischen Reaktion. Wir haben bereits S. 85 geschildert, in welcher Weise verhindert wird, daß der aus dem Magen kommende saure Chymus die Verdauungsvorgänge im Duodenum stört. Bevor wir uns der Frage nach dem Ausmaß der Wirkung jener Fermentsysteme, die im Darmkanal auf Eiweiß und Peptone einwirken, zuwenden, sei der folgenden Beobachtung gedacht. Vollzieht man die Verdauung unter möglicher Sicherung optimaler Bedingungen für die beteiligten Fermentsysteme außerhalb des Verdauungskanals, dann ist man überrascht von dem langsamen Fortschreiten des Abbaus von

<sup>3</sup> Bei über lange Zeit ausgedehnter Verdauung von Eiweiß im „Reagenzglasversuch“ lassen sich in geringer Menge freie Aminosäuren, wie Tyrosin und Tryptophan, nachweisen. Für die Beurteilung des Umfanges des Eiweißabbaus unter natürlichen Verhältnissen können derartige Ergebnisse nicht verwertet werden, ist doch die Magenverdauung in wenigen Stunden (6 bis 8) beendet. Auch die Beobachtung, wonach Pepsin-Salzsäure aus Carbobenzoyl-l-glutamyl-l-tyrosin Tyrosin abzuspalten vermag, so interessant sie auch ist, vermag die Feststellung nicht zu beeinflussen, wonach man im Mageninhalt während der Eiweißverdauung höchstens ganz geringe Mengen von freien Aminosäuren antrifft, die außerdem in der Nahrung vorgebildet sein können.

<sup>4</sup> Auch Trypsin zeigt Labwirkung.

<sup>5</sup> Bei der Gewinnung von kristallisiertem Pepsin wurde festgestellt, daß neben diesem noch ein Fermentsystem vorhanden ist, das Gelatine viel rascher abbaut als jenes. Es ist Gelatinase genannt worden.

Eiweiß. Man beobachtet zwar bei Anwendung von Pankreas- und Darmsaft das baldige Freiwerden von Aminosäuren, jedoch verlangsamt sich der Abbau des Eiweißes bzw. der entstandenen Abbaustufen mehr und mehr. Ein Modellversuch brachte eine eindeutige Aufklärung dieses Befundes. Läßt man z. B. ein Dipeptid durch Fermente im „Reagenzglas“ zerlegen, dann kann man den Gang der Hydrolyse quantitativ verfolgen (z. B. durch Bestimmung der jeweils in der Verdauungsflüssigkeit vorhandenen  $\text{NH}_2$ - oder  $\text{COOH}$ -Gruppen). Wiederholt man den gleichen Versuch unter genau den gleichen Bedingungen jedoch unter Zusatz der entstehenden Spaltprodukte, dann verzögert sich der Abbau gleich von Anfang an. Es sind die entstehenden Abbauprodukte, die hemmend wirken. Im Darmkanal werden diese, sobald sie zur Resorption geeignet sind, fortlaufend aus dem Chymus entfernt. Es kommt unter normalen Verhältnissen nie zu einer Anhäufung von resorbierbaren Abbauprodukten. Hinzu kommt nun noch, daß die Fermente des Darmkanals mit den jeweils vorhandenen geringen Mengen an Chymusbestandteilen rasch fertig werden. Es findet fortlaufende Abgabe von fermenthaltigen Sekreten und innige Vermischung mit dem Chymus statt. Wir erkennen aus diesen Feststellungen, daß es unmöglich ist, den Verdauungsvorgang außerhalb des Organismus nachzuahmen. Es fehlt die Möglichkeit der Entfernung der resorptionsfähigen Abbauprodukte. Wir können auch nicht qualitativ und quantitativ fortlaufend die in Frage kommenden Fermentsysteme in optimalem Ausmaße zufügen.

Kehren wir nunmehr zur Verdauung im Dünndarm zurück. Unter der Wirkung der Fermentsysteme des Pankreas- und Darmsaftes wird die Hydrolyse der noch vorhandenen Eiweißteilchen und ferner der Peptone weitergeführt<sup>6</sup>. Es kommt im Gegensatz zur Pepsinwirkung sehr bald zur Infreisetzung von Aminosäuren. Die einzelnen davon werden nicht gleichzeitig frei, vielmehr kann man je nach dem vorliegenden Protein feststellen, daß bestimmte davon frühzeitiger als andere in der Verdauungsflüssigkeit erscheinen. Besonders früh werden z. B. Tryptophan und Tyrosin in Freiheit gesetzt. Die erstere Aminosäure läßt sich in ihrem Verhalten deshalb so leicht verfolgen, weil nur die freie Aminosäure mit Bromwasser eine Rosafärbung gibt. Es sind mehrere Fermentsysteme am Abbau der Proteine und der aus ihnen hervorgehenden Aminosäureketten beteiligt. Man hat ihre Gesamtheit als *Proteasen* bezeichnet. Zu diesen gehören die Proteinase Trypsin und ferner *Polypeptidasen*. Beim ersteren liegen komplizierte Verhältnisse vor. Es ist, wie das Pepsin, ein Protein und in Kristallform dargestellt. In den es bildenden Zellen ist es als unwirksame Vorstufe, *Trypsinogen* genannt, vorhanden. Auch diese Form ist kristallisiert gewonnen worden. Sie geht bei  $p_{\text{H}} = 4,9$  autokatalytisch in Trypsin über. Eine Spur aktives Ferment kann ganz gewaltige Mengen der Vorstufe aktivieren. Es hat sich herausgestellt, daß ein von der Dünndarmschleimhaut bereitetes Produkt, genannt *Enterokinase*, in den Prozeß der Aktivierung eingreift. Weiterhin ist in der Pankreasdrüse ein an sich unwirksames Protein in Kristallform aufgefunden worden, das von jener nicht aktiviert wird, wohl aber durch Trypsin. Man hat die erstere Form *Chymotrypsinogen* und die aktive *Chymotrypsin* genannt. Wir wollen uns an dieser Stelle mit diesen Angaben begnügen und die Erörterung

<sup>6</sup> Werden ungekochte Nahrungsmittel aufgenommen, dann können die in ihnen enthaltenen Zellfermente auch in gewissem Umfang am Abbau zusammengesetzter Nahrungstoffe — gewissermaßen von innen heraus — teilnehmen, soweit nicht die saure Reaktion des Mageninhaltes ihre Wirkung ausgeschaltet hat.

des feineren Mechanismus der die Aktivierung vollziehenden Vorgänge verschieben, bis wir einen Überblick über Fermentsysteme geben. Was nun die Polypeptidasen anbetrifft, so ist es gelungen, zu beweisen, daß sie auch nicht einheitlicher Natur sind. So hat man Dipeptidasen, Amino-, Karboxypolypeptidasen usw. unterschieden. Die zuerst genannte Fermentgruppe hydrolysiert Dipeptide. Für die Aminopolypeptidasen ist die Aminogruppe des Polypeptids von entscheidender Bedeutung für ihren Angriff, und bei den Karboxypolypeptidasen ist die Karboxylgruppe maßgebend.

Auf alle Fälle liegen die Verhältnisse so, daß Eiweiß restlos bis zu seinen Bausteinen abgebaut werden kann. Es ergibt sich auch beim Eiweiß dieselbe Fragestellung, die bei den Fetten und Polysacchariden aufgetreten ist, nämlich, wie weit der Abbau im Dünndarm geht. Es liegen ausreichende Beweise dafür vor, daß im wesentlichen nur Aminosäuren resorbiert werden. Wir wollen die wesentlichsten kurz anführen. Spritzt man Eiweiß bestimmter Art unter die Haut (oder in Blutgefäße bzw. in die Bauchhöhle), dann beobachtet man keine besonderen Erscheinungen. Wiederholt man jedoch nach einiger Zeit (2 bis 3 Wochen) die parenterale Zufuhr des gleichen Eiweißes, dann zeigen sich schwerste Erscheinungen. Bei Meerschweinchen z. B. bemerkt man große Unruhe, heftiges Kratzen, anschließend Krämpfe. In der Regel geht das Tier in einem solchen Anfall zugrunde. Auch beim Menschen hat man, als die Serumbehandlung (prophylaktisch oder zur Bekämpfung einer Infektionskrankheit) aufkam, erfahren, daß eine zweite Zufuhr von Serum der gleichen Tierart, wie es zur ersten Einspritzung verwendet worden ist, zu dem gleichen, eben geschilderten Zustand führt. Man hat von einer Anaphylaxie gesprochen, einer Überempfindlichkeit. Den nach der Wiederholung der parenteralen Zufuhr von Eiweiß sich entwickelnden Zustand bezeichnet man als Schock. Uns interessiert diese ganze Erscheinung von vielen Gesichtspunkten aus. Einmal erkennen wir in ihr, daß unter normalen Verhältnissen niemals Nahrungsproteine in die Blutbahn übergehen, wir müßten sonst nach Verfütterung eines bestimmten Eiweißes schon bei der ersten Injektion desselben Proteins den Schockzustand auslösen können<sup>7</sup>. Darüber hinaus müßte auch eine zweite Aufnahme von unverändertem Eiweiß von seiten der Darmwand zum Schock führen. Das ganze Phänomen fesselt unser Interesse auch deshalb, weil die geschilderte Reaktion streng spezifisch ist, d. h. man hat nur dann Erfolg in der erwähnten Richtung, wenn man dasselbe Eiweiß zum zweitenmal parenteral zuführt, das zum erstenmal auf dem gleichen Wege einverleibt worden ist. Sehr wichtig ist auch, daß ganz geringe Mengen von Protein den Organismus tiefgehend beeinflussen können, sobald sie mit Umgehung des Darmkanals in den Organismus eindringen.

In diesem Zusammenhang sei auch des S. 130 erwähnten Phänomens gedacht, wonach nach parenteraler Zufuhr von Eiweiß im Blute Fermente in Erscheinung treten, die zuvor nicht feststellbar waren. Es wirkt das zugeführte Protein „blutfremd“. Es wird durch jene ebenso seines besonderen Aufbaus durch Hydrolyse beraubt, wie durch Proteinase des Darmkanals.

Es führt ferner die folgende Überlegung zur Überzeugung, daß im wesentlichen Eiweißbausteine zur Aufnahme durch die Darmwand kommen. Wir gehen dabei

<sup>7</sup> Es scheint, daß beim Säugling die Darmwand nicht so selten noch nicht völlig undurchlässig für Eiweiß ist. Es liegen Beobachtungen vor, die für eine auf diesem Wege ausgelöste Anaphylaxie sprechen.

am einfachsten vom Säugling aus. Er wächst und bildet dabei fortgesetzt neue Zellen mit allen ihren Inhaltsstoffen. Bei ihm überwiegt der Aufbau besonders stark den Abbau von Stoffen. Nun erhält er als einzige Nahrung Milch. Vergleichen wir die Zusammensetzung der in ihr vorhandenen Eiweißstoffe an einzelnen Aminosäuren mit derjenigen einiger vom Säugling aus diesen neu gebildeten — so Keratine, Globin des Blutfarbstoffs usw. —, dann erkennen wir ohne weiteres die Unmöglichkeit einer Umformung von einem Protein in ein anderes ohne vorausgehenden Abbau zu den Bausteinen. In der folgenden Tabelle sind einige Werte über den Gehalt von Milcheiweißstoffen und solchen des Körpers an Aminosäuren angeführt, deren quantitative Feststellung mit großer Sicherheit möglich ist.

	Eiweißstoffe der Frauenmilch		Globin des Hämoglobins aus Menschenblut	Keratin der Menschen- haare
	Kaseinogen	Albumin		
Glykokoll . . . .	0,45	0	0	9,0
Zystin . . . . .	0,60	4,25	0,6	15,5
Tyrosin . . . . .	5,60	4,60	3,5	3,0
Tryptophan . . .	1,25	2,55	1,5	0,7
Histidin . . . . .	1,75	1,85	8,5	0,6
Lysin . . . . .	5,65	6,80	8,2	2,5
Arginin . . . . .	3,80	5,25	3,5	8,0

Ein Blick auf die vorstehende Tabelle zeigt, wie verschieden der Gehalt der Milcheiweißstoffe an einzelnen Aminosäuren unter sich und verglichen mit den beiden angeführten Proteinen ist, die aus ihnen aufgebaut werden. Ein Umbau ist nur denkbar, wenn die Bausteine der in Frage kommenden Proteine zur Verfügung stehen. Selbst dann, wenn die gleichen Aminosäuren im gleichen Mengenverhältnis zugegen wären, wäre eine unmittelbare Überführung der einen Polypeptidkette in eine andere unmöglich, falls sie in verschiedener Reihenfolge angeordnet wären. So können wir uns z. B. die Umwandlung des Tripeptids Glyzyl-alanyl-tyrosin in Glyzyl-tyrosyl-alanin nur nach vorherigem Abbau zu den drei Aminosäuren vorstellen.

Schließlich ist von einer ganz anderen Seite her die Annahme, daß der Eiweißabbau im Darmkanal ein sehr weitgehender ist, gestützt worden. Ist sie nämlich zutreffend, dann muß es möglich sein, vollwertiges Eiweiß durch die es aufbauenden Bausteine zu ersetzen. In der Folge wurden Kasein und ferner Fleisch mittels Proteinase und Polypeptidasen (Magensaft, Pankreas- und Darmsaft) vollständig abgebaut. Die Hydrolyse einer Probe des Verdauungsproduktes mit konzentrierter Salzsäure ergab keinen oder doch nur einen geringen Zuwachs an Aminostickstoff, ein Zeichen dafür, daß die säureamidartigen Bindungen gelöst waren. Mit einem solchen Präparat konnten Hunde bis zu einem Jahr vollwertig ernährt werden. Ein schwangeres Tier gebar gesunde Junge. Ein Hund, der gehungert und dabei an Körpergewicht eingebüßt hatte, holte den Verlust an diesem bei Verabreichung eines vollwertigen Aminosäuregemisches wieder auf. Damit war eindeutig erwiesen, daß Eiweiß durch die es aufbauenden Aminosäuren ersetzt werden kann. Schließlich sind dann Fütterungsversuche angeschlossen worden, bei denen sämtliche organischen Nahrungsstoffe in ihren Bausteinen vorlagen. Sie ernährten die Tiere, jedoch waren die Versuchsreihen infolge Materialmangels und der Schwie-

rigkeiten, Mäuse und Ratten zu längere Zeit umfassender Aufnahme der Nahrung zu bewegen, nur kurzfristig. Zum Teil wurden auch synthetisch bereitete Aminosäuren verfüttert. Mit diesen Untersuchungen war ein Traum vieler Naturforscher ausgeträumt, nämlich Ersatz der natürlichen Nahrungsstoffe organischer Natur durch im Laboratorium gewonnene! Solange das Problem lautete: Gewinnung von Polysacchariden, Eiweißstoffen usw., war seine Lösung unendlich fern; nachdem wir nun wissen, daß die Bausteine der organischen Nahrungsstoffe diese vertreten können, ist es praktisch gelöst — mit der Einschränkung, daß Vitamine erforderlich sind, um die Gesamtfunktionen des Organismus aufrecht zu erhalten. Wir werden jedoch bald erfahren, daß auch die meisten davon synthetisch bereitet werden können. Trotz dieser gewaltigen Fortschritte der Forschung ist nicht an ein Verlassen der natürlichen Ernährungsart zu denken. Abgesehen von den großen Kosten einer durch Synthese gewonnenen Nahrung, ist zu bedenken, daß wir auch heute noch nicht alle Wirkstoffe kennen, die für unser Wohlergehen unentbehrlich sind. Endlich hat, wie bereits wiederholt angeführt, der Umstand eine hohe Bedeutung, daß wir die organischen Nahrungsstoffe in der Hauptsache in Gestalt hochmolekularer Verbindungen aufnehmen. Ihr stufenweiser Abbau im Verdauungskanal hilft mit, die Aufnahme ihrer Bausteine von seiten der Darmwand zu regeln.

Aus dem eben Dargelegten entnehmen wir, daß die Verdauung nicht nur den Zweck hat, die im kolloiden Zustand befindlichen und daher nicht diffundierbaren Nahrungsstoffe in eine Form zu bringen, in der sie tierische „Membranen“ zu durchwandern vermögen, vielmehr gilt es, ihnen ihre Eigenart zu nehmen. Halten wir uns an die Eiweißstoffe! Wir nehmen sie in Nahrungsmitteln auf. Diese stellen Gewebe dar (Blätter, Fleisch, Leber usw.), in denen jene ganz bestimmte Funktionen erfüllt haben. Wir können mit Proteinen von bestimmtem Art-, Zell- und Funktionscharakter nicht unmittelbar etwas anfangen. Mit dem Eintritt der fermentativen Hydrolyse gehen alle das einzelne Eiweiß charakterisierenden Besonderheiten verloren. Es verbleibt schließlich ein völlig indifferentes Gemisch von Aminosäuren, aus dem die Zellen der Gewebe nach ihren eigenen, ererbten Plänen die ihnen eigentümlichen Proteine aufzubauen vermögen.

Verfolgen wir nun das Schicksal der bei der Verdauung im Dünndarm entstehenden Eiweißbausteine. Ihre Aufnahme durch die Darmwand begegnet keinen besonderen Schwierigkeiten. Sie sind alle in Wasser löslich (manche davon schwer: Tyrosin, Zystin u. a. m.). Man trifft sie im Blute, das zur Leber zieht. Wir finden immer im Blutplasma Aminosäuren. Außerdem werden solche an der Oberfläche von Erythrozyten adsorbiert zum Transport gebracht. Bald entstammen sie der Darmwand während der Verdauung von Eiweiß, bald sind sie auf der Wanderung von einem Gewebe zu einem anderen. Man ist mehrfach in der Tierreihe auf einen besonders lebhaften Austausch von einem Organ zu einem anderen gestoßen. So beobachtete man, daß der Lachs zur Eiablage das Süßwasser aufsucht. Der in Flüsse einwandernde und der sie wieder verlassende Fisch sind sehr verschiedene Wesen. Bei der Einwanderung mit mächtigem Seitenrumpfmuskel ausgerüstet, überwindet er Stromschnellen spielend, ja er überspringt Wasserfälle (Rheinfall!). Bei seiner Rückkehr ins Meer ist dieser stark zurückgebildet. Dagegen haben sich die Geschlechtsdrüsen, die beim Eintritt ins Süßwasser noch nicht voll ausgebildet waren, zu mächtigen Organen entwickelt. Nun hat man während des mehrmonatigen Aufenthaltes dieser Tiere in Flüssen nie Nahrungsreste im Verdauungskanal aufgefunden. Es muß infolgedessen die Reifung der Geschlechtsdrüsen auf Kosten von Stoffen erfolgt sein,

die im Körper vorgebildet sind. Die histologische Untersuchung ergab, daß es solche der Skelettmuskulatur sind, die zum Auf- und Ausbau jener dienen. Es werden u. a. Muskeleiweißstoffe in ihre Bausteine zerlegt und über diese z. B. im Hoden in die S. 131 erwähnten Protamine verwandelt. Die Gegenüberstellung des Gehaltes der Proteine der Muskelzellen an Aminosäuren und desjenigen der Protamine macht besonders eindringlich klar, daß ein Umbau nur über Aminosäuren erfolgen kann. Wir kennen viele ähnliche Beispiele. Es sei u. a. an die Metamorphose der Frösche usw. erinnert. Die im Ruderschwanz enthaltenen Stoffe werden abgebaut und dienen zum Aufbau von Extremitäten, Kiemen usw.

Auch bei uns ereignen sich solche Umwandlungen. Ein sehr eindrucksvolles Beispiel ist z. B. der Abbau des schwangeren Uterus. In seinen Geweben und insbesondere seiner Muskulatur ist u. a. wertvollstes Eiweißmaterial vorhanden. Nach der Geburt erfährt er eine rasche Rückbildung. Dabei werden die in ihm enthaltenen Stoffe in den Stoffwechsel einbezogen. Sie dürften u. a. auch für die Milchbildung herangezogen werden. In unserem Organismus finden ohne Zweifel laufend Umbauten von Proteinen statt. Entgegen allen Erwartungen haben viele unserer Körperzellen eine nur beschränkte Lebensdauer. So wissen wir, daß beständig rote Blutkörperchen zugrunde gehen. Da jedoch ihre Zahl nicht abnimmt, muß eine entsprechende Neubildung erfolgen. Dabei werden auch Eiweißstoffe besonderer Art gebildet, und zwar auch dann, wenn der Organismus hungert. In ganz gewaltiger Zahl können Leukozyten neu entstehen, ja geradezu „aus dem Boden gestampft“ werden, insbesondere wenn es gilt, einen drohenden Einbruch von Mikroorganismen zu bannen. In der Eiterbildung erkennen wir einen damit zusammenhängenden Prozeß. Diese Beispiele mögen genügen, um zu zeigen, daß im erwachsenen Organismus keine Ruhe in Hinsicht auf Zellzerstörung und -neubildung herrscht.

Wir stoßen nun sofort auf eine Eigentümlichkeit im Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsel. Sie ist dadurch bedingt, daß wir keine Depots für Eiweiß größeren Ausmaßes besitzen. Die Leber kann eine beschränkte Menge von Eiweiß speichern. Vielleicht haben alle Zellen neben dem „Baueiweiß“, das zelleigen ist, Umsatzeiweiß. Seine Menge kann jedoch nicht groß sein. Unter normalen Verhältnissen nehmen wir im Eiweiß der Nahrung mehr Aminosäuren auf, als wir als solche verwenden bzw. in bestimmter Form ablagern können. Was geschieht mit dem Überschuß an diesen? Schon lange hat die Erfahrung gezeigt, daß die Stickstoffausscheidung im Harn in Beziehung zur Menge des aufgenommenen Eiweißes steht. Direkte Beobachtungen haben ergeben, daß sehr bald nach Zufuhr von solchem ein Anstieg des Stickstoffgehaltes des Harnes feststellbar ist. Als Ursache hat sich ergeben, daß Aminosäuren, für die keine unmittelbare Verwendung vorliegt, ihrer Aminogruppe beraubt werden. Man spricht von einer Desaminierung. Wir werden uns noch mit diesem Vorgang eingehend zu beschäftigen haben. Während das dabei gebildete Ammoniak zu seiner Unschädlichmachung in Harnstoff übergeführt und in dieser Form aus dem Körper entfernt wird, verbleiben im Organismus jene Kohlenstoffketten, die nach Entfernung der  $\text{NH}_2$ -Gruppe übriggeblieben sind. Sie stellen ein sehr wertvolles Material dar. Von ihnen aus gehen einerseits Beziehungen zu Kohlenhydraten und über diese hinweg zu Fetten, und andererseits liefern bestimmte Aminosäuren Azetonkörper. Daraus erhellt, daß es nicht angängig ist, Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsel und Stickstoffstoffwechsel

ohne weiteres einander gleichzustellen, wie es so oft geschieht. Es bedeutet die rasche Entfernung der Aminogruppe aus Eiweißbausteinen und die damit verknüpfte Vermehrung der Ausfuhr stickstoffhaltiger Substanzen (im wesentlichen Harnstoff) keineswegs, daß der Aminosäurestoffwechsel zu Ende gekommen ist! Es können lange Zeit danach noch Kohlenstoff- und Wasserstoffanteile von Aminosäuren z. B. in Form von Glykogen auf Verwendung harren.

Wir haben von einem unterschiedlichen Verhalten des Eiweißstoffwechsels gegenüber dem der Fette und Kohlenhydrate gesprochen. Es beruht darin, daß die beiden letzteren den Gesamtstoffwechsel bei ihrer Überführung vom Darmkanal in die Gewebe nur geringfügig beeinflussen. Es kommt zu ihrer Ablagerung, falls Überschüsse vorhanden sind. Die Aminosäuren haben dagegen offenbar infolge ihrer mannigfachen Umwandlungen einen viel stärkeren Einfluß auf den Stoffwechsel als die stickstofffreien Nahrungsstoffe. Man bemerkt nach Eiweißaufnahme (viele Aminosäuren wirken bei unmittelbarer Zufuhr im gleichen Sinne) ein Ansteigen des Gesamtstoffwechsels. Man hat von einer spezifisch-dynamischen Wirkung der Proteine gesprochen. Ihre Ursache ist bis heute nicht eindeutig aufgeklärt<sup>8</sup>. Man hat den Desaminierungsvorgang mit ihr in Verbindung gebracht und ferner an die vielen Umbildungen gedacht, die der  $\text{NH}_2$ -Abspaltung folgen. Vielleicht fachen bestimmte Umwandlungsprodukte aus bestimmten Aminosäuren den Zellstoffwechsel an. Möglicherweise geschieht dies über Hormonorgane (Schilddrüse, Hypophyse?).

## Vorlesung 15.

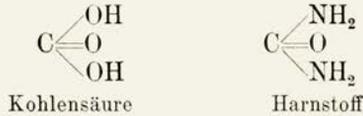
**Schicksal der Aminosäuren im Zellstoffwechsel. Harnstoffbildung. Der Vorgang der Desaminierung. Bildung von  $\alpha$ -Ketosäuren als reversibler Vorgang. Umaminierung. Neubildung von Aminosäuren aus anderer Quelle als aus solchen. Bildung von Aminen.**

Wir haben uns bereits flüchtig mit dem Schicksal der Aminosäuren jenseits der Darmwand beschäftigt und festgestellt, daß jene davon, die nicht unmittelbare Verwendung zum Aufbau zelleigener und anderer Eiweißstoffe mit besonderen Funktionen (Trägersubstanzen in Fermentsystemen usw.) oder zur Bildung von Reserveeiweiß finden, oder aber Ausgangsmaterial z. B. zur Umformung in bestimmte Hormone sind, ihrer Aminogruppe beraubt werden. Wir erwähnten ferner, daß dabei Ammoniak entsteht, das zur „Entgiftung“ rasch in Harnstoff übergeführt wird. Eine gewisse Menge davon bleibt übrigens erhalten und erscheint im Harn. Seine Funktion ist, Säuren zu neutralisieren. Man ist auf diese bei der Untersuchung des Harnes von Diabetikern gestoßen. Es fiel auf, daß dieser oft sehr reich an Ammoniak ist, jedoch in gebundener Form. Bei genauerem Zusehen entdeckte man, daß der Gehalt des Harnes an  $\beta$ -Oxybuttersäure und Azetessig-

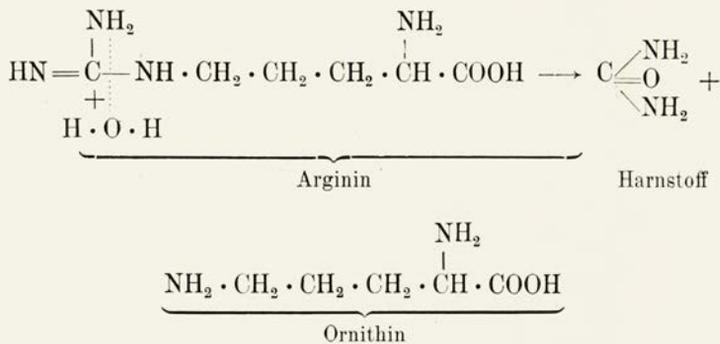
<sup>8</sup> Die Annahme, daß der N. sympathicus dabei beteiligt sei, ist dadurch widerlegt worden, daß Katzen, bei denen dieses Nervensystem extirpiert war, ebenfalls spezifisch-dynamische Wirkung zeigten.

säure in Beziehung zu der Ammoniakausscheidung steht. Parallel mit ihrer Zunahme sinkt der Harnstoffgehalt des Harnes, woraus hervorgeht, daß Ammoniak und Harnstoff Beziehung zueinander haben.

Betrachten wir nun zunächst die Struktur des Harnstoffes. Man kann ihn als das Diamid der Kohlensäure auffassen:

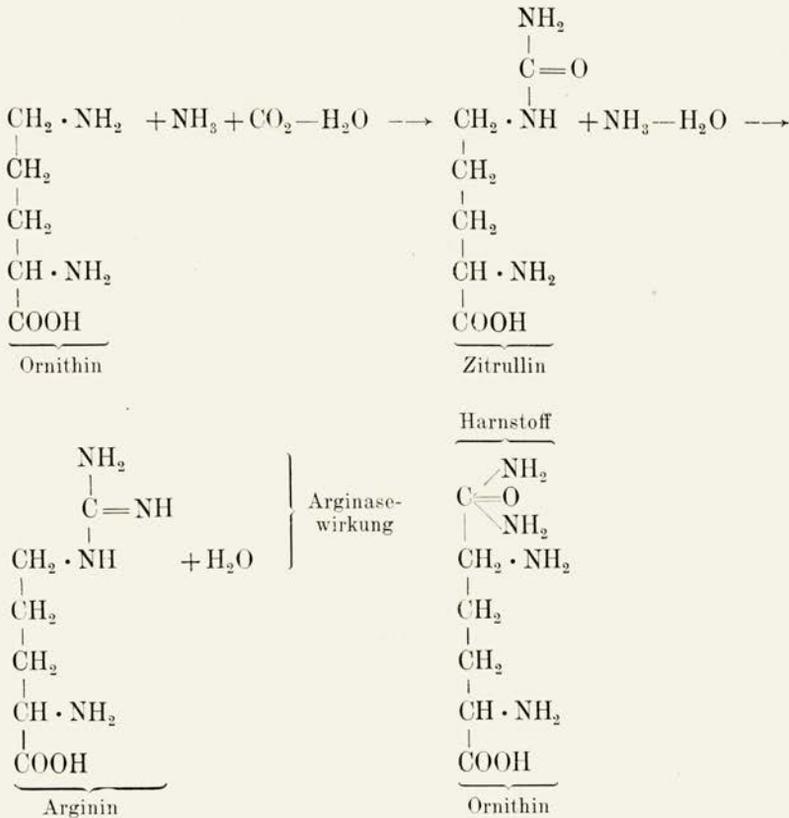


Ein Blick auf die lange Reihe von Aminosäuren, die wir S. 111 ff. aufgeführt haben, belehrt uns ohne weiteres, daß die Bildung des Harnstoffes kein einfacher Vorgang sein kann. Nur eine einzige Ausnahme fällt uns auf. Es ist dies das Arginin. In diesem steckt die Guanidingruppe. Zwischen dieser und dem Harnstoff sind Beziehungen unverkennbar. In der Folge glückte es, aus dieser Aminosäure nicht nur mit Mitteln der Chemie Harnstoff abzuspalten, vielmehr ergab sich, daß die Leber ein Fermentsystem enthält, genannt Arginase, das Arginin unter Hydrolyse in jenes Stoffwechselendprodukt und eine  $\alpha, \delta$ -Diaminovaleriansäure, genannt Ornithin, zerlegt. Der Vorgang ist der folgende:



Im Arginin ist Harnstoff gewissermaßen vorgebildet. Wie entsteht nun aber aus dem sich bildenden Ornithin und aus den übrigen Eiweißbausteinen solcher? Zunächst steht fest, daß der Weg von diesen über Ammoniak zu Harnstoff führt. Wir werden uns mit dessen Bildung noch zu befassen haben. Auf Grund der Beobachtung, daß bei der Durchleitung von Ammoniumkarbonat durch die Leber Harnstoff gebildet wird, kam man zu der Meinung, daß auch im Organismus selbst der Weg zu diesem über jenes führe. Ammoniumkarbonat liefert unter Abgabe von 2 Molekülen Wasser Harnstoff. In letzter Zeit ist eine andere Vorstellung entwickelt worden, und zwar im Anschluß an die Feststellung, daß Ornithin dessen Bildung begünstigt. Diese Diaminosäure steht nach dieser im Mittelpunkt der Harnstoffbildung. Zunächst entsteht aus ihr + Ammoniak + Kohlensäure  $\delta$ -Karbamidoornithin, genannt Zitruillin<sup>1</sup>. Dieses geht mit Ammoniak in Arginin über:

<sup>1</sup> Im Preßsaft der Wassermelone, Citrullus vulgaris, entdeckt.



Wir erkennen aus der gegebenen Formulierung des ganzen Vorganges einen von der Arginase beherrschten Kreisprozeß. Immer wieder bildet sich Arginin, und immer wieder zerfällt dieses in Harnstoff und Ornithin, worauf wiederum über die Zwischenstufe Zitrullin Arginin entsteht. Diese Anschauung hat viel für sich. Harnstoff wird nur in der Leber gebildet. In diesem Organ allein kommt Arginase vor. Dieses Zusammenreffen muß eine Bedeutung haben<sup>2</sup>.

Wir haben schon betont, daß der überragende Anteil des Stickstoffs der umgesetzten Aminosäuren in Form von Harnstoff im Harn erscheint. Aus ihren stickstofffreien Anteilen gehen schließlich Kohlensäure und Wasser hervor. Der Umstand, daß unsere Zellen Eiweiß bzw. seine Bausteine nicht bis zu jenen Produkten abbauen können, die bei der Verbrennung im Kalorimeter in Erscheinung treten, bewirkt, daß sein Energieinhalt nicht voll ausgeschöpft werden kann. Der Harnstoff führt ungenutzte Energie mit sich. Seine Bildung verlangt Energiezufuhr. Man hat berechnet, daß pro Gramm Eiweiß rund 1 Kalorie im Harn in Gestalt von stick-

<sup>2</sup> Es liegen Beobachtungen vor, wonach die beiden S. 116 besprochenen Amide Asparagin und Glutamin bei der Harnstoffbildung eine besondere, jedoch ihrem Wesen nach noch nicht völlig erkannte Rolle spielen.

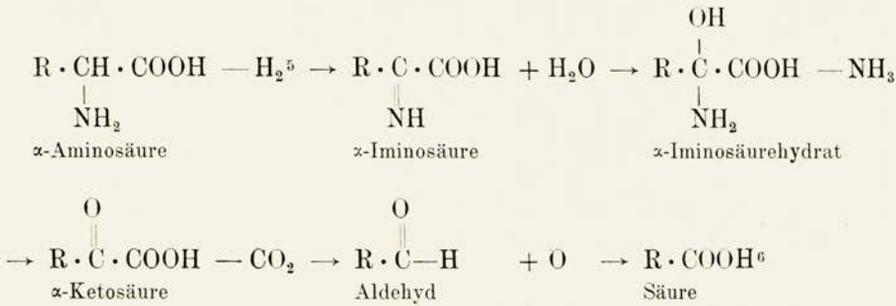
stoffhaltigen organischen Verbindungen — im wesentlichen Harnstoff — erscheint. Das ist der Grund, weshalb man beim Eiweiß von einem physiologischen und einem physikalischen Energiewert spricht. Der letztere beträgt pro Gramm Eiweiß rund 5 Kalorien, der erstere dagegen nur 4.

Unsere Aufgabe ist nunmehr, jenem Vorgang nachzugehen, den wir schon S. 144 mit der Bezeichnung Desaminierung belegt haben. Es steht eindeutig fest, daß aus  $\alpha$ -Aminosäuren im Zellstoffwechsel  $\alpha$ -Ketosäuren gebildet werden können. Es sind in vielen Fällen die zu bestimmten Eiweißbausteinen gehörenden Verbindungen dieser Art isoliert worden, und zwar einerseits bei der Durchleitung von solchen durch die Leber und auch bei Versuchen mit Gewebsschnitten. Eine Überraschung bedeutet die Beobachtung, daß von solchen, z. B. der Niere, d- $\alpha$ -Aminosäuren rascher desaminiert werden als solche der l-Reihe. Das bedeutet, daß jene Verbindungen, die in ihrer Konfiguration Spiegelbilder der Eiweißbausteine sind, erheblich viel rascher abgebaut werden als, wie an sich zu erwarten, die letzteren. In der Folge hat man die in Frage kommenden Fermentsysteme isolieren können. Wir kennen eine l- und eine d-Aminosäureoxydase bzw. -dehydrase<sup>3</sup>. Wir kommen auf diese noch zurück. Verfüttert man dagegen dl- $\alpha$ -Aminosäuren, dann erscheint im Harn in der Regel ein mehr oder weniger großer Teil der d-Komponente, d. h. mit anderen Worten, die l-Aminosäure wird unter diesen Bedingungen vollständiger abgebaut als die d-Verbindung. Dieser Widerspruch in den Beobachtungen, gemacht an Gewebsschnitten und am gesamten Organismus, ist ohne Zweifel auf die verschiedenen Bedingungen zurückzuführen, unter denen sich der Aminosäureabbau vollzieht. Übrigens zeigt der Umstand, daß man bei Verabreichung von d-Aminosäuren nicht annähernd 100% davon im Harn wiederfindet, daß solche auch unter normalen Verhältnissen zum Abbau kommen. Wozu benötigt unser Organismus nun eine d-Aminosäuredehydrase? An und für sich sollte man glauben, daß er mit der l-Aminosäuredehydrase auskommt, nehmen wir doch mit dem Nahrungseiweiß im wesentlichen nur l-Aminosäuren auf. Es kommen in manchen Proteinen allerdings auch solche der d-Reihe vor. Ihre Menge ist jedoch in der Regel gering. Es ist nicht wahrscheinlich, daß eine Anpassung an diese besonderen Fälle vorliegt<sup>4</sup>, vielmehr ist anzunehmen, daß irgendwie im Zellstoffwechsel d-Aminosäuren gebildet werden. Wir kommen auf dieses Problem noch zurück.

Kehren wir nunmehr zu der Feststellung zurück, daß aus  $\alpha$ -Aminosäuren  $\alpha$ -Ketosäuren gebildet werden. Es ist höchst unwahrscheinlich, daß diese Umwandlung unmittelbar vor sich geht, vielmehr dürften Zwischenstufen auftreten. Es ist bis jetzt nicht gelungen, sie zu fassen. Nun haben wir wiederholt erfahren, daß Dehydrierungsvorgänge bei der Überführung von Verbindungen in andere eine sehr große Rolle spielen. Es sei an die Einleitung des Abbaus von Fettsäuren erinnert (S. 31 ff.). Im Prinzip wiederholt sich sehr wahrscheinlich der dort geschilderte Vorgang beim Abbau von Aminosäuren. Auch die der Bildung der  $\alpha$ -Ketosäuren folgenden weiteren Abbauvorgänge dürften den bei jenen angeführten ähnlich sein. Im folgenden ist der Abbauweg dargestellt:

<sup>3</sup> Die l-Aminosäureoxydase ist wesentlich empfindlicher als die auf d-Aminosäuren eingestellte. Sie ist ferner an die Struktur der Zelle gebunden. Beide Oxydasen kommen stets gemeinsam vor.

<sup>4</sup> Es soll außerdem der tierische Organismus die Fähigkeit besitzen, Aminosäuren der d-Reihe unmittelbar in solche der l-Reihe überzuführen.



Die gegebene Formulierung des Vorganges der Desaminierung bedeutet, daß zunächst Dehydrierung einsetzt. Es kommt zur Bildung einer Iminosäure, die unter Wasseranlagerung in das entsprechende Hydrat übergeht. Nun erfolgt Abspaltung von Ammoniak unter Entstehung der zugehörigen  $\alpha$ -Ketosäure. Es schließt sich Dekarboxylierung an. Der sich bildende Aldehyd ist die Vorstufe für eine Säure, die gegenüber der Ausgangsverbindung 1 C weniger aufweist. Der weitere Abbau erfolgt nun so, wie wir es bei den Fettsäuren geschildert haben. Gewiß ist noch manches hypothetisch an der gegebenen Darstellung. Eindeutig bewiesen ist, wie schon erwähnt, die Bildung von  $\alpha$ -Ketosäuren. Sie spielen in unserem Organismus eine bedeutsame Rolle. Als seinerzeit zum Zwecke des Studiums des Verhaltens verschiedenartiger Verbindungen im Organismus deren Abbau durch Einführung einer aromatischen Gruppe erschwert bzw. verhindert wurde, um zu erkennen, was aus der sogenannten Seitenkette wird (vgl. S. 31), wurde u. a. auch eine  $\alpha$ -Ketoverbindung verfüttert, und zwar Phenyl- $\alpha$ -ketobuttersäure (bzw. Benzylbrenztraubensäure). Zur großen Überraschung erschien im Harn eine stickstoffhaltige Verbindung:



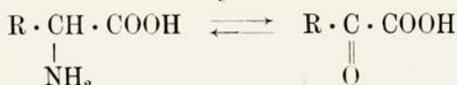
Wir erkennen ohne weiteres, daß eine Phenyl- $\alpha$ -aminobuttersäure entstanden ist, die an der Aminogruppe einen Essigsäurerest trägt<sup>7</sup>. Dieser Befund ist von größter Tragweite geworden. Er beweist, daß nicht nur  $\alpha$ -Keto-

<sup>5</sup> Wir gehen auf die bei diesem Vorgang wirksamen Fermentsysteme erst im Zusammenhang mit der allgemeinen Besprechung von solchen ein. Hier sei nur erwähnt, daß die Dehydrierung einem Oxydationsvorgang entspricht. Es ist die entstehende Iminoverbindung prozentual reicher an Sauerstoff als die Ausgangsverbindung. Der Wasserstoff wird bei der Dehydrierung nicht etwa frei, vielmehr wird er von  $\text{O}_2$  oder einem sonstigen „Wasserstoffakzeptor“ gebunden, und zwar wird dieser dabei reduziert. Das Gesamtgeschehnis ist somit ein Oxydo-reduktionsvorgang.

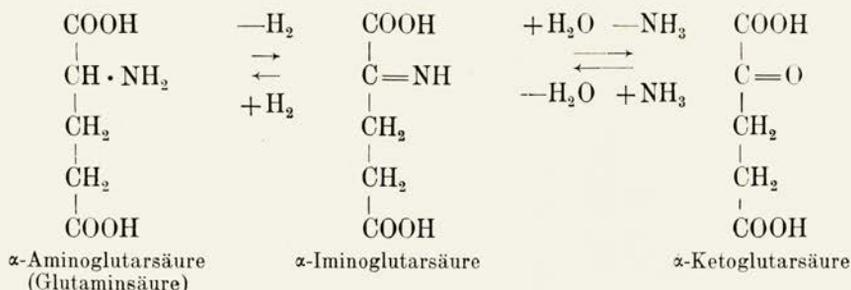
<sup>6</sup> Wir haben S. 101 erfahren, daß 2 Moleküle Aldehyd in anderer Weise unter Bildung von Säure (und daneben von Alkohol) reagieren können. Für die gegebene Darstellung bedeutet + O nicht, daß solcher unmittelbar in die Aldehydgruppe eintritt.

<sup>7</sup> Über die Bildung der Azetylgruppe ist eine interessante Diskussion entstanden. Es scheint, daß die Brenztraubensäure dabei eine Rolle spielt, und zwar wird angenommen,

säuren aus  $\alpha$ -Aminosäuren entstehen können, vielmehr vollzieht sich auch der umgekehrte Vorgang. Wir müssen ihn infolgedessen, wie folgt, formulieren:

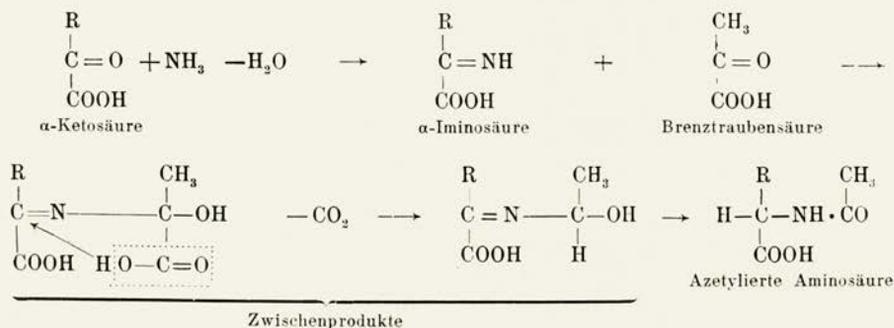


Man kann zunächst einwenden, daß die verfütterte Benzylbrenztraubensäure eine dem Organismus völlig fremde Verbindung sei, die vielleicht sogar für Zellen schädlich ist. Der Aminierungsvorgang bedeutet vielleicht einen Schutz. In der Folge konnte jedoch gezeigt werden, daß gewisse  $\alpha$ -Ketosäuren unter ganz normalen Verhältnissen auftreten und Aminierung von solchen erfolgt. In besonders hohem Grade fesselt unser Interesse der folgende Reaktionsablauf:



Aus den angeführten Formeln geht hervor, daß aus Glutaminsäure unter Dehydrierung  $\alpha$ -Iminoglutar säure gebildet wird. Die beiden Pfeile deuten an, daß ein reversibler Vorgang vorliegt. An dem Vorgang der Überführung der einen in die andere Verbindung ist ein Fermentsystem, genannt Glutaminsäuredehydrase<sup>8</sup>, beteiligt. Wir kommen später auf seine Anteile zurück. Es steht die  $\alpha$ -Iminoglutar säure in wässriger Lösung im Gleichgewicht mit der entstehenden  $\alpha$ -Ketoglutar säure<sup>9</sup>. Die Umkehrbarkeit

daß die durch sie herbeigeführte Azetylierung mit der Aminierung von Ketosäuren verknüpft ist. Dem Vorgang soll nebenstehender Reaktionsablauf zugrunde liegen:



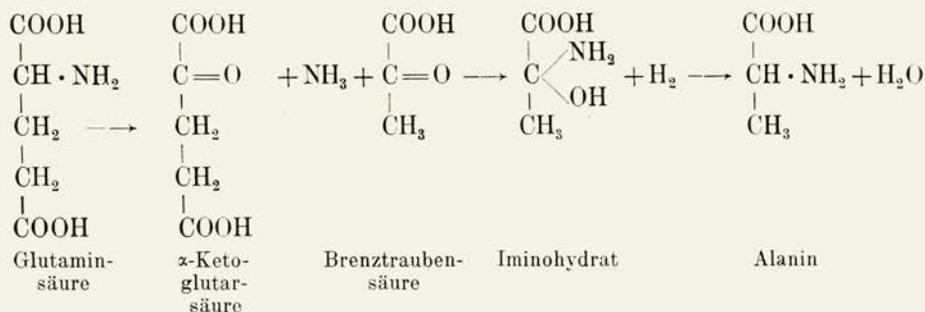
Wir werden S. 155, Zitat 21, eine weitere Möglichkeit der Azetylierung kennenlernen.

<sup>8</sup> Den höchsten Gehalt an diesem Fermentsystem weist die Leber auf. Es folgt dann die Niere. In größerem Abstand schließen sich die übrigen Gewebe an.

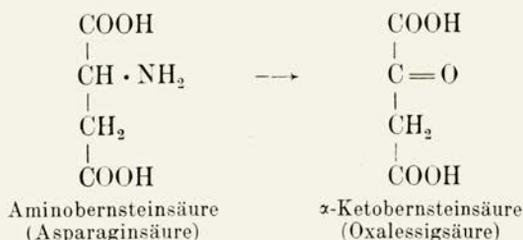
<sup>9</sup> Es ist das hypothetische Iminohydrat als Zwischenstufe der Einfachheit wegen weggelassen.

der beiden angeführten Vorgänge bedingt, daß das genannte Fermentsystem die Bildung von Glutaminsäure aus  $\alpha$ -Ketoglutarsäure mittels hydrierender Aminierung vollziehen kann.

Es ist nun von der allergrößten Bedeutung, daß die Aminogruppe der Glutaminsäure nicht nur auf  $\alpha$ -Ketoglutarsäure unter ihrer Rückbildung übertragen werden kann, vielmehr auch auf andere  $\alpha$ -Ketosäuren<sup>10</sup>. So ist festgestellt worden, daß von der genannten Dikarbonsäure aus unter Bildung von  $\alpha$ -Ketoglutarsäure Brenztraubensäure in Alanin verwandelt wird:



In der Folge konnte gezeigt werden, daß die dehydrierende Desaminierung von  $\alpha$ -Aminosäuren gekoppelt mit hydrierender Aminierung von  $\alpha$ -Ketosäuren eine ganz allgemeine Bedeutung im Zellstoffwechsel hat. Die Umaminierung ist zur Zeit zwischen den meisten  $\alpha$ -Aminosäuren und  $\alpha$ -Ketodikarbonsäuren beobachtet. Neben der  $\alpha$ -Ketoglutarsäure spielt dieselbe Rolle — nur offensichtlich in geringerem Umfang — die aus der Asparaginsäure hervorgehende Oxallessigsäure:



Keine Umaminierung konnte zwischen  $\alpha$ -Aminomonokarbonsäuren und  $\alpha$ -Keto-monokarbonsäuren wahrgenommen werden<sup>11,12</sup>. Es wird angenommen, daß der

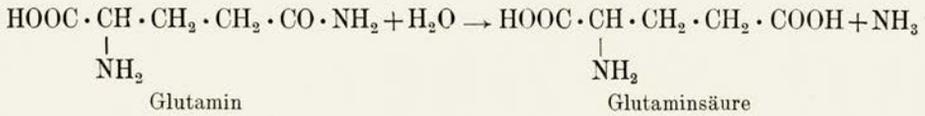
<sup>10</sup> Auf die bei diesem Vorgang beteiligte Fermentgruppe werden wir noch zurückkommen.

<sup>11</sup> Die  $\text{NH}_2$ -Gruppe von Polypeptiden wird auch nicht übertragen.

<sup>12</sup> Wohl aber wurde  $\text{NH}_2$ -Übertragung bei Anwesenheit von Spuren von  $\alpha$ -Amino- oder  $\alpha$ -Ketodikarbonsäuren beobachtet (so von Lysin bzw. Phenylalanin bzw. Serin bzw. Leuzin auf Brenztraubensäure).



vorhanden sind, der Gesamtbestand an beiden nicht vermehrt. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß die erwähnte  $\alpha$ -Aminodikarbonsäure aus Glutamin, Prolin und Histidin gebildet werden kann. Der Übergang des genannten Säureamids in Glutaminsäure erfolgt unter Hydrolyse:



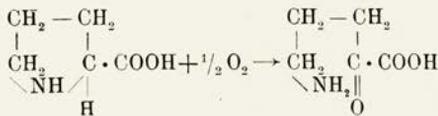
Das Fermentsystem, das diese vollzieht, genannt Glutaminase, ist bekannt. Der Vorgang ist reversibel. Es scheint so, als ob die Säureamidbildung im Dienste der Ammoniakspeicherung steht. Ist Ammoniak in Harnstoff verwandelt, dann ist seine Rolle im Organismus ausgespielt. In den Säureamiden Glutamin und Asparagin wird vielleicht eine gewisse Reserve an Ammoniak festgelegt. Eine Übertragung von solchem aus dieser Quelle zur Aminierung von Ketosäuren ist bis jetzt nicht festgestellt.

Was nun die Umwandlung von Prolin und Histidin in Glutaminsäure anbetrifft, so ist uns der Weg zu dieser nicht bekannt. Die Annahme ist naheliegend, daß Prolin durch Oxydation<sup>15</sup> in Pyrrolidonkarbonsäure übergeführt wird, aus der dann durch Ringaufspaltung die genannte Dikarbonsäure gebildet werden kann (vgl. hierzu S. 116)<sup>16</sup>. Beim Histidin fehlt zur Zeit jeder Einblick in den Gang des Umbaus — mit Ausnahme der Beobachtung, daß der Imidazolring aufgeht und ein N-Atom in Form von  $\text{NH}_3$  in Erscheinung tritt<sup>17</sup>.

Was nun die Frage anbetrifft, ob es eine Bildung von Glutaminsäure aus anderer Quelle als aus Eiweiß und aus  $\alpha$ -Ketoglutarensäure gibt, die, wie schon erwähnt, aus jener hervorgeht, so ist die folgende Beobachtung von größtem Interesse. Es war schon seit längerer Zeit bekannt, daß im tierischen Organismus Zitronensäure vorkommt<sup>18</sup>. Über ihre Herkunft fehlte lange Zeit jeder

<sup>15</sup> Die  $\text{O}_2$ -Aufnahme bei dem Vorgang der Verwandlung von Prolin ist sichergestellt und auch ein besonderes Fermentsystem nachgewiesen.

<sup>16</sup> Es ist beobachtet, daß d-Aminosäureoxydase aus d-Prolin  $\alpha$ -Keto- $\delta$ -aminovaleriansäure bildet:

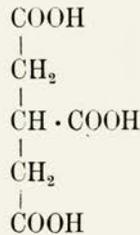


Diese kann durch Aminierung in Ornithin übergehen. Über dessen Beziehung zu Arginin und zur Harnstoffbildung vgl. S. 146 ff.

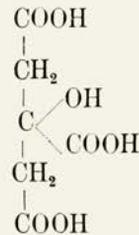
<sup>17</sup> Es sind offenbar zwei Fermentsysteme — genannt Histidasen — am Abbau des Histidins beteiligt.

<sup>18</sup> Abgesehen von verschiedenen Geweben ist sie auch im Blutplasma, in der Milch, im Fruchtwasser, in den Sekreten der Geschlechtsdrüsen usw. aufgefunden worden. Von großem Interesse ist ihr Vorhandensein im Kammerwasser des Auges und im Glaskörper. Im Pflanzenreich ist sie besonders stark verbreitet. Da die Zitronensäurekonzentration des Blutes der Vena renalis um etwa 20% niedriger ist als diejenige der Art. renalis, wird angenommen, daß in der Niere Zitronensäure verwandelt und u. a. auch abgebaut wird. Andererseits liegt die Beobachtung vor, daß dieses Organ Bernsteinsäure, Fumarsäure und Äpfelsäure in Zitronensäure verwandeln kann. Endlich ist nach reichlicher Brenztraubensäurezufuhr Ausscheidung von  $\alpha$ -Ketoglutarensäure und ferner von Zitronensäure beobachtet worden. Von besonderer Bedeutung ist, daß ein Zusammenhang zwischen dem Zitronensäuregehalt von Geweben und der Größe der Oxydationsvorgänge beobachtet ist.

Anhaltspunkt. Besonders stark interessierte, daß mit ihr vergesellschaftet ein Fermentsystem vorhanden ist — genannt Zitrikodehydrase —, das sie zu verändern vermag. Damit war ein Hinweis gegeben, daß es einen Zitronensäurestoffwechsel gibt. Betrachten wir zunächst ihre Struktur. Sie ist das  $\beta$ -Oxyderivat der Propan- $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -trikarbonsäure = Trikarballylsäure:



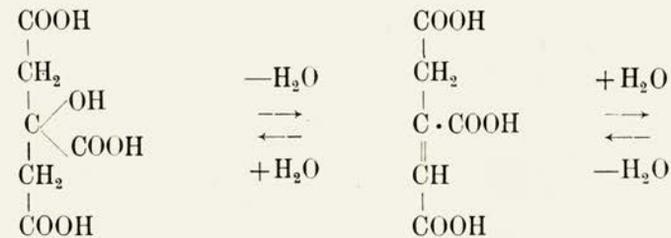
Trikarballylsäure



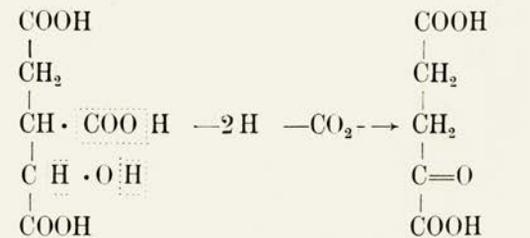
Zitronensäure

Man kann sie auch in Beziehung zur  $\beta$ -Oxyglutarsäure bringen, in die eine Karboxylgruppe eingefügt ist.

Das Studium des Abbaus der Zitronensäure im Zellstoffwechsel hat zu Abbaustufen geführt, die einen Hinweis auf ihre Bildung gegeben haben. Es entsteht zunächst *cis*-Akonitsäure und aus dieser Isozitronensäure. Beide Vorgänge sind reversibel. Das dabei beteiligte Fermentsystem hat die Bezeichnung Akonitase erhalten.



Zitronensäure

*cis*-Akonitsäure

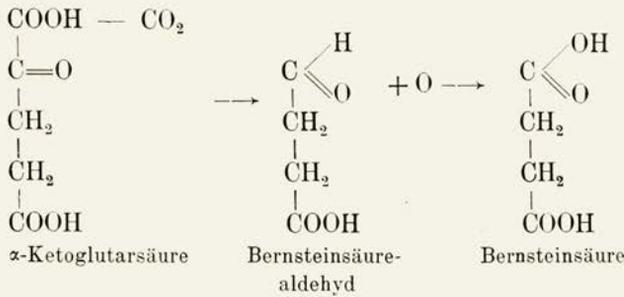
Isozitronensäure

 $\alpha$ -Ketoglutarsäure

Von der Isozitronensäure gelangen wir unter Dehydrierung und  $\text{CO}_2$ -Abspaltung zu  $\alpha$ -Ketoglutarsäure<sup>19</sup>. Wir sind somit auf jene  $\alpha$ -Ketosäure gestoßen, die durch Aminierung in Glutaminsäure übergeführt wird. Nun ist über das Schicksal der  $\alpha$ -Ketoglutarsäure folgendes bekannt. Unter Dekarboxylierung entsteht

<sup>19</sup> Als weitere Zwischenstufe wird die  $\alpha$ -Ketotrikarballylsäure =  $\beta$ -karboxylierte  $\alpha$ -Ketoglutarsäure = Oxalbernsteinsäure angenommen.

Bernsteinsäurealdehyd, der seinerseits in Bernsteinsäure verwandelt wird:



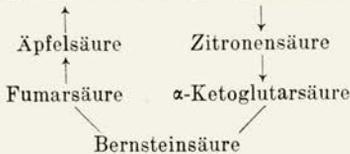
Wir sind der Bernsteinsäure S. 35 schon begegnet, und zwar in Verbindung mit der Besprechung des Fettsäureabbaus unter  $\beta$ -Oxydation und paarweiser Abspaltung von C-Atomen. Es galt, die Essigsäure, die dabei entstehen würde, jedoch nicht nachgewiesen ist, zu verwandeln. Von der Bernsteinsäure aus wiesen wir auf Beziehungen zur Fumarsäure, Äpfelsäure, Oxalessigsäure und Brenztraubensäure hin. Diese Verbindungen haben auch solche zum Kohlenhydratabbau. Nun kann man sich Zitronensäure aus Brenztraubensäure und Oxalessigsäure, wie folgt, entstanden denken<sup>20, 21</sup> (s. S. 156).

Damit ist eine Brücke einerseits von Fettsäuren und andererseits von Kohlenhydraten über jene Säure zur  $\alpha$ -Ketoglutar säure und darüber hinaus zur Glutaminsäure geschlagen.

Zusammenfassend läßt sich zum Ausdruck bringen, daß die Möglichkeit einer Neubildung von Aminosäuren aus anderer Quelle als aus solchen gegeben ist. Wir sind eben drei  $\alpha$ -Ketosäuren begegnet, die nicht nur durch Desaminierung aus Eiweißbausteinen hervorgehen, nämlich der  $\alpha$ -Ketoglutar säure, der  $\alpha$ -Ketobernsteinsäure (Oxalessig-

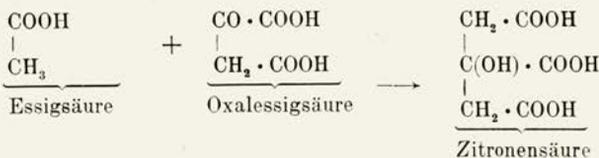
<sup>20</sup> Es ist an die Möglichkeit eines „Zitronensäurezyklus“ etwa folgender Art gedacht worden:

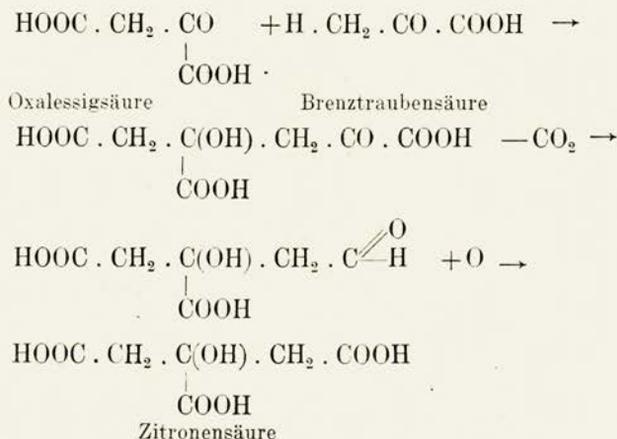
Oxalessigsäure + ein Abbauprodukt aus Kohlenhydraten (z. B. Brenztraubensäure)



<sup>21</sup> Es liegen Beobachtungen vor, die es möglich erscheinen lassen, daß azetyliertes Vitamin B<sub>1</sub> = Aneurin (wir kommen auf dieses bald zurück) bei der Bildung der Zitronensäure eine wichtige Rolle spielt, und zwar durch Übertragung seiner reaktionsfähigen Azetylgruppe auf Oxalessigsäure:

Azetyl-aneurinpyrophosphorsäure liefert Essigsäure:





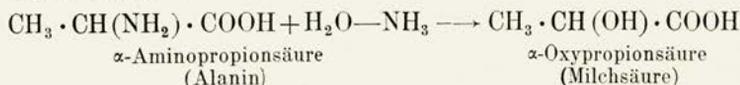
säure) und der  $\alpha$ -Ketopropionsäure (Brenztraubensäure). Alle drei können durch Aminierung in die entsprechenden Aminosäuren: Glutaminsäure, Asparaginsäure und Alanin verwandelt werden. Es entsteht die Frage, ob die fermentativ erfolgende hydrierende Aminierung so vor sich geht, daß von der eines asymmetrischen C-Atoms entbehrenden Ketosäure aus jene konfigurative Form, die der l-Reihe entspricht, mit sehr viel größerer Geschwindigkeit gebildet wird als die optische Antipode, oder aber, ob zunächst dl-Aminosäuren entstehen. Im letzteren Fall könnte die d-Aminosäureoxydase die d-Komponente durch Abbau entfernen. Übrig bliebe dann die l-Aminosäure.

Noch sind viele Fragen in Hinsicht auf die biologische Bedeutung der Umaminierung und der Neubildung von Aminosäuren von  $\alpha$ -Ketosäuren aus, die nicht durch Desaminierung von solchen entstehen, offen. Uns interessiert, in welchem Ausmaße diese Vorgänge sich ereignen. Eines steht fest, es beschränkt sich der Zufluß an Aminosäuren aus anderen Quellen als aus solchen auf bestimmte Eiweißbausteine, es wäre sonst unverständlich, weshalb der Organismus eine bestimmte Menge Eiweiß bzw. Aminosäuren bestimmter Art unter allen Umständen mit der Nahrung zuführen muß.

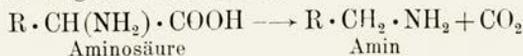
Wie schon S. 127 betont, müssen wir uns das Verhalten der in unseren Zellen enthaltenen zusammengesetzten Verbindungen viel aufgelockerter vorstellen, als das bislang im allgemeinen der Fall gewesen ist. Von mancher Seite ist der Versuch unternommen worden, Verbindungen, die im Harn erscheinen, teils auf Nahrungsanteile, teils auf im Zellstoffwechsel beteiligte Produkte zurückzuführen. Man hat von Stoffen exogener und endogener Herkunft gesprochen. Wie recht diejenigen Forscher hatten, die dieser Auffassung nicht beitraten, beweisen neuere Versuche mit Verbindungen, die in Gestalt von Isotopen eine Marke tragen, mittels derer man ihnen im Stoffwechsel folgen kann. So hat man in Aminosäuren z. B. schweren Wasserstoff (Deuterium = D) eingeführt und ferner  $^{15}\text{N}$ . So wurde z. B. in dieser Weise ausgestattetes Leuzin verfüttert und dann verfolgt, wo dieses im Organismus verblieb. Dabei wurde festgestellt, daß es in Eiweißstoffen des Blutplasmas und auch in solchen der Gewebe (insbesondere der Leber) enthalten war. Überraschend war vor allem der Befund, daß D und  $^{15}\text{N}$  auch in anderen Aminosäuren als dem zugeführten, diese enthaltenden Eiweißbaustein anwesend waren. Das bedeutet, daß ein Austausch mit dem „markierten“ Leuzin

stattgefunden hat. In Übereinstimmung mit den obigen Ausführungen über die besondere Stellung der Glutaminsäure und auch der Asparaginsäure bei  $\text{NH}_2$ -Übertragungen wurde festgestellt, daß diese beiden Aminosäuren den meisten isotopen N (und auch D) enthielten. Bei Verfütterung von Ammoniak, das  $^{15}\text{N}$  enthielt, konnte der Vorgang der Umaminierung gleichfalls sichergestellt werden.  $^{15}\text{N}$  wurde u. a. in Glyzin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Prolin, Histidin, Arginin (in der Guanidinogruppe) aufgefunden. Wie soll man sich nun den Eintritt von  $\text{NH}_2$ -Gruppen und den Austausch von H gegen D und umgekehrt in Eiweißstoffen vorstellen? Die Anzahl der freien Aminogruppen in diesen ist gering (Lysin, dessen in  $\epsilon$ -Stellung befindliche  $\text{NH}_2$ -Gruppe unbesetzt ist, erwies sich bis jetzt unbeeinflusst von  $^{15}\text{N}$ ), im übrigen sind nur OC-NH-Gruppen vorhanden<sup>22</sup>. Diese müßten unter Hydrolyse aufgelöst und nach erfolgtem Austausch der  $\text{NH}_2$ -Gruppe unter Wasserabspaltung wieder gebildet werden. Das würde bedeuten, daß das Zelleiweiß nicht das stabile Gebilde ist, für das man es gehalten hat. Entweder zerfällt es laufend in seine Bausteine unter Neubildung von solchen, oder es findet eine Zerlegung in Polypeptide statt, die immer wieder zu größeren Einheiten zusammengefügt werden. Vielleicht spricht jedoch die gemachte Beobachtung des Auftretens von  $^{15}\text{N}$  und D in Anteilen des Eiweißes dafür, daß Assoziationen beim Aufbau von Eiweißteilchen eine viel größere Rolle spielen, als im allgemeinen angenommen wird. In diesem Falle wäre ein Austausch von Gruppen und Elementen leichter vorstellbar. Wir stehen am Ausgangspunkt neuer Forschungsrichtungen. Es gilt, die mit „markierten“ Verbindungen gesammelten Erfahrungen kritisch zu verwerten.

Wir gehen nun zur Frage über, ob die dehydrierende Desaminierung die einzige Möglichkeit der Eröffnung des Abbaus der Aminosäuren darstellt. Es ist dies nicht der Fall. Es liegen Anhaltspunkte dafür vor, daß die  $\text{NH}_2$ -Gruppe auch unter Hydrolyse abgespalten werden kann. In diesem Falle kommt es zur Bildung von  $\alpha$ -Oxysäuren. Es sei dieser Vorgang am Beispiel des Alanins erläutert<sup>23</sup>:



Es steht fest, daß der oxydative Vorgang der Desaminierung alle sonst ab und zu gesichteten Abspaltungen von  $\text{NH}_2$  übertrifft<sup>24</sup>. Eine ganz andersartige Veränderung von Aminosäuren erfolgt durch Abspaltung von Kohlensäure (Dekarboxylierung). Es kommt dabei zur Bildung von Aminen, wie das folgende Schema zeigt<sup>25</sup>:

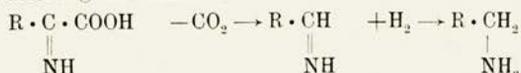


<sup>22</sup> Eine Ausnahme macht die S. 121 erwähnte Peptid-prolyl-Verbindung.

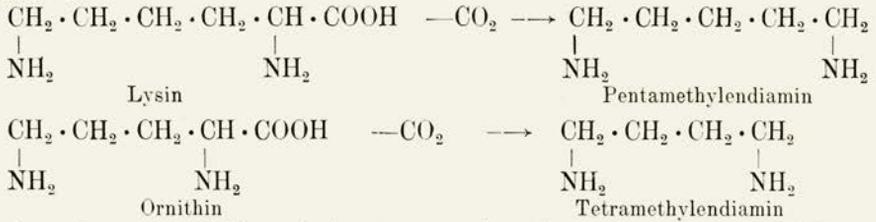
<sup>23</sup> Es besteht ferner die Möglichkeit einer Desaminierung unter Reduktion. Es kommt in diesem Fall zur Bildung der entsprechenden N-freien Säure. Vom Alanin gelangt man zur Propionsäure:  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH} + \text{H}_2 - \text{NH}_3 \longrightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ .

<sup>24</sup> Der Abbau der  $\beta$ -Oxy- $\alpha$ -Aminosäuren erfolgt allem Anschein nach anders als das bei den  $\alpha$ -Aminosäuren der Fall ist. Sie werden durch  $\beta$ -Oxydation in die um 2 C-Atome ärmeren stickstofffreien Säuren übergeführt.

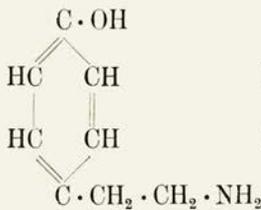
<sup>25</sup> Vielleicht erfolgt auch hier zunächst Bildung von Iminosäure, aus der dann über Imin unter Hydrierung das Amin entstehen könnte:



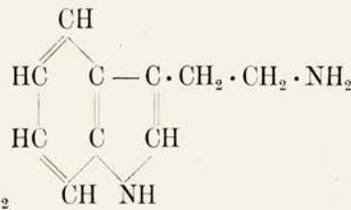
Dieser Vorgang wurde zunächst bei der Einwirkung von Mikroorganismen auf Aminosäuren beobachtet. Durch sie kommt es im Dickdarm zur Bildung von Aminen. Unter normalen Verhältnissen ist der Umfang der Veränderungen von Eiweißbausteinen im Darmkanal gering. Bei Stauungen oder aus anderer Ursache gesteigerter Darmfäulnis können jedoch erhebliche Mengen von Verbindungen im Harn auftreten, die aus Aminosäuren unter dem Einfluß von Vertretern der Darmflora entstanden sind. Betrachten wir zunächst diejenigen, die durch Dekarboxylierung von solchen gebildet werden. Es sind dies Pentamethylen-diamin = Kadaverin und Tetramethylen-diamin = Putreszin. Das erstere entsteht aus Lysin und das letztere aus Ornithin<sup>26</sup>:



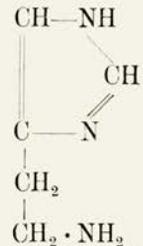
Aus den aromatischen Aminosäuren gehen die entsprechenden Äthylamine hervor: Phenyläthylamin aus Phenylalanin, p-Oxyphenyläthylamin = Tyramin aus Tyrosin<sup>26a</sup>, Imidazolyläthylamin = Histamin aus Histidin, Indoläthylamin = Tryptamin<sup>27</sup> aus Tryptophan. Es handelt sich in allen Fällen um die Abspaltung der CO<sub>2</sub>-Gruppe aus der „Seitenkette“ α-Aminopropionsäure. Als Beispiele seien die Tyrosin, Tryptophan und Histidin entsprechenden Amine angeführt:



p-Oxyphenyläthylamin

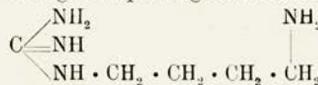


Indoläthylamin



Imidazolyläthylamin

<sup>26</sup> Die Muttersubstanz des Putreszins, das Ornithin, entsteht aus Arginin. Aus diesem kann auch ein Amin ohne vorherige Abspaltung von Harnstoff (vgl. S. 146) entstehen:



Es ist Agmatin genannt worden.

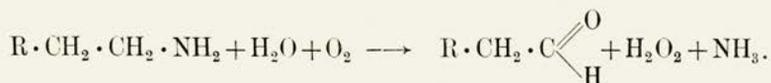
<sup>26a</sup> Nieren- und Lebergewebe vollziehen z. B. die Dekarboxylierung von Tyrosin.

<sup>27</sup> Amine können unter hydrolytischer Abspaltung einer NH<sub>2</sub>-Gruppe in Alkohol übergehen. So ist z. B. die Bildung eines solchen, Tyrosol genannt, aus Tyramin beobachtet worden: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH) · CH<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub> · NH<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O → C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH) · CH<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub> · OH + NH<sub>3</sub>.

Tyrosol = p-Oxyphenyläthylalkohol

Der weitere Abbau verläuft über p-Oxyphenylazetaldehyd: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH) · CH<sub>2</sub> · C ≪ O  
H  
und p-Oxyphenyllessigsäure. Verfüttert man Tyramin, dann erscheint im Harn p-Oxyphenylazetursäure = p-Oxyphenylazetyl-glyzin. Phenyläthylamin liefert Phenylazetursäure bzw. Phenazetursäure, Tryptamin Indolazetursäure.

Derartige Amine können unter dem Einfluß von *Monoaminoxydase*<sup>28</sup> in die um 1 C-Atom ärmeren Aldehyde verwandelt werden:



Die *Monoaminoxydase*<sup>29</sup> ist hauptsächlich im Darmkanal und in der Leber vorhanden. Ihre Aufgabe ist offensichtlich die, im Darmkanal entstehende Monoamine zu zerlegen und dadurch Störungen durch solche zu vermeiden.

In unseren Geweben werden auch Amine gebildet. Der erste Befund dieser Art war die Auffindung von *Histamin* in Organen. Eindeutig isoliert wurde es aus der Leber. Ferner ist seine Anwesenheit im Blute, in Leukozyten, der Lunge und anderen Geweben sehr wahrscheinlich gemacht. Von besonderem Interesse ist die Isolierung von *Histamin* aus der Pylorusschleimhaut. Dieser Befund interessiert uns aus dem folgenden Grund ganz besonders. Man kennt schon seit langer Zeit einen aus dem gleichen Gewebe gewonnenen Stoff, *Gastrin* genannt, der die Sekretion des Magensaftes fördert<sup>30</sup>. Nun hat sich herausgestellt, daß dieser und *Histamin* identisch sind. Damit haben wir eine sehr bedeutungsvolle Funktion des genannten Amins festgestellt. Wir wissen ferner, daß es erweiternd auf Blutkapillaren einwirkt. Es ist weiterhin beobachtet worden, daß das abfließende Blut bei Muskelkontraktion *histaminhaltig* ist. Gewiß hat *Histamin* noch weitere Funktionen<sup>31</sup>. Zur Zeit vermögen wir nur vereinzelte davon zu erfassen. Über sein Schicksal sind wir einigermaßen unterrichtet. Es ist ein Fermentsystem, genannt *Diaminoxydase*<sup>32</sup>, aufgefunden worden, das es abbaut, und zwar wird ein Molekül  $\text{NH}_3$  frei. Es kommt dabei zur Aufnahme je eines Moleküls Wasser und Sauerstoff. Das gleiche Ferment<sup>33</sup> baut auch andere Diamine, wie z. B. *Putreszin* und *Kadaverin*, ab. Auch es dürfte wie die *Monoaminoxydase* Schutzfunktion entfalten.

Es vollzieht sich der Abbau von Aminosäuren offensichtlich auch noch in ganz anderer Weise. So ist z. B. beobachtet, daß *Tyrosin*, das *p-Oxyphenylalanin*, mit Leberbrei zusammengebracht, *Alanin* liefert, d. h. es wird die Seitenkette abgespalten. Weiterhin wurde die Bildung von *Azetessigsäure* und von 2 Molekülen  $\text{CO}_2$  festgestellt. Die letzteren Produkte entstammen dem Benzolring.

<sup>28</sup> Die früher unterschiedenen *Adrenalin*-, *Tyramin*- usw. -oxydasen erwiesen sich als identisch.

<sup>29</sup> Auch *Monoaminoxhydrase* genannt.

<sup>30</sup> Ph. S. 20.

<sup>31</sup> *Histamin* spielt eine große Rolle bei dem Versuche, das Wesen des S. 141 erwähnten anaphylaktischen Schockes aufzuklären. Es wird angenommen, daß es zur vermehrten Bildung bzw. Freigabe des genannten Amins kommt. Interessanterweise hemmen u. a. *Arginin* und *Histidin* die kontrahierende Wirkung des *Histamins* auf den Dünndarm. — Viel diskutiert worden ist, ob die Ansicht zu Recht besteht, daß unter dem Einfluß von ultraviolettem Licht in der Haut *Histamin* gebildet wird. Es soll ihre Rötung auf dessen Einwirkung auf deren Kapillaren zurückzuführen sein.

<sup>32</sup> Auch *Diaminoxhydrase* genannt. — Da auch *Polyamine*, wie *Spermidin* und *Spermin*, angegriffen werden, ist die Bezeichnung *Polyaminoxydase* bzw. *Polyaminoxhydrase* angebracht.

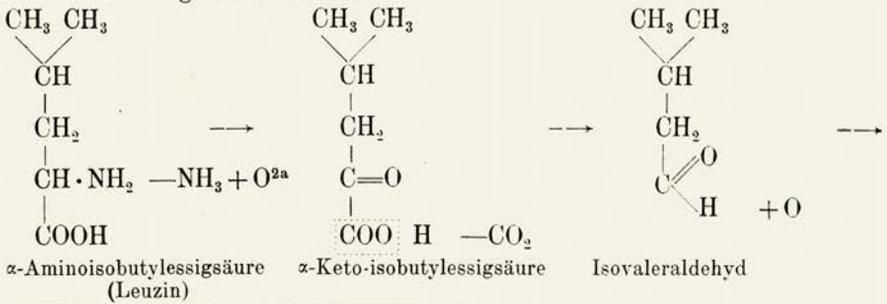
<sup>33</sup> Früher *Histaminase* genannt.

## Vorlesung 16.

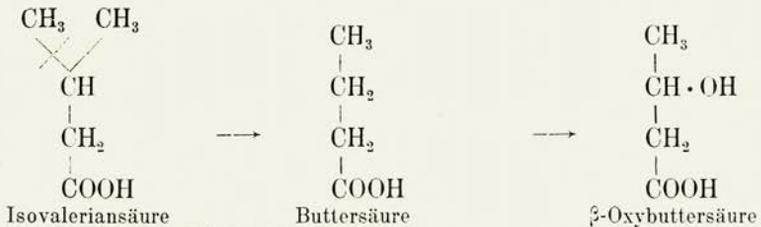
**Bildung von Azetonkörpern aus Aminosäuren. Störungen im Aminosäureabbau: Aminoazidurie, Zystinurie, Alkaptonurie, Imbecillitas phenylpyruvica. Beziehungen von Aminosäuren zu bestimmten Verbindungen des Zellstoffwechsels: Taurin. Hormone: Adrenalin, 3,5-Dijodtyrosin, Thyroxin. Funktionen der Hormonorgane: Nebennierenmark, Schilddrüse, Thymus, Hypophysenvorderlappen.**

Im Zusammenhang mit der Besprechung des Abbaus von Eiweißbausteinen im Organismus wollen wir eine Lücke ausfüllen, die wir seinerzeit bei der Erörterung der Herkunft von Azetonkörpern offen lassen mußten, weil wir noch nicht mit der Struktur der Aminosäuren vertraut waren. Wir erwähnten wohl (S. 105), daß bestimmte von ihnen Quelle der erwähnten Verbindungen sind. Man hat von *ketoplastischen*<sup>1</sup> Aminosäuren gesprochen. Hierzu gehören: Leuzin, Isoleuzin, Tyrosin, Phenylalanin, Norvalin, Lysin. Andere, wie Glyzin<sup>2</sup>, Alanin, Serin, Zystin, Aminobuttersäure, Asparagin- und Glutaminsäure, Prolin, Arginin sind *Zuckerbildner* (*glukoplastische Aminosäuren*). Beim Tryptophan ist weder eine Beziehung zum Zucker noch zu Azetonkörpern bekannt.

Nach dem, was wir über die hydrierende Desaminierung von  $\alpha$ -Aminosäuren kennengelernt haben, können wir uns leicht ein Bild davon machen, weshalb z. B. Leuzin Beziehungen zu den Azetonkörpern hat und Valin nicht. Wir verweisen auf den folgenden Überblick:



Oxydative Desaminierung



Abspaltung einer Methylgruppe<sup>2b</sup>

<sup>1</sup> Man hat diese Aminosäuren auch *ketogene* genannt und stellt ihnen *antiketogene* gegenüber. Es sind dies solche, die die Azetonkörperbildung hemmen. Dazu gehören Glyzin, Alanin, Glutaminsäure und Arginin. Alle übrigen Eiweißbausteine werden als *ketogene* bezeichnet. Übrigens finden sich auf diesem Gebiete noch manche Widersprüche.

<sup>2</sup> Es sind Zweifel aufgetaucht, ob diese beiden Aminosäuren Glukose liefern.

<sup>2a</sup> Vgl. die Einzelheiten der Überführung S. 149.

<sup>2b</sup> Wie diese vor sich geht, ist unbekannt.

Vollziehen wir die gleichen Reaktionen am Valin, dann gelangen wir über die entsprechende  $\alpha$ -Ketoverbindung zu der um 1 C ärmeren Isobuttersäure. Nach Abspaltung einer Methylgruppe verbleibt Propionsäure. Wenn diese Vorstellung über den Abbau der genannten Aminosäuren zutrifft, dann muß Isovaleriansäure  $\beta$ -Oxybuttersäure ergeben, wenn sie an Stelle von Leuzin verwendet wird (die entscheidenden Versuche sind an der Leber durchgeführt worden)<sup>3</sup>, während Isobuttersäure einen negativen Befund liefern muß. Das war in der Tat der Fall. Mit dieser Feststellung haben wir die oben erwähnte Lücke geschlossen. Der Umstand, daß die Eiweißbausteine in unserem Organismus in so mannigfacher Weise Verwendung finden — Bildung von Glukose und über diese von Fett, Entstehung von Azetonkörpern aus ihnen (gewiß nur nach Bedarf unter normalen Verhältnissen), Beziehungen zu Hormonen usw. —, läßt sie als ein besonders plastisches Material erscheinen. Sie können weitgehend für andere Nahrungsstoffe einspringen.

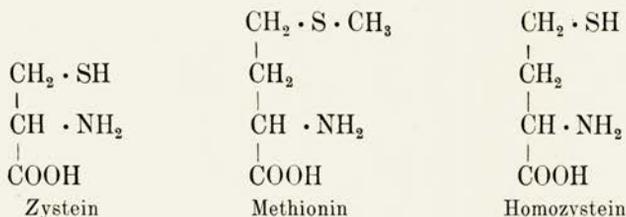
Bei der Erforschung des Kohlenhydratstoffwechsels haben Störungen — teils handelt es sich um solche, die ohne unser Zutun auftreten (Diabetes melitus), teils um solche experimenteller Natur — wesentlich dazu beigetragen, einerseits diesen selbst in manchen Einzelheiten zu erfassen, und andererseits ließen sie in eindeutigster Weise erkennen, daß er nicht für sich allein abläuft, sondern stark mit demjenigen der Fette und der Eiweißstoffe bzw. ihrer Bausteine verflochten ist. Angesichts dieser Erfolge ist es verständlich, daß man Ausschau nach Veränderungen im Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsel gehalten hat, denen Hinweise auf dessen Verlauf entnommen werden können. In der Tat kennen wir solche. Zunächst sei bemerkt, daß immer einzelne Aminosäuren in sehr geringen und schwankenden Mengen im Harn angetroffen werden. Am häufigsten ist Glykokoll vorhanden, daneben erscheinen Zystin, Histidin (dieses insbesondere während der Schwangerschaft), Leuzin usw. im Harn. Überschreitet die „Aminoazidurie“ die Grenze des Geringfügigen, dann kann man von einer Störung sprechen. Interessanterweise trifft man beim Diabetes melitus nicht so selten auf einen größeren Gehalt des Harnes an Aminosäuren. Schon seit langer Zeit kennt man Fälle, bei denen Zystin in größerer Menge durch die Nieren zur Ausscheidung kommt. Man hat von einer Zystinurie gesprochen. Es liegt ohne jeden Zweifel eine Anomalie des Stoffwechsels vor. Interessanterweise ist sie vererbbar. Es war naheliegend, an eine Störung im Abbau des Zystins im Zellstoffwechsel zu denken. Hierzu sei erwähnt, daß unter normalen Verhältnissen der Schwefel des im Organismus umgesetzten Zystins zum größten Teil in Gestalt von Schwefelsäure zur Ausscheidung gelangt<sup>4</sup>. Ein Teil davon findet sich als schwefelsaure Salze bzw. als  $\text{SO}_4$ -Ion, ein anderer Teil ist, wie schon S. 98 berichtet, an Phenol-, Kresol- und Indoxyl gebunden (gepaarte Schwefelsäuren). Die Menge der letzteren Form hängt einerseits von derjenigen der zur Kuppelung vorhandenen Verbindungen der genannten Art und von dem Anteil, den die Glukuronsäure bindet (vgl. S. 98), ab. Bestimmt man den Gesamtschwefel des Harns, dann findet man, daß der  $\text{SO}_4$ -S dessen Menge nicht deckt. Folglich müssen stets Schwefelverbindungen im Harn vorhanden sein, in denen der Schwefel nicht bis zu  $\text{SO}_4$  oxydiert ist. In der Tat kann man immer sog. reduzierten Schwefel nachweisen. Dazu gehören

<sup>3</sup> Auch die Niere kann aus bestimmten Aminosäuren Azetonkörper bilden.

<sup>4</sup> In verschiedenen Organen (Leber, Pankreas, Niere, Muskeln, Gehirn) ist ein Ferment — Desulfurase — festgestellt worden, das aus l-Zystin  $\text{H}_2\text{S}$  bereitet.

geringe Mengen von Zystin<sup>5</sup>. Ferner findet sich im Harn in geringer Menge auch Rhodanammon,  $\text{CN} \cdot \text{SNH}_4$ . Es ist schon seit langem bekannt, daß sich im Speichel und auch im Magensaft Rhodanwasserstoffsäure findet<sup>6</sup>. Immer noch nicht eindeutig aufgeklärt ist ihre Bildung und der Ort ihrer Entstehung. Sezernieren Magendrüsenzellen Rhodanwasserstoffsäure, oder entstammt die im Magensaft enthaltene dem verschluckten Speichel? Wir können keine endgültige Antwort geben<sup>7</sup>.

Die Vorstellung, daß beim Zystinuriker eine einfache Beziehung zum Zystin bzw. Zystein der Nahrung und des im Zellstoffwechsel entstehenden bestehe, ist durch die überraschende Beobachtung ins Schwanken gekommen, daß vornehmlich Methionin die Zystinausscheidung erhöht, wenn diese Aminosäure an Zystinurie Leidende zugeführt wird — wir sagen „Leidende“, und zwar deshalb, weil Zystin, das in Wasser sehr schwer löslich ist, zu Störungen Veranlassung geben kann. Es kommt zur Bildung von Zystinsteinen im Nierenbecken und in der Harnblase. Ferner kann sich Zystin auch in Geweben (insbesondere im Reticuloendothel) abscheiden und dadurch schwere Schädigungen bewirken<sup>7a</sup>. Methionin und Zystein unterscheiden sich vor allem durch die Stellung der S-Gruppe im Molekül. Es seien die Formeln dieser beiden Aminosäuren einander gegenübergestellt:



Man erkennt ohne weiteres, daß eine direkte Überführung des Methionins (auch nicht nach Abspaltung der am S sitzenden Methylgruppe unter Bildung von Homozystein) in Zystein und über dieses in Zystin nicht möglich ist<sup>8</sup>. Es ist bislang unbekannt geblieben, wie diese sich vollzieht. Besonders auffallend ist der Befund, daß Zystin, Homozystin und Glutathion beim Zystinuriker keine zusätzliche Zystinausscheidung bedingen, vielmehr nur Zystein, Methionin und

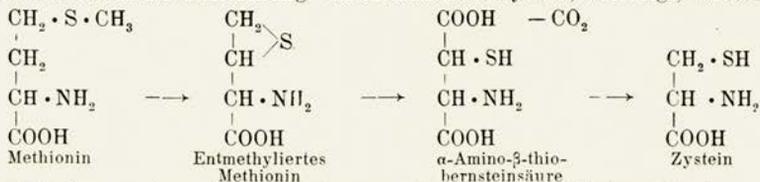
<sup>5</sup> Neuerdings ist ein an Schwefel reiches Produkt noch nicht erkannter Struktur aus Harn (auch in der Leber aufgefunden) gewonnen worden — Urothion genannt. Auch Vitamin B<sub>1</sub> und Biotin (vgl. Vorlesung 21) können u. a. Anteil am Schwefelgehalt des Harnes haben.

<sup>6</sup> Blutplasma enthält davon 70—120 γ%.

<sup>7</sup> Vielleicht führt die Beobachtung weiter, wonach Leberbrei aus Blausäure und Thio-sulfat Rhodan zu bilden vermag. Es soll ein fermentativer Prozeß (Wirkung der Rhodanese) vorliegen.

<sup>7a</sup> Bei Kindern ist bei Zystindiathese mangelhafte Knochenbildung beobachtet.

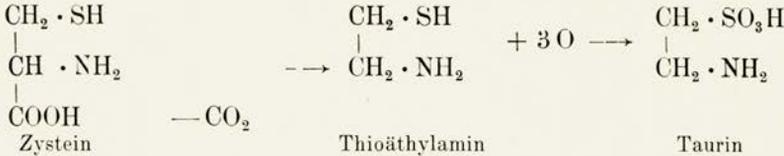
<sup>8</sup> Man kann sich die Überführung von Methionin in Zystein, wie folgt, vorstellen:



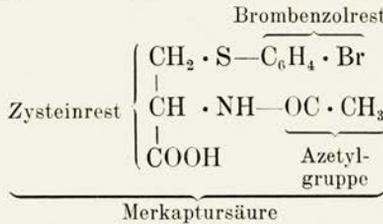
Die Methylgruppe kann dabei auf eine zu methylierende Verbindung übertragen werden.

Homozystein. Unentschieden bleibt, ob die Stoffwechselanomalie beim Zystin-uriker darin besteht, daß bei ihm Methionin Zystein liefert, oder aber ob auch normalerweise dieser Weg der Verwandlung der genannten Aminosäure eingeschlagen wird. Sicher ist, daß diese unter normalen Verhältnissen auch Schwefelsäure liefert.

In diesem Zusammenhang wollen wir daran erinnern (vgl. S. 48), daß ein Abkömmling des Zysteins bei der Bildung bestimmter gepaarter Gallensäuren Verwendung findet<sup>9</sup>. Es ist dies das Taurin. Man kann sich dessen Entstehung, wie folgt, denken<sup>10</sup>:



Für die Bildung von Zystein im Zellstoffwechsel spricht u. a. auch die Beobachtung, daß nach Einführung von Halogenbenzol<sup>11</sup> — z. B. Brombenzol,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{Br}$ , — in den Organismus im Harn Mercaptursäure erscheint:



Wir erkennen in der vorstehenden Formel ohne weiteres Zystein, in dessen Thiogruppe Brombenzol eingefügt und dessen  $\text{NH}_2$ -Gruppe azetyliert ist.

Der großen Bedeutung des Wechselspiels zwischen Zystein  $\rightleftharpoons$  Zystin<sup>12</sup> haben wir bereits gedacht (S. 113), wie denn überhaupt der Sulfhydrylgruppe im Zellstoffwechsel eine bedeutsame Funktion zukommt. Wasserstoff wird in diesem „System“ hin und her geschoben. Zystein wirkt als Wasserstoffspender (-donator) und Zystin als Wasserstoffbinder (-akzeptor). Die gleiche Rolle, wie die freien Aminosäuren, spielen diese — nur beeinflusst von den übrigen Anteilen des Moleküls — im Glutathion, jenem Tri- bzw. Pentapeptid, das wir S. 121 kennengelernt haben, und im Eiweiß selbst. Es ist nicht ohne Bedeutung, daß Zystein z. B. in der Linse des Auges stets anzutreffen ist, müssen doch in ihrem Gewebe, das der Blutversorgung (wie übrigens auch die Hornhaut) entbehrt, Systeme der genannten Art besonders unentbehrlich sein. Ohne Zweifel wirkt sich das Sulfhydrylsystem auch in allen übrigen Geweben aus. Insbesondere spielt es ganz offensichtlich bei der Wirkung bestimmter Fermentsysteme eine bedeutsame Rolle. Wir kommen hierauf noch zurück.

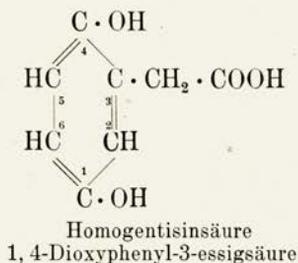
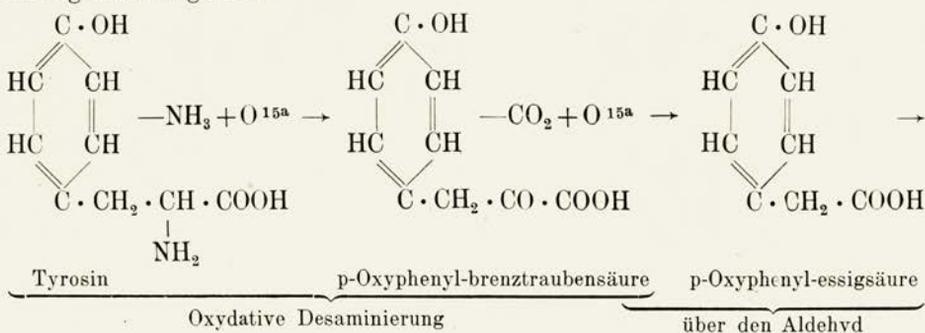
<sup>9</sup> Nach Zufuhr von Zystin steigt die Ausscheidung von Taurochelsäure in der Galle an. Homozystin war wirkungslos.

<sup>10</sup> In der Leber ist ein Ferment festgestellt, das Zystein dekarboxyliert.

<sup>11</sup> Auch nach Zufuhr anderer Verbindungen, wie Naphtalin, Benzylchlorid usw., kommt es zur Bildung der entsprechenden Mercaptursäure.

<sup>12</sup> Es ist auf die Möglichkeit hingewiesen worden, daß die Lösung der S-S-Bindung im Zystin auch durch Hydrolyse erfolgen könnte:  $\text{R} \cdot \text{S} - \text{S} \cdot \text{R} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{R} \cdot \text{SH} + \text{R} \cdot \text{S} \cdot \text{OH}$

Wir gingen von der Suche nach Störungen im Aminosäurestoffwechsel aus, die uns Anhaltspunkte für dessen Ablauf geben könnten. Nun ist seit langer Zeit eine weitere Stoffwechselanomalie, genannt Alkaptonurie, bekannt<sup>13</sup>, bei der Menschen Homogentisinsäure = 1,4-Dioxyphenyl-3-essigsäure = Hydrochinonessigsäure ausscheiden. Auch sie ist vererbbar. Durch Eingabe von Phenylalanin und Tyrosin, dagegen nicht von Tryptophan, wird bei gleichbleibender Grundkost beim Alkaptonuriker die Homogentisinsäureausscheidung erhöht. Damit ist bewiesen, daß diese ein Abkömmling der homozyklischen Eiweißbausteine ist. Benutzen wir unsere Kenntnisse über den Aminosäurenabbau, dann verstehen wir ohne weiteres die Entstehung des Essigsäurerestes. Ungeklärt ist die Stellungsänderung der beim Tyrosin<sup>14</sup> in para-Stellung zur Seitenkette befindlichen OH-Gruppe. Es muß ferner zur Bildung einer zweiten OH-Gruppe zu einer Oxydation im Benzolring kommen<sup>15</sup>. Im folgenden ist die Überführung von Tyrosin in 1,4-Dioxyphenyl-3-essigsäure dargestellt:



Von größter Bedeutung ist, daß die den genannten Aminosäuren entsprechenden  $\alpha$ -Ketosäuren vom Alkaptonuriker ebenfalls in Homogentisinsäure übergeführt werden, während die durch hydrolytische Desaminierung sich bildenden Verbindungen: Phenyl- und p-Oxyphenyl-milchsäure keine Zunahme an jener ergaben. Dieser Befund bedeutet offensichtlich, daß die oxydative Desaminierung einen Hauptweg des Abbaus

<sup>13</sup> Der Harn färbt sich bei alkalischer Reaktion dunkelbraun. — Im Laufe der Zeit kommt es beim Alkaptonuriker zu Störungen insbesondere von seiten der Gelenke. Der Knorpel färbt sich gelb bis tiefbraun, zugleich wird sein Gefüge verändert (Ochro-nose).

<sup>14</sup> Beim Phenylalanin müssen zwei Oxygruppen in den Benzolkern eingefügt werden. Phenylalanin kann auch zunächst in Tyrosin übergeführt werden. Bei Eingabe von Deuterophenylalanin entstand nämlich Deuterotyrosin.

<sup>15</sup> Es wird angenommen, daß ein Chinon als Zwischenprodukt auftritt.

<sup>15a</sup> Vgl. S. 149 die Einzelheiten des Vorgangs.

von Eiweißbausteinen darstellt, sofern die  $\text{NH}_2$ -Abspaltung ihn eröffnet. Es ergibt sich auch hier die Frage, ob die Störung des Abbaus der homozyklischen Aminosäuren beim Alkaptonuriker im Sinne einer Stockung im Stoffwechsel aufzufassen ist oder aber im Sinne der Bildung einer Verbindung, die unter normalen Verhältnissen nicht entsteht. Es sprechen alle Erfahrungen für die erstere Möglichkeit. Zunächst konnte gezeigt werden, daß der normale Mensch Homogentisinsäure abzubauen vermag. Bei der Durchleitung von solcher durch die Leber wurde Azetessigsäure aufgefunden. Dem Alkaptonuriker fehlt das Vermögen dieser Verwandlung mehr oder weniger vollkommen. Bei Aufnahme großer Tyrosinmengen konnte festgestellt werden, daß es auch beim normalen Menschen zur Ausscheidung von Hydrochinonessigsäure im Harn kommt. Offenbar vermochten die in Frage kommenden Zellen den Überschuß an entstehender Homogentisinsäure infolge der Überschwemmung mit Tyrosin nicht ganz zu bewältigen. In diesem Zusammenhange ist von Interesse, daß auch bei der Ratte durch Zufuhr größerer Mengen von l-Phenylalanin Ausscheidung von Homogentisinsäure hervorgerufen werden kann. l-Tyrosinzufuhr hatte einen geringeren Erfolg. Sehr interessant ist die Beobachtung, daß Meerschweinchen bei Vitamin C-Mangel nach Tyrosinzufuhr Homogentisinsäure, p-Oxyphenylbrenztraubensäure und p-Oxyphenylmilchsäure ausscheiden. Führt man Vitamin C zu, dann verschwinden diese Verbindungen aus dem Harn.

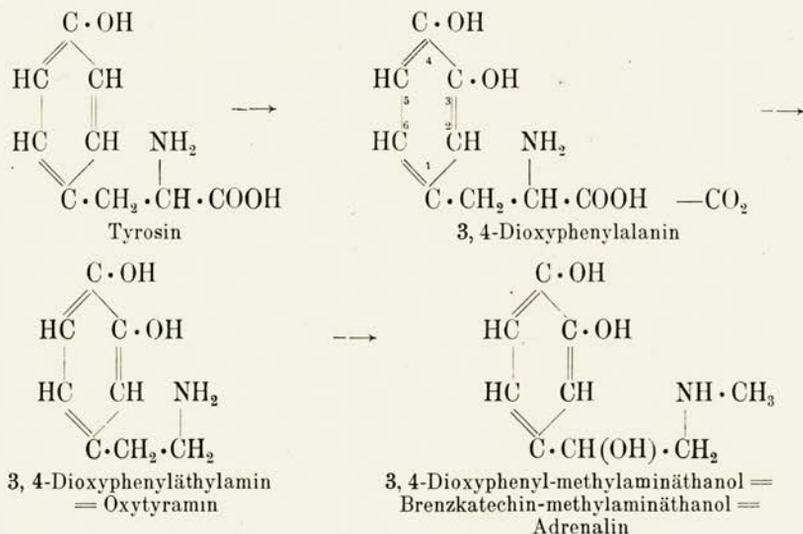
Neuerdings ist beobachtet worden, daß eine bestimmte Gruppe von geisteschwachen Menschen im Harn Phenylbrenztraubensäure zur Ausscheidung bringt<sup>16</sup>. Man hat infolgedessen von Imbecillitas bzw. Oligophrenia phenylpyruvica gesprochen. Die Abkunft der genannten Ketsäure ist nicht zweifelhaft. Es kann nur Phenylalanin in Frage kommen. Auffallenderweise wird die d-Form rascher verwandelt als die l-Form. Dieser Befund erinnert an die S. 148 mitgeteilte Beobachtung, wonach Versuche mit Gewebsschnitten (Leber und Niere) ergeben haben, daß die oxydative Desaminierung von d-Aminosäureformen rascher vor sich geht als bei den entsprechenden l-Formen. Dabei findet sich im Blute der Phenylbrenztraubensäure ausscheidenden Menschen ein Überschuß an l-Phenylalanin. Vorläufig geben die an solchen erhobenen Befunde mehr Rätsel auf als Hinweise auf den normalen Ablauf des Phenylalaninstoffwechsels.

Alles in allem beweisen Beobachtungen an Menschen, bei denen der Abbau von homozyklischen Aminosäuren gestört ist, daß oxydative Desaminierung stattfindet. Dieselben Feststellungen haben Tierversuche ergeben, bei denen Phenylalanin oder Tyrosin in größerer Menge verfüttert wurde. Im Harn konnten die entsprechenden  $\alpha$ -Ketosäuren festgestellt werden. Andere Ergebnisse hatten Versuche mit Leberbrei. Bei Verwendung von l-Tyrosin wurde Verbrauch von Sauerstoff festgestellt und, wie S. 159 mitgeteilt, Bildung von Alanin, Azetessigsäure und Kohlensäure. Abspaltung von Ammoniak wurde nicht beobachtet, auch nicht die Entstehung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure und Homogentisinsäure, wohl aber kam es zur Bildung der genannten Ketsäure, sobald d,l-Tyrosin zugesetzt wurde, und zwar mengenmäßig entsprechend der d-Komponente! Nierenbrei verhielt sich gleich. Aus d-Phenylalanin entstand Phenylbrenztraubensäure. Wir haben somit

<sup>16</sup> Es sind auch Fälle beschrieben, bei denen der Tyrosinabbau gestört ist (Tyrosinosis genannt). Im Harn wurde p-Oxyphenylbrenztraubensäure gefunden, daneben traten Tyrosin, p-Oxyphenylmilchsäure und 3, 4-Dioxyphenylalanin auf. Nach Zufuhr von Phenylalanin wurden im Harn Tyrosin, p-Oxyphenylbrenztraubensäure und Spuren von l-p-Oxyphenylmilchsäure festgestellt.

auch hier die gleiche Verschiedenheit im Ausfall von Versuchen, je nachdem der gesamte Organismus in Frage kommt oder ein Gewebsschnitt bzw. Organbrei. Derartige Widersprüche fördern unser Wissen in ihrer Aufklärung immer. Wir vermögen eine solche zur Zeit nicht zu geben. Es bestehen zu viele Möglichkeiten für ein unterschiedliches Verhalten unter den genannten Bedingungen. Im gesamten Organismus können Zwischenstufen an andere Organe abgegeben werden. Es können Wirkstoffe eingreifen und fermentative Einwirkungen steuern. Im Reagenzglasversuch kommt von außen nichts Neues hinzu. Ferner bleiben alle entstehenden Produkte liegen. Sie können Verschiebungen in Reaktionsabläufen bewirken.

Weitere Störungen im Ablauf des Aminosäurestoffwechsels sind uns nicht bekannt. Dagegen kennen wir Beziehungen bestimmter Eiweißbausteine zu im Zellstoffwechsel entstehenden Verbindungen, die uns Anhaltspunkte über Umwandlungsmöglichkeiten von solchen geben. Wir wollen bei den oben erwähnten beiden homozyklischen Aminosäuren verweilen. Wir wissen, daß bestimmte Hormone zu ihnen in Beziehung stehen. Ein solches haben wir S. 89 bei Besprechung der Auswirkungen des Zuckerstiches kennengelernt. Es ist dies das vom Nebennierenmark hervorgebrachte Adrenalin. Es kommt ihm die folgende Struktur zu, zugleich seien die möglichen Beziehungen zu Tyrosin angedeutet:



Die Überführung von Tyrosin in 3, 4-Dioxyphenylalanin ist ein bekannter Vorgang<sup>17</sup>. Das gleiche gilt von der Aminbildung unter CO<sub>2</sub>-Abspal-

<sup>17</sup> Im Pflanzenreich (in Pilzen, Kartoffeln usw.) und auch im Tierreich ist eine Fermentgruppe weit verbreitet, genannt Tyrosinase, die Tyrosin in ein rot gefärbtes Produkt überführt, das dann nachträglich sich braun färbt. Schließlich scheiden sich dunkel gefärbte Pigmente ab. Man hat an die Möglichkeit gedacht, daß auch in unserem Körper sogenannte Melanine (der Haut, der Haare, des Tapetum nigrum des Auges usw.) in gleicher oder doch ähnlicher Weise entstehen könnten. Es steht jedoch ein eindeutiger Beweis aus. Der erste Angriff auf Tyrosin wird nicht in dem roten Farbstoff offenbar, vielmehr bildet sich zunächst 3, 4-Dioxyphenylalanin. Durch Zusatz von stark reduzierenden Stoffen, wie Vitamin C, Zystein, kann man verhindern, daß es zur Bildung des erwähnten roten Farbstoffes kommt.

tung<sup>18</sup>. Methylierung von Aminogruppen ist ebenfalls oft beobachtet. Endlich muß noch das  $\beta$ -C-Atom der Alaninseitenkette zur sekundären Alkoholgruppe verwandelt werden. In welcher Reihenfolge die erwähnten Reaktionen sich vollziehen, wissen wir nicht. Es kann ebensogut zunächst aus Tyrosin Tyramin entstehen<sup>19</sup>, vielleicht, nachdem schon zuvor die  $\text{NH}_2$ -Gruppe methyliert ist. Man hat versucht, durch Vermischen von Nebennierenmarks substanz mit möglichen Ausgangsmaterialien für die Adrenalinbildung oder Durchleiten von solchen durch die Nebenniere Einblick in die Bildungsweise des genannten Hormons zu erhalten, jedoch ohne eindeutigen Erfolg. Das ist an und für sich nicht verwunderlich. Adrenalin wird unter normalen Verhältnissen ganz gewiß nicht fortlaufend gebildet, vielmehr besteht eine festgelegte Beziehung zwischen Bedarf und Bildung. Wir können nicht erwarten, daß Zellen, die ein so wirksames Hormon hervorbringen, es in beliebigen Mengen erzeugen, wenn wir nur die entsprechenden Vorstufen zur Verfügung stellen.

Adrenalin, das von einem Gewebe gebildet wird, das entwicklungsgeschichtlich vom *N. sympathicus* her stammt, hat gleiche Wirkungen wie dieser<sup>20</sup>. Interessanterweise findet sich in ihm selbst und insbesondere in sympathischen Ganglien eine Substanz, *Sympathin*<sup>21</sup> genannt, die dem Adrenalin in ihren Wirkungen ähnlich oder gleich ist. Man weiß noch nicht, in welchen Beziehungen sie zu diesem steht. Der Umstand, daß man, wie schon S. 61 ff. bemerkt, das Nebennierenmark entfernen kann, ohne daß wesentliche Störungen auftreten, hängt vielleicht damit zusammen, daß der von ihm hervorgebrachte Wirkstoff gewissermaßen auf das gesamte sympathische Nervensystem verteilt ist. Es wäre von großem Interesse, zu erforschen, ob dessen Sympathingehalt unverändert bleibt, wenn man das Nebennierenmark zerstört. Von Wirkungen seien kurz angeführt<sup>22</sup>: Hemmung der Peristaltik des Darmes, Beschleunigung der Herztätigkeit, Erweiterung der Pupille (Reizung des vom *N. sympathicus* innervierten *M. dilatator pupillae!*), Verengung der Blutgefäße und damit Beeinflussung des Blutdruckes<sup>23</sup> — alles Wirkungen, die wir auch dann erhalten, wenn wir die entsprechenden Anteile des *N. sympathicus* reizen. Wir haben ferner bereits S. 89 erfahren, daß Adrenalin im Dienste der Regulation des Blutzuckergehaltes und zugleich auch des Glykogenbestandes der Leber steht. Zu allen den angeführten Funktionen des Adrenalins ist zu bemerken, daß wir zur Zeit nicht wissen, in welchem Ausmaße sein Eingreifen jeweils erforderlich ist. Es scheint so, als ob in der Regel das sympathische Nervensystem an sich ausreichend ist und nur in Fällen besonderer Beanspruchung Adrenalin eingreift. Adrenalin zeigt schon in Mengen von 1 : einer Milliarde Wirkungen. Sie halten nur kurze Zeit an. Man hat daraus geschlossen, daß das Hormon sehr rasch in eine unwirksame Form gebracht wird. Da es sehr leicht

<sup>18</sup> Das die  $\text{CO}_2$  abspaltende Ferment ist sehr verbreitet.

<sup>19</sup> Niere und Leber bilden aus 3, 4-Dioxyphenylalanin 3, 4-Dioxyphenyläthylamin (*Oxytyramin*). Dieses hat eine ähnliche, jedoch geringere Wirkung wie Adrenalin.

<sup>20</sup> Ph. S. 38, 84, 102, 354. — <sup>21</sup> Ph. S. 84.

<sup>22</sup> Hierzu sei kurz bemerkt, daß die Art der Wirkung des Adrenalins von den an Ort und Stelle vorhandenen Bedingungen abhängt (vgl. Ph. S. 136).

<sup>23</sup> Die Blutdrucksteigerung, die nach Adrenalinwirkung zustande kommt, hat eine sehr komplexe Ursache. Einerseits werden Blutgefäße verengt (Vasokonstriktoren-Wirkung), andererseits wird die Herztätigkeit gesteigert (häufigere und kräftigere Ventrikelsystolen), endlich werden unter Umständen noch Blutspeicher (vor allem die Milz) veranlaßt, Blut abzugeben, wodurch die kreisende Blutmenge vergrößert wird.

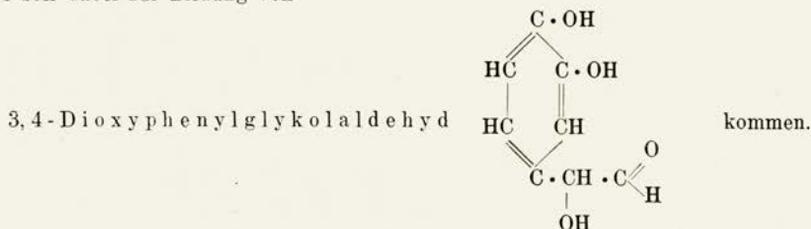
der Oxydation unterliegt<sup>24</sup>, dürfte wenigstens zum Teil auf diesem Weg seine Wirksamkeit beseitigt werden<sup>25</sup>. Allem Anschein nach ist die Leber besonders stark an dem oxydativen Abbau des Adrenalins beteiligt<sup>26</sup>.

Neben jenen Wirkungen, die auch vom sympathischen Nervensystem herbeigeführt werden können, sind noch solche beschrieben, bei denen zwar gleiche Beziehungen, wie oben erwähnt, möglich sind, jedoch ist ihr Nachweis nicht so einfach, wie bei den angeführten Auswirkungen des Hormons auf bestimmte Funktionen. Man hat nämlich Einflüsse auf den Stoffwechsel, und zwar im Sinne einer Hemmung lokaler oxydativer Vorgänge<sup>27</sup> beobachtet. Nun wissen wir, daß dieser in seiner Gesamtheit hormonal und vom sympathischen und parasympathischen Nervensystem aus gesteuert ist. Adrenalin könnte ohne weiteres ein Glied in dem System<sup>28</sup> derartiger Wirkungen sein. Man muß jedoch bei der Ausdeutung von Versuchen unter Verwendung von Hormonen sich immer die Frage vorlegen, ob jemals im Organismus entsprechend hohe Mengen davon zur Wirkung gelangen können, wie sie im Experiment zur Stelle waren. Auf der anderen Seite ist zu bedenken, daß in den Geweben Stoffe vorhanden sein

<sup>24</sup> Adrenalin neigt stark zur Bildung von Farbstoffen. Läßt man seine wäßrige Lösung an der Luft stehen, dann beginnt sich diese sehr bald von der Oberfläche her rot zu färben. Später kommt es zu weiteren Verfärbungen und schließlich zu braun gefärbten Abscheidungen. Der rote Farbstoff hat nun besondere Wirkungen. Es handelt sich um ein Chinon (Omega-stoff genannt). Bei seiner Anwesenheit wird Glykokoll oxydativ desaminiert. Da wir keine Anhaltspunkte dafür haben, daß in unserem Organismus Adrenalin entsprechend verwandelt wird und entstehende Produkte in den Abbau von Aminosäuren eingreifen, wollen wir der an sich interessanten Feststellung nur kurz gedenken. Bemerkenswert sei noch, daß im Blut und in den Geweben Möglichkeiten gegeben sind, das genannte Hormon vor Oxydationen zu schützen (Vitamin C, Zystein usw.).

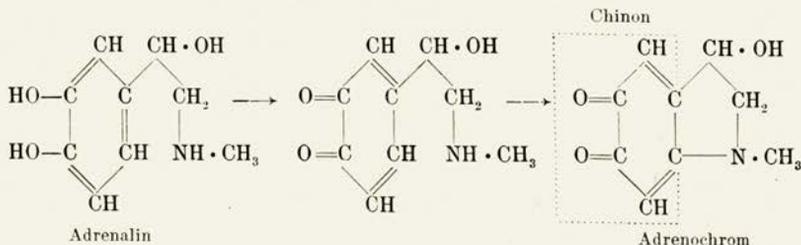
<sup>25</sup> Es ist möglich, daß ein Teil des Adrenalins durch Adsorption an Plasmaproteine in seiner Wirkung zeitweise ausgeschaltet wird.

<sup>26</sup> Es soll dabei zur Bildung von



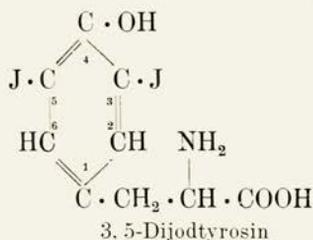
<sup>27</sup> Seine Wirkung ist übrigens, wie auch die des Sympathikus, von örtlichen Stoffwechselluständen abhängig (Ph. S. 136). Wichtig ist, daß Adrenalin die Zuckeraufnahme durch die Muskelzellen hemmt, während Insulin sie begünstigt.

<sup>28</sup> Neuerdings wird angenommen, daß nicht Adrenalin als solches Einfluß auf den Zellstoffwechsel hat, vielmehr soll ein Adrenochrom genanntes Chinon das wirksame Prinzip darstellen. Seine Bildung stellt man sich, wie folgt, vor:



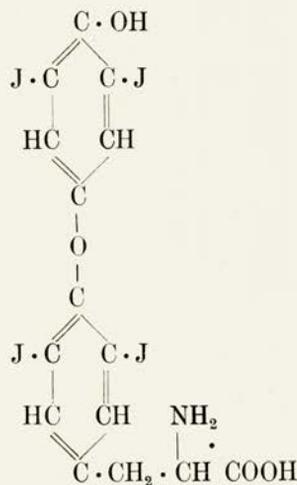
können, die die Wirkung von Sendboten steigern<sup>29</sup>, so daß Mengen, die im Reagenzglasversuch unwirksam sind, Einfluß auf bestimmte Funktionen haben können. Weitere Versuche müssen klarstellen, ob der Befund eines den Stoffwechsel einschränkenden Einflusses des Adrenalins in den Bereich des physiologischen Geschehens gehört.

Zwei weitere Hormone, die direkte Beziehungen zum Tyrosin aufweisen, bringt die Schilddrüse hervor. Es sind dies 3,5-Dijodtyrosin<sup>30</sup> und Thyroxin = p-Oxy-dijod-phenyläther des 3,5-Dijodtyrosins. Es ist naheliegend, anzunehmen, daß das erstere eine Vorstufe für die Bildung des letzteren ist<sup>31</sup>. Ihre Struktur ist die folgende:



Die Auffindung des 3,5-Dijodtyrosins und des Thyroxins in der Schilddrüse ist von ganz besonderem Interesse. Man wußte schon seit sehr langer Zeit, daß ein Mittel gegen die Folgen bestimmter Störungen der Schilddrüsenfunktion Jod ist. In der Folge wurde festgestellt, daß dieses Hormonorgan jodhaltig ist. Es war ferner bekannt, daß man das wirksame Prinzip der Schilddrüse durch deren

Verabreichung per os in den Organismus einführen kann, d. h., daß es bei der Verdauung im Magen-Darmkanal keinen Schaden erleidet (im Gegensatz zum Insulin!). Weiterhin wurde gefunden, daß man aus ihr wirksame Auszüge herstellen kann und die wirksame Substanz beim Dialysieren in das Dialysat übergeht. Auch bei diesen Versuchen war, wie bei den sonstigen mit Hormonen, das Auffinden von Testobjekten von grundlegender Bedeutung. Auf der einen Seite erkannte man, daß eine Minderfunktion der Schilddrüse zu einer Erniedrigung des Stoffwechsels und eine Überfunktion zu einer Erhöhung desselben führt. Nun kennt man bei Menschen verschiedenen Alters die Höhe des Stoffwechsels bei Ruhe und im nüchternen Zustand. Man spricht von einem Grundstoffwechsel. Wir kommen auf die Bedingungen seiner Bestimmung und seine Bedeutung noch zurück. Verbindungen, die die Wirkung der Schilddrüse auf-



Thyroxin =  $\beta$ -[3,5-Dijod-4-(3',5'-dijod-4'-oxyphenyl)-phenyl]- $\alpha$ -aminopropionsäure

<sup>29</sup> Einen solchen Einfluß entfalten z. B. auf Adrenalin bestimmte Aminosäuren.

<sup>30</sup> 3,5-Dijodtyrosin wurde früher Jodgorgosäure genannt. Es kommt in dieser Bezeichnung zum Ausdruck, daß es zuerst im Achsenskelett von Gorgonia Cavolini aufgefunden worden ist. Auch das Sponggin enthält es.

<sup>31</sup> Es liegt die Beobachtung vor, daß jodiertes Kasein, das 3,5-Dijodtyrosin enthält, beim Stehenlassen bei 37° unter Zusatz von NaHCO<sub>3</sub> Thyroxin liefert. Dasselbe soll entstehen, wenn unter ähnlichen Bedingungen 3,5-Dijodtyrosin sich selbst überlassen bleibt. Der Mechanismus dieser Umbildung ist zur Zeit noch rätselhaft.

weisen, steigern den Stoffwechsel. Wir können das auch an Versuchen mit Geweben feststellen. Es wurde ferner beobachtet, daß Schilddrüsensubstanz und auch die in ihr vorhandenen Hormone Einfluß auf den Glykogengehalt von Geweben, insbesondere der Leber, haben. Es tritt Verminderung ein (vgl. hierzu S. 94). Auch diese Feststellung läßt sich beim Suchen nach wirksamen Stoffen aus der Schilddrüse verwenden. Vor allem zeigte sich die Beobachtung als sehr nützlich, daß sich bei Kaulquappen die Metamorphose durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz sehr stark beschleunigen läßt. Eine derartige Wirkung

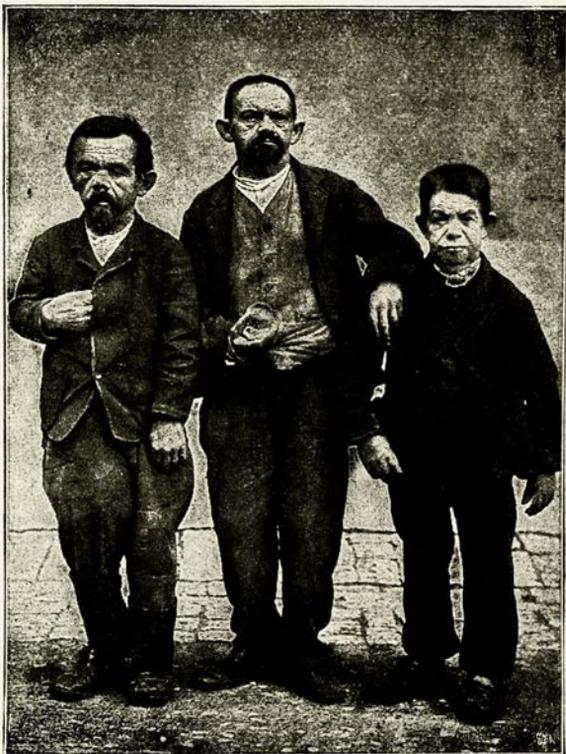


Abb. 21. Kretins.

Kurz erwähnt sei, daß Störungen der Schilddrüsenfunktion häufig sind. In gewissen Gegenden tritt endemisch Kropf auf<sup>32</sup>. Wenn neben verändertem Schilddrüsenewebe noch normal funktionierendes vorhanden ist, brauchen sich keine besonderen Folgen (mit Ausnahme mechanisch bedingter Atemstörungen) bemerkbar zu machen. Sobald jedoch ein umfassender bis vollständiger Ausfall hormonaler Leistungen der Schilddrüse vorliegt, kommt es zu schweren Störungen. Bei jugendlichen Individuen bleibt das Wachstum zurück. Es entstehen Zwerge mit in die Augen fallenden Störungen im Knochenwachstum und in der Hautentwicklung. Sehr stark gestört sind auch die geistigen Funktionen. Es kommt

zeigen nun auch das oben erwähnte Dialysat und ferner 3,5-Dijodtyrosin. Als außerordentlich viel wirksamer in dieser Hinsicht erwies sich Thyroxin. Erwähnt sei noch, daß man Axolotl, die unentwickelte Lungen und dabei sehr gut ausgebildete Kiemen, ferner einen Ruderschwanz aufweisen, und die typische Wasserbewohner sind, mittels eines Milligramms Thyroxin in Landtiere umwandeln kann. Die Kiemen bilden sich zurück, der Ruderschwanz geht in einen Rundschwanz über, die Lungen übernehmen die bis dahin von den Kiemen besorgten Funktionen. Es gibt kaum ein eindrucksvolleres Experiment zur Demonstration der Wirkung ganz geringer Mengen eines Hormons als die Besiegelung des Schicksals der Lebensweise des Axolotls durch Thyroxin!

<sup>32</sup> Wir kommen bei der Besprechung des Jods auf die Bedeutung einer ausreichenden Zufuhr dieses Elementes für eine ausgeglichene Schilddrüsenentwicklung und -funktion noch zurück.

zur Ausbildung des kretinen Typus (vgl. die Abbildung 21). Der Stoffwechsel ist herabgesetzt und die Körpertemperatur niedriger als normal. Entfernt man bei Erwachsenen die Schilddrüse, dann bilden sich Störungen im Integument (eigenartige Schwellung der Haut unter Einlagerung kolloider Massen: Myxödem), im Genitalsystem (Ausbleiben der Menses usw.) und in geistigen Leistungen (Abnahme des Gedächtnisses usw.) aus. Derartige Ausfallserscheinungen lassen sich durch Transplantation von Schilddrüsengewebe, durch Verfütterung von solchem und endlich durch Thyroxinzufuhr bekämpfen.

Es gibt nun auch eine Hyperfunktion der Schilddrüse beim Menschen. Sie ist unter der Bezeichnung *Glotzaugenkrankheit* bzw. *Morbus Basedowi* bekannt. Der erste Name stammt daher, daß *Exophthalmus* vorhanden ist (vgl. Abb. 22). Im wesentlichen liegt eine Steigerung der Wirkung des sympathischen Nervensystems vor: gesteigerte Herztätigkeit, erweiterte Pupillen (der *M. dilatator iridis* wird vom genannten Nervensystem innerviert), erweiterte Lidspalte, vorgetriebener Augapfel (infolge Kontraktion glatter Muskulatur der Orbita) u. a. m. Der Stoffwechsel ist erhöht. 3,5-Dijodtyrosin zeigt merkwürdigerweise bei dieser Störung eine dem Thyroxin entgegengesetzte Wirkung.

Diese wenigen Andeutungen mögen genügen, um zu zeigen, welch große Bedeutung die Schilddrüse für die Entwicklung, das Wachstum und die Steuerung des Stoffwechsels mit Einschluß der Wärmeregulation hat<sup>33</sup>. Primär ist bei Ausfall von Schilddrüsenfunktionen ohne Zweifel die Ausbalancierung des Zellstoffwechsels gestört. Ohne geregelten Stoffwechsel ist kein normales Wachstum möglich! Es ist das Thyroxin, das an erster Stelle im genannten Sinne wirksam ist. Seine Produktion ist von Einflüssen der Hypophyse (die übrigens ebenso wie das Zwischenhirn und die Haut relativ jodreich ist) abhängig. Man hat von einem *thyreotropen Hormon* gesprochen. Führt man es zu, dann erkennt man seine Wirkung an einer Vermehrung bzw. Vergrößerung des inkretierenden Epithels (vgl. Abb. 23 und 24) und einer vermehrten Thyroxinbildung. Eine solche wirkt sich wiederum auf die Produktion des thyreotropen Hormons im Sinne einer Hemmung aus. So reguliert ein Organ die Funktion des anderen wechselseitig.

Noch sind nicht alle Schleier, die lange Zeit das Schilddrüsenproblem verhüllten, gelüftet. Zunächst ist auffallend, daß man die Wirkung von zugeführtem Thyroxin nicht unmittelbar beobachten kann, vielmehr vergeht längere Zeit, bis sie sich geltend macht. Ferner ist fraglich geblieben, ob das Hormon in freiem Zustand abgegeben wird. Nun haben wir schon S. 133 erwähnt, daß in der Schilddrüse ein jodhaltiger Eiweißkörper, genannt *Thyreoglobulin*, vorhanden ist. Vielleicht ist dieses das Transporthormon. Es könnte sehr wohl sein, daß Thyroxin erst an Ort und Stelle frei wird. Es ist aber auch möglich, daß es zur



Abb. 22. Voll entwickelter Fall Basedowscher Krankheit.

<sup>33</sup> Ph. S. 130, 260.

Entfaltung seiner Wirkung eines Proteins bedarf, ähnlich wie bei Ferment-systemen solches von spezifischer Struktur mitwirkt. Von großem Interesse ist übrigens, daß die Wirkung des Thyroxins keine streng spezifische ist, und zwar insofern nicht, als ihm ähnliche Verbindungen, in denen z. B. ein Teil des Jods durch Brom ersetzt ist, im Metamorphose- und Stoffwechselfersuch gleiche oder doch ähnliche Wirkungen entfalten, nur bedarf es höherer Dosen davon.

Neuerdings ist beobachtet worden, daß die *Thymusdrüse* Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion hat, und zwar soll ihr Hormon, das Lipoidcharakter hat



Abb. 23

Abb. 23. Homogenes Kolloid und flaches Follikelepithel<sup>34</sup>.



Abb. 24

Abb. 24. Nach Zufuhr von thyreotropem Hormon. Kolloid stark zurückgegangen. Follikelepithel vergrößert (z. T. zylindrisch)<sup>34</sup>.

und in Lymphozyten zum Transport kommen soll, die Wirkung des thyreotropen Hormons hemmen. Sie selbst untersteht dem Hypophysenvorderlappen und wird durch ein *thymotropes Hormon* gesteuert. Das Thymushormon hemmt ferner die Entwicklung der Keimdrüsen. In dieser Hinsicht ist sicher von Bedeutung, daß der Thymus gegen die Pubertät hin mehr und mehr zurückgebildet wird. Das Thymushormon regt ferner das Wachstum an<sup>35, 36</sup>.

Auch die *Epiphyse*, *Glandula pinealis*, die zwischen dem vorderen Vierhügelpaar liegt, hat im jugendlichen Alter eine hemmende Wirkung auf die Entwicklung des Genitalsystems. Beim Menschen erfolgt vom 17. Lebensjahr ab eine Rückbildung, die jedoch nicht zur völligen Einstellung ihrer Funktionen führt.

<sup>34</sup> Nach Junkmann und Schöller.

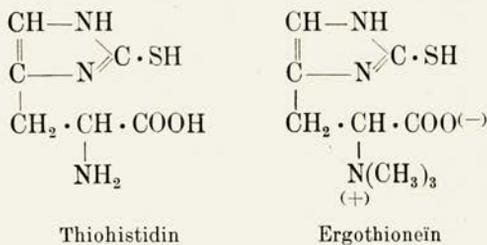
<sup>35</sup> Diese Hinweise mögen genügen, es müssen weitere Forschungen abgewartet werden. Der Thymus war bislang ein in jeder Hinsicht rätselhaftes Organ. Bald wurde er als Hormonorgan angesprochen, bald wurde diese Annahme abgelehnt. Bedeutungsvoll ist ohne jeden Zweifel, daß in der Thymusrinde so viele Lymphozyten gebildet werden. Ihre Funktion ist im einzelnen nicht völlig aufgeklärt.

<sup>36</sup> Das Thymushormon soll den Glykogengehalt der Leber beeinflussen und auch sonst an der Steuerung des Kohlenhydrathaushaltes beteiligt sein, jedoch ist dieser Annahme widersprochen.

## Vorlesung 17.

**Im Organismus auftretende Verbindungen, die Beziehungen zu bestimmten Aminosäuren haben. Zellfermentsysteme, die im Dienste des Ab- und Aufbaus von Zellproteinen stehen. Die Bedeutung des Ammoniaks. Das Problem der Neubildung bestimmter Aminosäuren im Organismus.**

Nachdem wir uns mit der Bedeutung der homozyklischen Aminosäuren in unserem Organismus beschäftigt haben, wollen wir uns den heterozyklischen zuwenden. Vom Prolin (das Oxyprolin dürfte sich ebenso verhalten, wie Prolin) haben wir das, was sicher feststeht, bereits mitgeteilt. In Hinsicht auf das Histidin ist noch zu erwähnen, daß in roten Blutkörperchen eine Verbindung aufgefunden worden ist, die sich als das Trimethylbetain des Thiohistidins erwiesen hat:

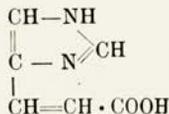


Sie ist Ergothionein<sup>1</sup> (auch Thiasin) genannt worden. Wir wissen weder etwas über die Herkunft dieser Verbindung, noch über ihre Funktion<sup>2, 3</sup>.

Es verbleibt nun noch, die Verwendung von Tryptophan im Organismus zu besprechen. Daß ihm eine sehr große Bedeutung zukommen muß, erhellt ohne weiteres daraus, daß bei seinem Fehlen in der Nahrung schwere Störungen auftreten. Vor allem fällt das Körpergewicht ab. Sobald man die genannte Aminosäure (oder an ihrer Stelle Indolbrenztraubensäure) zuführt, erholt sich der Organismus rasch. Der Ersatz der Aminosäure durch die letztere deutet darauf hin, daß Aminierung der Ketosäure möglich ist. Wir wissen wohl, daß Tryptophan Baustein von Zellproteinen ist, jedoch vermögen wir zur Zeit weder dem gebundenen, noch dem freien bestimmte Funktionen zuzuweisen. Da aus ihm

<sup>1</sup> Entdeckt im Mutterkorn.

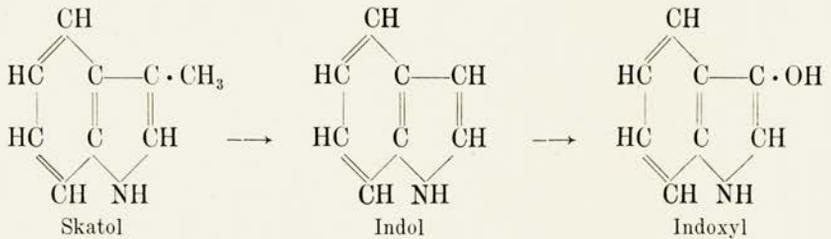
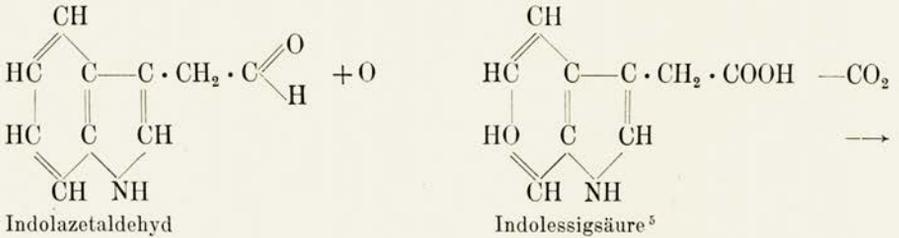
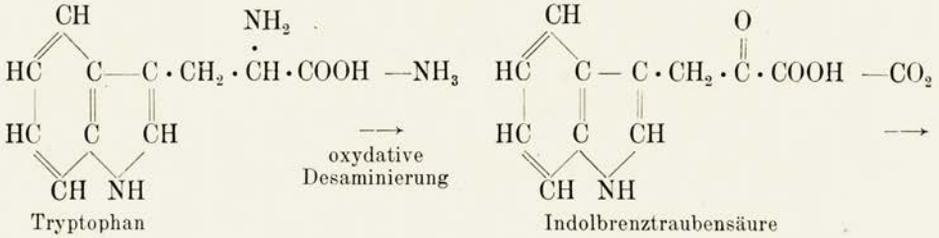
<sup>2</sup> Im Hundeharn ist hin und wieder eine Verbindung angetroffen worden, von der feststeht, daß sie von Histidin herkommt. Ihre Menge nimmt nämlich zu, wenn man dieses verfüttert. Ihre Struktur ist die folgende:



Sie ist Urokaninsäure genannt worden und hat den Bau der  $\beta$ -Imidazolylakrylsäure. Sie wird bei Zuführung per os abgebaut. Sie stellt somit nicht wie die noch zu besprechende Kynurensäure ein Endprodukt im Stoffwechsel des Hundes dar.

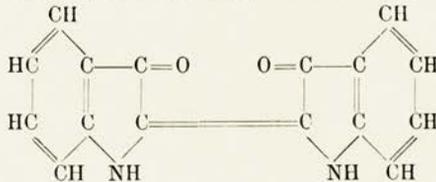
<sup>3</sup> Aus Rinderblut ist Dimethylsulfon,  $\text{CH}_3 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3$ , gewonnen worden. Auch in der Nebenniere ist es aufgefunden worden. In dieser sollen auch Taurin und Aethylschwefelsäure vorkommen. Über die Entstehung und Funktion des Dimethylsulfons ist zur Zeit nichts bekannt.

(ebenso wie aus Adrenalin und Tyrosin über 3, 4-Dioxyphenylalanin) Pigmente (zum Teil Melanine genannt) hervorgehen können, hat man an eine Verwendung in dieser Richtung gedacht. Wir werden bald erfahren, daß in der gefärbten Komponente des Blutfarbstoffs Pyrrolabkömmlinge enthalten sind. Nun weist Tryptophan auch einen Fünfering auf. Es ist wohl möglich, daß eine Beziehung zur Synthese jenes Hämoglobinanteils vorhanden ist. Wir kommen hierauf noch zurück. Über Abbaustufen des Tryptophans haben wir schon gesprochen. Im Harn findet sich Indolazetursäure<sup>4</sup> in wechselnder Menge.



<sup>4</sup> Von großem Interesse ist, daß Indol-3-essigsäure (β-Indolylessigsäure) ein pflanzlicher Wirkstoff ist — genannt Heteroauxin.

<sup>5</sup> Gibt man zu Harn konzentrierte Salzsäure, dann tritt eine mehr oder weniger starke rötliche Färbung auf. Diese Reaktion — Uroroseinreaktion genannt — wird in Beziehung zur Anwesenheit von Indolessigsäure im Harn gebracht. — Versetzt man den Harn mit einem Oxydationsmittel, wie z. B. FeCl<sub>3</sub>, und Salzsäure, dann kommt es zur Bildung von Indigo:



Quelle für dieses ist das Indoxyl der gepaarten Verbindungen.



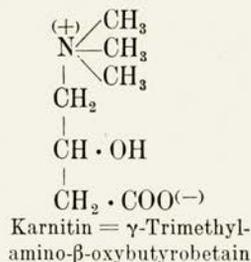


entsprechende Vorstufen als die animalische. Man hat die Synthese der Hippursäure dazu benützt, um die Frage zu entscheiden, ob der tierische Organismus Glyzin neu bilden kann. Es ist dies in der Tat in großem Ausmaße der Fall. Es wurde, wie folgt, verfahren. Von Kaninchen aus einem Wurf wurden welche getötet und der Glykokollgehalt des gesamten Organismus festgestellt. Andere Tiere erhielten längere Zeit hindurch täglich Benzoesäure. Aus der gesamten Menge an ausgeschiedener Hippursäure wurde die mit dieser abgegebene Glyzinsmenge berechnet. Ferner wurde bei diesen Tieren der Gehalt an dieser Aminosäure im gesamten Körper festgestellt. Er hatte gegenüber demjenigen der vor der Benzoesäureingabe getöteten Tiere nicht abgenommen. Damit war bewiesen, daß die mit der Nahrung zugeführte Menge Glyzin bei weitem nicht ausreichte, um die zur Hippursäurebildung erforderliche zu decken, daß eine Neubildung stattgefunden hatte<sup>13</sup>.

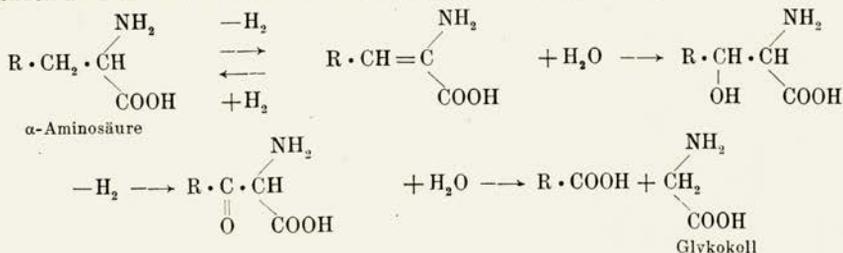
In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die Bildung von Phenylazetylglyzin = Phenazetursäure und von Indolazetylglyzin = Indolazetursäure verwiesen (vgl. S. 158). Ferner sei daran erinnert, daß Glykokoll Baustein des Glutathions ist (vgl. S. 121). Über den Weg, auf dem die Neubildung des Glyzins erfolgt, haben wir keine Anhaltspunkte. Es ist naheliegend, an Glyoxylsäure als Ausgangsverbindung zu denken<sup>14</sup>.

Von den übrigen Monoaminomonokarbonsäuren ist uns in Hinsicht auf Beziehungen zu bestimmten, im Zellstoffwechsel entstehenden Verbindungen zur Zeit nichts Sicheres bekannt. Nur beim Serin kann an eine solche zum Oxyäthylamin = Kolamin gedacht werden, jedoch fehlt der experimentelle Beweis einer solchen Überführung (vgl. S. 37).

Im Muskelgewebe sind neben dem schon besprochenen Karnosin (S. 122) =  $\beta$ -Alanyl-histidin noch weitere stickstoffhaltige Verbindungen aufgefunden worden, bei denen Beziehungen zu bestimmten Aminosäuren sehr wahrscheinlich sind. Es sind dies Karnitin und das Kreatin. Die erstere Verbindung ist ein Betain der  $\gamma$ -Amino- $\beta$ -oxybuttersäure<sup>15</sup> von der nebenstehenden Struktur:



<sup>13</sup> Es besteht die Möglichkeit, daß Glyzin ein Abbauprodukt von Aminosäuren ist. Die folgenden Formeln stellen einen Abbauweg dar, der zu diesem führen könnte:

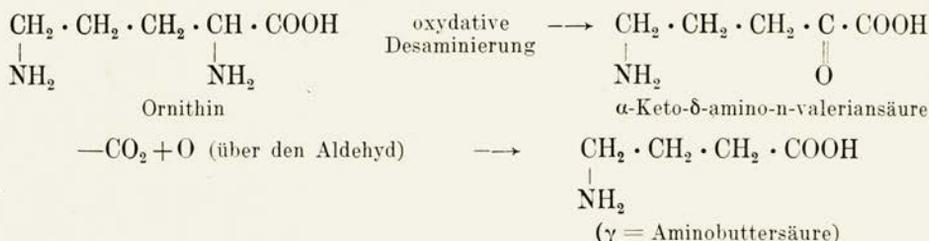


Bewiesen ist diese Art der Entstehung von Glyzin noch nicht.

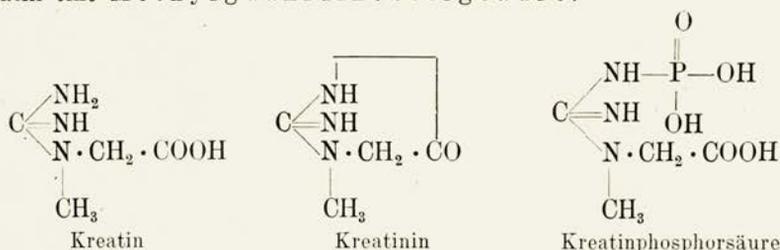
<sup>14</sup> Bisweilen ist Betain im tierischen Organismus aufgefunden worden. Es steht in naher Beziehung zum Glyzin:  $\text{CH}_2 \cdot \overset{(+)}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ . Cholindehydrase liefert es aus Cholin. Es kann auch aus der Nahrung stammen.

<sup>15</sup> Im Hundeharn ist  $\gamma$ -Butyrobetain beobachtet worden.

Weder kennen wir seine biologische Bedeutung, noch seine Herkunft. Als Quelle für die  $\gamma$ -Aminobuttersäure könnten Ornithin und Glutamin- bzw.  $\beta$ -Oxyglutaminsäure in Frage kommen. Aus den beiden letzteren Verbindungen brauchte nur in Analogie zur Bildung von  $\beta$ -Alanin aus Asparaginsäure  $\text{CO}_2$  abgespalten zu werden (vgl. S. 122). Beim Ornithin gelangt man zu der gleichen Aminosäure auf dem folgenden Weg:



Das erwähnte **Kreatin** ist schon seit langer Zeit als Bestandteil des Muskels — aber auch anderer Gewebe<sup>16</sup> — bekannt. Ferner wußte man, daß es im Harn nur zu einem geringen Teil als solches erscheint, vielmehr wird es in Form seines Anhydrids, genannt **Kreatinin**, ausgeschieden. Seiner Struktur nach ist Kreatin eine **Methylguanidinoessigsäure**:



Wir haben bereits erwähnt, daß es im Muskel in Verbindung mit Phosphorsäure vorkommt (vgl. S. 101). Die Kreatinphosphorsäure ist **Phosphagen** genannt worden<sup>17</sup>. Wir haben seiner Funktion bei der Besprechung des Kohlenhydratabbaus im tätigen Muskel schon gedacht (S. 101). Phosphagen liefert Phosphorsäure und Kreatin<sup>18</sup>. Das letztere kann wieder solche binden.

Wir kennen eine sehr interessante Beziehung des Kreatins bzw. Kreatinins zur Funktion der Geschlechtsdrüsen<sup>19</sup>. Vor der Pubertät überwiegt im Harn das erstere. Mit ihrem Eintritt geht diese Form zugunsten des Anhydrids sehr stark zurück. Im Alter steigt die

<sup>16</sup> An der Spitze steht in Hinsicht auf die Menge an Kreatin die Skelettmuskulatur, dann folgen Hoden, Herzmuskel, Gehirn. Alle übrigen Gewebe enthalten nur geringe Mengen davon.

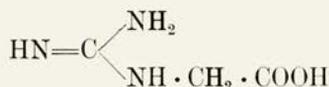
<sup>17</sup> Interessanterweise findet sich bei den Wirbellosen an Stelle von Kreatinphosphorsäure **Argininphosphorsäure**.

<sup>18</sup> Von großem Interesse ist, daß die Hydrolyse des Phosphagens in Zusammenhang mit der Adenylpyrophosphorsäure steht. Nur, wenn diese dephosphoryliert wird, erfolgt jene. Allem Anschein nach wirkt Adenylsäure als Kofeferment der Kreatinphosphorsäurephosphatase. Die aus Phosphagen hervorgehende Phosphorsäure wird von der Adenylsäure übernommen.

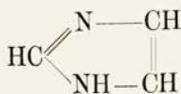
<sup>19</sup> Nicht ausgeschlossen ist, daß ein nur indirekter Zusammenhang besteht und die Hypophyse primär beteiligt ist (vielleicht zum Teil über die Schilddrüse).

Kreatinausscheidung wieder an. Auch bei Kastraten kehrt sich das Verhältnis von Kreatin zum Kreatinin gegenüber dem bei normalen Erwachsenen vorhandenen um. Ferner findet man „Kreatinurie“ während der Schwangerschaft. Zur Zeit sind die Zusammenhänge zwischen dem Funktionszustand der Geschlechtsdrüsen und der Kreatinausscheidung noch ungeklärt. Sehr auffallend ist auch der Befund, daß die pro Tag ausgeschiedene Kreatin-Kreatininmenge beim einzelnen erwachsenen Individuum sehr konstant ist. Vielleicht besteht eine Beziehung zur Ausbildung der Muskulatur.

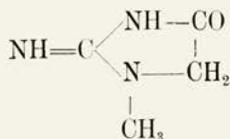
Was nun die Herkunft des Kreatins anbetrifft, so ist es das Gegebene, es von Arginin abzuleiten, ist doch dieses auch eine Guanidinverbindung. In der Tat ist es gelungen, seine Bildung aus dieser Aminosäure im Muskel nachzuweisen, dagegen blieb der Versuch, diesen Zusammenhang durch Fütterungsversuche festzustellen, ohne eindeutigen Erfolg, und zwar offenbar deshalb, weil Arginin bei seinem Durchgang durch die Leber, wie S. 146 mitgeteilt, in Ornithin und Harnstoff zerlegt wird. Damit ist die Guanidinogruppe beseitigt. Denkt man sich Arginin in der S. 149 geschilderten Weise abgebaut ( $\alpha$ -Ketosäure,  $\text{CO}_2$ -Abspaltung, Aldehyd, Säure), dann gelangt man zur  $\gamma$ -Guanidinobuttersäure und von dieser durch  $\beta$ -Oxydation zur Guanidinoessigsäure = Glykozyamin:



Deren Methylierung führt unmittelbar zu Kreatin<sup>20</sup>. Verabreicht man Menschen Arginin und Glykokoll<sup>21</sup>, dann tritt im Harn sehr bald Guanidinoessigsäure auf. Überlebende Nierenschnitte bilden diese auch aus den genannten Verbindungen. Eine Zunahme an Kreatin ist auch nach parenteraler Zufuhr von Cholin und von Glykokoll beobachtet worden. Durch mehrfache gleichsinnige Beobachtungen ist festgestellt, daß Histidin<sup>22</sup> und die noch zu besprechenden Purinbasen Adenin und Guanin zu einer vermehrten Kreatinausfuhr führen. Dieser Befund erscheint zunächst überraschend. Stellt man jedoch den in allen genannten Verbindungen vorhandenen Imidazolkern dem Kreatin bzw. Kreatinin gegenüber, dann werden Beziehungen zwischen diesen Stoffen offenbar:



Imidazol



Kreatinin

Leider ist der Kreatin-Kreatininstoffwechsel nicht ein in sich geschlossener, vielmehr kann in Leberzellen ein Abbau stattfinden. Ferner hat sich herausgestellt, daß der Organismus Kreatin speichern kann. Diese beiden Befunde erschweren die Beurteilung der

<sup>20</sup> Leberschnitte methylieren sie. Vielleicht liefern Cholin und Methionin die Methylgruppe.

<sup>21</sup> Die Kreatinbildung aus Guanidinoessigsäure und aus Glykokoll ist auch mittels Isotopen (vgl. S. 180, Fußnote 23) bewiesen worden.

<sup>22</sup> Froschmuskelfrei bildet aus Histidin Kreatin. Eine Umwandlung in Kreatinin wurde nicht beobachtet.

Ergebnisse von Überführungsversuchen bestimmter Verbindungen in dieses wesentlich. Bei der überragenden Bedeutung des Kreatins im Muskelstoffwechsel (und auch in dem anderer Zellen) muß dessen Bildung gesichert sein. Es ist durchaus möglich, daß diese von verschiedenen Verbindungen aus erfolgt<sup>23</sup>.

Wir haben im Vorstehenden festgestellt, daß im Zellstoffwechsel Aminosäuren entstehen. Sie sind Ausgangspunkt mannigfacher Umwandlungen. Von ihnen aus können nach erfolgter Desaminierung, wobei die Aminogruppe auf bestimmte  $\alpha$ -Ketosäuren übertragbar ist, oder aber in Gestalt von  $\text{NH}_3$  zur Neutralisierung von Säuren oder endlich zur Bildung von Harnstoff Verwendung findet, Beziehungen zu Kohlenhydraten, Azetonkörpern usw. aufgenommen werden. Weiterhin erfolgt von ihnen aus der Aufbau spezifisch gebauter Eiweißstoffe, sei es, daß solche als Bausteine von Zellen, von besonderen Gebilden, wie z. B. Haaren, Verwendung finden oder aber Bestandteile von Sekreten werden oder endlich Fermentsystemen oder Hormonen angehören. Schließlich haben wir erkannt, daß von homozyklischen Aminosäuren die Bildung von bestimmten Sendboten ausgehen kann. Damit ist die Verwendungsweise von während der Eiweißverdauung aufgenommenen und im Zellstoffwechsel gebildeten Aminosäuren bei weitem nicht erschöpft. Es besteht kein Zweifel, daß noch manche Lücke in unseren Kenntnissen vorliegt. Wir müssen uns nun noch die Frage vorlegen, ob die Zellen der einzelnen Gewebe über jene Fermentsysteme verfügen, die erforderlich sind, um aus Eiweiß Aminosäuren zu bilden. Das ist nun in der Tat der Fall. Zunächst ist ein Fermentsystem vorhanden, Katherpsin<sup>24</sup> genannt, das bei schwach saurer Reaktion Eiweiß abzubauen vermag. Ferner sind Polypeptidasen verschiedener Art festgestellt, die gebildete Polypeptide in Aminosäuren zerlegen<sup>25</sup>. Aus mancherlei Beobachtungen geht hervor, daß die verschiedenen Zellarten zelleigene Proteinase besitzen, d. h. Fermentsysteme, die auf zelleigene Proteine eingestellt sind. Da deren Bildung fermentativer Natur ist, muß auf Fermentsysteme geschlossen werden, die besondere, eben zelleigene Wirkungen entfalten.

Wir haben von der Bildung von Ammoniak beim Abbau von Aminosäuren und bei der hydrolytischen Überführung von Säureamiden — Asparagin und Glutamin — in die zugehörigen Aminosäuren gesprochen. Wir erwähnten, daß unser Organismus dieses zur Neutralisation von Säuren verwenden kann. Nun haben wir erfahren, daß insbesondere die Niere neben der Leber eine Hauptstätte der Desaminierung von Aminosäuren ist. Diesem Umstand kommt ohne Zweifel eine ganz besondere Bedeutung zu. Die Ammoniakbildung steht im Dienste der Einregulie-

<sup>23</sup> In dieser Hinsicht ist von großer Bedeutung, daß bei Zufuhr von Verbindungen mit <sup>15</sup>N dieser isotope N auch im Kreatin festgestellt werden konnte. Wurde <sup>15</sup>N in Form von Glyzin zugeführt, dann fand er sich im Sarkosinanteil (Methylglyzin) des Kreatins. War er in  $\text{NH}_3$  enthalten, dann erwies sich die  $\text{NH}_2$ -Gruppe des Kreatins als <sup>15</sup>N-haltig. Erwähnt sei noch, daß mittels Kreatins, das <sup>15</sup>N enthielt, bewiesen werden konnte, daß Kreatin in Kreatinin übergeht, jedoch nicht umgekehrt. Ferner ist beobachtet, daß das Kreatinin im wesentlichen dem im Organismus entstehenden Kreatin entstammt und nicht dem in der Nahrung zugeführten.

<sup>24</sup> Es gibt verschiedene Fermente dieser Art. Sie sind an sich nicht einheitlich, vielmehr enthalten sie eine Karboxypolypeptidase.

<sup>25</sup> Es ist von großer Bedeutung, daß mehr und mehr erkannt wird, daß es neben auf 1-Polypeptide eingestellten Polypeptidasen auch solche gibt, die Polypeptide abzubauen vermögen, die  $d$ - $\alpha$ -Aminosäuren enthalten.

rung des Säuren- und Basenhaushaltes. Im Blute sind die auszuscheidenden Säuren, sofern ihre Dissoziationskonstante nicht größer als  $10^{-8}$  ist, im wesentlichen in ionisierter Form als Natriumsalze vorhanden. Ihre Ausscheidung in dieser Form würde Verlust des für den Organismus wichtigen Natriums bedeuten. In der Niere findet Austausch zwischen  $\text{Na}$ - und  $\text{NH}_4$ -Ion statt. Es kann so ein Anteil des ersteren viel Säuren in der Blutbahn bis zum Ausscheidungsorgan geleiten. Diese Umstellung in der Neutralisation von Säuren ist deshalb notwendig, weil Ammoniak im Blut und auch in Geweben nicht indifferent ist. Harnstoffbildung und Bindung von Ammoniak an Säuren sind Schutzvorrichtungen<sup>26</sup>.

Es verbleibt uns nun noch, Stellung zu der Frage zu nehmen, ob zwischen den einzelnen Eiweißbausteinen in Hinsicht auf die Notwendigkeit ihrer Anwesenheit im Nahrungseiweiß Unterschiede bestehen. Wir haben bereits mehrere Befunde mitgeteilt, die diese Frage in bejahendem Sinn entscheiden. S. 177 haben wir nämlich erfahren, daß der tierische Organismus Glykokoll neu bilden kann. Ferner hat das Studium des Nährwertes verschiedener Proteine ergeben, daß sie in dieser Hinsicht nicht gleichwertig sind. Wir kennen vollwertige und unterwertige Eiweißstoffe. Wir haben S. 134 Proteine kennengelernt, denen bestimmte Aminosäuren fehlen. Es sei z. B. an das Gliadin und an die Gelatine erinnert. Es ist nicht möglich, mit diesen allein den Eiweißbedarf zu decken. Sie sind wertvolle Nahrungsstoffe mit vollwertigen Proteinen zusammen, jedoch, wie gesagt, für sich allein unzureichend. Damit ist bewiesen, daß es Eiweißbausteine geben muß, die der Organismus nicht von Grund aus neu bilden kann. Wir gedachten z. B. des Tryptophans als einer Aminosäure, die unersetzbar ist. Der Umstand, daß an seiner Stelle Indolbrenztraubensäure eintreten kann, ändert nichts an dieser Feststellung. Diese kann zwar zur entsprechenden Aminosäure aminiert werden, jedoch muß das Indolderivat zugegen sein, und dieses kann ganz offensichtlich nur aus Tryptophan hervorgehen (bzw. vielleicht auch aus einer anderen, den Indolkern aufweisenden Verbindung).

Nun hat die seinerzeit gemachte Beobachtung, wonach es möglich ist, an Stelle von Eiweiß mit Aminosäuren auszukommen, die Grundlage zur Prüfung der Entbehrlichkeit bzw. Unentbehrlichkeit jeder einzelnen Aminosäure gegeben. Der Versuchsplan war ein gegebener. Es war nur notwendig, aus dem Gemisch aller bekannten Aminosäuren bestimmte wegzulassen und festzustellen, ob mit dem Rest an solchen das zuvor vorhandene Stoffwechselgleichgewicht (insbesondere in Hinsicht auf die sogenannte Stickstoffbilanz) beibehalten werden kann oder nicht. Im letzteren Fall mußte geprüft werden, ob nach Zusatz der fehlenden Aminosäure wieder der ausgeglichene Stoffwechselzustand eintritt. Derartige

<sup>26</sup> Bei Störungen in den Funktionen der Niere kommt es, wenn die Harnbildung mehr und mehr verhindert wird, zu sehr schwerwiegenden Folgen. Die sogenannten harnfähigen Stoffe bleiben im Blute liegen. Man spricht von einer Urämie. Die Schweißdrüsen greifen ein und sondern Harnstoff usw. ab. Auch durch die Darmwand gehen manche Produkte ab. Diese kompensatorischen Maßnahmen vermögen jedoch das schwere Vergiftungsbild, das schließlich zum Tode führt, nicht zu beseitigen. Es unterliegt nun keinem Zweifel, daß sich bei der Urämie nicht nur jene Stoffe auswirken, die normalerweise im Blute der Niere zur Ausscheidung zugeführt werden, vielmehr spielt das Versagen der erwähnten Neutralisationstätigkeit eine wesentliche Rolle. Es ist die Desaminierung von Aminosäuren in der Niere gestört. Das hat ein Ansteigen des Säuregehaltes im Blute zur Folge.

Versuche sind nur an Mäusen, Ratten und vereinzelt am Hund in einer einigermaßen befriedigenden Weise durchgeführt worden. Nicht zufriedenstellend ist die an sich sehr kurze Zeitspanne der Verfütterung von solchen Aminosäuregemischen. Seitdem wir den Vorgang der Umaminierung kennen, müssen wir mit der Möglichkeit rechnen, daß für Aminosäuren, die als entbehrlich gelten, über eine gewisse Zeit hin die im Organismus entstehenden, diesen zugehörigen  $\alpha$ -Ketosäuren einspringen. Durch deren Aminierung könnte Rückbildung von Aminosäuren der genannten Art stattfinden. Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß das, was für die Maus, die Ratte und den Hund gilt, nicht auch für unseren Organismus zutreffen muß. Wir werden noch erfahren, daß es z. B. Tiere gibt — z. B. ist das bei der Maus und der Ratte der Fall —, die Vitamin C zu bilden vermögen, während bei anderen Organismen — dazu gehören auch wir — eine solche Bildung nicht stattfindet bzw. auf alle Fälle erschwert ist. Erwähnen wollen wir noch, daß an Stelle von erwachsenen Tieren auch wachsende zu Versuchen der genannten Art verwendet worden sind. Es läßt sich an diesen der Einfluß bestimmter Eiweißbausteine auf das Wachstum verfolgen. Sehr bemerkenswert ist, daß l- und d-Formen bestimmter Aminosäuren sich in ihrer Wirkung unterscheiden. So erwies sich z. B. l-Zystin als wachstumsfördernd, d-Zystin dagegen nicht. Das gleiche gilt von l-Threonin (vgl. S. 115), das Eiweißbaustein ist, und der unnatürlichen d-Form. Ebenso ist d-Lysin ohne Einfluß auf das Wachstum, während l-Lysin dieses fördert. Es können ferner l-Tryptophan und l-Histidin nicht durch die d-Formen ersetzt werden. Schließlich sei noch erwähnt, daß man auch einzelne Proteine bekannter Zusammensetzung an Aminosäuren bei wachsenden und erwachsenen Tieren auf ihren Nährwert geprüft hat. Wurden solche gewählt, denen bestimmte Aminosäuren fehlten, dann wurde geprüft, ob deren Zusatz das Versuchsergebnis beeinflusste. Wir kommen auf derartige Untersuchungen noch von anderen Gesichtspunkten aus zurück.

Die an Mäusen, Ratten und am Hund ausgeführten Versuche haben ergeben, daß Phenylalanin, Tryptophan, Histidin, Valin, Leuzin, Isoleuzin, Threonin, Arginin (bzw. Ornithin), Lysin und Methionin unentbehrliche Aminosäuren sind. Tyrosin, Prolin, Oxyprolin, Glykokoll, Alanin, Serin, Norleuzin, Asparagin, Glutamin- und  $\beta$ -Oxyglutaminsäure und ferner Zystin<sup>27</sup> sind als ersetzbar festgestellt worden<sup>28</sup>. Betrachten wir die letztere Reihe, dann erkennen wir ohne weiteres Möglichkeiten einer Neubildung. Bei der Gruppe Glutaminsäure,  $\beta$ -Oxyglutaminsäure, Prolin und Oxyprolin erinnern wir uns des S. 153 Ausgeführten. Wir erfuhren, daß  $\alpha$ -Ketoglutarsäure aus anderer Quelle als aus Glutaminsäure gebildet werden kann (z. B. aus Zitronensäure). Auch die Bildung von  $\beta$ -Oxyglutaminsäure aus jener ist sehr gut möglich. Von der Glutaminsäure aus kann es zur Bildung von Prolin und Oxyprolin kommen (vgl. S. 116). Asparaginsäure kann aus Oxalessigsäure, die z. B. von Kohlenhydraten herkommen kann, gebildet werden. Der Umstand, daß Methionin beim Zystinuriker zu Zystin führt, gibt uns möglicherweise einen Hinweis, weshalb das letztere entbehrlich ist. Beim Tyrosin dürfte das Phenylalanin Grundstoff zu seiner Bildung sein. In der Tat liegen Angaben vor, denen zufolge dieses über Tyrosin abgebaut werden kann. Für das Norleuzin besitzen wir keine bestimmten Anhaltspunkte für das Ausgangsmaterial, dagegen ist Brenztrauben-

<sup>27</sup> Bei Gewebekulturen wurde festgestellt, daß es unersetzbar ist.

<sup>28</sup> Nicht geprüft ist bislang das Verhalten von Norvalin. Es ist voraussichtlich ersetzbar.

säure die Vorstufe für die Neubildung von Alanin und auch von Serin. Wir erkennen aus diesen Ausführungen, daß die Feststellung der Möglichkeit der Aminierung von  $\alpha$ -Ketosäuren verständlich erscheinen läßt, weshalb einzelne Eiweißbausteine nicht als solche zugeführt zu werden brauchen. Das bedeutet, daß es einen für sich bestehenden Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsel ebenso wenig gibt wie einen in sich geschlossenen Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel. Ferner erkennen wir die maßgebliche Rolle der in der Nahrung je-weilen im Minimum vorhandenen, unersetzbaren Aminosäure für die mengenmäßige Verwendung der übrigen Eiweißbausteine insbesondere für die Synthese bestimmter Proteine<sup>29</sup>.

## Vorlesung 18.

### **Nukleoproteide. Nukleinsäuren, ihre Bausteine und ihre Struktur. Ihr Verhalten im Organismus. Die Funktionen der Nukleotide im Organismus. Harnsäure als Stoffwechselendprodukt. Die Harnsäuregicht.**

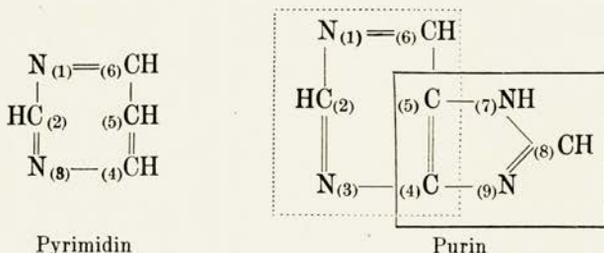
Bei der Besprechung der Eiweißstoffe haben wir erwähnt, daß im Organismus solche vorkommen, die mit andersartigen Verbindungen verknüpft sind. Man hat diese *prothetische Gruppen* genannt. Den Gesamtkomplex bezeichnet man als *Proteid*. Ihre Zahl hat sich in der letzten Zeit durch die Erkenntnis vermehrt, daß Fermentsysteme insofern als zusammengesetzte Proteine aufgefaßt werden können, als bei ihnen ebenfalls Eiweiß in Kombination mit einer andersartigen Verbindung vorhanden ist. Wir werden nur derjenigen Vertreter der Proteide gedenken, die in unserem Organismus vorkommen. Über den Eiweißanteil haben wir nichts Neues zu berichten, dagegen gilt es, die prothetische Gruppe kennenzulernen. Beginnen wir unter Hinweis auf die S. 135 ff. besprochenen Phosphor- und Glykoproteide mit den *Nukleoproteiden*, den *Kernsubstanzen*. Sie fesseln unser Interesse aus mannigfachen Gründen. Wir wissen, welch hohe Bedeutung dem Zellkern bei der Zellteilung zukommt. Das, was wir dabei unmittelbar unter dem Mikroskop verfolgen können, ist das Verhalten des Kernes. Weiterhin wissen wir, daß die *Chromosomen*, in denen die *Gene*, die Träger der Übermittlung bestimmter Eigenschaften auf die Nachkommen, in bestimmter Anordnung eingefügt sind, in Beziehung zu Nukleoproteiden stehen.

Unsere Kenntnisse über den Aufbau der Nukleoproteide sind insofern lückenhaft, als uns über die Einfügung des Proteinanteils ein genauer Einblick fehlt. Sehr wahrscheinlich ist die Phosphorsäure die Vermittlerin der Verbindung von Eiweißanteilen mit der prothetischen Gruppe. Wir stehen vor der folgenden, immer noch unaufgeklärten Beobachtung. Läßt man auf Kernsubstanz Pepsin-Salzsäure einwirken, dann kommt es zur Abspaltung und Verdauung von Eiweiß, während ein ungelöster Anteil zurückbleibt. Dieser enthält die prothetische Gruppe nebst Eiweiß. Er ist *Nuklein* genannt worden. Trypsin greift den verbliebenen Eiweißrest an unter Freilegung des Nichteiweißanteils. Allem An-

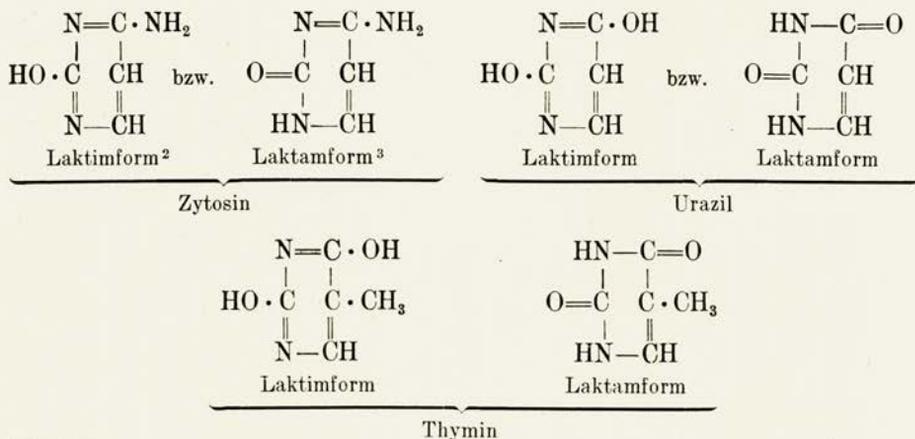
<sup>29</sup> Das Gesetz des Minimums, das Justus v. Liebig für den Ackerboden und damit für die Ernährung der Pflanzenwelt aufgestellt hat, ist vom Verfasser 1906 für den tierischen Organismus erstmalig zur Anwendung gekommen.

schein nach sind somit mindestens zwei verschiedene Eiweißanteile im Nukleoprotein vorhanden, oder es ist ihre Bindungsweise verschieden.

Betrachten wir nunmehr die Struktur der prosthetischen Gruppe. Sie reagiert sauer, daher die Bezeichnung Nukleinsäure. Sie ergibt bei der vollständigen Hydrolyse vier verschiedene Bausteine, nämlich Pyrimidin- und Purinbasen, ferner Kohlenhydrat und Phosphorsäure. Von diesen kennen wir die beiden letzteren bereits. Es handelt sich bei dem Zuckeranteil um die Pentosen Ribose und Desoxyribose (vgl. S. 77). Neu sind die erwähnten Basen. Es handelt sich um die folgenden Pyrimidinbasen: Zytosin, Urazil und Thymin<sup>1</sup>. Von Purinbasen sind Bausteine von Nukleinsäuren: Adenin und Guanin. Wir gehen bei beiden Klassen von Verbindungen am besten von den ihnen zugrunde liegenden Produkten aus. Es sind dies das Pyrimidin und das Purin. Ihre Struktur ist die folgende:



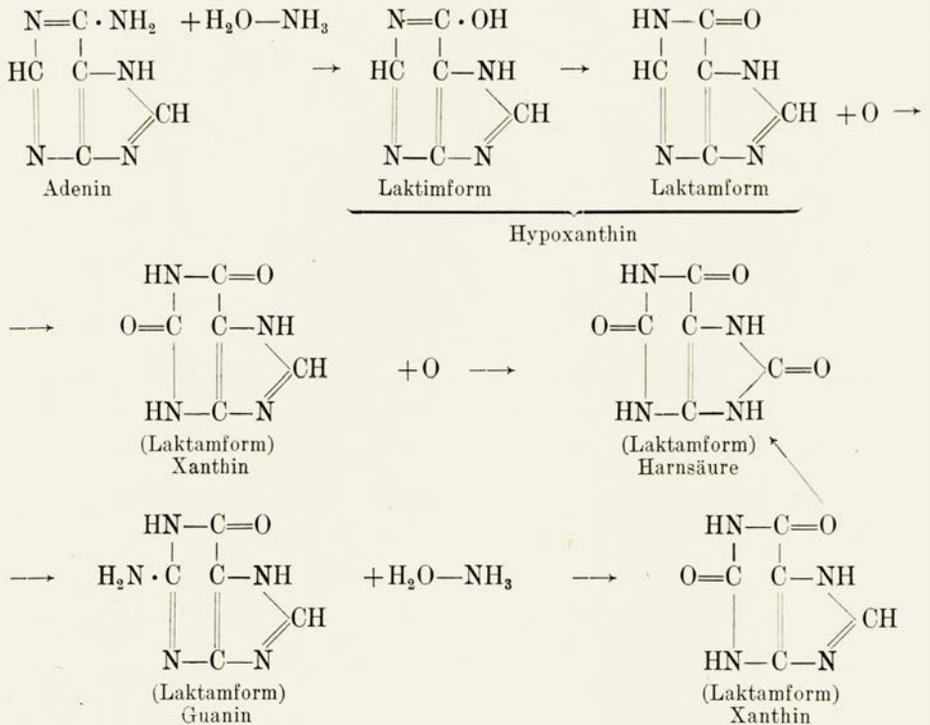
Um die Lage substituierender Gruppen im Molekül kenntlich machen zu können, sind in beiden Ringen die N- und C-Atome fortlaufend numeriert. Beim Purinring stoßen wir auf eine bekannte Gruppe, nämlich den Imidazolkern (— eingerahmt). Im übrigen ist in ihm der Pyrimidinring vorhanden (..... umrahmt). Imidazol- und Pyrimidinring haben zwei C-Atome gemeinsam. Zytosin ist nun ein 2-Oxy-6-aminopyrimidin, Urazil = 2,6-Dioxy-pyrimidin und Thymin = 5-Methylurazil bzw. 2,6-Dioxy-5-methylpyrimidin:



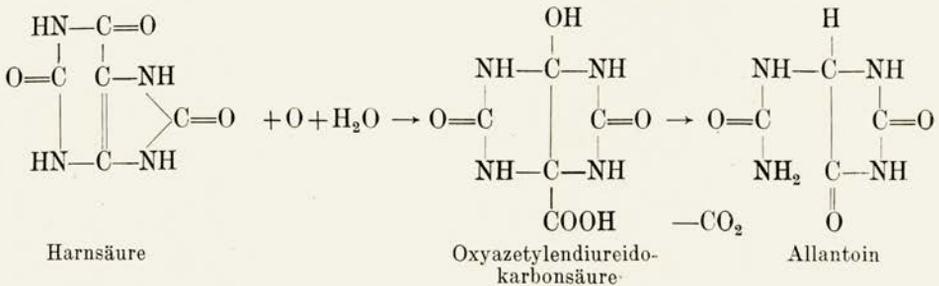
<sup>1</sup> In aus Tuberkelbazillen isolierter Nukleinsäure ist 5-Methylzytosin nachgewiesen worden.

<sup>2</sup> = Enolform.      <sup>3</sup> = Ketoform.





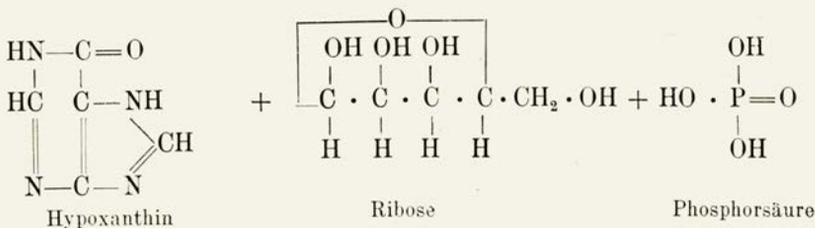
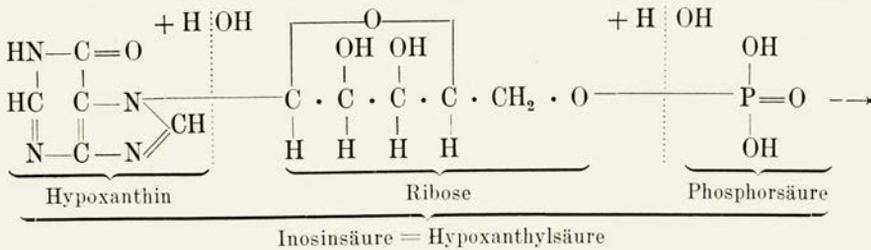
Fermentgruppe, die diese Verwandlung beeinflusst, ist Urikase genannt worden. Der Vorgang der Überführung ist ein zusammengesetzter. Es sind drei Stufen beobachtet worden, nämlich Oxydation, Hydrolyse und Dekarboxylierung. Als Zwischenprodukt ist Oxyazetylendiureidokarbonsäure wahrscheinlich gemacht:



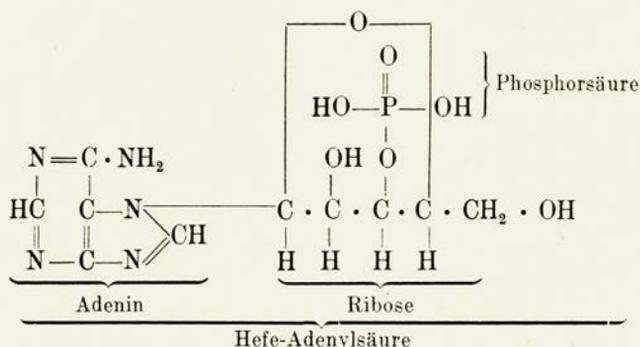
In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß in unserem Harn beständig neben Purinbasen (hauptsächlich Oxypurine) und Harnsäure methylierte Purinbasen vorkommen. Zum Teil stammen sie von Methylierungen von Purinbasen in den Geweben her, zum Teil sind sie auf methylierte Xanthine zurückzuführen, die im Kaffee, Tee und Kakao enthalten sind. Es ist nämlich Kaffein ein 1,3,7-Trimethylxanthin. Dem Theophyllin kommt die Struktur eines 1,3-Dimethylxanthins zu. Theobromin ist 3,7-Dimethylxanthin. Diese Verbindungen erscheinen im Harn teils un-

verändert, zum größten Teil jedoch teilweise entmethyliert als 1-Methyl-, 3-Methyl- und 7-Methylxanthin (auch Heteroxanthin genannt), ferner als 1,7-Dimethylxanthin (Paraxanthin genannt).

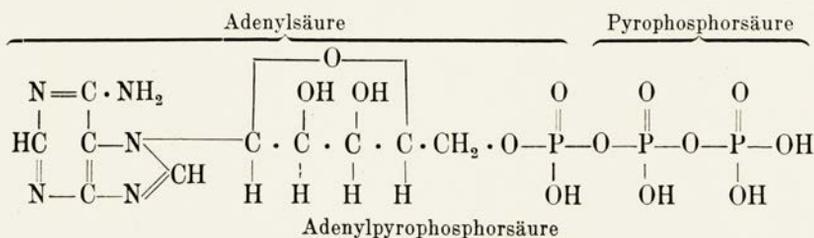
Bevor wir uns mit dem Verhalten der Nukleinsäuren in unserem Organismus beschäftigen, wollen wir zunächst deren Struktur kennenlernen. Es ist dies bei dieser Klasse von Verbindungen deshalb besonders notwendig, weil die Erfahrung gezeigt hat, daß in der zusammengesetzten Verbindung Veränderungen an Bausteinen eintreten können. Zunächst ist hervorzuheben, daß die Verhältnisse im Prinzip genau so liegen, wie bei den bislang behandelten Stoffen zusammengesetzter Natur. Es sind nämlich die oben erwähnten Bausteine unter Wasseraustritt zusammengefügt. Unter Hydrolyse werden Nukleinsäuren in ihre Bausteine zerlegt. Es sind zwei Fragen, die wir zu beantworten haben, nämlich erstens: in welcher Reihenfolge sich die einzelnen Bausteine folgen, und zweitens: an welchen Stellen sie zusammengefügt sind. Die Beantwortung der ersten Frage ist durch die Erkenntnis erleichtert worden, daß in den Nukleinsäuren Verbindungen, aus je drei Bausteinen bestehend, vereinigt sind. Sie haben die Bezeichnung Nukleotide erhalten. In diesen finden sich immer Ribose bzw. Desoxyribose und Phosphorsäure. Mit diesen beiden Bausteinen ist nun entweder eine der oben genannten Purin- oder Pyrimidinbasen verknüpft. Nun kannte man schon seit längerer Zeit eine aus Fleischextrakt gewonnene Substanz, genannt Inosinsäure, die Beziehungen zu Nukleinsäureabkömmlingen aufzuweisen schien. In der Tat gelang die Isolierung der Bausteine Phosphorsäure, Ribose und Hypoxanthin. Von besonderer Bedeutung war, daß bei entsprechend geleiteter Hydrolyse einmal Phosphorsäure und ferner Ribose verknüpft mit Hypoxanthin (Inosin genannt) gewonnen werden konnten und ferner bei unter anderen Bedingungen durchgeführter Hydrolyse Hypoxanthin und Ribosephosphorsäure. Damit war die Reihenfolge, in der die einzelnen Bausteine untereinander verknüpft sind, festgestellt. Die Ribose mußte Beziehungen zur Phosphorsäure und zugleich zur Purinbase haben, also in der Mitte des Moleküls sitzen. Vieler Arbeit bedurfte es, bis die Bindungsstellen der drei Moleküle eindeutig festgelegt waren. Die folgende Strukturformel gibt das Ergebnis der entsprechenden Forschungen wieder:



Die Inosinsäure entsteht im Muskelgewebe unter Desaminierung aus Adenylsäure. Das bedeutet, daß Adenin desaminiert wird, während es im Nukleotid enthalten ist. In der Folge zeigte es sich, daß eine aus Hefe gewonnene Adenylsäure, die bei der Hydrolyse dieselben Bausteine liefert, wie die eben erwähnte, sich in mancher Hinsicht von dieser unterscheidet. So vermag z. B. jene Desaminase, die die „Muskeladenylsäure“ in Inosinsäure überführt, die „Hefeadenylsäure“ nicht zu desaminieren. Es finden sich noch andere Unterschiede. Als Ursache der festgestellten Verschiedenheit der beiden Adenylsäuren ergab sich eine verschiedene Verankerung der Phosphorsäure im Pentosemolekül. Anstatt in das C-Atom 5, wie das bei der ersteren der Fall ist<sup>6</sup>, greift diese bei der letzteren in das C-Atom 3 ein.



Der Muskeladenylsäure sind wir schon S. 101 begegnet. Wir lernten bei der Erörterung des Zuckerabbaus im Muskel eine Adenylpyrophosphorsäure kennen:



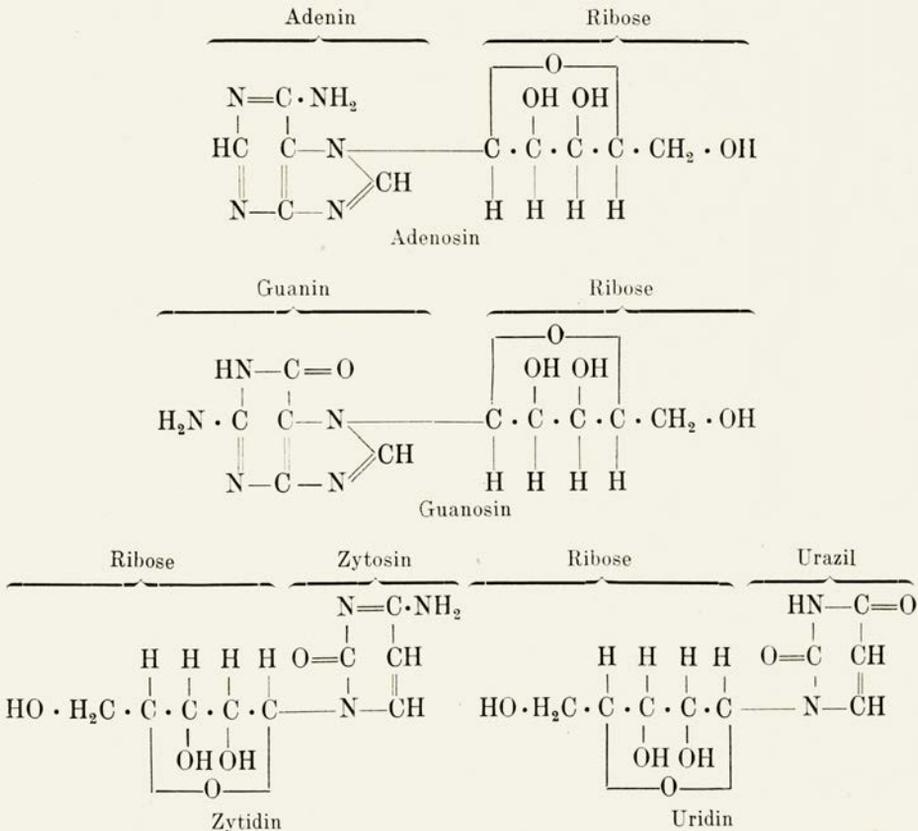
Wir erfuhren, daß ihr eine sehr hohe Bedeutung bei dessen Einleitung zukommt. Sie kann Phosphorsäuremoleküle abgeben und wieder aufnehmen. Mit diesem Hinweis haben wir bereits bekanntgegeben, daß Nukleotide nicht nur innerhalb von Nucleinsäuren Funktionen erfüllen, vielmehr auch als freie Verbindungen.

Ein weiterer Baustein von Nucleinsäure ist die Guanylsäure. In ihr ist an Stelle von Adenin Guanin vorhanden. Die Ansatzstelle des Zuckers am 2-Amino-6-oxypurin ist das N-Atom 7. Die Phosphorsäure ist mit C<sub>3</sub> der Ribose verbunden.

Nukleotide, die an Stelle der Purinbasen Pyrimidinbasen enthalten, konnten bislang nicht in freiem Zustand in Geweben angetroffen werden, dagegen

<sup>6</sup> Die Muskeladenylsäure hat die gleiche Struktur wie die Hypoxanthylsäure, nur ist an Stelle des Hypoxanthins Adenin einzufügen.

lassen sich solche aus Nucleinsäuren abspalten. Sie sind Zytidyl- und Uridylsäure genannt worden. Aus der Thymonucleinsäure ist eine Thymosinsäure isoliert worden<sup>7</sup>. Diese stellt ein Nucleotid, bestehend aus Thymin, Desoxyribose und Phosphorsäure, dar. Beim Abbau von Nucleotiden erhält man unter Phosphorsäureabspaltung Nucleoside<sup>8</sup>. Sie bestehen aus Ribose bzw. Desoxyribose und einer Purin- bzw. Pyrimidinbase. Die Bezeichnungen Adenosin, Guanosin, Uridin und Uridin weisen auf den stickstoffhaltigen Bestandteil dieser Verbindungen hin. Ihre Struktur ist die folgende:



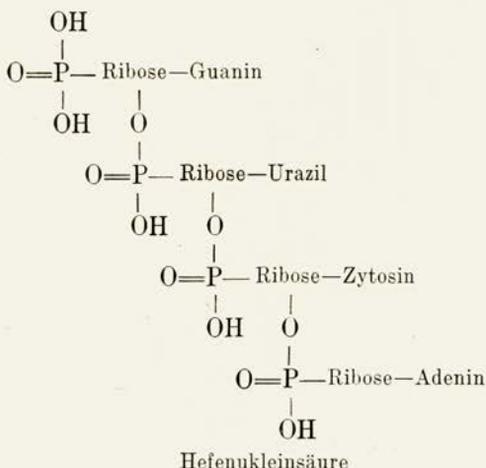
Alle hier angeführten Nucleoside sind aus der Hefenucleinsäure gewonnen worden. Die aus der Thymusdrüse und anderen Organen (z. B. Pankreasdrüse) isolierte Thymonucleinsäure weist Desoxyribose auf. Ist schon bei den angeführten Nucleosiden noch nicht jede Einzelheit der Struktur eindeutig gesichert (insbesondere bezüglich der Haftstellen der Bausteine), so bestehen bei den aus der genannten Nucleinsäure isolierten Spaltprodukten noch größere Unsicherheiten in den Strukturfragen. Ein Blick auf die im Vorstehenden

<sup>7</sup> Uridylsäure ist in ihr nicht aufgefunden worden.

<sup>8</sup> Eine Phosphatase vollzieht die Hydrolyse.

mitgeteilten Strukturformeln zeigt, daß mehrere Möglichkeiten insbesondere der Verknüpfung des Kohlenhydrats mit der Phosphorsäure und auch mit der Purin- bzw. Pyrimidinbase gegeben sind.

Obwohl darüber Klarheit herrscht, daß man die Nukleinsäuren als Polynukleotide auffassen kann, bestehen doch noch verschiedene Meinungen über die Anzahl der in solchen zusammengefaßten Mononukleotide, über deren Bausteine (Art der Purin- und Pyrimidinbasen) und vor allem über deren Ver-



knüpfung unter sich. Am besten unterrichtet sind wir über den Aufbau der Thymo- und der Hefenukleinsäure. Beide enthalten Nukleotide, die, wie die nebenstehende Formel eines Tetranukleotids zeigt, in der Weise miteinander verknüpft sind, daß jeweils eine Hydroxylgruppe des Kohlenhydrats mit dem Phosphorsäureanteil des benachbarten Mononukleotids verbunden ist. Noch unaufgeklärt ist, wie groß das Gesamtmolekül der Nukleinsäuren ist<sup>8a</sup>. Bei der Thymonukleinsäure sind offenbar Tetranukleotidkomplexe miteinander verknüpft. Ob auch die

Hefenukleinsäure aus solchen aufgebaut ist, wird neuerdings bezweifelt. Beide genannten Nukleinsäurearten unterscheiden sich zunächst dadurch, daß die letztere Ribose aufweist, während am Aufbau der Thymonukleinsäure Desoxyribose beteiligt ist. Dieser fehlt ferner der Baustein Urazil, dafür ist Thymin vorhanden. Dieses ist in Stellung 3 mit der Desoxyribose verknüpft. Das gleiche gilt für Zytosin. Adenin ist in 9-Stellung in das Molekül der Thymonukleinsäure eingefügt. Aus Muskulatur und anderen Geweben sind noch andere Adeninderivate gewonnen worden. So sind eine Diadenosintetra- und eine Diadenosinpentaphosphorsäure<sup>9</sup> beschrieben.

Betrachten wir nunmehr das Schicksal der Nukleinsäuren im Darmkanal. Wir haben bei der Besprechung der Nukleoproteide vorweggenommen, daß es erst in diesem zu ihrer Bildung kommt. Unter der Einwirkung von Nuklease = Nukleinsäureazidase bzw. Polynukleotidase kommt es zunächst zur Auflösung des Moleküls unter Bildung von Nukleotidkomplexen unter Verflüssigung des kolloiden Ausgangsmaterials. Das genannte Fermentsystem findet sich im Darmsaft. In ihm ist auch Nukleotidase vorhanden. Sie führt zur Bildung von Nukleosiden. Nukleosidasen fehlen im Darmkanal. Es kommt zur Resorption von Nukleotiden und Nukleosiden. Es findet somit bei den Nukleinsäuren keine Hydrolyse bis zur völligen Auflösung in ihre Bausteine statt. Von diesen sind die Purin- und Pyrimidinbasen in Wasser schwer löslich, während Mononukleotide und Nukleoside darin leichter löslich sind. Verfüttert man Adenin oder Guanin, dann findet man den größten

<sup>8a</sup> Es sind Molekulargewichte zwischen 50 000 und 1 Million angegeben. Es handelt sich offensichtlich um Fadenmoleküle.

<sup>9</sup> Im Herzmuskel vorhanden.

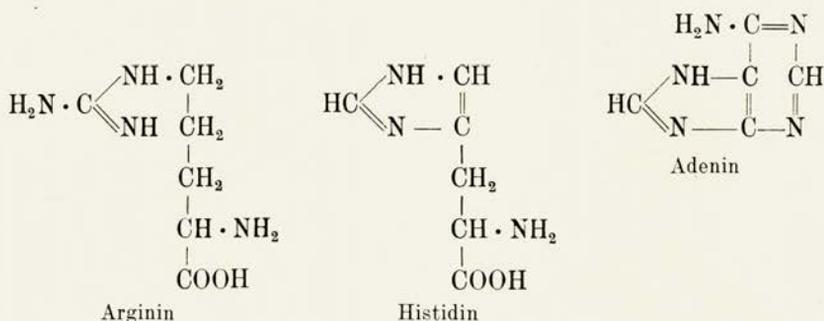
Teil davon in den Fäzes wieder. Es sichert ohne Zweifel die nur teilweise Hydrolyse der Resorption. Über das Verhalten der von der Darmwand aufgenommenen Abbaustufen aus Nucleinsäuren in dieser ist nichts bekannt. Wir können auch nicht angeben, in welcher Form der Weitertransport erfolgt. Was nun die Verwendung der den Körperzellen zur Verfügung gestellten Verbindungen betrifft, die aus Nucleinsäuren entstanden sind, so wird ohne Zweifel immer ein Anteil zur Neubildung von Kernsubstanzen benötigt. Es sei an die Neubildung von Erythrozyten erinnert, die ja auch bei uns im Jugendstadium einen Kern aufweisen. Ferner gilt es, fortlaufend in mehr oder weniger umfangreicher Menge Leukozyten mit einem Kern auszurüsten u. dgl. mehr. Dazu kommt die Verwendung von Anteilen der Nucleinsäuren zur Lieferung von Nucleotiden, die für sich in Zellen, z. B. beim Kohlenhydratstoffwechsel, wichtige Funktionen erfüllen. Von großem Interesse ist, daß insbesondere Adenosin für die Herztätigkeit von großer Bedeutung ist<sup>10</sup>. Durch Überführung in Hypoxanthosin wird es unwirksam. Wir werden bald erfahren, daß Nucleotide Anteil an Fermentsystemen haben. Wir kommen auf diese bei der Erörterung der Fermente zurück. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß in einem Vitamin (B<sub>1</sub>) ein Pyrimidinanteil festgestellt worden ist. Wir werden ihn noch kennenlernen. Einstweilen können wir die Frage nach seinen Beziehungen zu den oben genannten Pyrimidinbasen nicht beantworten. Ganz gewiß ist mit den angeführten Beispielen die Verwendungsweise der Nucleinsäuren und ihrer Anteile noch keineswegs erschöpft.

Speicher für Nucleinsäuren und für Anteile von diesen gibt es in unserem Organismus nicht. Was keine Verwendung findet, wird dem Abbau anheimgegeben. Dazu kommen fortlaufend entsprechende Verbindungen, die durch Abbau von Poly- und Mononucleotiden entstehen, die ihre Aufgabe im Zellstoffwechsel erfüllt haben. Es sei daran erinnert, daß schon Veränderungen an Purinbasen einsetzen, bevor sie aus dem Molekülverband herausgelöst sind. Von ganz besonderem Interesse ist der Befund, daß im Muskel eine Desaminase vorhanden ist, die Muskeladenylsäure in Hypoxanthylsäure überführt. Eine mit dieser nicht identische verwandelt Adenosin in Hypoxanthosin, auch Inosin genannt<sup>11</sup>. Über das Schicksal der Phosphorsäure und der Ribose bzw. Desoxyribose haben wir nichts Besonderes zu berichten. Über dasjenige der Pyrimidinbasen sind wir nur mangelhaft unterrichtet. Der Stickstoff erscheint als Harnstoff im Harn. Über die Beziehungen der Purinbasen zur Harnsäure haben wir bereits berichtet. Wir erwähnten auch, daß diese für uns ein Stoffwechselendprodukt darstellt, d. h. es fehlt uns jenes Fermentsystem, Urikase genannt, das sie abzubauen vermag. Von größter Bedeutung für die quantitative Beziehung von Adenin und Guanin zur Harnsäure ist, ob diese in unserem Körper neugebildet werden können. Ferner muß geprüft werden, ob der S. 185 ff. geschilderte Abbauweg der genannten Purinbasen der einzige ist, oder aber, ob noch andere Möglichkeiten ihrer Verwandlung existieren. Man hat von einem Purin-stoffwechsel gesprochen und glaubte eine Zeitlang, daß sich an Hand der in der Nahrung zugeführten Purinbasen und der ausgeschiedenen Harnsäure mit

<sup>10</sup> Über den Einfluß auf Blutgefäße vgl. Ph. S. 135.

<sup>11</sup> Beim Stehen von Muskelgewebe bei etwa 40° und schwach alkalischer Reaktion kommt es zur Bildung eines Additionsproduktes aus zwei Molekülen Hypoxanthin und einem solchen von Pentose. Es ist Karnin genannt worden. Ob diesem Befund eine Bedeutung für die Aufklärung des Verhaltens von Purinbasen im Organismus zukommt, steht dahin.

Einschluß der im Harn erscheinenden Purinbasen eine Bilanz aufstellen lasse, aus der zu erkennen sei, wie groß der Umsatz an ihnen unter verschiedenen Bedingungen sei. Mehr und mehr erkannte man jedoch, daß die Verhältnisse nicht so einfach liegen. Zunächst wird ein in seiner Menge wechselnder, jedoch in der Regel geringer Teil der Nahrungspurine ein Raub der Darmflora. Dieser Ausfall ist unwesentlich<sup>12</sup>. Bedeutungsvoller ist, daß mit der Möglichkeit einer Neubildung von Purinbasen gerechnet werden muß. Es steht fest, daß der wachsende Organismus diese Fähigkeit besitzt. Die Milch ist arm an Purinbasen. Wachstum bedeutet Bildung neuer Zellen. Sie alle benötigen Purinbasen zur Bildung ihrer Kernsubstanz. Auch beim erwachsenen Menschen ist Neubildung von solchen bewiesen<sup>13</sup>. Verabreicht man eine Nahrung, die nur ganz wenig Purinsubstanzen enthält, so sinkt die tägliche Harnsäureausscheidung, die interessanterweise beim einzelnen Individuum ziemlich konstant ist, nicht ab. Es sind Anhaltspunkte dafür vorhanden, daß Arginin und Histidin an der Purinbasenbildung beteiligt sein können. Nicht die an Hand von Strukturformeln ableitbaren Möglichkeiten sind bei der Feststellung von Beziehungen einer Stoffgruppe zu einer anderen entscheidend, vielmehr kann nur der Versuch eine Klärung herbeiführen. Nun liegen Beobachtungen vor, wonach Arginin und insbesondere Histidin die Harnsäure- bzw. beim Hund usw. die Allantoinausscheidung erhöhen. Besonders wichtig ist der Ausfall von Versuchen an Hunden, bei denen ein Aminosäuregemisch verfüttert wurde, dem die genannten Aminosäuren fehlten. Nach ihrer Zugabe stieg die Ausscheidung an Allantoin an. Ein Blick auf die folgenden Formelbilder zeigt die „chemische“ Verwandtschaft von Arginin, Histidin und Adenin:



Wir wollen nicht verschweigen, daß bei der Ausdeutung der Ergebnisse von Versuchen, bei denen Zufuhr einer bestimmten Verbindung vermehrte Bildung bzw. Ausfuhr eines Produktes veranlaßt, immer Vorsicht geboten ist. Zunächst kann man einwenden, daß es sich vielleicht nur um eine vermehrte Ausscheidung von vorgebildeten Substanzen handelt. Gegen diesen Einwand schützt der langfristige Versuch. Es ist ausgeschlossen, daß eine beschleunigte Ausscheidung, die die genannte Ursache hat, über längere Zeit anhält. Der zweite Einwand ist der,

<sup>12</sup> Kleine Mengen von Harnsäure werden mit der Galle ausgeschieden.

<sup>13</sup> Ein besonders eindrucksvolles Beispiel der Neubildung von Purin- und auch Pyrimidinbasen bietet der Lachs dar. Er bildet während seines Aufenthaltes im Süßwasser, während dessen er keine Nahrung aufnimmt, wie wir S. 143 ff. erfahren haben, Protamine. Diese sind mit Nukleinsäuren verknüpft. Das bedeutet, daß solche von Grund aus neu gebildet werden müssen.

daß die zugeführten Verbindungen in der Weise indirekt wirken, als sie bestimmte Vorgänge im Sinne einer Förderung beeinflussen, ohne selbst an der Bildung eines bestimmten Produktes beteiligt zu sein. In manchen Fällen kann z. B. die durch das Nervensystem, Hormone usw. gesteuerte Bildung einer Substanz von diesen Einrichtungen aus beeinflußt sein. Wir heben diese Schwierigkeiten in der Deutung von Befunden mit Absicht hervor, um darzutun, wie gewissenhaft vorgegangen werden muß, um zu Ergebnissen zu gelangen, die eine Frage eindeutig entscheiden. Bemerkte sei noch, daß durchaus die Möglichkeit einer Synthese von Purin- und auch von Pyrimidinbasen von ganz einfachen Verbindungen aus besteht. Immer wirkt noch die längst überholte Ansicht nach, wonach die synthetischen Leistungen des tierischen Organismus sehr beschränkt sein sollten. Unter diesem Eindruck wird zunächst nach Verbindungen Ausschau gehalten, die jenem Produkt, das man mit ihnen in Beziehung bringen will, möglichst nahe stehen.

Was nun den Abbau der Purinbasen anbetrifft, so haben wir bereits des Befundes gedacht, daß Adenin und Guanin Quellen für Kreatin sein können (vgl. S. 179). Alles in allem erkennen wir aus dem Angeführten, daß es einen in sich geschlossenen Purinstoffwechsel nicht gibt.

Auch hier legen wir uns die Frage vor, ob es nicht Störungen des Nukleinsäure- bzw. Purinstoffwechsels gibt, die uns Einblick in Abbauvorgänge vermitteln. Es sind uns solche in unserem Organismus nicht bekannt<sup>14</sup>. Dagegen kennen wir welche, die mit der Harnsäure zusammenhängen. Hierzu ist zu bemerken, daß diese in Wasser außerordentlich schwer löslich ist<sup>15</sup>. Etwas leichter lösen sich Alkalisalze. Es kann nun die im Blute kreisende Harnsäure dadurch eine höhere Konzentration erreichen, daß die Niere versagt. Diese Fälle interessieren uns an dieser Stelle nicht so sehr, wie die mit dem Namen Harnsäuregicht, *Arthritis urica*, bezeichnete Störung. Bei ihr kommt es zu Ablagerung von Harnsäure, und zwar in Knorpelgewebe. Bevorzugt ist das Großzehengelenk. Es treten jedoch auch an anderen Stellen Harnsäureablagerungen auf (z. B. am Ohrknorpel). Es bilden sich dabei Knötchen, *Tophi* genannt. Schneidet man sie ein, dann erscheint eine weiße, kreidige Masse. Sie besteht aus Harnsäure. Von Zeit zu Zeit kommt es zu einem sog. Gichtanfall. Man kann ihn bei einem an Gicht Leidenden durch Verabreichung von Nahrung, die kernreich ist (z. B. Thymus) zur Auslösung bringen. Beim Gichtkranken ist der Blutharnsäurespiegel erhöht. Trotzdem ist der Gehalt an Harnsäure im Harn niedriger als normal. Trotz heißen Bemühens ist es bis heute nicht gelungen, das Wesen der der Gicht zugrunde liegenden Störung aufzuklären. Handelt es sich um eine solche im Abbau der Purinbasen? Ist vielleicht die Umwandlung eines Teils

<sup>14</sup> Beim Schwein soll eine Guanin-gicht vorkommen. Es fehlen eindeutige Untersuchungen. Es wäre interessant, festzustellen, worauf es beruht, daß in solchen Fällen Guanin unabgebaut bleibt. — Von großem Interesse ist, daß im Tapetum chorioidale und retinale bei manchen Tieren Guanin enthalten ist. Es reflektiert Licht und vermittelt eine besonders gute Ausnutzung desselben.

<sup>15</sup> Infolge ihrer Schwerlöslichkeit kann die Harnsäure Anlaß zur Bildung von Steinen geben. Man kennt auch Xanthinsteine. Harnsäure fällt an sich leicht aus Harn aus. Man hat den Eindruck einer übersättigten Lösung. Es ist noch unaufgeklärt, wodurch die vermehrte Löslichkeit der Harnsäure im Harn bedingt ist. Beim Stehen des Harns bildet sich ein rötlicher Niederschlag — *Sedimentum lateritium* genannt. Er enthält u. a. Harnsäure.

davon in Kreatin gestört? Oder ist die Neubildung von Purinbasen gesteigert? Groß ist die Zahl der Hypothesen<sup>16</sup>. Keine vermag zu überzeugen. Wir müssen gestehen, daß uns die Gicht bislang keinen eindeutigen Einblick in den Purinstoffwechsel eröffnet hat<sup>17, 18</sup>.

## Vorlesung 19.

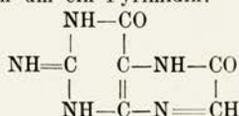
**Chromoproteide. Blutfarbstoff. Seine Funktionen und seine Zusammensetzung. Häm und Oxyhäm. Myoglobin. Schicksal des Häms im Organismus. Gallenfarbstoffe (Bilirubin, Biliverdin). Urobilinogen. Urobilin. Sterkobilinogen. Sterkobilin. Propentdyopent. Neubildung von Blutfarbstoff. Porphyrine: Uro- und Koproporphyrine.**

Eine weitere Gruppe von Proteiden, genannt **Chromoproteide**<sup>1</sup>, steht im Dienste der Sauerstoffversorgung des Organismus. Der Sauerstoff findet sich im Blute teils gelöst, teils gebunden<sup>2</sup>. Die erstere Form wird in der Lunge nach den Gesetzen der Gasdiffusion und -absorption aufgenommen und im Blutplasma gelöst. Seine Menge reicht bei weitem nicht aus, um den Bedarf des Körpers an ihm zu decken. Es ist die Funktion des Blutfarbstoffs, die den Ausgleich schafft. Er bindet Sauerstoff, und zwar in einer Weise, die seine Abgabe im Kapillargebiet des Blutkreislaufsystems ermöglicht. Der Umstand, daß Sauerstoff zum bei weitem größten Teil in gebundener Form von seiner Aufnahmestelle (Lunge) bis in das Kapillargebiet der Gewebe hineingeführt wird, hat noch eine besondere Bedeutung, und zwar in Hinsicht auf verschiedene Sauerstoffdrucke. Bekanntlich ist die Absorption eines Gases von der Natur des Gases und der es aufnehmenden Flüssigkeit, von der Temperatur und vom Gasdruck (Partialdruck!) abhängig. Suchen wir größere

<sup>16</sup> Es besteht die Möglichkeit, daß die Harnsäure im Nukleotidverband entsteht, und wenigstens ein Teil davon in dieser Form im Blute kreist. Es liegt eine Beobachtung vor, wonach in den roten Blutkörperchen gebundene Harnsäure in Form eines Harnsäurenukleosids vorkommt. Es müssen weitere Befunde abgewartet werden. Wird die erwähnte Beobachtung bestätigt, dann muß geprüft werden, ob bei der Gicht in dieser Richtung ein abweichendes Verhalten vorliegt.

<sup>17</sup> Bekanntlich scheiden diejenigen Tiere, die eine Kloake besitzen — Reptilien und Vögel — Harnsäure an Stelle von Harnstoff aus. Es steht noch nicht fest, auf welchem Wege es zu ihrer Bildung kommt. Der Vorgang der Desaminierung der Aminosäuren ist ohne Zweifel der gleiche wie bei uns. Die genannten Tierarten bilden daneben auch Harnsäure, genau wie wir, aus Purinbasen. Dieser Anteil an ihr ist naturgemäß gegenüber jenem, der den Harnstoff vertritt, sehr gering.

<sup>18</sup> Im Harn des Menschen (und auch von Tieren) ist in großer Verdünnung ein Farbstoff, **Xanthopterin** (= **Uropterin**) genannt, aufgefunden worden. Er ist zuerst in den Flügeln des Zitronenfalters (neuerdings auch im Hinterleib von Wespen) aufgefunden worden. Es handelt sich um ein Pyrimidin:



Von besonderer Bedeutung ist, daß Uropterin im Organismus gebildet wird. Es entstammt nicht der Nahrung. Es findet sich auch in Organen. Über seine biologische Bedeutung läßt sich zur Zeit nichts Endgültiges aussagen.

<sup>1</sup> Neuerdings wird der **Sehpurpur**, **Rhodopsin** (vgl. Ph. S. 181), als Chromoproteid aufgefaßt. <sup>2</sup> Ph. S. 51 ff.

Höhen auf, dann sinkt der Sauerstoffdruck. Infolgedessen ist die Menge des im Plasma gelösten Sauerstoffs verringert. Beim Blutfarbstoff äußert sich die Herabsetzung des Sauerstoffdruckes in der eingeatmeten Luft erst, wenn sie eine erhebliche ist. Gestreift sei, daß der Blutfarbstoff, Hämoglobin bzw. Oxyhämoglobin genannt, noch weitere Funktionen von großer Bedeutung erfüllt. So nimmt er am Kohlensäuretransport teil<sup>3</sup>. Dieses Endprodukt des Stoffwechsels aller organischen Nahrungsstoffe findet sich im Blut wie der Sauerstoff zum Teil gelöst, zum Teil gebunden. Während bei diesem die Verhältnisse insofern sehr übersichtlich liegen, als neben der Reaktion Hämoglobin (Hb) + O<sub>2</sub>  $\rightleftharpoons$  Oxyhämoglobin (HbO<sub>2</sub>) keine andere mit dem Sauerstofftransport in Beziehung steht, und ferner die Sauerstoffabgabe in den Geweben vom dort vorhandenen niederen Sauerstoffdruck geregelt wird, liegen die Verhältnisse bei der Kohlensäure in mehreren Beziehungen wesentlich komplizierter. Zunächst sei bemerkt, daß das Blutplasma wesentlich mehr CO<sub>2</sub> lösen kann als Sauerstoff. Neben H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> findet sich im Blut Natrium- bzw. Kaliumbikarbonat. Hier greift nun Hämoglobin ein. Es ist als Alkaliverbindung vorhanden, und zwar ist die Affinität des Oxyhämoglobins zu Alkali größer als die des Hämoglobins. In den Geweben diffundiert Kohlensäure in das Blut, während Sauerstoff umgekehrt von diesem in jene wandert unter fortlaufender Dissoziation von Oxyhämoglobin, wodurch das Sauerstoffgefälle nach den Zellen zu immer wieder hergestellt wird. Die Kohlensäure wird zunächst im Blute gelöst, bald ist Sättigung erreicht. Nun tritt das Alkali als Transportmittel in Funktion. Die Alkaliverbindung des Hämoglobins, das, wie schon erwähnt, eine schwächere Säure ist als das Oxyhämoglobin, liefert Alkali (der gleiche Vorgang vollzieht sich auch bei den Alkaliverbindungen der Plasmaproteine, nur ist diese Quelle für Alkali weniger ergiebig)<sup>4</sup>. In diesem Vorgang kommt noch eine weitere Funktion des Blutfarbstoffs zur Geltung, nämlich Mitwirkung bei der Aufrechterhaltung einer bestimmten Reaktion des Blutes. Man hat von einem Säure-Basen-Gleichgewicht gesprochen. Auf der einen Seite haben wir im Kapillargebiet der Gewebe Einströmen von Kohlensäure in das Blut und auf der anderen Freiwerden von Alkali infolge Übergangs von HbO<sub>2</sub> in Hb. Der Blutfarbstoff gehört in die Gruppe der sog. Puffersubstanzen. Wir verstehen darunter Verbindungen, die imstande sind, durch Abgabe von H- oder OH-Ionen einzugreifen, wenn die Reaktion im Blute (oder in den Geweben) sich nach der einen oder anderen Richtung zu verschieben droht. Wir haben S. 111 erfahren, daß die Eiweißstoffe und ihre Abbaustufen (insbesondere die Aminosäuren) besonders wertvolle Puffersubstanzen sind, weil sie als amphotere Verbindungen je nach den vorhandenen Bedingungen H- oder OH-Ionen abzugeben vermögen. Der Umstand, daß das Oxyhämoglobin eine bedeutend stärkere Säure als das Hämoglobin ist, wirkt sich in der Lunge sehr günstig auf die Kohlensäureabgabe aus. In dieser diffundiert Sauerstoff aus der Alveolarluft in das vom rechten Ventrikel kommende venöse Blut, und zwar ist die Triebkraft die Druckdifferenz zwischen dem Sauerstoffdruck der genannten Luft und demjenigen des gelösten Sauerstoffs des Blutes. Umgekehrt entweicht aus diesem Kohlensäure, und zwar deshalb, weil die Kohlensäurespannung in der Alveolarluft geringer ist als im Blute. In dem Ausmaße, in dem Hb in HbO<sub>2</sub> übergeht, wird dem Alkalibikarbonat Alkali entrissen und so das Kohlensäuregefälle fortlaufend immer wieder in der Richtung vom Blut nach der Alveolarluft hergestellt. So verständlich die Kohlensäureaufnahme von den Geweben aus durch

<sup>3</sup> Ph. S. 52.    <sup>4</sup> Vgl. über Chlorionwanderung hierbei Ph. S. 58.

das Blut und dessen Abgabe in der Lunge durch die Auffindung der genannten Funktion des Blutfarbstoffs geworden ist, so bestand dennoch bis in die neueste Zeit hinein eine Schwierigkeit. Sie betrifft die Überführung von  $\text{CO}_2$  in  $\text{H}_2\text{CO}_3$  und umgekehrt. Hydratisierung und Dehydratisierung müssen sehr rasch erfolgen. Nun ist in den roten Blutkörperchen ein Ferment-system festgestellt worden, das beide Vorgänge beschleunigt. Es ist Kohlen-säuredehydratase bzw. -hydratase<sup>5</sup> genannt worden.

Wir wollen uns nunmehr der Frage zuwenden, welcher Anteil des Hämoglobins für die Sauerstoffbindung maßgebend ist. Es läßt sich leicht in Eiweiß (Globin)<sup>6</sup> und Häm<sup>7</sup> spalten<sup>8</sup>. Eine solche Zerlegung findet schon im Magen unter der Wirkung der Salzsäure des Magen-saftes statt. Das rote Blut verwandelt sich dabei in eine braune Masse. Fermentative Einwirkungen auf den Blutfarbstoff finden nur insofern statt, als die Eiweißkomponente von Pepsin und auch von Trypsin abgebaut wird. Die Farbe des Blutfarbstoffes ist durch seinen Gehalt an Häm<sup>9</sup> bedingt. Dieses ist durch den Besitz von Eisen ausgezeichnet. Häm kann Sauerstoff binden. Es geht dabei in Oxyhäm<sup>10</sup> über. Die gestellte Frage ist damit beantwortet. Wir wissen nicht nur, daß Häm Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ) aufnimmt, vielmehr ist auch bekannt, daß es das Eisen ist, das diesen bindet. Es sei gleich vorweggenommen, daß dieses sowohl im Häm wie im Oxyhäm bzw. im Hämoglobin wie im Oxyhämoglobin zweiwertig ist<sup>11</sup>.

Wir wollen uns nun der Frage zuwenden, welchen Bau das Häm hat. Es ist keine zusammengesetzte Verbindung in dem Sinne, daß durch Hydrolyse sich Bausteine isolieren lassen, vielmehr bedarf es anderer Eingriffe, um zu Bruchstücken zu gelangen. So kompliziert auf den ersten Blick die Struktur des Häms ist, so einfach ist in Wirklichkeit sein Bau. Es sind nämlich in ihm viersubstituierte Pyrrolkerne mittels Methin-(C-H) Gruppen miteinander vereinigt. Um verständlich zu machen, weshalb wir uns mit der Struktur des Häms vertraut machen müssen, sei hervorgehoben, daß wir Abkömmlinge von diesem kennen. Vor allem ist seine Beziehung zum Gallenfarbstoff wichtig. Es treten ferner im Kot und Harn Verbindungen auf, die in ihrer Struktur dem Häm ähnlich sind. Hinzu kommt noch, daß in Zellen Fermentsysteme wirksam sind, die Pyrrolabkömmlinge aufweisen. Schließ-

<sup>5</sup> Ph. S. 59.

<sup>6</sup> Die Eiweißkomponente des Blutfarbstoffs der verschiedenen Tierarten weist „Molekulargewichte“ auf, die das 1-, 2-, 4-, 8-, 16-, 24-, 48-, 96- und 192fache von 17 500 darstellen.

<sup>7</sup> Bei der Spaltung von Hämoglobin mit verdünnter Salzsäure erhält man sogenanntes Häm in. Es ist das komplexe Eisenchloridsalz des Protoporphyrins. Das Eisen ist in ihm dreiwertig.

<sup>8</sup> Noch unaufgeklärt ist, mit Hilfe welcher Gruppe das Globin mit dem Häm verankert ist.

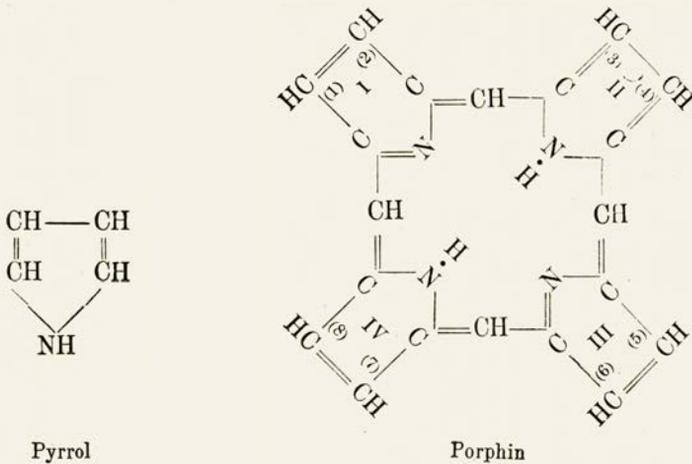
<sup>9</sup> Früher Hämochromogen genannt.

<sup>10</sup> Früher Hämatin genannt.

<sup>11</sup> Wir kennen eine Verbindung, die die Struktur des Oxyhäms hat, jedoch dreiwertiges Eisen enthält. Sie ist Methämoglobin genannt worden. Sie gibt den Sauerstoff unter physiologischen Bedingungen nicht ab. Das bedeutet, daß Methämoglobin seiner Funktion, den Geweben  $\text{O}_2$  zuzuführen, beraubt ist (vgl. Ph. S. 53). Bei bestimmten Vergiftungen (z. B. mit  $\text{KClO}_3$ ) kommt es in der Blutbahn zur Methämoglobinbildung. Nimmt sie größere Ausmaße an, dann ergeben sich aus dem genannten Grunde schwere Störungen. Neuere Beobachtungen haben ergeben, daß unter normalen Verhältnissen in Erythrozyten Methämoglobin in geringer Menge vorkommt.

lich sei noch darauf hingewiesen, daß der Blattfarbstoff (Chlorophyll a und b)<sup>12</sup> auch ein Pyrrolfarbstoff ist. Er enthält an Stelle von Eisen Magnesium.

Da nicht alle Pyrrolverbindungen, mit denen wir uns zu beschäftigen haben werden, sich von einem einzigen Grundstoff ableiten lassen, müssen wir ganz kurz darstellen, inwiefern sich Unterschiede finden, und wie wir diesen in der Bezeichnung Ausdruck verleihen können. Wir gehen am besten vom Porphin aus. In ihm haben wir die eben erwähnte Grundstruktur, nämlich vier durch Methingruppen vereinigte Pyrrolkerne. Führen wir in das Porphin bestimmte Gruppen ein, dann erhalten wir die Porphyrine. Es ist nun die Möglichkeit von Isomerien gegeben, je nachdem bestimmte davon in den einzelnen Pyrrolringen in verschiedener Reihenfolge eingefügt sind. Als Ausgangspunkt für die Bezeichnung sind die Ätioporphyrine gewählt worden. Sie weisen vier Methyl- und vier Äthylgruppen in wechselnder Reihenfolge auf. Es sind vier isomere Ätioporphyrine möglich, wenn man die erwähnten Gruppen verschieden anordnet. Sie sind mit den Zahlen I—IV bezeichnet worden. In gleicher Weise werden die einzelnen Pyrrolringe numeriert. Die Formeln für Pyrrol und das Porphin sind:

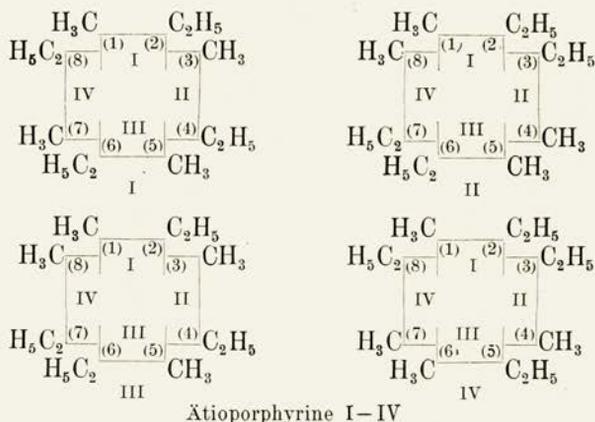


Fügt man in den Stellen 1—8 vier Methyl- und vier Äthylgruppen ein, dann ergeben sich die S. 198 mitgeteilten Möglichkeiten der Anordnung. Der besseren Übersicht wegen sind die einzelnen Pyrrolringe (I—IV) und ihre Verbindung untereinander fortgelassen. Die in der Porphinformel gegebene Anordnung der einzelnen Atome bzw. Gruppen wiederholt sich.

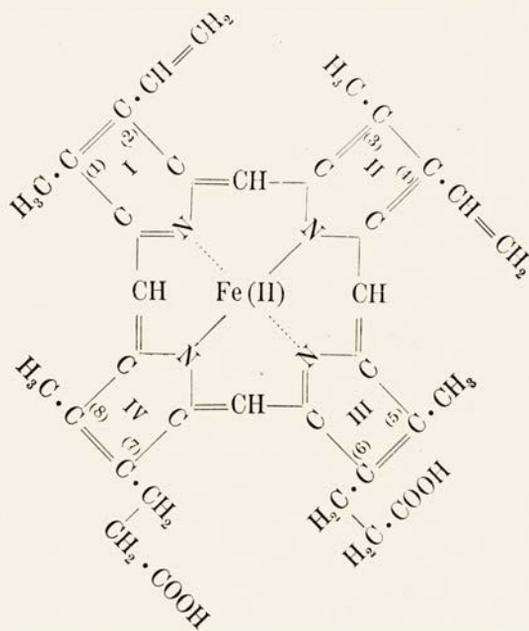
Es hat sich herausgestellt, daß das Häm sich von Ätioporphyrin III ableitet. Es enthält vier Methylgruppen und an Stelle der vier Äthylgruppen des genannten Porphyrins je zwei Propionsäure- und Vinylgruppen. Ohne Eisen heißt die Verbindung Protoporphyrin. Sie findet sich in den Erythrozyten und kommt auch in Eierschalen vor (Ooporphyrin genannt). Das Oxyhäm hat die auf S. 198 angeführte Struktur. In dieser Formel ist das

<sup>12</sup> Dem Chlorophyll a wird die Aufgabe zugeschrieben, Glukose zu bilden, während die b-Komponente aus ihr Stärke bereitet.

zweiwertige Eisen mit dem N des Ringes II und IV durch Hauptvalenzen verankert, während der Stickstoff der Ringe I und III mittels Nebenvalenzen mit dem Fe (II) in Verbindung tritt.



Das Häm des Hämoglobins der verschiedenen Tierarten ist nach allgemeiner Ansicht immer dasselbe<sup>13</sup>. Da sich nun je nach der Herkunft des Blutfarbstoffs Unterschiede in seiner Zusammensetzung und auch in seinen Eigenschaften (Löslichkeit, Kristallform usw.) finden, muß das Globin den Unterschied bedingen. In der Tat sind Verschiedenheiten, z. B. im Gehalt an Schwefel, festgestellt worden.



Häm = Eisenverbindung des 1, 3, 5, 8-Tetramethyl-2, 4-divinyl-6, 7-dipropionsäure-porphins

<sup>13</sup> Eindeutig bewiesen ist dies nicht. Es besteht an sich die Möglichkeit des Vorhandenseins von isomeren Hämen. Es liegen Anhaltspunkte dafür vor, daß solche vorkommen.

Von größtem Interesse ist der Befund, daß wir in unserem Blute verschiedene Hämoglobine aufweisen. Ihre Affinität zum  $O_2$  ist eine unterschiedliche. Sie ist insgesamt so abgestimmt, daß sie den Anforderungen des Organismus am besten gerecht wird. Es sind offenbar zwei Möglichkeiten vorhanden, um dem Hämoglobin in Hinsicht auf die  $O_2$ -Bindung eine besondere Stellung zu geben. Einmal kann, wie eben erwähnt, das Globin Besonderheiten aufweisen, wodurch das Verhalten des Häms im Gesamtverband des Hämoglobins entscheidend beeinflusst wird. Oder aber es erfolgt vom Feinbau des einzelnen roten Blutkörperchens, dem Träger des Blutfarbstoffs, aus ein entsprechender Einfluß<sup>14</sup>.

Von Interesse ist das Verhalten des Hämoglobins gegen Lauge. Beim Säugling besitzt dieses eine größere Widerstandsfähigkeit gegen deren Einwirkung als beim Erwachsenen. Mehr und mehr steigt mit zunehmendem Alter die Menge jenes Hämoglobins, das in Hinsicht auf die Alkaliresistenz dem Erwachsenen eigentümlich ist, an.

Angefügt sei, daß der rote Farbstoff des Muskels<sup>15</sup>, Myoglobin genannt, dem Hämoglobin nahe steht. An Stelle von vier Hämmolekülen, wie es beim letzteren der Fall ist, findet sich jedoch nur ein solches mit Globin verknüpft<sup>15a</sup>. Das letztere scheint bei den genannten Proteiden nicht identisch zu sein<sup>16</sup>. Myoglobin erfüllt die Funktion eines Speichers für Sauerstoff. Von dieser Quelle aus wird zusätzlich Sauerstoff geliefert, wenn der Bedarf an ihm, wie es bei Muskularbeit der Fall sein kann, hoch ist.

Verfolgen wir nunmehr das Schicksal des Häms im Körper. Schon seit sehr langer Zeit ist bekannt, daß aus ihm eisenfreie Gallenfarbstoffe<sup>17</sup> hervorgehen. Erst in neuester Zeit ist es gelungen, Einblick in den Umwandlungsvorgang zu erhalten. Es beginnen nach neueren Erfahrungen jene Veränderungen, die zur Überführung des Häms in Gallenfarbstoff führen, bereits in den Erythrozyten. Man erkannte das am Auftreten von Blutfarbstoff mit leicht abspaltbarem Eisen<sup>18, 19</sup>. Wir wissen jetzt, daß es nicht nur einen Weg der Umwandlung des Häms gibt, vielmehr sind verschiedene Abbaumöglichkeiten vorhanden. Ein Hauptweg führt zu den Gallenfarbstoffen, und zwar vollzieht

<sup>14</sup> Interessanterweise zeigt das Globin neben artspezifischen Reaktionen auch Blutgruppenzugehörigkeit. Wir verstehen darunter das verschiedene Verhalten beim Zusammenbringen von Erythrozyten eines bestimmten Menschen und Serum eines anderen. Bald erfolgt nämlich nichts, oder aber es kommt zur Zusammenballung (Agglutination) der ersteren. Diese Feststellung ist von der allergrößten Tragweite geworden, und zwar bei der Auswahl eines Blutspenders zu Blutüberführungen. Vgl. Ph. S. 69.

<sup>15</sup> Sehr rasch arbeitenden Muskeln fehlt Myoglobin.

<sup>15a</sup> Das Molekulargewicht des Myoglobins beträgt 17 500, das des Hämoglobins dagegen 68 000.

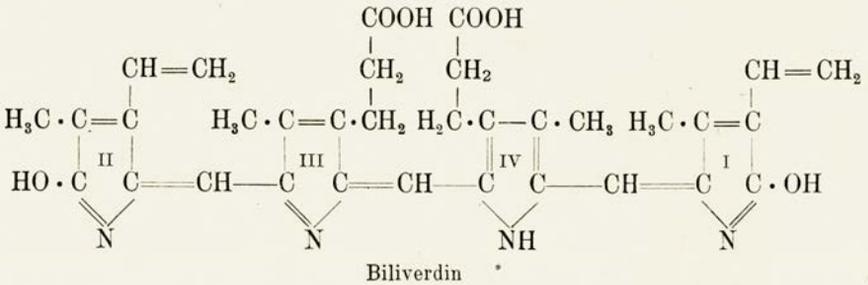
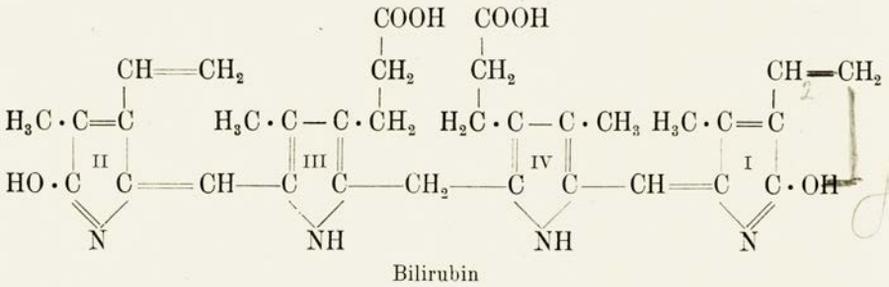
<sup>16</sup> U. a. ist wichtig, daß die Affinität zu  $O_2$  sehr groß, zu CO jedoch geringer ist als beim Hämoglobin (Ph. S. 53).

<sup>17</sup> Neuerdings ist die Bezeichnung Gallenfarbstoffe, die bislang nur für vierkernige Pyrrolverbindungen verwendet wurde, auch auf solche mit nur zwei Pyrrolringen (Pro-pentdyopent, Pentdyopent, Myobilin usw.) ausgedehnt worden. Für die vierkernigen Pyrrollderivate ist der Name Bilirubinoide vorgeschlagen worden.

<sup>18</sup> Man hat von einem Pseudohämoglobin gesprochen.

<sup>19</sup> Läßt man auf Hämoglobin Vitamin C und  $O_2$  einwirken, dann entsteht ein grüner Farbstoff, genannt Verdohämoglobin. Er ergibt bei der Spaltung Globin und Biliverdin. Katalase, die  $H_2O_2$  zerlegt, hemmt die Bildung des genannten Farbstoffs. Es besteht die Möglichkeit, daß dieser dem Pseudohämoglobin zugrunde liegt.

sich die Überführung in Zellen des retikuloendothelialen Systems (enthalten in der Leber, der Milz, in Lymphdrüsen, im Knochenmark). Es kommt dabei im Hämanteil zur Lösung der Verankerung der Pyrrolringe zwischen Ring I und II. Nunmehr löst sich das Globin ab, und ebenso wird das Eisen frei. Anschließend erfolgt Verwandlung in Bilirubin<sup>20</sup>, das leicht zu dem grünen Farbstoff Biliverdin = Dehydrobilirubin oxydiert wird<sup>21</sup>. Die beiden folgenden Formeln geben die Beziehungen dieser beiden Verbindungen zueinander und zugleich zum Häm wieder:



Verfolgen wir nunmehr das Schicksal des Gallenfarbstoffs. Er gelangt von der Leber aus in die Galle. In dieser wird er in das Duodenum befördert. Es ist nicht jene Galle, die von den Leberzellen abgegeben wird, die in jenem erscheint, vielmehr erfährt sie in der Gallenblase Veränderungen<sup>22</sup>. Auf der einen Seite wird sie eingedickt, und auf der anderen kommen von den Schleimdrüsen der Gallenblase neue Stoffe hinzu — vor allem Muzin, das der Galle die „fadenziehende“ Beschaffenheit verleiht. Im Darmkanal kommt es zu Reduktionsvorgängen. Nicht aller Gallenfarbstoff wird dabei verändert. Nicht weniger als acht H-Atome werden angelagert. Es entsteht das Urobilinogen<sup>23</sup>. Es ist

<sup>20</sup> Es ist möglich, daß es mehr als ein Bilirubin gibt. Erweist sich die Vermutung als richtig, daß es z. B. zwei Häme gibt, dann wäre verständlich, daß jedem Häm ein besonderes Bilirubin entspricht (vgl. Fußnote 13, Seite 198).

<sup>21</sup> Die Meinungen darüber, welcher von beiden Farbstoffen zuerst gebildet wird, gehen auseinander.

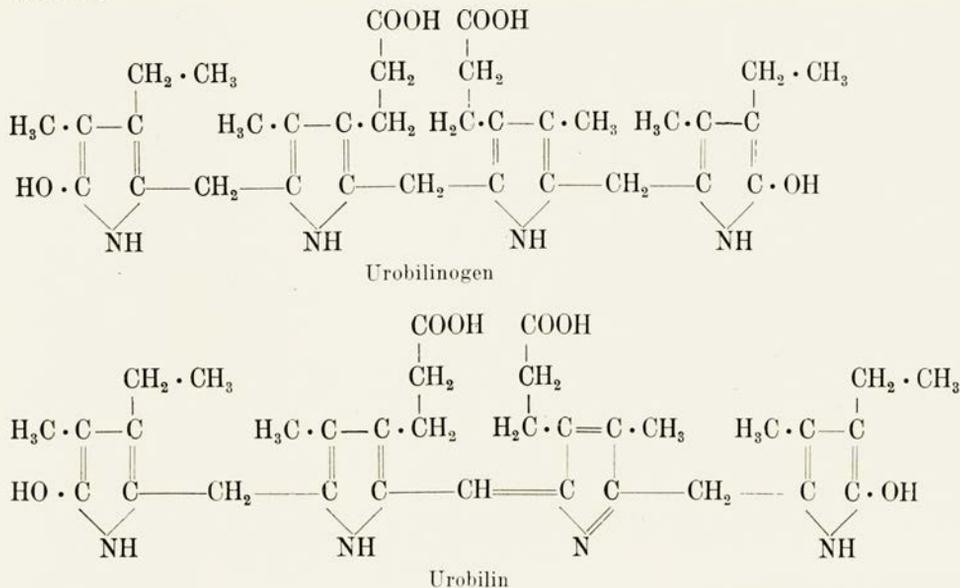
<sup>22</sup> Ph. S. 28.

<sup>23</sup> Urobilinogen ist im „Reagenzglasversuch“ aus Bilirubin durch Reduktion gewonnen worden, und zwar in zwei Stufen. Zunächst werden 4H aufgenommen. Es entsteht Mesobilirubin. Durch weitere Reduktion, bei der weitere 4H-Atome in das Molekül eingeführt werden, bildet sich Mesobilirubinogen. Dieses ist mit Urobilinogen identisch.

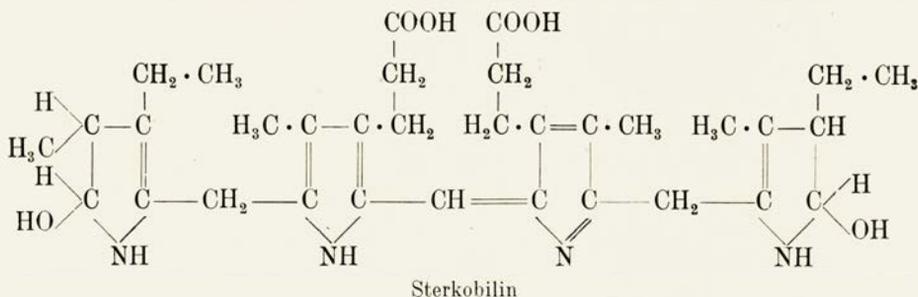
farblos. Es wird durch die Tätigkeit von Darmbakterien weiter zu dem um vier H-Atome reicheren Sterkobilinogen hydriert. Beide Verbindungen werden anschließend zu den zugehörigen Farbstoffen, nämlich Urobilin und Sterkobilin, dehydriert.

Ist der Gallenabfluß nach dem Darm behindert (Verlegung durch Gallensteine usw.), dann kommt es zur Rückstauung der Galle. Dabei gelangen Gallenbestandteile auf dem Lymphweg (wahrscheinlich auch direkt) ins Blut. Wir treffen dann in der Folge im Harn in erhöhter Menge (kleine Mengen finden sich wohl immer) Gallenfarbstoff und auch Gallensäuren an. Es wird ferner der erstere in die Haut (und auch in andere Gewebe) abgeschieden. Dieser Umstand hat der Krankheit den Namen gegeben: Gelbsucht bzw. Ikterus. Uns interessiert dieser Zustand von mannigfachen Gesichtspunkten aus. Wir finden nämlich bei ihm eine weitgehende Störung der Fettresorption. Der Kot sieht grau aus (es fehlen die Gallenfarbstoffverbindungen mehr oder weniger) und läßt erkennen, daß er aus viel Fett besteht. Nun erinnern wir uns der Tatsache (S. 19), daß die Gallensäuren von wesentlichster Bedeutung für die Resorption der Fettsäuren sind. Fehlen diese, dann bleiben Spaltstücke der Fettverdauung liegen. Diese selbst kommt ins Stocken. Es sei in dieser Beziehung auf das S. 18 Ausgeführte über synthetische Wirkungen der Lipase hingewiesen. Die Galle wirkt außerdem nicht nur im genannten Sinne bei der Fettverdauung und der Resorption der Fettsäuren mit, vielmehr ist sie hervorragend bei der Erzeugung der Fettemulsion beteiligt. Ferner wirkt sie fördernd auf das Fermentsystem Lipase ein. Kurz und gut, der Ausfall der Galle im Darmkanal enthüllt uns ihre ausschlaggebende Mitwirkung bei der Fettverdauung und -resorption.

Dem Urobilinogen und dem Urobilin, das 2 H weniger aufweist als das erstere, kommen die folgenden Strukturformeln zu. Sie lassen erkennen, an welchen Stellen bei der Umwandlung von Bilirubin in Urobilinogen H-Atome eingetreten sind. An die Stelle der zwei Vinylgruppen sind zwei Äthylreste getreten. Weitere H-Atome sind an N-Atome angelagert. Es sind ferner Methingruppen hydriert.

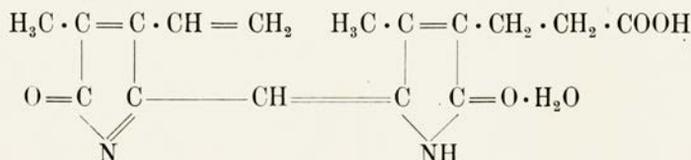


Die Struktur des Sterkobilins ist die folgende<sup>24</sup>:



Aus der vorstehenden Formel geht hervor, daß dieses 4 H-Atome mehr besitzt als Urobilin. Der Ort seiner Bildung steht noch nicht eindeutig fest (nur Darmkanal oder auch Leber?). Sterkobilin ist optisch aktiv und an dieser Eigenschaft leicht erkennbar. Es tritt im Harn bei Störungen der Gallenfarbstoffverwandlung neben dem optisch inaktiven Urobilin als Hauptprodukt auf.

Wie schon erwähnt, erfolgt der Abbau der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs und des Myoglobins nicht einheitlich. Es kommt nämlich u. a. zur Bildung eines farblosen, nur zwei Pyrrolkerne aufweisenden Produktes, genannt *Propentdyopent*<sup>25</sup>. Die folgende Formel gibt die Struktur eines bei symmetrischer Aufspaltung von Bilirubin entstandenen Propentdyopents wieder<sup>26</sup>.



Bildungsstätte des Propentdyopents dürfte die Niere sein. Von besonderem Interesse ist, daß Wasserstoffsperoxyd bei der Bildung des „Pentdyopents“ eine Rolle spielt. Im Organismus kann dieses keine Wirkung entfalten, weil es unmittelbar nach seiner Entstehung durch Katalase zerlegt wird. In diesem Zusammenhang sei kurz daran erinnert, daß  $\text{O}_2$  als Wasserstoffakzeptor wirken kann. Es kommt dabei zur Bildung von  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Solange die aus Häm hervorgehenden Verbindungen durch das genannte Fermentsystem geschützt sind, kann es nicht zur Bildung von Pentdyopent kommen. Nun ist beobachtet worden, daß

<sup>24</sup> Im Kot von Fällen von progressiver Muskelatrophie ist ein brauner Farbstoff aufgefunden worden, der seiner Struktur nach mit der prosthetischen Gruppe des Häms bzw. Myohäms (beide sind identisch) zusammenhängt. Er besteht aus einer Eiweißkomponente und „Mesobilifuszin“. Diese Verbindung, Myobilin genannt, zeigt spontane Fluoreszenz. Mesobilifuszin ist ein Gemisch von zwei Dioxypyrrromethenen.

<sup>25</sup> Gibt ein Harn oder eine Körperflüssigkeit mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  und Kalilauge Rotfärbung, so spricht man von einer *Pentdyopentreaktion*. Diese Reaktion ist nicht für eine bestimmte Verbindung charakteristisch, vielmehr erhält man sie nach Oxydation mit Wasserstoffsperoxyd mit verschiedenen Pyrrromethenen und Oxypyrrromethenen. Sie fällt z. B. mit Bilirubin, Biliverdin, Urobilin positiv aus (Sterkobilin gibt sie nicht!).

<sup>26</sup> Die Methyl- und Vinylgruppe können auch vertauscht sein.

in der Niere dieser Schutz durch Katalase aufgehoben ist. Es wird so verständlich, weshalb in diesem Organ Verbindungen, die der Pentdyopent-Reaktion zugrunde liegen, gebildet werden können<sup>27</sup>.

Wir stehen einem Forschungsgebiet gegenüber, das noch im Flusse ist. Auf alle Fälle zeigen die bisherigen Ergebnisse, daß die vom Häm ableitbaren Abkömmlinge mit Bilirubin und Urobilin keineswegs erschöpft sind. Mit dieser Erkenntnis ist eine Rechnung, die man seinerzeit anzustellen für berechtigt hielt, zunichte geworden. Man wollte nämlich aus dem gebildeten Bilirubin bzw. Urobilinogen und Urobilin Rückschlüsse auf jene Menge an Blutfarbstoff ziehen, die fortlaufend zum Abbau kommt. Man prägte den Ausdruck „Blutmauserung“. Nun ist diese Berechnung schon deshalb aussichtslos, weil Urobilin zum Teil von der Darmwand aufgenommen und von da aus wieder der Leber zugeführt wird. Was aus diesem Anteil schließlich wird, ist noch nicht aufgeklärt. Nehmen wir nun noch das Pentdyopent hinzu, dann wird klar, daß wir außerstande sind, den Umfang der Blutmauserung auf die genannte Art zu errechnen.

Wir stehen vor der Tatsache, daß unausgesetzt rote Blutkörperchen zugrunde gehen. Da trotzdem ihre Zahl in engen Grenzen konstant bleibt, muß dem Abbau von solchen eine Neubildung die Waage halten. Der Umstand, daß die Erythrozyten in ihrer Jugendform einen Kern besitzen, gestattet uns, ihre Entstehung in jenen Geweben zu verfolgen, die für ihre Bildung in Frage kommen. Hierzu gehört an erster Stelle das rote Knochenmark. Ferner ist der Milz die Funktion der Bluterneuerung mit zugeschrieben worden. Das erstere hat bekanntlich in der Jugend des Individuums eine größere Ausdehnung als beim Erwachsenen, bei dem Knochen, die solches aufwiesen, mehr oder weniger frei von ihm werden. Im Falle großer Beanspruchung des hämopoetischen Systems zur Neubildung von Blutkörperchen kann das gelbe Mark von Knochen wieder in rotes verwandelt werden, ein Zeichen dafür, daß es die Funktion der Blutfarbstoffbildung wieder aufgenommen hat<sup>28</sup>. Es ist das z. B. bei großen Blutverlusten der Fall. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß das Bilirubin irgendwie Einfluß auf die Blutfarbstoffbildung bzw. auf das erythropoetische System ausübt. Ferner steht fest, daß auch dem Kupfer eine Bedeutung bei der Blutkörperchenbildung zukommt.

Es ist fraglich, ob man die Blutkörperchenneubildung für sich betrachten darf. Es ist durchaus möglich, daß fortlaufend neben dieser auch Blutplasma gebildet und mit den Erythrozyten abgegeben wird. Betrachten wir kurz ihre Ausrüstung. Es muß nicht nur der Blutfarbstoff geliefert werden, vielmehr müssen auch alle übrigen Bestandteile derselben, die das sog. Stroma bilden, zur Verfügung gestellt werden. Beim Hämoglobin handelt es sich um den Aufbau des Globins und des Häms. Mehr und mehr setzt sich die Ansicht durch, daß die Pyrrolkerne des letzteren von Grund aus neu gebildet werden. Es war naheliegend, an eine Wiederverwendung von Abbauprodukten des Häms zu denken. Ferner kam auch das Chlorophyll<sup>29</sup> in Frage, das wir mit der Pflanzennahrung in größeren Mengen aufnehmen. Endlich ist auch des Hämoglobins und ferner des Myo-

<sup>27</sup> Der Harn von Ikterischen gibt stets Pentdyopent-Reaktion. Es kann der Urin reich an Vorstufen für diese sein. Man spricht dann von einer Propentdyopenturie.

<sup>28</sup> Ph. S. 49.

<sup>29</sup> Im Kot des Menschen treten nach Aufnahme von Chlorophyll enthaltender Nahrung Abbauprodukte desselben, wie Phylloerythrin, Phäopurpurin 18, Phäophytin, auf.

globins zu gedenken, das wir uns mit der Fleischnahrung zuführen<sup>30</sup>. Es liegen jedoch keine Beweise dafür vor, daß von Porphyrinen aus Hämsynthese einsetzt. Es ist möglich, daß Tryptophan (bzw. eine Abbaustufe aus diesem), Glutaminsäure bzw. Pyrrolidonkarbonsäure, ferner Prolin, Oxyprolin und vielleicht auch Histidin (über Glutaminsäure, vgl. S. 153) als Ausgangsmaterialien in Frage kommen. Wir müssen bekennen, daß unsere Kenntnisse über die Blutregeneration äußerst dürftige sind. Unbekannt geblieben ist vor allem auch die Herkunft des Plasmas. Wir wissen nicht, ob es eine kurze oder lange Lebensdauer hat. Wir können uns zur Zeit auch keine Vorstellung darüber machen, weshalb der Organismus beständig rote Blutkörperchen abbaut<sup>31</sup>. Hier klafft noch eine weite Lücke. Wie kompliziert die Verhältnisse bei der Neubildung der Erythrozyten liegen, ist besonders eindringlich bei der Behandlung einer sehr schweren Störung auf diesem Gebiete, nämlich der perniziösen Anämie<sup>32</sup>, klargeworden. Es ergab sich, daß Zufuhr von roher Leber und Extrakten aus dieser heilend wirkt. Auch Magensaft und Auszüge aus der Magenschleimhaut sind wirksam. Es hat sich nun herausgestellt, daß mit der Nahrung (z. B. Fleisch) ein Nukleoprotein<sup>33,34</sup> zugeführt wird, das durch ein in der Magenschleimhaut enthaltenes Ferment, genannt Hämopoiase<sup>35</sup>, in ein Produkt — allem Anschein nach durch Hydrolyse in ein Polypeptid, genannt antianämischer Faktor — verwandelt wird, das in der Leber gespeichert wird. Von ihm hängt die normale Blutbildung und insbesondere die der Erythrozyten ab. Es wird somit von Zellen der Magenschleimhaut neben Pepsin noch eine weitere, spezifisch auf das genannte Nukleoprotein eingestellte Proteinase gebildet<sup>36</sup>.

Wir müssen nun noch auf Verbindungen hinweisen, die zunächst im Kot und Urin aufgefunden worden sind, und die Porphyrine darstellen. Es sind dies das Koproporphyrin und Uroporphyrin. Die Struktur dieser Verbindungen ist die S. 205 und 206 wiedergegebene.

Es hat sich herausgestellt, daß beide Verbindungen in zwei isomeren Formen vorkommen. Die eine leitet sich vom Atioporphyrin I und die andere vom Atioporphyrin III ab (vgl. S. 198). Entsprechend dieser Zugehörigkeit spricht man von einem Koproporphyrin I und III. Im Blutplasma des normalen

<sup>30</sup> Im Darmkanal können aus mit der Nahrung aufgenommenem Blutfarbstoff unter der Einwirkung von Anteilen der Darmflora Protoporphyrin und Deuteroporphyrin entstehen. Beide sind eisenfrei. Das erstere, das in geringer Menge in den Erythrozyten zugegen ist, ist 1,3,5,8-Tetramethyl-2,4-divinyl-6,7-dipropionsäure-porphin und das letztere 1,3,5,8-Tetramethyl-6,7-dipropionsäure-porphin.

<sup>31</sup> Zum Teil sollen mechanische Verletzungen von Erythrozyten ihre Ausschaltung bedingen. Solche können beim Durchgang durch enge Blutkapillaren usw. stattfinden.

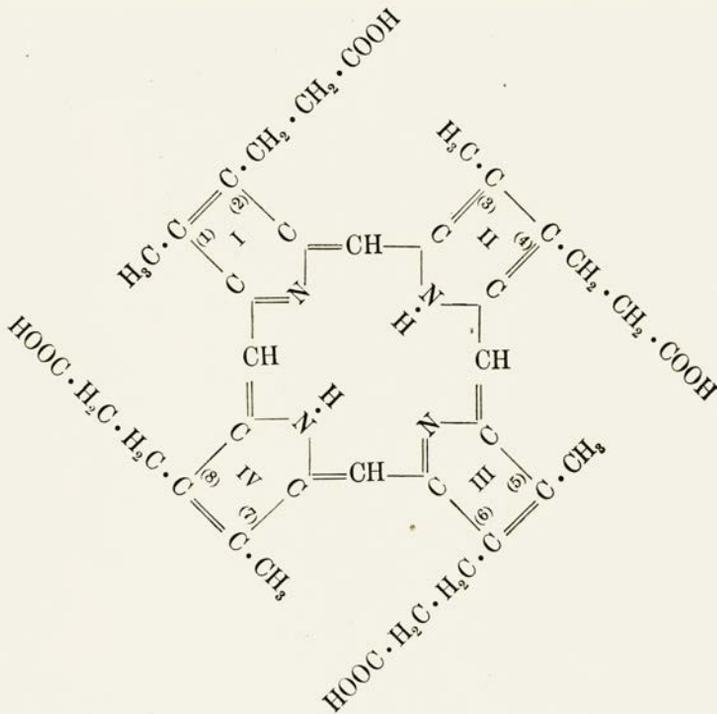
<sup>32</sup> Bei dieser finden sich Störungen in der Entwicklung der Erythrozyten. Es bleibt die Blutbildung im embryonalen Stadium stecken. Es ist ferner die Blutkörperchenzerstörung gesteigert.

<sup>33</sup> „Extrinsic“ Faktor genannt.

<sup>34</sup> Entsteht das wirksame Produkt außerhalb der Magenschleimhaut im Mageninhalt, dann ist der antianämische Faktor als Vitamin und das Nukleoprotein als Provitamin anzusprechen. Erfolgt die fermentative Umwandlung in der Magenschleimhaut, dann liegt ein Hormon vor.

<sup>35</sup> Früher „intrinsic“ Faktor genannt.

<sup>36</sup> Die Hämopoiase greift andere Proteide und Proteine nicht an, wohl aber Prolin enthaltende Polypeptide. Sie entfaltet bei pH 6 das Maximum ihrer Wirkung (unter pH 4 und über 8 ist sie unwirksam).



Menschen findet sich Koproporphyrin<sup>37</sup> höchstens in Spuren, dagegen enthält es Uroporphyrin.

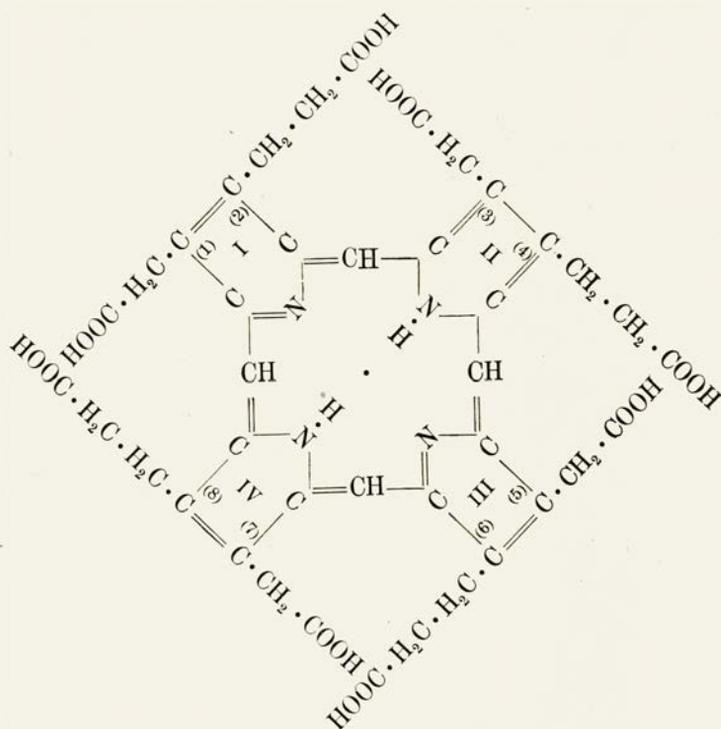
Trotz vieler Bemühungen ist es bislang nicht gelungen, die Herkunft der Kopro- und Uroporphyrine aufzuklären. Man hat an das in den Erythrozyten in geringer Menge stets vorhandene, eisenfreie Protoporphyrin<sup>38</sup> als Ausgangsmaterial gedacht. Angenommen wird, daß sie von jenen Zellen des Knochenmarks gebildet werden, die auch den Blutfarbstoff bereiten. Bei dessen gesteigerter Bildung ist eine Zunahme der Ausscheidung von Koproporphyrin I beobachtet worden. Leider können wir über die biologische Bedeutung der genannten Porphyrine nichts aussagen. Ihr Vorkommen hat dadurch ein besonderes Interesse gewonnen, daß Fälle von vermehrter Ausscheidung von Porphyrinen bekanntgeworden sind. Man spricht von einer Porphyrurie<sup>39</sup>. Es

<sup>37</sup> Bei normalen Menschen wurde bislang nur Koproporphyrin I aufgefunden (im Kot und in Spuren im Harn).

<sup>38</sup> Vgl. S. 204, Fußnote 30.

<sup>39</sup> Zumeist wird bei der akuten Porphyrurie Uroporphyrin III angetroffen. Daneben kann in geringen Mengen Uroporphyrin I vorhanden sein. Bei der kongenitalen Form der Porphyrurie überwiegt das letztere. Bei der akuten Form findet man zum Unterschied von der letzteren regelmäßig eine farblose Vorstufe des Uroporphyrins im Harn. Es dürfte sich um eine Dipyrrolyltetrakarbonsäure handeln. Da, wie oben bemerkt, zwei Uroporphyrine (III und I) vorkommen, muß es auch zwei isomere Vorstufen der genannten Art geben. Diese ungefärbte Verbindung ist Porphobilinogen genannt worden. Sie geht beim einfachen Stehen (schneller beim Kochen in saurer Lösung) in ein Uroporphyrin über. Übrigens sind die Angaben über das Vorkommen bestimmter Porphyrine im Blut und Harn zum Teil sehr widerspruchsvoll.

handelt sich ganz offensichtlich um eine über die Norm hinausgehende Bildung dieser Stoffe<sup>40</sup>. Von größtem Interesse ist, daß diese Anomalie vererbbar ist. Es sind Fälle beobachtet worden, bei denen sehr schwere Störungen eintraten, und zwar zeigte insbesondere die Haut in den Gegenden, die dem Licht ausge-



Uroporphyrin I = 1, 3, 5, 7-Tetraessigsäure-2, 4, 6, 8-tetrapropionsäure-porphin

setzt waren, Veränderungen (Blasenbildung, anschließend Entstehung von Wunden mit nachfolgender Narbenbildung usw.). In diesem Zusammenhang interessiert die Feststellung, daß sich unter den Porphyrinen welche befinden, die ausgezeichnete optische Sensibilisatoren sind. Ausgangspunkt für diese Feststellung bildeten Versuche mit einem Hämatoporphyrin<sup>41</sup> genannten Porphyrin. Wurde dieses einer Kultur von Infusorien zugefügt, dann zeigten sich so lange keine Erscheinungen, als sie unbelichtet blieb. Wirkte jedoch Licht ein, dann gingen die Lebewesen rasch zugrunde. Spritzt man ferner z. B. Meerschweinchen das genannte Porphyrin ein, dann zeigen diese, dem Lichte ausgesetzt, sehr bald charakteristische Erscheinungen. Sie werden unruhig. Offenbar besteht starker Juckreiz. Die Tiere beginnen sich unaufhörlich zu kratzen. Die Haut ist gerötet. Es treten Ödeme auf. Schließlich tritt der Tod ein. All das unterbleibt, wenn die mit Hämatopor-

<sup>40</sup> Erwähnt sei noch, daß insbesondere Uroporphyrin vom Knochengewebe aufgenommen wird. Es kann das ganze Skelett rot gefärbt sein.

<sup>41</sup> Hämatoporphyrin enthält an Stelle der beiden Vinylgruppen im Häm zwei Oxyäthylgruppen.

phyrin versehenen Tiere im Dunkeln gehalten werden. Wir verfügen auch über entsprechende Erfahrungen am Menschen, indem ein Forscher sich selbst 0,2 g des genannten Porphyrins einspritzte. Die belichteten Hautstellen röteten sich. Sie schwellen an. Schließlich kam es zur Abhebung der Epidermis und zu einer serösen Exsudation. Anschließend war Pigmentbildung zu beobachten. Die Sensibilisierung war erst nach etwa 6 Monaten abgeflaut. Es ist fraglich, ob man aus diesen Beobachtungen Rückschlüsse auf eine, etwaige Wirkung der beim normalen Individuum auftretenden Porphyrine ziehen kann, etwa im Sinne einer Einwirkung auf den Zellstoffwechsel.

Hier sei eingefügt, daß ein Vitamin, auf das wir in Vorlesung 21 zurückkommen, nämlich Nikotinsäureamid, in einer noch unbekanntenen Beziehung zum Umsatz des Häms bzw. Vorstufen von Porphyrinen steht. Herrscht Mangel an ihm, dann treten solche im Harn auf. Diese Erscheinung wird auf eine Beeinträchtigung von Funktionen von Leberzellen zurückgeführt.

## Vorlesung 20.

### **Wirkstoffe. Vitamine: Vitamin A, Vitamingruppe E und K, Vitamin C. Ihre Struktur, ihre Funktionen und ihr Schicksal.**

Bei der Besprechung der organischen Nahrungsstoffe sind wir auf Verbindungen gestoßen, die neben mancherlei anderen Funktionen den Zellen als Bausteine dienen und ferner Energie liefern. Daneben haben wir auch Produkte kennengelernt, die weder in dem einen noch anderen Sinn wirksam sind. Sie wirken in sehr geringen Mengen und sind maßgeblich an Stoffwechselfvorgängen beteiligt. Wir begegneten Fermenten, Hormonen und Vitaminen. Man hat diese Gruppe von Stoffen unter der Bezeichnung Wirkstoffe zusammengefaßt. Es sei gleich hier vermerkt, daß es außer den genannten, besonders bezeichneten Verbindungen noch zahlreiche andere gibt, die innerhalb des gesamten Zellgeschehens bedeutungsvolle Aufgaben erfüllen, ja, man kann ohne Einschränkung zum Ausdruck bringen, daß jedem einzelnen Zwischenprodukt des Stoffwechsels eine bestimmte Aufgabe zukommt. Selbst das Stoffwechselendprodukt Kohlensäure wird für mehrere höchst wichtige Funktionen<sup>1</sup> verwendet. Sie ist es, die z. B. das in der Medulla oblongata befindliche Atemzentrum beeinflusst<sup>2</sup> und seine automatische Tätigkeit steuert. Es ist von dem allergrößten Interesse, daß ein Endprodukt des Stoffwechsels in gewissem Sinne seine Ausscheidung und zugleich die Aufnahme von Sauerstoff regelt. Darüber hinaus beeinflusst die Kohlensäure über jene Kerngebiete in der Medulla oblongata, die die Blutgefäßweite (Vasomotorenzentrum) beherrschen, die Blutversorgung von Geweben in entscheidender Weise. Das bedeutet, daß zugleich das Stoffwechselgeschehen, das ja von der Blutzufuhr abhängig ist, dem vorhandenen Bedarf angepaßt wird. Insbesondere sind derartige Einflüsse für den Stoffwechsel des Muskels von großer Bedeutung. Es wird ferner das periphere Gefäßsystem von CO<sub>2</sub> auch unmittelbar beeinflusst.

<sup>1</sup> Ph. S. 102, 130, 134.

<sup>2</sup> Ph. S. 126, 129

Wir wollen uns zunächst den Vitaminen zuwenden. Kennengelernt haben wir bereits die Vitamin-D-Gruppe. Wir haben S. 65 ff. ihre Struktur und auch ihre Wirkung besprochen. Wir erfuhren seinerzeit, daß die Angehörigen der Steroidgruppe Beziehungen zu den Lipoiden haben. Die genannte Vitamingruppe ist in Wasser völlig unlöslich, dagegen löslich in Fetten. Wir kennen nun weitere Vitamine, die ein gleiches Verhalten in Hinsicht auf Löslichkeit zeigen. Es sind dies die Vitamine A, E und K. Man unterscheidet bei jedem davon mehrere. Betrachten wir zunächst die Vitamin-A-Gruppe. Man wurde auf diese aufmerksam, als man bei Mangel an bestimmten Nahrungsmitteln — wie z. B. Vollmilch, Butter usw. — schwerste Störungen an den Augen beobachtete. Ein Frühsymptom des Vitamin-A-Mangels ist Lichtscheu. Bald tritt Bindehautentzündung in Erscheinung. Es sondert sich blutig-seröses Sekret ab. In der Folge wird es eitrig. Es kommt zur Verklebung der Augenlider. Anschließend tritt Trübung der Hornhaut auf. Es schließt sich geschwüriger Zerfall an. Hinzutretende Infektionen vernichten schließlich das Auge. Man spricht von einer Keratomalazie. Zugleich entwickeln sich in der Konjunktiva sehr eigenartige Veränderungen. Es kommt nämlich zur Verhornung des Epithels. Man nennt diesen Zustand Xerosis bzw. Xerophthalmie. Es sei gleich angefügt, daß man insbesondere bei Tieren — speziell bei Ratten — bei Fehlen des Vitamins A in der Nahrung auch an anderen Stellen des Organismus Verhornungen hat auftreten sehen, so im Nierenbecken, in der Harnblase, im Uterus, in der Vagina, ja man hat die Ver-



Abb. 25. Folgen des Mangels an Vitamin A. Linkes Auge erblindet, beim rechten ausgeheilte Keratomalazie.

wandlung des Epithels der Schleimhaut der letzteren unmittelbar als „Test“ für das Fehlen des genannten Vitamins verwendet. Man spricht von einer Kolpokeratose. Insgesamt kann man von einer Schädigung des gesamten Ektoderms mit seinen Gebilden sprechen. Dazu kommen dann noch Veränderungen an allen Schleimhäuten. Es sind auch solche von Drüsen (Tränendrüsen, Magendrüsen usw.) festgestellt worden. In Hinsicht auf die geschilderten Störungen ist dem Vitamin A die Bezeichnung Epithelschutzvitamin beigegeben worden. Es wird auch Axerophthol genannt. Hervorgehoben sei noch seine hohe Spezifität<sup>3</sup>. Schon geringfügige Veränderung seiner Struktur bedingt Unwirksamkeit. Bei im Wachsen befindlichen Tieren beobachtet man außer den beschriebenen Schädigungen Störungen des Wachstums. Leider konnte man die Folgen des Vitamin-A-Mangels wiederholt auch beim Kinde beobachten. Abb. 25 zeigt die verhängnisvollen Folgen bei einem solchen, bei dem Butter und Vollmilch in der Nahrung durch Magermilch und Margarine ersetzt waren. Das linke Auge ist erblindet, während beim rechten die vorhandene Keratomalazie durch Vitamin-A-Zufuhr ausgeheilt werden konnte.

Die Folgen des Mangels an Vitamin A zeigen sich nicht sofort. Die Ursache davon ist, daß der Organismus das Vitamin und seine gleich zu besprechende Vorstufe zu speichern vermag. Es erweist

<sup>3</sup> Es ist außer dem erwähnten Vitamin A noch ein weiteres beschrieben. Nach neueren Feststellungen hat es eine ganz andere Struktur (offene Kette). Es steht nicht fest, ob es bei uns Vitaminwirkung hat.

sich insbesondere die Leber als an Vitamin A reich<sup>4</sup>. Es folgen Hoden, Milz, Lunge, Nebenniere, Gehirn, Hypophyse. Auffallend reich an solchem ist ferner die Retina. Weiterhin weisen die Fettgewebe unter normalen Verhältnissen Vitamin A und seine Vorstufe auf. Von Interesse ist, daß die letztere erst dann im Blutplasma auftritt<sup>5</sup>, wenn die Aufnahmestellen in den Geweben „gefüllt“ sind.

Unter den Erscheinungen, die bei Vitamin-A-Mangel auftreten, ist noch eine zu nennen, die besonders bedeutungsvoll ist. Zu ihrem Verständnis müssen wir vorausschicken, daß die Netzhaut unseres Auges imstande ist, sich innerhalb gewisser Grenzen an die vorhandene Lichtmenge anzupassen. Jedermann weiß aus Erfahrung, daß beim Übertritt aus dem Hellen ins Dunkle zunächst „Blindheit“ besteht, d. h. man kann zunächst nichts erkennen. Nach einiger Zeit heben sich Gegenstände in ihren Umrissen ab, und schließlich kann man sie ganz gut sehen. Es beruht dies darauf, daß insbesondere der Stäbchenapparat der Retina in seiner Erregbarkeit stark umgestellt wird, und zwar nimmt sie sehr stark zu. Schließlich sind Lichtreize, die zuvor ohne Erfolg waren — unterschwellige Reize —, erfolgreich. Kehren wir aus dem Dunkeln ins Helle zurück, dann empfinden wir Blendung. Es muß zunächst die Erregbarkeit der Retina wieder absinken, erst dann stört uns die vorhandene Lichtfülle nicht mehr. Nun enthalten die Stäbchen einen roten Farbstoff, Sehpurpur bzw. Rhodopsin genannt<sup>6</sup>. Er bleicht bei Lichteinwirkung aus. Er geht dabei über Sehorange und Sehgelb in Sehweiß über. Im Dunkeln erfolgt wieder Regeneration zu Sehpurpur. Bei diesem Vorgang ist in noch unbekannter Weise das Pigmentepithel, das an die Sehzellen angrenzt, beteiligt. Ferner spielt dabei Vitamin A eine noch nicht eindeutig erkannte Rolle<sup>7</sup>. Von dieser Erkenntnis aus wird verständlich, daß ein Frühsymptom einer unterwertigen Zufuhr von Vitamin A eine verlangsamte bzw. herabgesetzte Adaptation an die Dunkelheit ist. Es kommt bei einem längeren Zeit umfassenden Ausfall der Vitamin-A-Zufuhr zu noch weiteren Störungen, nämlich Veränderung des Gesichtsfeldes für Gelb<sup>8</sup>, Blau und Rot. Schwere Erscheinungen treten ferner im Blutbild auf: verminderte Erythrozytenzahl und damit verbunden herabgesetzter Hämoglobingehalt, ferner ist die Zahl der Leukozyten und der Thrombozyten verringert<sup>9, 10</sup>.

<sup>4</sup> Es sind die Kupfferschen Zellen, die das Vitamin speichern.

<sup>5</sup> Wahrscheinlich gebunden an Plasmaglobuline. Es ist offenbar auch im Pflanzenreich an Eiweiß gebunden.

<sup>6</sup> Vielleicht ein Proteid (vgl. S. 194, Fußnote 1). — Molekulargewicht 270 000.

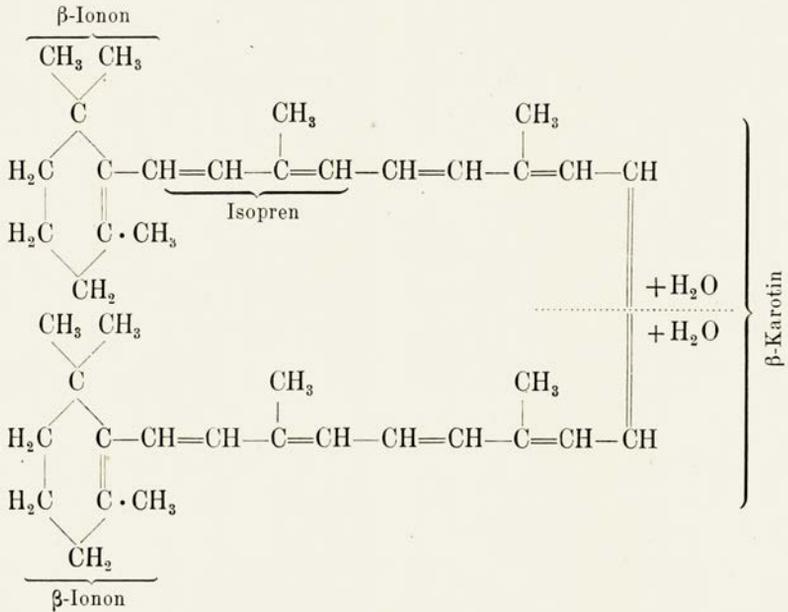
<sup>7</sup> Ph. S. 181 ff.

<sup>8</sup> Man hat von einer Nachtblindheit, Hemeralopie, gesprochen. Diese Bezeichnung ist jedoch insofern irreführend, als im Gegensatz zur wirklichen Nachtblindheit Adaptation, wenn auch eine verzögerte, möglich ist.

<sup>9</sup> Insbesondere ist das Gesichtsfeld für Gelb eingeschränkt. — Die Störung des Farbsehens beweist, daß neben den Stäbchen- auch die Zapfenzellen der Retina beeinflusst sind (Ph. S. 182).

<sup>10</sup> Übrigens kann Mangel an Vitamin A im Organismus auch dadurch bedingt sein, daß seine Resorption bzw. die seiner Vorstufe gestört ist, ferner kann die Umwandlung des letzteren in das Vitamin notleiden, endlich kann die Speicherungsfähigkeit vermindert und schließlich die Zerstörung der genannten Verbindungen gesteigert sein. Diese Andeutungen sollen zeigen, daß das Problem der Störung der normalen Vitaminbilanz nicht nur von der Zufuhr der einzelnen Vitamine aus betrachtet werden darf. Es genügt diese nicht, vielmehr müssen die Resorption und die übrigen der erwähnten Faktoren berücksichtigt werden.

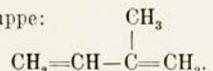
Es ist in der Folge gelungen, die Herkunft des Vitamins A festzustellen und darüber hinaus seine Struktur zu erkennen. Es stammt von Karotin bestimmten Aufbaus her. Vertreter der Gruppe Karotinoide sind im Pflanzenreich sehr verbreitet<sup>11</sup>. Insbesondere enthalten die grünen Blätter neben Chlorophyll und Xanthophyll Karotin. Die Struktur einer jener Verbindungen dieser Klasse, die als Provitamin angesprochen werden können, ist die folgende<sup>12</sup>:



Wir kennen noch andere Karotine. So hat  $\alpha$ -Karotin an sich die gleiche Polyenstruktur, jedoch findet sich am einen Ende der Kette nicht  $\beta$ -Ionon, vielmehr  $\alpha$ -Ionon. Dieses weist eine Doppelbindung zwischen dem 3' und 4' C-Atom auf. Bemerket sei noch, daß man die Karotinoide wegen ihrer Fettlöslichkeit auch Lipochrome genannt hat. Karotin wird offenbar in gleicher Weise in die Darmwand aufgenommen, wie wir es bei der Resorption der Fettsäuren beschrieben haben (S. 19)<sup>13</sup>. Von dieser aus wird es der Leber zugeführt und in dieser zum Teil als solches gespeichert, zum Teil unverändert weitergeleitet, zum Teil jedoch in Vitamin A verwandelt, und zwar mittels eines Fermentsystems, Karotinase genannt. Beim  $\beta$ -Karotin erhalten wir unter

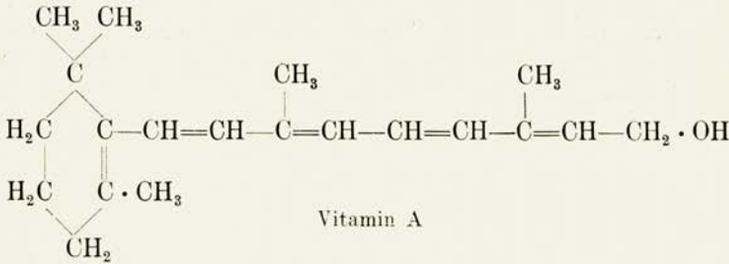
<sup>11</sup> Mehr und mehr erkennt man, daß solche auch im Tierreich eine bedeutsame Rolle spielen. So ist festgestellt, daß in den Ölkugeln, die sich im Innenglied der Zapfen bei manchen Tieren befinden, Karotine besonderer Art vorhanden sind. Sehr wahrscheinlich gehören auch die Zapfensehsubstanzen zu dieser Klasse von Verbindungen (Ph. S. 186). — Karotinoide sind ferner als Sexualstoffe bei Algen festgestellt worden. Wir kommen auf diese noch zurück.

<sup>12</sup> In der Seitenkette des Ionons wiederholt sich die Isoprengruppe:



<sup>13</sup> Daher ist bei Ikterus die Resorption von Karotin gestört!

Aufnahme von zwei Molekülen Wasser zwei solche von Vitamin A<sup>14, 15</sup>. Diesem entspricht die folgende Formel:

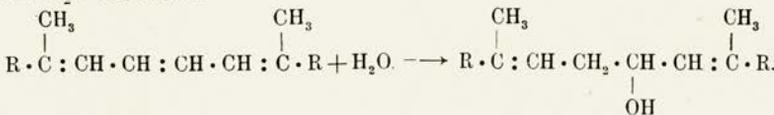


Wir erkennen, daß Vitamin A eine Alkoholgruppe aufweist. Diese bietet Gelegenheit zur Veresterung. In der Tat findet sich z. B. im Lebertran nicht freies Vitamin A, vielmehr ein Ester. In dieser Form ist seine Wirkung größer. Im norwegischen Lebertran ist z. B. der Palmitinsäureester enthalten. Was nun das Vorkommen dieses Vitamins bzw. seiner Vorstufe anbetrifft, so sind im Pflanzenreich mehr oder weniger reich an ihm: Karotten, grüne Gemüse, Obstarten (insbesondere Aprikosen), Tomaten<sup>16</sup>. Von tierischen Nahrungsmitteln ist aus den oben besprochenen Gründen die Leber besonders reich an Vitamin A und an Karotin. Sehr wichtige Quellen sind ferner Milch, Butter, Käse, Eigelb. Daß bei der Hydrierung von Ölen (Margarinebereitung!) Vitamin A und Karotin zugrunde gehen, ist ohne weiteres verständlich, wenn man ihre Struktur betrachtet!

Was wissen wir nun über das Schicksal von Karotin und von Vitamin A in unserem Organismus? Beim Vitamin A ist die Anwesenheit von Fetten zur Überführung in die Darmwandzellen erforderlich<sup>17</sup>. Es ist nicht ganz klar, in welcher Weise diese bei seiner Aufnahme in die Darmwand mitwirken. Die Resorption des ersten haben wir S. 210 erwähnt. Nunmehr steht dem Organismus einerseits fertig gebildetes Vitamin A zur Verfügung und andererseits das Provitamin, aus dem in der Leber, wie schon bemerkt, Vitamin A gebildet werden

<sup>14</sup>  $\alpha$ -Karotin liefert nur 1 Molekül Vitamin A, weil nur die eine Hälfte  $\beta$ -Ionstruktur aufweist. In der Natur kommen Karotine vor, die überhaupt keine Beziehung zum genannten Vitamin haben. Das trifft z. B. für den roten Farbstoff der Tomate und der Hagebutte, genannt *Lycopin*, zu.

<sup>15</sup> Sehr wahrscheinlich vollzieht sich dieser Vorgang in zwei Phasen. Es wird zunächst 1 Molekül  $\text{H}_2\text{O}$  angelagert:



In der zweiten Phase erfolgt Hydrolyse. Diese Art der Spaltung wird von der Doppelbindungsregel beherrscht. Sie besagt, daß die auf eine C-Doppelbindung folgenden einfachen C-Bindungen in mit der Entfernung abnehmender Stärke abwechselnd verstärkt und geschwächt werden. Es folgt dieser Regel übrigens auch die Überführung von Ergosterin in Vitamin D<sub>2</sub> (vgl. S. 68).

<sup>16</sup> Die pflanzlichen Öle kommen als Vitamin-A-Lieferanten nicht in Betracht.

<sup>17</sup> Bei uns ist das Vitamin A der Nahrung dem Karotin überlegen (etwa wie 3 : 1). Es liegt dies wahrscheinlich an der verschiedenen Resorptionsgröße beider.

kann. Dieser Vorgang ist von größtem Interesse. An und für sich gehört das so gebildete Produkt in die Reihe der Hormone! Das Hormonorgan Leber bildet es und sendet es aus! Man hat gegen eine solche Auffassung eingewandt, daß unser Organismus das Provitamin nicht bilden könne, es vielmehr mit der Nahrung aufnehmen müsse. Dazu ist zu bemerken, daß wir auch nicht imstande sind, aromatische Aminosäuren zu bilden. Von diesen stammen Adrenalin, 3, 5-Dijodtyrosin und Thyroxin unmittelbar ab. Die Verhältnisse liegen somit genau so wie bei der Beziehung von Provitamin zum „Hormon A“. Wir führen diese Zusammenhänge nur deshalb an, weil erkennbar ist, wie nahe sich Hormone und Vitamine stehen. Die ersteren sind in gewissem Sinn endogene und die letzteren zum Teil exogene Hormone.

Viel Arbeit ist aufgewandt worden, um das Schicksal des Karotins zu ergründen, das nicht zur Axerophtholbildung verwendet wird. Das gleiche gilt für das Vitamin A selbst. Da beide im Harn nicht angetroffen werden und auch in sonstigen Abscheidungen (Galle) nicht vorhanden sind, müssen sie eine Veränderung erleiden. Es spricht vieles dafür, daß beide Verbindungen in der Leber oxydativ abgebaut werden. An sich ist Axerophthol nebst dem Provitamin ziemlich widerstandsfähig<sup>18</sup>, so daß bei gewöhnlicher Zubereitung der Nahrung erhebliche Verluste in der Regel nicht eintreten. Eine Frage, die sehr oft gestellt wird, ist die nach dem Bedarf an den einzelnen Vitaminen. Wir werden beim Vitamin B<sub>1</sub> in besonders eindrucksvoller Weise erfahren, daß sich keine für alle Fälle gültigen Werte angeben lassen. Es kommen viele Momente in Betracht, die die Ansprüche an Axerophthol steigern oder senken können<sup>19</sup>. Beim wachsenden Organismus und auch während der Schwangerschaft und der Laktation liegt ein erhöhter Vitamin-A-Bedarf vor.

Wir haben wohl eine ganze Reihe schwerer Schädigungen kennengelernt, die auftreten, wenn die Zufuhr an Provitamin bzw. Vitamin A unzureichend ist. Das genügt uns jedoch nicht. Wir möchten gerne das Wesen der Funktion des Axerophthols ergründen. Warum kommt es zu Verhornungen? Was ist der tiefere Grund des Versagens der Sehpurpurbildung? Eine Antwort auf diese Fragen steht zur Zeit noch aus. Besondere Aufmerksamkeit muß man in Hinsicht auf die Ernährung dem Einfluß von Vitamin A auf die Beschaffenheit der Schleimhäute zuwenden. Es ist klar, daß die Resorption der Chymusbestandteile Not leiden muß, wenn das Epithel des Verdauungskanals verändert ist. Gewiß beruht manche Erscheinung, die man bei A-Avitaminose festgestellt hat, auf dem Versagen der resorbierenden Teile desselben. In dieser Beziehung ist z. B. die Beobachtung von großem Interesse, daß bei Mangel an Axerophthol der Bedarf an Vitamin B<sub>1</sub> ansteigt. Es ist sehr wohl möglich, daß die Ursache dieser Erscheinung darin begründet ist, daß dieses Vitamin ungenügend resorbiert wird.

Es liegen nun noch zahlreiche Mitteilungen vor, die das Vitamin A mit sehr vielen Geschehnissen im Organismus in Zusammenhang bringen. Wir stehen vor der großen Schwierigkeit, zu entscheiden, von wann an Befunde, die im Anschluß an die Zufuhr von Vitamin A zur Beobachtung gelangen, als noch in das Gebiet des physiologischen Geschehens fallend oder aber als pharmakologische bzw.

<sup>18</sup> Empfindlich ist es gegenüber Sauerstoff.

<sup>19</sup> Als mittlerer Bedarf für den erwachsenen Menschen werden etwa 7–12  $\gamma$  Vitamin A (enthalten in etwa 2 g Lebertran bzw. etwa 30 g Sommerbutter) oder 25–50  $\gamma$   $\beta$ -Karotin angegeben.



ration durch Zufuhr von Vitamin E rückgängig gemacht werden. Dieser Störung verdankt das Vitamin E die Bezeichnung Antisterilitätsvitamin. Bei den Weibchen sind die Folgen des Mangels an Tocopherol insofern nicht so tiefgreifend, als bei rechtzeitiger Zufuhr des genannten Vitamins Wiederherstellung gestörter Funktionen möglich ist. Auffallenderweise finden sich an den Ovarien keine Veränderungen. Gestört ist dagegen die Möglichkeit einer normalen Entwicklung der Föten und der Plazenta. Es finden regelmäßig Ovulationen statt<sup>23</sup>. Auch die Befruchtung erfolgt in normaler Weise. Zunächst entwickeln sich die Embryonen normal. Etwa vom 8. Tag der Schwangerschaft an zeigen sie mitsamt der Plazenta einen Stillstand im Wachstum. Anschließend kommt es zu einem Absterben. Etwa am 18. Tag der Schwangerschaft trifft man nur noch auf Reste der Föten und der Plazenta im Uterus. Auch diese werden noch resorbiert<sup>24</sup>.

Im Laufe der Vitamin-E-Avitaminose treten weitere Störungen auf<sup>25</sup>. Sie betreffen Gebiete des Nervensystems und der Muskulatur. Der Gang der Tiere wird ataktisch. Es stellen sich spastische Paresen ein. Die allgemeine und spezielle Sensibilität sind gestört. Als Ursache findet man Degenerationen in den Hintersträngen des Rückenmarks und den zugehörigen afferenten Bahnen, Sklerose von Vorderhornanglienzellen und ferner von Zellen des vegetativen Nervensystems. Auch extrapyramidale Bahnen sind betroffen. Die quergestreifte Muskulatur zeigt schon vor Auftreten der Paresen diffuse Myodegeneration.

Jugendliche männliche Tiere, ohne Vitamin-E-Zufuhr aufgezogen, zeigen alle Erscheinungen von Kastraten<sup>26</sup>. Von besonderem Interesse ist das vermehrte Auftreten von Kreatin im Harn (vgl. hierzu S. 179). Nach Vitamin-E-Zufuhr hört die Kreatinurie auf<sup>27</sup>. Es überrascht, daß bei den weiblichen Tieren die Folgen des Tocopherolmangels nicht dieselben sind wie bei den männlichen. Sie verhalten sich keineswegs wie Kastraten, vielmehr geht die Funktion der Ovarien, wie oben erwähnt, weiter. Gestört ist nur die Entwicklung der Föten. Es wird angenommen, daß diese und die Plazenta des Einflusses von Vitamin E zur normalen Entwicklung bedürfen. Vielleicht ist die letztere primär gestört, während der Fötus, der ja in seinem Wachstum völlig von der Funktion der Plazenta abhängig ist, sekundär betroffen ist. Es sind auch Veränderungen an der Hypophyse festgestellt worden. Es zeigen sich solche insbesondere an den basophilen Zellen des Vorderlappens. Der Gehalt der Hypophyse an gonadotropen Hormonen ist verringert. Da nun dieses Organ besonders reich an Tocopherol ist, hat man an die Möglichkeit gedacht, daß sich der Mangel am genannten Vitamin zunächst an diesem Hormonorgan äußert, und von diesem aus sich die erwähnten Störungen ausbilden. Vorläufig ist noch keine Klarheit über den Angriffspunkt von Vitamin E vorhanden<sup>27a</sup>.

<sup>23</sup> Führt man Vitamin E über eine längere Zeit hindurch zu, dann kommt es zu Störungen in der Eierstocktätigkeit. Die Zahl der reifen Follikel sinkt.

<sup>24</sup> Man spricht daher von einer Resorptionssterilität.

<sup>25</sup> Am eingehendsten studiert an Ratten.

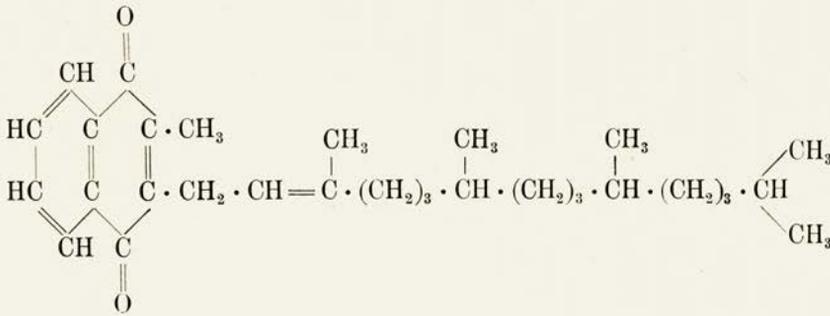
<sup>26</sup> Die bei Kastraten beobachtete mehr oder weniger vollständige Stilllegung von Funktionen der Schilddrüse findet sich auch bei der E-Avitaminose. Sehr wahrscheinlich geht die Stoffwechselwirkung des Vitamins E auch über dieses Organ.

<sup>27</sup> Auch bei Kindern wird die Kreatinurie herabgesetzt.

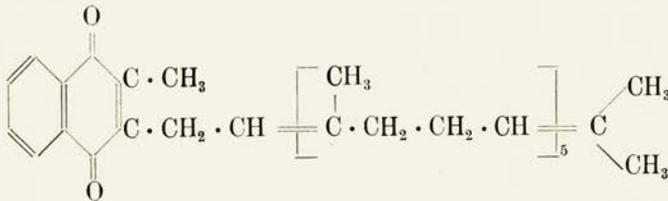
<sup>27a</sup> Es liegen Beobachtungen vor, wonach Vitamin E die Keimdrüsen im Sinne einer Wirkungssteigerung beeinflusst. Vielleicht ist diese Wirkung jedoch eine indirekte und zwar durch eine vermehrte Prelanbildung verursacht.

Bemerkt sei noch, daß es im Pflanzenreich recht verbreitet ist (grüne Pflanzenteile, Weizenkeimlinge usw.). Im tierischen Organismus findet es sich im Vorderlappen der Hypophyse und auch in der Plazenta<sup>28</sup>. Inwieweit Vitamin E in unserem Organismus eine Rolle spielt, steht trotz mancher Berichte über günstige Wirkungen desselben bei Störungen der Schwangerschaft nicht fest<sup>29</sup>.

Phytol ist Bestandteil eines weiteren Vitamins. Es führt den Buchstaben K. Herrscht Mangel an ihm, dann tritt Neigung zu Blutungen auf, und zwar infolge eines Mindergehaltes des Blutes an Prothrombin (Vorstufe des Fibrin-fermentes)<sup>30</sup>. Dies bedingt verminderte Gerinnungsfähigkeit. Es sind bislang zwei verschiedene Vitamine der K-Gruppe aufgefunden worden, nämlich  $K_1$  = Phyllochinon und  $K_2$ . Das erstere findet sich in grünen Pflanzen<sup>31</sup>, das letztere entsteht unter der Wirkung von Bakterien z. B. aus faulendem Fischmehl. Dem ersteren kommt die Struktur eines 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphthochinons zu:



Vitamin  $K_2$  hat an Stelle des Phytolrestes eine andere Seitenkette:



Es schien zunächst so, als ob die Vitamine K nur für Vögel, jedoch nicht für Säugetiere und den Menschen Bedeutung haben, bis man bemerkte, daß, wenn der Zufluß von Galle nach dem Darm unterbrochen ist, dieselben Erscheinungen zu Tage treten, wie bei der K-Avitaminose z. B. des Hühnchens. Dieser zunächst überraschende Befund fand darin seine Erklärung, daß Vitamin K zur Resorption der Mitwirkung der Galle bedarf. Von größtem Interesse ist, daß seine Zufuhr

<sup>28</sup> Auch Muskulatur, Leber, Niere, Milz, Pankreas, Hoden, Eidotter, Milch, Butter enthalten Vitamin E in allerdings geringen Mengen.

<sup>29</sup> Interessanter Weise haben viele Verbindungen mit verwandten Strukturanteilen die gleiche oder doch ähnliche Wirkungen wie Tocopherol.

<sup>30</sup> Ph. S. 65. — Gebildet wird Prothrombin in der Leber.

<sup>31</sup> In tierischem Material ist es in nur geringen Mengen vorhanden. Die Leber enthält am meisten davon.

mit der Nahrung nicht erforderlich ist. Es wird u. a. vom *Bacterium coli* im Darmkanal gebildet<sup>32</sup>.

Wir verlassen nunmehr die Gruppe der fettlöslichen Vitamine und gehen zu den wasserlöslichen über. Wir beginnen mit Vitamin C. In der Geschichte der Entdeckung von Nahrungsstoffen, die in geringer Menge eine entscheidende Rolle im Zellstoffwechsel spielen, nimmt dieses Vitamin eine besondere Stellung ein. Man beobachtete, daß Menschen, die gezwungen waren, sich ohne frisches Obst und Gemüse zu ernähren, an schweren Störungen erkrankten. Besonders charakteristisch sind Zahnfleischblutungen und Lockerung der Zähne. Auch an anderen Körperstellen (Haut, Darmkanal usw.) kön-

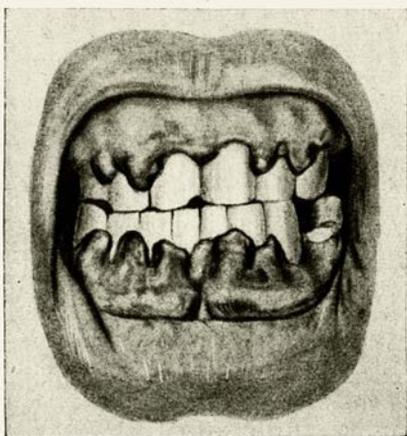


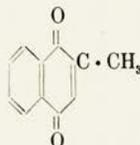
Abb. 26. Skorbutische Gingivitis.



Abb. 27. Hautblutungen bei Skorbut.

nen Blutaustritte erfolgen<sup>33</sup>. Vgl. Abb. 26 und 27. Beim wachsenden Organismus findet man außerdem Störungen der Knochen- und Zahnentwicklung. Die Knochen sind brüchig. Man kennt diesen Zustand schon seit sehr langer Zeit, ebenso war bekannt, daß Zufuhr von frischem Obst (Zitronen, Orangen usw.), Beerenfrüchten, Auszügen aus Nadeln von Tannen usw. Heilung bringt. Man wäre in der Erkenntnis der Ursache der Skorbüt genannten Störung kaum vorwärts

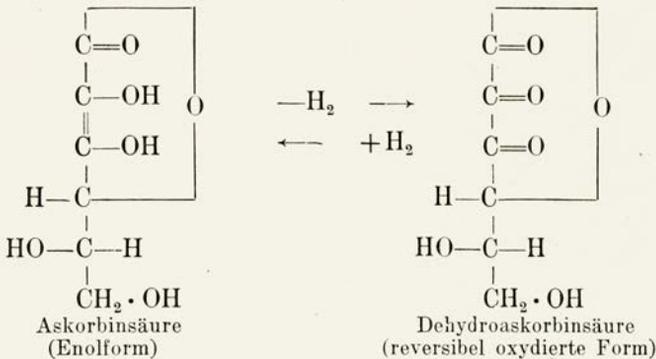
<sup>32</sup> Überraschend ist, daß einfachere Verbindungen, wie z. B. 2-Methyl-naphtochinon-(1.4)



ebenso wirksam, ja zum Teil noch wirksamer sind, als Vitamin K. Auch Verbindungen der Benzochinon- und Anthrachinonreihe erwiesen sich als wirksam.

<sup>33</sup> Bei Säuglingen und kleinen Kindern sind bei Vitamin-C-Mangel Blutungen unter das Periost der Röhren- und Schädelknochen beobachtet worden. Man bezeichnet diese Störung als M ö l l e r - B a r l o w s c h e Krankheit.

gekommen, wenn es nicht geglückt wäre, zu zeigen, daß Meerschweinchen<sup>34</sup> unter den gleichen Erscheinungen wie der Mensch erkranken, wenn man ihnen eine Kost gibt, der Vitamin C fehlt. Nun hatte man es in der Hand, mit „Skorbut-Kost“ Skorbut zu erzeugen und dann zu prüfen, welche Nahrungsmittel geeignet sind, ihn zu heilen. In der Folge konnte man aus solchen bestimmte Stoffe isolieren und immer wieder kontrollieren, ob die antiskorbutische Wirkung noch vorhanden war. Auf der anderen Seite konnte man auch Meerschweinchen mit Skorbutnahrung + dem wirksamen Prinzip ernähren und verfolgen, ob für Skorbut charakteristische Erscheinungen auftraten oder nicht. Man spricht von einem „kurativen“ und einem „prophylaktischen“ Verfahren. Nun, heute kennen wir das Vitamin C seiner Struktur nach und können an dieser Eigenschaft ablesen, die ganz offensichtlich für seine Funktion im Zellstoffwechsel von entscheidender Bedeutung sind. Die Konstitution des Vitamins C, auch Askorbinsäure genannt, ist die folgende:



Askorbinsäure weist zwei Enolgruppen auf. Sie bedingen ihre Azidität. Uns interessiert vor allem ihr ungewöhnlich starkes Reduktionsvermögen. Schon schwache Oxydationsmittel führen zur Dehydrierung. Auch in unseren Zellen vollzieht sich dieser Vorgang. Es kommt zur Bildung von Dehydroaskorbinsäure. Dieser Vorgang ist umkehrbar. Vitamin C gehört seiner Wirkung nach zu jener Gruppe von Verbindungen, die an Oxydo-Reduktionsvorgängen beteiligt sind. Man nennt solche Systeme auch Redoxsysteme. Dehydroaskorbinsäure spielt die Rolle eines Wasserstoffakzeptors, während die Askorbinsäure als Wasserstoffdonator wirksam sein kann. In Anbetracht der relativ einfachen Struktur der Askorbinsäure — sie zeigt unverkennbare Beziehungen zur Gruppe der Hexosen — ist es überraschend, daß wir sie in unseren Geweben nicht bilden können.

Der Umstand, daß Askorbinsäure leicht oxydabel ist, ist die Ursache ihrer leichten Zerstörbarkeit. Diese Eigenschaft bedingt mit, daß die Sorge für eine ausreichende Zufuhr an ihr besonders groß

<sup>34</sup> Auch Affen sind auf die Zufuhr von Vitamin C angewiesen. Alle übrigen Tiere bilden es selbst. Es taucht immer wieder die Behauptung auf, daß auch wir es, wenn auch nur in beschränktem Ausmaß bilden können. Es ist dies unwahrscheinlich, denn, wenn das der Fall wäre, bliebe unverständlich, weshalb nicht die gesamte erforderliche Menge zur Verfügung gestellt wird. Ob die Ansicht zutreffend ist, wonach der Säugling die Fähigkeit der Vitamin-C-Bildung besitzt, die später verloren gehen soll, bedarf noch der eindeutigen Bestätigung. In mancher Hinsicht können offenbar andere Verbindungen für Vitamin C einspringen, so z. B. die Sulfhydrylsysteme: Zystein  $\rightleftharpoons$  Zystin, Glutathion.

ist. Es kommt in der Tat nicht allein auf die Kenntnis des Vitamin-C-Gehaltes der einzelnen Nahrungsmittel an, vielmehr ist entscheidend, wieviel davon unverändert in den Organismus gelangt. Es ergeben sich Verluste an Ascorbinsäure durch fermentative Zerstörung<sup>35</sup>. Im Pflanzenreich ist nämlich eine Oxydase weit verbreitet, die Vitamin C angreift. Vor allem aber bedingen die Nahrungszubereitung und die Konservierung von Nahrungsmitteln mehr oder weniger große Verluste. Kochen bei Luftzutritt senkt den Vitamin-C-Gehalt. Lagern von Kartoffeln, Gemüse, Obst usw. mindert den Gehalt an ihm<sup>36</sup>. Stehenlassen und Wiederaufwärmen von Mahlzeiten ist besonders verhängnisvoll.

Betrachten wir zunächst das Vorkommen von Vitamin C in den gebräuchlichsten Nahrungsmitteln: Pflanzennahrung<sup>37</sup>: Hagebutten, Johannisbeeren, Apfelsinen, Zitronen, Kohlarten, Erdbeeren, Himbeeren, Feldsalat, Radieschen, Tomaten, Brombeeren, Pfirsiche, Kartoffeln, grüne Bohnen, Kopfsalat, Äpfel, Birnen (geordnet absteigend der Menge nach von etwa 500 bis 2 mg in 100 g des Nahrungsmittels). Was die tierischen Nahrungsmittel anbetrifft, so kommen in der Regel nur in Frage: Skelettmuskel, Leber und Niere. An der Spitze steht die Leber mit etwa 30 mg%, dann folgt die Niere mit rund 11 mg%. Den geringsten Gehalt weist das Fleisch auf (etwa 1,6 mg%). Der Vitamin-C-Gehalt der Milch schwankt je nach der Art der zugeführten Nahrung. Für Menschenmilch wird ein Durchschnittswert von etwa 3—6 mg% und für Kuhmilch von etwa 1,5 mg% angegeben. Von allergrößtem Interesse ist, daß Hormonorgane erheblich viel mehr Vitamin C enthalten als die eben erwähnten Gewebe. Besonders reich an ihm sind der Hypophysenvorderlappen, die Nebenniere (die Rinde enthält mehr davon als das Mark) und das Corpus luteum. Man gewinnt den Eindruck, daß in diesen Organen der Ascorbinsäure eine besondere Bedeutung zukommt. Eindeutig ist ihre Funktion in jenen Geweben festgelegt, die keine Blutversorgung besitzen: Linse, Kornea, Glaskörper. Sie enthalten erhebliche Vitamin-C-Mengen<sup>38</sup>.

Es ist eine lebhaft diskutierte Frage über den Vitamin-C-Bedarf entstanden. Die Meinungen gehen weit auseinander. Während die einen Forscher für den Erwachsenen bis zu 100 mg und mehr pro Tag fordern, haben sich andere auf 50 mg festgelegt. Noch andere vertreten die Auffassung, daß eine noch geringere Menge ausreichend ist. Betrachtet man das ganze Problem vom Standpunkt der Verhütung skorbutischer Erscheinungen, dann kommt man zum Ergebnis, daß kleine Ascorbinsäuremengen ausreichen. Es gibt nun allerdings außer manifester Erkrankung einen Zustand, der nahe an diese grenzt. Man hat z. B. gefunden, daß es in diesem nach Abschnüren von Blutgefäßen in dem zugehörigen Kapillargebiet leichter zu Blutaustritten kommt als sonst. Im praktischen Leben sind Fälle von völligem Fehlen der Vitamin-C-Zufuhr in der Regel ausgeschlossen.

<sup>35</sup> Auch Mikroorganismen des Darmkanals können es verändern.

<sup>36</sup> Auf solchen Lagerungsverlusten, verknüpft mit dem Rückgang an frischem Gemüse, beruht die unzureichende Vitamin-C-Zufuhr in den Frühjahrsmonaten.

<sup>37</sup> Es soll ein Teil des Vitamins C an Eiweiß gebunden vorkommen, jedoch ist dieser Behauptung widersprochen.

<sup>38</sup> Es ist beobachtet, daß Vitamin C und B<sub>1</sub> sich in ihrer Wirkung unterstützen. Es kommt dies auch darin zum Ausdruck, daß der Bedarf an beiden von beiden aus beeinflusst wird. — In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß mittels Vitamin C die tödliche Wirkung von Thyroxin aufgehoben werden kann. Es ist unentschieden, ob sich aus diesem Befund eine Beziehung zwischen diesem und dem genannten Hormon im Organismus herleiten läßt.

Dagegen kann die dem Organismus zur Verfügung gestellte Vitaminmenge unzureichend sein, und zwar in einem solchen Ausmaße, daß dieselben Ausfallserscheinungen zutage treten, wie wenn völliger Mangel herrscht. Viel häufiger sind jedoch Fälle, bei denen die Vitaminzufuhr den Bedarf nicht ganz erreicht. Es kommt dann zu keinen schweren Symptomen, wohl aber zur Bereitschaft, solche in Erscheinung treten zu lassen. Unser Bestreben muß sein, den Bedarf eines Vitamins an seiner Funktion zu erkennen, d. h. Minderleistungen an dieser abzumessen. Der Ausbruch von Störungen gibt kein geeignetes Maß, um die unter normalen Verhältnissen notwendige Vitaminmenge zu erkennen. Nun ist beobachtet, daß bei Mangel an Vitamin C der Stoffwechsel absinkt. Die körperliche Leistungsfähigkeit wird vermindert<sup>39</sup>. Es ist naheliegend, an einen Zusammenhang mit dem oben erwähnten Befunde eines besonderen Reichtums mancher Hormonorgane und insbesondere der Nebennierenrinde an Vitamin C zu denken. Es ist wohl möglich, daß dessen Fehlen sich in einer Herabsetzung der Funktion von solchen und insbesondere der letzteren auswirkt (vgl. hierzu S. 62).

Über das Verhalten von Vitamin C im Organismus ist nicht viel bekannt. Überschüssiges erscheint im Harn. In welchem Umfang es in Geweben abgebaut wird, ist unbekannt. Im Blute findet es sich sowohl im Plasma als auch in den Formelementen (besonders reich an ihm sollen die Thrombozyten sein). Gewisse Vorräte an Ascorbinsäure sind unter normalen Ernährungsverhältnissen stets vorhanden<sup>40</sup>.

Seitdem Vitamin C in reiner Form zur Verfügung steht, sind viele Forschungen mit ihm durchgeführt worden, um seine Bedeutung im Organismus klarzustellen. So ist beobachtet, daß es Adrenalin vor oxydativen Veränderungen schützt. Umgekehrt stabilisiert dieses Vitamin C. Ferner konnte gezeigt werden, daß Aminosäuren unter seiner Wirkung desaminiert und in Aldehyde übergeführt werden, die ein C-Atom weniger aufweisen als die Ausgangsverbindung. Es sind ferner Einflüsse auf Fermentwirkungen<sup>41</sup> bekanntgeworden. Weitere Untersuchungen müssen klarstellen, ob die erwähnten Beobachtungen auch dann zu machen sind, wenn unter Bedingungen gearbeitet wird, wie sie in unseren Zellen vorhanden sind. Es gilt dies vor allem auch in Hinsicht auf die Mengenverhältnisse. Wir müssen offen eingestehen, daß zur Zeit die Beziehung der Eigenschaften der Ascorbinsäure zu den bei Skorbut in Erscheinung tretenden Symptomen noch unklar ist<sup>42</sup>.

<sup>39</sup> Von großem Interesse ist die folgende Feststellung. Es ermüdeten Kaninchen nach Leistung einer bestimmten Arbeit nach einer Stunde. Führte man zuvor Desoxykortikosteron zu, dann trat die Ermüdung eine Stunde später ein. Parenterale Zufuhr von Vitamin C + dem erwähnten Hormon bewirkte, daß erst nach 4 Stunden Erscheinungen der Ermüdung auftraten.

<sup>40</sup> Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß bei unzureichender Versorgung des Organismus mit Vitamin C große Anfälligkeit gegenüber Infektionen vorhanden ist. An und für sich ist es sehr gut denkbar, daß, wenn Zellen einen Ausfall an hochbedeutsamen Verbindungen haben, die Abwehr verringert ist. Fraglich ist, ob in dieser Richtung eine spezifische Wirkung vorliegt.

<sup>41</sup> Kathepsin, Arginase.

<sup>42</sup> Ob, wie angenommen wird, der Befund einer Beschleunigung der Blutgerinnung durch Vitamin C in Beziehung zum Auftreten von Blutungen beim Skorbut steht, ist ungewiß.

## Vorlesung 21.

Weitere wasserlösliche Vitamine. Die Vitamin-B-Gruppe. Vitamin B<sub>1</sub>. Vitamin-B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäureester als Bestandteil eines Fermentsystems. Vitamin B<sub>2</sub>. Seine Beziehung zum gelben Oxydationsferment. Vitamin B<sub>6</sub>: Adermin. P-P-Faktor. Nikotinsäureamid. Pantothensäure. Vitamin H. Ungesättigte Fettsäuren (Vitamine F). — Weitere Hormonorgane: Hypophyse, die Thymusdrüse, Glandulae parathyroideae, Epiphyse. — Sekretin.

Wir kommen nun zu den Vitaminen der B-Gruppe. Sie ist in sechs<sup>1</sup> Einzelvitamine mit besonderen Wirkungen aufgeteilt worden. Man unterscheidet



Abb. 28. Starke Atrophie der Beine und der Hände mit Kontraktur der Füße und Zehen bei langdauernder Lähmung.

Vitamin B<sub>1</sub> bis B<sub>6</sub>. Beginnen wir mit Vitamin B<sub>1</sub><sup>2</sup>. Seine Entdeckung steht in Zusammenhang mit einer sehr schweren Erkrankung bei Völkern, bei denen geschliffener Reis bei der Ernährung eine Hauptrolle spielt (Einwohner von Niederländisch-Indien, Japan, China usw.). Sie äußert sich in mannigfacher Weise. Im Vordergrund stehen in der Regel Störungen von seiten des Nervensystems. Es kommt zu Lähmungen und anschließend zu weitgehenden Muskelatrophien. Vgl. hierzu Abb. 28. Es sind ferner Störungen von seiten des Magen-Darmkanals vorhanden. Auch die Herz-tätigkeit zeigt Veränderungen. Diese Krankheit, Beri-beri genannt, war die Veranlassung, zu prüfen, ob ein Zusammenhang mit der Art der Ernährung der befallenen Menschen besteht. Auch hier wäre man kaum rasch zum Ziel gekommen, wenn es nicht gelungen wäre, bei Tieren ähnliche Störungen bei Verfütterung von geschliffenem Reis hervorzurufen. Die ersten Erfolge wurden bei Vögeln und insbesondere bei Tauben er-

<sup>1</sup> Manche Forscher unterscheiden noch weitere Vitamine der B-Gruppe. Leider ist deren Bezeichnungweise nicht einheitlich. Manche Forscher verwenden an Stelle von B weitere Buchstaben von E ab. Nachdem nun die Struktur der Vitamine im wesentlichen aufgeklärt ist, und wir zum Teil einen weitgehenden Einblick in ihre Funktion haben, wird man in Zukunft mehr und mehr chemische Bezeichnungen und solche verwenden, die mit der letzteren zusammenhängen.

<sup>2</sup> Es gibt Tiere, die scheinbar keinen Vitamin-B<sub>1</sub>-Bedarf haben (z. B. Ratten, Kühe usw.). Es hat sich jedoch herausgestellt, daß diese das genannte Vitamin durch Mikroorganismen zugeführt erhalten. Es liegt in gewissem Sinn eine Symbiose vor. Bei den Ratten erfolgt im Dickdarm Bildung von Vitamin B<sub>1</sub> durch bestimmte Bakterien (z. B. *Bac. bifidus*). Da nur dann, wenn der Kot gefressen wird, Vitamin-B<sub>1</sub>-Wirkung auftritt, ist bewiesen, daß es von der Dickdarmschleimhaut nicht übernommen wird. Bei den Wiederkäuern bilden die in den Vormägen lebenden Mikroorganismen Vitamin B<sub>1</sub>. Diese werden im eigentlichen Magen verdaut, wobei jenes frei wird. Anschließend kommt es im Dünndarm zur Resorption.

zielt. Füttert man solche mit der genannten Nahrung, dann nimmt die Freßlust mehr und mehr ab. Man muß schließlich zur künstlichen Ernährung greifen, d. h. den Kropf der Tiere füllen. Nach etwa 3 bis 4 Wochen entwickelt sich ein charakteristisches Krankheitsbild. Die Körpertemperatur fällt. Die Tauben fliegen nicht mehr auf, vielmehr sitzen sie mit aufgeplustertem Gefieder am Boden. Die Herzstätigkeit ist verlangsamt (*B r a d y k a r d i e*). In der Regel kommt es dann zur Ausbildung von Krämpfen. Vgl. Abb. 29, 30 und 31. Dabei wird der Kopf



Abb. 29

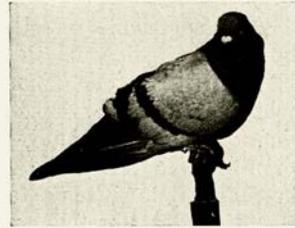


Abb. 30

Abb. 29. „Reistaube“ im Krampfzustand.

Abb. 30. Die gleiche Taube nach Zufuhr von Vitamin  $B_1$ .

Abb. 31. „Reistaube“ im Zustand der Lähmung der Beine.

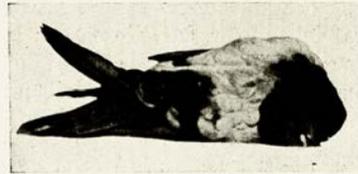
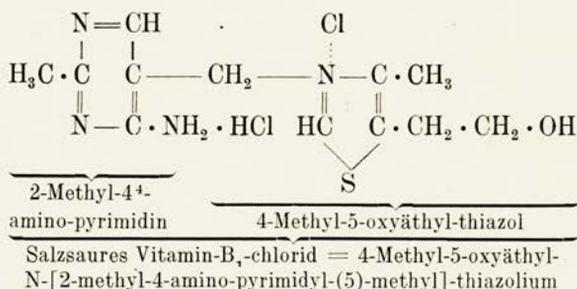


Abb. 31

nach hinten übergeschlagen. Seltener entwickeln sich Lähmungen. Es tritt schließlich der Tod ein, wenn nicht eingegriffen wird. Übrigens sind mit jenen Erscheinungen, die in unmittelbarer Beziehung zum Vitamin- $B_1$ -Mangel stehen, noch solche vergesellschaftet, die dem Nahrungsmangel als solchem zukommen. Es ist infolge der Appetitlosigkeit die Nahrungsaufnahme verringert, zugleich kommt es zu Störungen in der Abgabe der Verdauungssäfte und der Resorption. Auch die motorischen Leistungen des Verdauungskanal sind eingeschränkt.

Zunächst fand man, daß man den geschilderten Zustand vermeiden kann, wenn man der Reisaunahrung Kleie oder Hefe zusetzt. Ferner kann man noch im Krampfstadium mit diesen Mitteln Heilung erzielen. Nun kannte man Materialien, in denen das wirksame Prinzip stecken mußte. Es kostete viel Arbeit, um seiner habhaft zu werden. Jetzt liegt es in reiner Form vor. Vitamin  $B_1$ <sup>3</sup>, auch Aneurin bzw. Thiamin genannt, besteht aus einem Pyrimidin- und einem schwefelhaltigen, Thiazol genannten Anteil. Es kommt ihm die folgende Struktur zu:

<sup>3</sup> Vitamin  $B_1$  ist ungefärbt, es geht jedoch durch Oxydation in einen Farbstoff, Thiochrom genannt, über. Dieser zeigt Fluoreszenz. Diese Eigenschaft wird zur quantitativen Bestimmung von Vitamin  $B_1$  verwendet.



Die eine Komponente, nämlich der Pyrimidinanteil, ist uns bereits bekannt. Wir lernten Pyrimidine als Bausteine von Nukleinsäuren kennen (S. 184). Vollkommen neuartig ist der Thiazolanteil. Bislang ist man diesem in der Natur noch nicht anderweitig begegnet. Wir können aus der Konstitution des Thiamins nicht ohne weiteres Beziehungen zu seinen Wirkungen ablesen. Von Bedeutung sind vor allem die  $\text{NH}_2$ -, die Oxyäthyl- und die S-Gruppe. Fehlen diese, dann findet keine Thiaminwirkung statt. Der Umstand, daß sich Vitamin  $\text{B}_1$  hydrieren läßt, führte zu der Vorstellung, daß es die Funktion eines Redoxsystems<sup>5</sup> erfüllt. In dieser Hinsicht ist die Beobachtung von Interesse, daß Muskelgewebe von Tauben, die mit geschliffenem Reis ernährt worden sind, einen auffallend geringen Gehalt an Zystein aufweisen, während die Summe Zystein + Zystin nicht herabgesetzt ist. Zusatz von Thiamin stellt das Vermögen des Muskels, Zystin zu hydrieren, wieder her.

Maßgebend für das Wesen der Funktion des Aneurins ist, in welcher Form es in den Geweben zur Wirkung kommt. Neuerdings wird mit der Möglichkeit gerechnet, daß der Thiazolanteil mit seinem Schwefel bei der Vermittlung von Oxydo-Reduktionsvorgängen eine Rolle spielt, und zwar in entsprechender

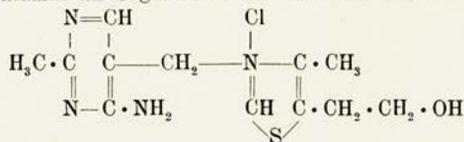
Weise, wie wir das S. 114 beim System  $(\text{Zystein})_2 \xrightleftharpoons[+\text{H}_2]{-\text{H}_2}$  Zystin kennen lernten.

Voraussetzung für eine Wechselbeziehung zwischen der reduzierten und oxydierten Form ist die Bildung einer SH-Gruppe im Aneurin. Zwei Moleküle Aneurinthiol könnten dann zur Disulfidform zusammentreten. Aneurindisulfid wird durch Zystein (bzw. (SH)-Glutathion) zur Thiolform reduziert. Gleichzeitig entsteht Zystin (bzw. (S-S)-Glutathion)<sup>6</sup>.

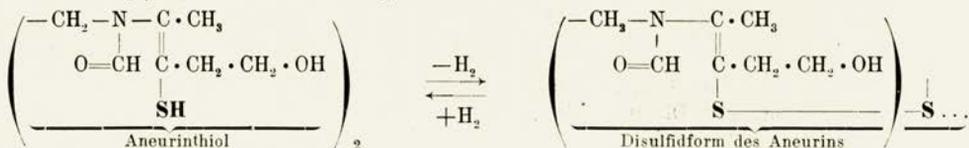
<sup>4</sup> Die Stellung der  $\text{NH}_2$ -Gruppe im Pyrimidinring — ob 4 oder 6 — steht noch nicht eindeutig fest.

<sup>5</sup> Abkürzung für Reduktions-Oxydationssystem.

<sup>6</sup> Aneurindisulfid ist aus Aneurin mittels  $\text{H}_2\text{O}_2$  oder  $\text{O}_2$  erhalten worden. Es wird angenommen, daß das Thiamin im Organismus als neutrales Halbchlorid vorkommt:



Dieses geht in das Aneurinthiol über (da am Pyrimidinanteil keine Veränderungen vor sich gehen, lassen wir ihn weg):





Kohlenhydratstoffwechsel steht. So wurde beobachtet, daß der Bedarf an ihm vom Umfang des Kohlenhydratumsatzes abhängig ist, ja man konnte die Erscheinungen der B<sub>1</sub>-Avitaminose durch reichliche Zuckerzufuhr auch dann hervorrufen, wenn eine Nahrung verabreicht wurde, die an sich einen ausreichenden Gehalt an Thiamin aufwies<sup>9</sup>. Von der allergrößten Bedeutung war ferner die Beobachtung, daß im Stadium des Thiaminmangels im Blute und auch in Geweben, insbesondere in Teilen des Zentralnervensystems (Großhirn, Stammganglien), ein erhöhter Gehalt an Brenztraubensäure feststellbar ist. Bei Zufuhr von Vitamin B<sub>1</sub> (bzw. Zugabe von solchem zu Geweben bei „Reagenzglasversuchen“) verschwand der Überschuß an dieser. Zugleich stieg auch der Sauerstoffverbrauch, der zuvor gesenkt war, an. Mit dem Umstand, daß der Kohlenhydratabbau im Gebiete der Dreikohlenstoffstufe stockt, hängt offensichtlich der Befund zusammen, daß der Glykogengehalt bei Tauben im Höhepunkt der B<sub>1</sub>-Avitaminose erhöht ist<sup>10</sup>. Er ist im Sinne einer Rückstauung zu bewerten, d. h. infolge der Behinderung des Abbaus von Brenztraubensäure fehlt der sonst stattfindende Abruf von Zucker<sup>11</sup>.

Mit dem Hinweis darauf, daß Aneurin an der Durchführung des Kohlenhydratstoffwechsels beteiligt ist, soll nicht zum Ausdruck kommen, daß es nicht auch an anderen Stoffwechselvorgängen Anteil hat, nur ist es im Einzelfall schwer, zu entscheiden, ob eine primäre Wirkung vorliegt oder aber, ob eine beobachtete Störung die Folge anderer Ausfälle ist. So ist u. a. festgestellt worden, daß die S. 151 geschilderte Umaminierung, an der Glutamin- und Asparaginsäure beteiligt sind, bei B<sub>1</sub>-Avitaminose stark herabgesetzt ist<sup>12</sup>.

Durch die Entdeckung, daß bei uns Thiaminpyrophosphorsäure Anteil an einem Fermentsystem hat, das Brenztraubensäure verwandelt, ist eine ganze Reihe von zunächst für sich bestehenden Befunden bei der B<sub>1</sub>-Avitaminose zu einer Einheit vereinigt worden. Wir wissen jetzt, weshalb Vitamin-B<sub>1</sub>-Mangel so schwere Folgen nach sich zieht. Der Ausfall eines Fermentsystems bringt den gesamten Stoffwechsel in Unordnung. Immer wieder überrascht es, im Tierversuch, falls rechtzeitig eingegriffen wird, feststellen zu können, wie rasch schwerste Erscheinungen bei Zufuhr von Thiamin verschwinden. Die Körpertemperatur steigt im Gefolge des angeregten Stoffwechsels an, die Krämpfe lassen nach, um bald ganz aufzuhören, die Freßlust kehrt wieder. Kurz gestreift sei, daß die bei Thiaminmangel beobachteten Krampf- und Lähmungszustände offensichtlich durch die Anhäufung von Brenztraubensäure im Zentralnervensystem bedingt sind.

Es sind noch Wirkungen des Thiamins bekanntgeworden, die es wahrscheinlich machen, daß es unmittelbar mit Funktionen des Nervensystems verknüpft ist.

<sup>9</sup> Bei der Prüfung des Einflusses gesteigerter Kohlenhydratzufuhr auf die Muskelleistung wurde festgestellt, daß gleichzeitige Zufuhr von Vitamin B<sub>1</sub> erforderlich ist, um eine vollwertige Wirkung zu erzielen.

<sup>10</sup> Bei Ratten ist eine Verminderung des Glykogenbestandes der Leber beobachtet. Nach Aneurinzufuhr steigt er an.

<sup>11</sup> Auf eine weitere mögliche Beziehung von Aneurin zum Kohlenstoffhydratstoffwechsel weist die Beobachtung hin, wonach Aneurin, dessen Alkoholgruppe mit Essigsäure verestert ist — O-Azetylaneurin — an der Überführung von Oxalessigsäure in Zitronensäure beteiligt zu sein scheint, und zwar durch Übertragung des Essigsäurerestes auf die erstere. Es ist sehr wohl möglich, daß noch weitere Azetylierungen im Organismus sich in analoger Weise vollziehen, jedoch fehlt zur Zeit für diese weitere Funktion des Vitamins B<sub>1</sub> der eindeutige Beweis.

<sup>12</sup> Im Gegensatz dazu ist im Hungerzustand die Umaminierung normal (geprüft an Muskel- und Lebergewebe).

So vermag es Azetylcholin in seiner Wirkung zu fördern, so daß z. B. eine unterschwellige Menge wirksam wird<sup>13, 14</sup> (vgl. hierzu auch S. 44). In diesem Zusammenhang ist der Befund von Interesse, daß die Darmmuskulatur — an dieser ist u. a. die erwähnte Beeinflussung der Azetylcholinwirkung durch Aneurin beobachtet worden — im Zustand der B<sub>1</sub>-Avitaminose weniger erregbar ist als unter normalen Verhältnissen. Weiterhin ist festgestellt worden, daß Thiamin in Beziehung zum Erregungsprozeß der Nerven steht. Es wird dabei in Freiheit gesetzt<sup>15, 16</sup>.

Bei den zuletzt besprochenen Befunden steht die Frage offen, ob Vitamin B<sub>1</sub> als solches wirksam ist oder aber der Pyrophosphorsäureester. Der Umstand, daß die Wirkung seines Zusatzes im Azetylcholinester-Versuch am Darm nicht sofort zur Geltung kommt, macht es wahrscheinlich, daß zunächst Phosphorylierung erfolgt. Daß die Darmwand dazu fähig ist, steht fest.

Was nun die Verbreitung des Thiamins anbetrifft<sup>17</sup>, so stehen an der Spitze Hefe, Weizen- und Roggenkeimlinge, es folgen in einigem Abstand Linsen, Haselnüsse, Walnüsse, Bohnen, Kopfsalat, Spinat, rote Rüben, Radieschen, Bananen, Pflaumen, Tomaten. Auch aus dem Tierreich stammende Nahrungsmittel sind reich an Vitamin B<sub>1</sub>: Fischrogen, Schweineiere, Schweinefleisch, Schinken, Rindsleber, Eigelb, Kalbfleisch. Gering ist der Gehalt an ihm in der Kuh- und Frauenmilch und selbstverständlich in den aus Milch bereiteten Produkten, wie Käse. Nachdem wir erfahren haben, daß der geschliffene Reis so gut wie frei von Thiamin und die Kleie Sitz derselben ist, wird verständlich, weshalb Brot um so mehr an ihm aufweist, je mehr Kleiebestandteile es enthält. Da dieses kohlenhydratreich ist, ist die vermehrte Vitamin-B<sub>1</sub>-Zufuhr im Vollkornbrot sehr nützlich.

Unter normalen Verhältnissen ist eine ausreichende Zufuhr an Vitamin B<sub>1</sub> gesichert<sup>18</sup>. Es wird im Organismus in gewissem Umfang gespeichert. Selbst im Zustand der B<sub>1</sub>-Avitaminose sind die Gewebe nicht frei an Thiamin. Insbesondere hält das Nervensystem es zäh fest. Überschüssiges Vitamin B<sub>1</sub> wird durch die Nieren ausgeschieden<sup>19</sup>. Auch der Schweiß enthält sowohl freies als auch ver-

<sup>13</sup> Es soll diese Erscheinung auf eine Hemmung der Wirkung der Cholinesterase zurückzuführen sein. In diesem Falle wäre der Einfluß des Thiamins auf die Cholinesterwirkung ein indirekter. — Vitamin B<sub>1</sub>-frei ernährte Ratten sind gegen Azetylcholin widerstandsfähiger als mit dem genannten Vitamin versorgte Tiere. Vorbehandlung mit Aneurin steigert die Empfindlichkeit gegenüber jenem.

<sup>14</sup> Vielleicht steht mit diesem Zusammenwirken der Befund in Beziehung, daß bei B<sub>1</sub>-Avitaminose der Cholinesterasegehalt der Leber herabgesetzt ist.

<sup>15</sup> Ph. S. 311.

<sup>16</sup> Besonders reich an Thiaminpyrophosphorsäure ist im Zentralnervensystem die Großhirnrinde, es folgen dann: Kleinhirn, Medulla oblongata und weiße Substanz.

<sup>17</sup> Die Angaben über den Vitamin-B<sub>1</sub>-Gehalt der einzelnen Nahrungsmittel, Organe usw. bedürfen einer Nachprüfung, weil bei seiner Bestimmung vielfach nur das freie Vitamin berücksichtigt worden ist. Dabei ist die Menge an Pyrophosphorsäureester meistens höher. — Vitamin B<sub>1</sub> ist gegen Alkalien und Oxydationsmittel empfindlich. Auch längeres Erwärmen zerstört es.

<sup>18</sup> Es werden 1—2 mg Vitamin B<sub>1</sub> pro Tag für den Erwachsenen als ausreichend angegeben. Schwangere und Stillende haben einen größeren Bedarf. Bezüglich der Abhängigkeit des Bedarfs von der Stoffwechsellage vgl. S. 224. Vollkornbrot und Kartoffeln vermögen an sich bei ausreichender Zufuhr einen Mangel an Vitamin B<sub>1</sub> zu verhüten.

<sup>19</sup> Verabreicht man Vitamin-B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäure, dann erscheint im Harn ausschließlich das freie Vitamin. Sehr wahrscheinlich hält die Niere die Phosphorsäure zurück.

estertes Vitamin B<sub>1</sub>. Über dessen Veränderungen im Stoffwechsel können wir zur Zeit keine Angaben machen. Wir wissen auch nichts über die Herkunft der beiden Anteile des Vitamins. Dagegen hat sich ergeben, daß sie im Organismus der Taube das fertige Produkt ersetzen können. In der Folge konnte gezeigt werden, daß frisch hergestellte Organextrakte oder aus Trockenpulvern von Geweben gewonnene — verwendet wurden Leber, Muskeln und Herz von Tauben, und neben diesen Geweben noch Niere und Gehirn von der Ratte und schließlich noch Blutplasma von Kaninchen — auch imstande sind, aus 2-Methyl-4-amino-5-oxymethyl-pyrimidinhydrobromid und 4-Methyl-5-hydroxy-äthyl-thiazol Thiamin zu bilden. Interessanterweise war auch dann ein Erfolg zu verzeichnen, wenn an Stelle der in 2-Stellung des Pyrimidinringes befindlichen Methyl- eine Äthylgruppe vorhanden war. Andere Pyrimidinderivate (z. B. fehlte eine Besetzung der eben erwähnten C<sub>(2)</sub>-Stellung) waren mit Thiazol zusammen unwirksam.

Es ist viel über Beziehungen von Vitamin B<sub>1</sub> zu anderen Vitaminen und insbesondere zu Vitamin A und ferner zu Hormonen berichtet worden. Auf solche zum Nebennierenrindenhormon wies der Befund hin, daß bei Fehlen der Thiaminzufuhr eine Hypertrophie der Nebennierenrinde auftritt, während alle anderen Organe atrophieren<sup>19a</sup>. Es soll ferner die Schilddrüse in ihrer Tätigkeit von Vitamin B<sub>1</sub> beeinflusst werden. Solange nicht klargestellt ist, in welcher Weise diese Einflüsse stattfinden, kommt der Schilderung von sog. synergistischen und antagonistischen Wirkungen einstweilen keine besondere Bedeutung zu. Wir möchten in dieser Beziehung auf das schon S. 212 erwähnte Beispiel verweisen, wonach bei Fehlen von Vitamin A in der Nahrung der Bedarf an Thiamin ansteigt. An sich könnte man an einen Synergismus denken. Fehlt der eine Partner, dann muß der andere einspringen. In Wirklichkeit dürften die Verhältnisse so liegen, daß der Ausfall von Axerophthol die Fähigkeit der Darmschleimhaut, zu resorbieren, beschränkt. Besser unterrichtet sind wir über Beziehungen von Einflüssen des Thiamins zu solchen des Insulins. Beide haben die Senkung des Brenztraubensäuregehaltes des Blutes gemeinsam und ebenso die Herabsetzung der Gesamphosphatausscheidung durch die Nieren.

Ein weiteres in seinem Aufbau völlig erkanntes und in seiner Funktion weitgehend aufgeklärtes Vitamin stellt Vitamin B<sub>2</sub> dar. Seine Entdeckung geht nicht auf am Menschen beobachtete Störungen zurück, vielmehr fehlen eindeutige Beobachtungen über eine Vitamin-B<sub>2</sub>-Avitaminose bei diesem. Es waren an Ratten beobachtete Wachstumsstörungen, die dazu führten, ein weiteres Vitamin neben den bekannten und insbesondere dem Thiamin anzunehmen. Wir wollen uns zunächst mit seiner Konstitution beschäftigen. Vitamin B<sub>2</sub> gehört einer besonderen Gruppe von Farbstoffen an. Sie sind Flavine genannt worden. Man hat sie im Gegensatz zu den Lipochromen als Lyochrome bezeichnet. Das einzige in der Natur aufgefundene Flavin ist das in der Milch entdeckte Laktoflavin<sup>20</sup>. Seine wäßrige Lösung besitzt eine leuchtend gelbe Farbe und grüne Fluoreszenz. Es zeigt eine das Wachstum von Ratten begünstigende Wirkung und stellt Vita-

<sup>19a</sup> Nun ist beobachtet, daß bei größerer Arbeitsleistung ebenfalls Vergrößerung der Nebennieren erfolgt. Sie kann durch vermehrte Zufuhr von Vitamin B<sub>1</sub> verhindert werden. Das spricht dafür, daß zwischen Muskelarbeit und Vitamin-B<sub>1</sub>-Bedarf eine enge Beziehung besteht — offensichtlich in Zusammenhang mit dem gesteigerten Kohlenhydratumsatz. Übrigens vermag auch das Nebennierenrindenhormon die Hypertrophie der Nebennieren zu verhindern. Ferner ist erkannt, daß diese an die Hypophysenfunktion geknüpft ist.

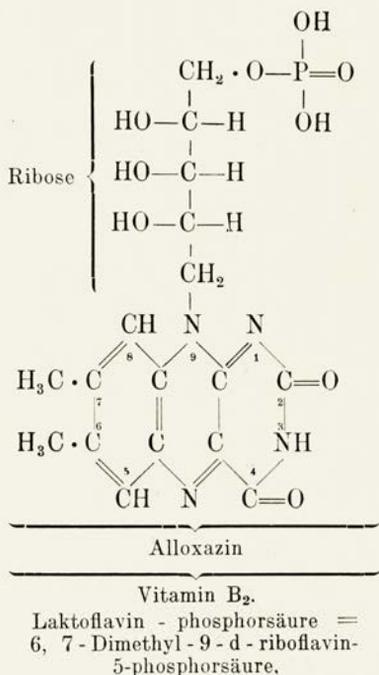
<sup>20</sup> Auch Riboflavin genannt.

min  $B_2$  dar (sehr wahrscheinlich nur in der Vorstufe, und zwar insofern, als Veresterung mit Phosphorsäure zur Entfaltung seiner Wirkung erforderlich ist). Die Konstitution seines Phosphorsäureesters ist die nebenstehende:

Bekannt ist uns in dieser Formel der Riboseanteil, dagegen neu die Alloxazingruppe. Es sei gleich an dieser Stelle angeführt, daß man auch bei diesem Vitamin die mehr oder weniger große Spezifität der Wirkung in Hinsicht auf die Struktur geprüft hat. Als „Test“ verwendet man die Wirkung von Vitamin  $B_2$  auf das Wachstum junger Ratten. In der Folge wurde entdeckt, daß in Zellen ein Fermentsystem vorhanden ist, das bei Oxydoreduktionsvorgängen eine wichtige Rolle spielt, und an dessen Zusammensetzung jenes Anteil hat. Die gelbe Farbe des erwähnten Fermentes — gelbes Atmungs- oder Oxydationsferment genannt — verriet schon die Beziehung zu Vitamin  $B_2$ . Es läßt sich leicht in den Ko- und Apofermentanteil trennen und durch Vereinigung beider wieder herstellen<sup>21</sup>. Vitamin  $B_2$  spielt im Fermentsystem die Rolle des Kof fermentes<sup>22</sup>.

An Hand dieser Feststellung läßt sich leicht prüfen, ob Verbindungen, die der Laktoflavinphosphorsäure nahestehen, sie ersetzen können. Es zeigte sich eine recht weitgehende Spezifität. In der Folge wurde festgestellt, daß es weitere „gelbe Oxydationsfermente“ gibt. Zugleich wurde erkannt, daß nicht Laktoflavinphosphorsäure allein im Kof ferment zugegen ist, vielmehr ist sie mit Adenylsäure verknüpft. Diese Hinweise mögen zunächst genügen (wir kommen in Vorlesung 22 auf die gelben Oxydationsfermente zurück), um darzutun, von welcher großer Bedeutung Vitamin  $B_2$  für den Zellstoffwechsel ist. Vitamin  $B_2$  ist lichtempfindlich. In neutraler wäßriger Lösung erfolgt unter Lichtwirkung Abspaltung des Riboseanteils unter Bildung von 6, 7-Dimethyl-alloxazin (Lumichrom genannt).

Laktoflavin ist in der Natur weit verbreitet. Besonders reich an ihm sind die Leber und das Herz (500 bis etwa 130  $\gamma$ %). Etwa 50—15  $\gamma$ % weisen Kartoffel, Tomate, Fleisch, Eigelb, Eiereiweiß, Spinat auf. Wir nehmen es in der Nahrung wohl zum allergrößten Teil in Gestalt des gelben Oxydationsfermentes auf<sup>23</sup>. Im Magen-Darmkanal wird die Eiweißkomponente zum Abbau kommen. Von der Darmwand erfolgt Aufnahme des Laktoflavins. Anschließend kommt es zur



<sup>21</sup> Zur Anlagerung des Apofermentes (Eiweiß!) muß die in 3-Stellung befindliche NH-Gruppe frei sein. Weiterhin ist insbesondere für die Wachstumswirkung die Konfiguration der Pentose und die Unbesetztheit der Hydroxyle wichtig. Es dürfen ferner im Alloxazinanteil die in 6- oder 7-Stellung befindlichen Methylgruppen nicht beide fehlen.

<sup>22</sup> Vgl. Fußnote 7, S. 223 und Vorlesung 21.

<sup>23</sup> Zufuhr von 2 bis 3 mg Vitamin  $B_2$  pro Tag soll für den Erwachsenen ausreichend sein.

Phosphorylierung. Wahrscheinlich ist dieser Phosphorsäure-ester das eigentliche Vitamin  $B_2$ . Verwenden wir zu den Prüfungen



Abb. 32. Pigmentation belichteter Hautstellen bei Pellagra.



Abb. 33. Hautabschuppung mit oberflächlichen Ulzerationen bei Pellagra.

der Wirkung von Laktoflavin dieses, dann können wir nie wissen, ob dieses als solches bestimmte Einflüsse entfaltet und nicht vielmehr sein Phosphorsäureester. Es hat sich nun herausgestellt, daß die Nebennierenrinde eine maßgebliche Rolle bei dem Vorgang der Phosphorylierung des Laktoflavins spielt<sup>24</sup>. Sie findet in der Leber statt. Es sei in dieser Beziehung an die S. 84 angeführte Bildung von Phosphorsäureester der Glukose in der Darmwand erinnert. Auch diese untersteht dem Einfluß des genannten Hormonorgans. Zu der erwähnten Ansicht kam man durch die Beobachtung, daß junge Ratten, denen man die Nebennieren extirpiert hat, am Leben bleiben, wenn man ihnen Laktoflavinphosphorsäure zuführt,

jedoch nicht, wenn Laktoflavin verabreicht wird. Es wirkt ferner das Nebennierenrindenhormon nur dann lebenserhaltend, wenn zugleich die erglere Verbindung zur Verfügung steht. Da das nebennierenlose Tier außerstande ist, Laktoflavin zu phosphorylieren, so ist selbstverständlich

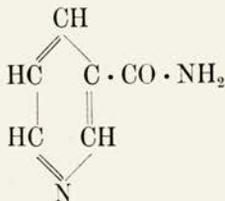
auch die Bildung der gelben Oxydationsfermente gestört. Ausgeschieden wird im Harn Laktoflavin, während die Phosphorsäure zurückgehalten wird.

Wie schon erwähnt, besteht für den Menschen keine Gefahr des Ausbruchs einer  $B_2$ -Avitaminose. Unsere Nahrungsmittel decken unseren Bedarf an ihm vollkommen. Dazu kommt, daß Laktoflavin gespeichert werden kann (z. B. in der Leber), allerdings scheint im Umfang der Ablagerung eine quantitative Beziehung zur Menge jenes Proteins zu bestehen, das im gelben Oxydationsferment enthalten ist.

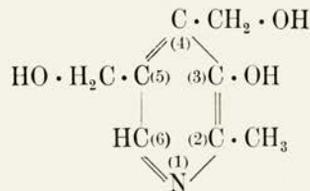
Von den übrigen, der Gruppe B angehörenden Vitaminen sind weitere ihrer Struktur nach aufgeklärt worden. Das eine davon trägt die Bezeichnung  $B_6$ , = Adermin bzw. Pyridoxin. Das andere ist PP-Faktor<sup>25</sup> genannt

<sup>24</sup> Nicht unbestritten! — <sup>25</sup> Pellagra-preventive-Faktor.

worden. Das erstere führt auch den Namen Pellagraschutzstoff der Ratte. Das letztere ist der Pellagraschutzstoff des Menschen. Wir erkennen an dieser Benennung, daß nur das letztere Vitamin für uns von Bedeutung zu sein scheint. Es hat sehr lange gedauert, bis man in die Lage kam, eine solche Trennung durchzuführen. Die Pellagra stellt eine schwere Stoffwechselstörung dar. Sie ist in ihrem Vorkommen im wesentlichen an bestimmte Gegenden gebunden. In Europa ist sie stark zurückgegangen. Sie war in den Mittelmeerländern (Nordspanien, Italien) heimisch, sie kommt ferner in Ägypten, in Rumänien und in den Vereinigten Staaten von Amerika vor. Da die in Frage kommende Bevölkerung wenigstens zum Teil in der Nahrung viel Mais aufnahm, dachte man an einen Zusammenhang mit diesem. Viele andere Annahmen hatten das gleiche Schicksal wie die „Maistheorie“, d. h. sie konnten nicht bewiesen werden. Jetzt wissen wir, daß ein Mangel an einem Vitamin (vielleicht auch mehreren!) besteht. Die Symptome der Pellagra sind mannigfaltig. Wir wollen nur kurz streifen, daß Störungen von seiten des Magen-Darmkanals und solche von seiten des peripheren und zentralen Nervensystems das Krankheitsbild neben auffallenden Erscheinungen an der Haut beherrschen. Vorwiegend an unbedeckten Stellen der letzteren treten Rötungen auf. Es folgt dann Blasenbildung und anschließend Abschuppung. Der ganze Vorgang kann sich an der gleichen Stelle wiederholen und führt dann zu Narbenbildungen und Verdickung der Haut, die schließlich den Gebrauch der Hände mehr oder weniger erschweren. Verknüpft ist der ganze Prozeß mit mehr oder weniger starken Pigmentationen, und zwar an den dem Sonnenlicht ausgesetzten Hautstellen (vgl. Abb. 32 u. 33). Auffallend ist auch das Verhalten der Zunge<sup>26</sup>. Sie ist in der Mitte stark belegt, während die Spitze und die Ränder stark gerötet und glatt sind. Es hat sich nun herausgestellt, daß Nikotinsäureamid imstande ist, heilend zu wirken bzw. das Auftreten von Pellagra zu verhüten<sup>26a</sup>. Es hat die folgende Struktur:



Pellagraschutzstoff = Nikotinsäureamid  
= Pyridin-3-karbonsäureamid



Adermin = 3-Oxy-4, 5-di-(oxymethyl)-  
2-methyl-pyridin

Es ist nun bekanntgeworden, daß Nikotinsäureamid Baustein von Fermentsystemen ist, die insbesondere im Kohlenhydratstoffwechsel mitwirken. Wiederum sind es solche, die Wasserstoffatome verschieben. Wir kommen auf diese in Bälde zurück. Es ergibt sich die Frage, ob Nikotinsäureamid, das übrigens im Blute und vielen Geweben anzutreffen ist<sup>27</sup> und auch

<sup>26</sup> Beim Hunde kommt es bei bestimmter Ernährung zur Ausbildung einer schwarzen Zunge: „black tongue“. Man nennt den Gesamtzustand auch Hundepellagra. Zufuhr von Nikotinsäureamid, aber auch von Nikotinsäure, bringt diese Erscheinung zum Verschwinden.

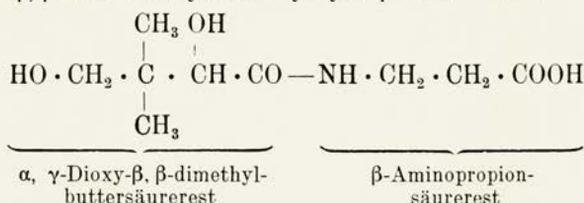
<sup>26a</sup> Hingewiesen sei noch auf das S. 207 erwähnte Auftreten von Porphyrinurie bei Nikotinsäureamidmangel.

<sup>27</sup> Wir nehmen täglich etwa 400 mg Nikotinsäureamid auf.

im Harn erscheint<sup>28</sup>, als solches Vitaminwirkung hat oder aber in Gestalt der Anteilnahme an der Bildung von Kofermenten wirksam wird.

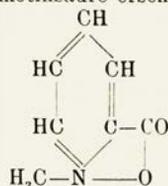
Was nun das Adermin anbetrifft, so hat es die oben angegebene Struktur. Es ist auch ein Derivat des Pyridins. Es verhindert bei Ratten das Auftreten von Erscheinungen an der Haut, die denen in mancher Hinsicht gleichen, die wir bei der Pellagra des Menschen kennengelernt haben. Man hat deshalb auch von einer Rattenpellagra gesprochen. Es kommt vor allem an der Haut der Pfoten, der Nase und Ohren zu Rötung und Schwellung. Anschließend tritt dann Abschuppung auf. Auch das Adermin dürfte prosthetische Gruppe in einem Fermentsystem sein.

Es sind noch weitere Produkte aus dem Vitamin-B-Komplex mit besonderen Wirkungen bzw. besonderen Ausfallserscheinungen bei ihrem Fehlen abgetrennt worden<sup>29</sup>. Darunter befindet sich eines, das bislang unter verschiedenen Bezeichnungen — Kükenantidermatitisfaktor, Rattenfiltratfaktor, Antigraufaktor — geführt wurde. Es ist gelungen, seine Struktur aufzuklären. Sie entspricht dem  $\alpha$ ,  $\gamma$ -Dioxy- $\beta$ ,  $\beta$ -dimethyl-butyril- $\beta$ -alanin<sup>30</sup>:



Dieses Vitamin ist Pantothen säure<sup>31</sup> genannt worden. Es ist im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet. So ist es u. a. in der Leber, der Niere und im Muskelgewebe festgestellt worden. Über seine Funktion bei uns ist noch wenig bekannt<sup>32</sup>. Es wird als Wachstumsfaktor bezeichnet<sup>33</sup>. Damit ist über

<sup>28</sup> Das im Harn aufgefundene Trigonellin = Nikotinsäuremethylbetain steht offensichtlich in Beziehung zum Nikotinsäureamid. Verfütterte Nikotinsäure erscheint im Harn als Trigonellin. Es ist zuerst in Bockshornsamens (Trigonella foenum graecum) aufgefunden worden. Es findet sich auch in Erbsen und verschiedenen Getreidesamen. Kaffee, Tee, Kakao enthalten es auch. Interessant ist, daß bei Avertebraten  $\alpha$ -Pyridin-karbonsäure-methylbetain, nach seinem Vorkommen im Muskel des Hummers, Homar homerus, Homarin genannt, gebildet wird:



Erwähnt sei noch, daß Nikotinsäure mit Glykokoll gekuppelt (Nikotinursäure) im Harn erscheinen kann.

<sup>29</sup> B<sub>3</sub> und B<sub>5</sub> sollen bei der Taube das Körpergewicht, d. h. eine bestimmte Stoffwechsellage, aufrechterhalten. B<sub>4</sub> wird eine Bedeutung für die normale Entwicklung der Ratte und anderer Tiere zugeschrieben.

<sup>30</sup> Hefe (Rasse M) vermag aus  $\beta$ -Alanin und  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ ,  $\beta$ -dimethyl- $\gamma$ -butyrolakton Pantothen säure zu bilden. Es dürften Asparaginsäure (für  $\beta$ -Alanin, vgl. S. 122) und Valin (für den zweiten Anteil) die Ausgangsmaterialien sein.

<sup>31</sup> Nur die linksdrehende Form ist wirksam.

<sup>32</sup> Bei Fehlen von Pantothen säure sind Veränderungen in den Nebennieren und im Knochenmark beobachtet worden. Man wird prüfen müssen, ob bestimmte Ausfallserscheinungen durch Störungen der Funktionen dieser Gewebe bedingt sind.

<sup>33</sup> Beobachtungen an Hefezellen. — Von großer Bedeutung ist, daß es gelungen ist, Streptobacterium plantarum in einer Nährlösung im Wachsen zu erhalten, die ausschließlich aus genau bekannten, in kristallisierbarer Form darstellbaren Verbindungen bestand.

das Wesen der Wirkung der Pantothensäure wenig ausgesagt. Wir möchten wissen, in welcher Art und Weise sie in den Zellstoffwechsel eingreift<sup>34</sup>.

Hier sei eingefügt, daß der S. 204 angeführte antianämische Faktor je nach dem Ort seiner Bildung auch den Vitaminen zugerechnet werden kann. Er spielt, wie dort ausgeführt, eine bedeutungsvolle Rolle bei der Blutbildung<sup>35</sup>. Er nimmt insofern eine besondere Stellung ein, als er, wie S. 204 angeführt, erst durch Einwirkung eines von der Magenschleimhaut hervorgebrachten Fermentes auf ein Nukleoprotein der Nahrung gebildet wird<sup>36</sup>.

Von weiteren als Vitamine angesprochenen Verbindungen sei noch ein zunächst in der Hefe und anschließend in zahlreichen tierischen Organen<sup>37</sup> aufgefundener, besonders aktiver Wuchsstoff der Hefe und von Pflanzen angeführt. Es handelt sich um die als Biotin bezeichnete Verbindung<sup>38</sup>. Sie entspricht in ihrer Wirkung allem Anschein nach dem Vitamin H<sup>39</sup>. Ratten, die bei dessen Fehlen schwere Hautveränderungen<sup>40</sup> und Wachstumsstörungen aufweisen, werden nach

<sup>34</sup> Neuerdings ist eine weitere Verbindung, nämlich p-Aminobenzoesäure:



festgestellt worden, die in sehr geringer Menge für das normale Wachstum mancher Bakterien erforderlich ist. Von besonderem Interesse ist, daß sie das nach Zufuhr von Hydrochinon bei Katzen und Mäusen beobachtete Ergrauen zur Ausheilung bringt (also auch ein Antigraufaktor!). Zur Zeit ist noch unbekannt, inwieweit die genannte Säure für unseren Organismus Bedeutung hat. — Kurz gestreift sei, daß p-Aminobenzoesäure den hemmenden Einfluß von Sulfonamiden auf das Wachstum von Mikroorganismen beseitigen kann. Dieser Befund hat zu der Vorstellung geführt, daß die erstere ihre Wirkung als Wuchsstoff nach Art eines Fermentes, wobei es Kofermentfunktion hat, ausübt. Nun ist z. B. Sulfanilsäure:  $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$  in ihrer Struktur der p-Aminobenzoesäure ähnlich und hat auch Affinität zu jenem Eiweißanteil, der als Apoferment in dem erwähnten Ferment enthalten ist. Nach dem Massenwirkungsgesetz verdrängt nun bei einem Überschuß an Sulfanilsäure diese die p-Aminobenzoesäure aus dem genannten Holoferment. Umgekehrt kann die letztere bei ihrem Überwiegen das Apoferment zurückgewinnen. Es ist so ein Einblick ganz besonderer Art in die Wirkung eines Arzneimittels gewonnen worden. — Die Förderung des Wachstums des Bact. coli durch Tryptophan und seine Hemmung durch Indolalkrylsäure werden in gleicher Weise erklärt.

<sup>35</sup> Es werden alle Arten von hyperchromen Anämien, die bei uns auftreten, in Zusammenhang mit dem antianämischen Faktor gebracht. Es können an verschiedenen Stellen des Systems Nukleoprotein ← Hämopoiese → antianämischer Faktor Störungen vorhanden sein. Es kann auch die Leber als Speicherorgan für den letzteren versagen. Es gibt übrigens noch andere „antianämische Wirkstoffe“. Die Forschung ist jedoch noch nicht so weit vorgeschritten, daß es möglich wäre, über wohldefinierte Stoffe zu berichten. Hingewiesen sei noch darauf, daß das S. 194 erwähnte Uropterin in diese Gruppe von Vitaminen eingerechnet wird.

<sup>36</sup> Eine gewisse Analogie bietet Karotin, das in der Leber durch fermentative Spaltung in Vitamin A übergeht (S. 210).

<sup>37</sup> Auch aus Eigelb ist es isoliert worden.

<sup>38</sup> Seine Struktur ist noch nicht ganz aufgeklärt. Es handelt sich um ein Derivat von Trimethylharnstoff. Der vorhandene Schwefel gehört einem Ringsystem an.

<sup>39</sup> Ob eine unmittelbare Beziehung zu diesem Vitamin besteht, läßt sich zur Zeit nicht sagen. Es fehlen beim sog. Vitamin H noch alle Anhaltspunkte über seine Strukturzugehörigkeit.

<sup>40</sup> Insbesondere beobachtet man solche nach Verfütterung von Eiereiweiß (bei bestimmter Zusammensetzung der übrigen Nahrung). Es besteht die Vorstellung, daß Biotin ein Koferment ist. Nun findet sich im Eiereiweiß ein Protein — Avidalbumin —, das sich mit jenem verbindet und so seine Wirkung ausschaltet.

Zufuhr von 0,1  $\gamma$  Biotin täglich geheilt. Welche Bedeutung Vitamin H für unseren Organismus hat, steht noch nicht fest<sup>41</sup>.

Zu den Vitaminen werden auch die S. 45 angeführten ungesättigten Fettsäuren<sup>42</sup>: Linol- und Linolensäure gerechnet. Fehlen sie in der Nahrung, dann kommt es z. B. bei Ratten zu Störungen, insbesondere in der Haut, die nach ihrer Zufuhr verschwinden<sup>43</sup>.

Mit den Vitaminen sind, sobald von ihren Funktionen die Rede ist, die Hormone, Sendboten, zu nennen. Es finden sich, wie schon S. 212 erwähnt, fließende Übergänge von den ersteren zu den letzteren. So ist, um noch ein Beispiel zu erwähnen, die Ascorbinsäure für uns, die Affen und das Meerschweinchen ein Vitamin, für alle übrigen Tiere, die diese aufzubauen vermögen, ein Hormon. Wir haben schon mehrere Sendboten im Zusammenhang mit bestimmter Verbindungen kennengelernt. So ergab die Betrachtung der Struktur des Hormons des Nebennierenmarkes (Adrenalin) (S. 166) und der Sendboten der Schilddrüse (3,5-Dijodtyrosin und Thyroxin) (S. 169) Anlaß, uns über ihre sehr wahrscheinliche Herkunft von dem Eiweißbaustein Tyrosin zu äußern. Wir erfuhren dabei das Wichtigste über ihre Funktionen. Bei der Erörterung der Steuerung des Kohlenhydratstoffwechsels und insbesondere der Einregulierung des Blutzuckergehaltes lernten wir außer der Wirkung des Adrenalins die Funktionen des Insulins kennen (S. 90). Im Zusammenhang mit der Gruppe der Sterine befaßten wir uns mit den Sexualhormonen (S. 51 ff.) und denjenigen der Nebennierenrinde (S. 63). Verschiedentlich stießen wir auf das Hormonorgan Hypophyse. Es hat sich immer deutlicher herausgestellt, daß dieses nur etwa 0,6 g schwere Organ<sup>44</sup> außerordentlich viele Funktionen erfüllt. Es besteht bei uns aus zwei Anteilen: einem Vorder- und einem Hinterlappen<sup>45</sup>. Der erstere hat die Struktur einer Drüse, während der letztere aus einem bindegewebigen Stroma, in das Neurogliafasern eingelagert

<sup>41</sup> Auf das Fehlen von Vitamin H wird die Seborrhoe (eine Störung der Funktion der Talgdrüsen namentlich beim kindlichen Organismus) zurückgeführt.

<sup>42</sup> Vitamin F genannt. — Kartoffelfett enthält beide Fettsäuren.

<sup>43</sup> Mit den besprochenen Vitaminen sind die in der Literatur angeführten nicht erschöpft. Ihrer kann jedoch erst dann gedacht werden, wenn eindeutige Beweise des Vorliegens eines neuen Wirkstoffes vorhanden sind. Es unterliegt keinem Zweifel, daß auf dem Vitamingebiet besonders viele unausgereifte Mitteilungen erscheinen. Groß ist die Zahl der Veröffentlichungen über Synergismus und Antagonismus einerseits zwischen Vitaminen unter sich und andererseits zwischen solchen und Hormonen. Abgesehen davon, daß in der Regel bei den in Frage stehenden Versuchen zumeist sehr große Mengen an Wirkstoffen zur Anwendung gekommen sind, bleiben in der Ausdeutung der Befunde viele Unsicherheiten. Erst dann, wenn man auf Grund einwandfreier Versuche das Wesen der Wirkung der einzelnen Stoffe erkannt haben wird, und man weiß, an welcher Stelle sie in den Zellstoffwechsel eingreifen, wird man primäre und sekundäre Wirkungen abgrenzen können. Selbstverständlich ist, daß die einzelnen Wirkstoffe sich gegenseitig unterstützen, indem der einzelne Bedingungen schafft, die für die Wirkung eines anderen Voraussetzung sind.

Hingewiesen sei noch auf die Möglichkeit, unter Anwendung von Isotopen tieferen Einblick in Störungen des Zellgeschehens bei Ausfall bestimmter Vitamine zu erlangen. Wir haben S. 42, 156 erfahren, wie erstaunlich groß die Umsetzungen im Zellstoffwechsel unter normalen Verhältnissen sind (Fettumbau, Austausch von Elementen und Gruppen selbst im Eiweiß usw.). Es ist sehr wohl möglich, daß bei Fehlen äußerer Erscheinungen dennoch im Wechselspiel der Inhaltsstoffe von Zellen Abweichungen vorhanden sind.

<sup>44</sup> Interessanterweise nimmt ihr Gewicht während der Schwangerschaft zu, ein Zeichen dafür, daß sie in vermehrte Tätigkeit gerät.

<sup>45</sup> Vgl. über die Beziehungen der Hypophyse zum Hypothalamus Ph. S. 357.

sind, aufgebaut ist. Daneben finden sich plasmareiche, verzweigte Zellen, die dem Medullarepithel entstammen. Ihnen wird in der Hauptsache die Hormonbildung zugeschrieben. In der Tierreihe bis hinauf zum Menschen findet sich noch ein Mittelappen (*pars intermedia*). In ihm kommt es zur Bildung eines Hormons, genannt *Melanophoren- bzw. Pigmenthormon*, das Einfluß auf den Pigmentstoffwechsel hat. Bei uns fehlt ein solcher Lappen. Seine Funktion erfüllen *basophile Zellen* des Vorderlappens. Das von ihnen gebildete Pigmenthormon steht bei uns in Beziehung zur *Adaptation der Netzhaut* an das Ausmaß des Lichteinfalls<sup>46</sup>. Ferner beeinflusst es die Bildung von *Harnfarbstoffen*.

Bislang ist kein einziges seiner Hormone in seiner Struktur erkannt. Es spricht vieles dafür, daß es sich um *Proteine bzw. Proteide* handelt. Bislang haben wir das *Prolan* kennengelernt, das im Vorderlappen entsteht und die Bildung der *Sexualhormone* steuert (S. 58). Umgekehrt haben diese Einfluß auf diejenige des *Prolans*. Wir erfuhren ferner, daß der *Hypophysenvorderlappen* irgendwie die Bildung von *Kohlenhydraten* aus *Nichtkohlenhydraten* beeinflusst. Man hat von einem *kontra-insulären Hormon* gesprochen<sup>47, 48</sup> (vgl. S. 96). Man ist auf die Bedeutung der *Hypophyse* als *Hormonorgan* aufmerksam geworden, als man Fälle kennenlernte, bei denen im erwachsenen Zustand die *Skelettenden* zu wachsen begannen. Man hat von einem „*Spitzenwachstum*“ (*Akromegalie*) gesprochen. Vgl. Abb. 34. Es werden dabei die *Finger und Zehen* länger, das *Kinn* vergrößert sich usw. Stets finden sich dabei auch *Störungen* in den Funktionen des *Genitalsystems* (*Impotenz, Störungen bzw. Aufhören der Menstruation* usw.). Bei dieser Störung fand man *regelmäßig Veränderungen* an der *Hypophyse*. Anschließend stellte man fest, daß die gleiche Störung beim *wachsenden Individuum* zu *Riesenzwuchs* führt. Es liegt ihm eine *Überfunktion der eosinophilen Zellen* des *Hypophysenvorderlappens*, die „*Wachstumshormon*“ bilden, zugrunde. Bei *Minderfunktion* kommt es zum sogenannten *hypophysären Zwergwuchs*<sup>49, 50</sup>. In der Folge wurde erkannt, daß die *Hypophyse* Be-



Abb. 34. Akromegalie.

<sup>46</sup> Ph. S. 183.

<sup>47</sup> Von größter Bedeutung für die Auffassung des Zustandekommens des Diabetes melitus ist, daß man durch seine Einspritzung dessen Symptome hervorrufen kann.

<sup>48</sup> Der *Hypophysenvorderlappen* soll außerdem noch ein *Hormon* bilden — *Kohlenhydratstoffwechsellhormon* —, das Einfluß auf den *Glykogengehalt* der *Leber* hat.

<sup>49</sup> An erster Stelle steht in dieser Hinsicht die Beobachtung, daß nach *Wegnahme* der *Hypophyse* die *Epiphysenfuge* verschwindet. Damit ist das *Längenwachstum* der betreffenden *Knochen* entscheidend beeinflusst. Es ist verständlich, daß *nachträgliche Zufuhr* von *Wachstumshormon* ohne Erfolg ist.

<sup>50</sup> Eine *Störung eigener Art* stellt die sogenannte *Dystrophia adiposo-genitalis* (*Fröhliche Krankheit*) dar. Sie findet sich bei *Jugendlichen*: *Zwergwuchs, Fettsucht, Unterentwicklung* der *Geschlechtsorgane*, *Ausbleiben* der *Entwicklung* der *sekundären Geschlechtscharaktere*.

ziehungen zu wohl allen Hormonorganen hat<sup>51, 52</sup>. Man hat die Bezeichnungen thyreo-, thymo-, adrenalo-, kortiko-<sup>53</sup>, gonadotropes (Pro-lan) usw. Hormon geprägt. Das erstere läßt sich, wie wir schon S. 171 erfahren haben, an Hand charakteristischer Veränderungen jener Zellen der Schilddrüse erkennen, die die für dieses Organ charakteristischen Hormone bilden. Die Verhältnisse liegen jedoch nicht so, daß die Hypophyse, auch Hirnanhang genannt, in gewissem Sinne unabhängige Oberinstanz auf dem Gebiete der Hormonbildung ist, vielmehr unterliegt sie selbst wieder in ihrer Funktion der Kontrolle durch jene Hormonorgane, die sie zu beeinflussen vermag. Es besteht somit eine Wechselbeziehung. Die Hypophyse wird außerdem vom autonomen Nervensystem — Zwischenhirn — beeinflußt<sup>54</sup>.

Von besonderem Interesse ist, daß von der Hypophyse aus der gesamte Stoffwechsel gesteuert wird. Es ist ein Hormon bekanntgeworden, das den Fettstoffwechsel und insbesondere den Fettansatz beeinflußt. Wir kennen eine hypophysäre Fett-<sup>55</sup> und eine Mager-sucht (vgl. S. 23 ff.). Es liegt die Beobachtung vor, daß vom Fettstoffwechselhormon der Gehalt des Blutes an Ketonkörpern im Sinne einer Steigerung beeinflußt wird. Ferner sollen der Fettgehalt der Leber und die in dieser vorhandenen ungesättigten Fettsäuren unter dessen Einfluß stehen. Die Beeinflussung der Überführung von bestimmten Aminosäuren bzw. der aus ihnen hervorgehenden stickstofffreien Abkömmlinge in Zucker haben wir schon erwähnt. Wasser- und Mineralstoffwechsel sind ganz offensichtlich auch von dem genannten Hormonorgan gesteuert, nur wissen wir bei den Stoffwechselwirkungen nicht genau, ob es sich um unmittelbare Einflüsse handelt oder aber, ob seine Wirkung sich über das Zwischenhirn auswirkt. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß von der Hypophyse gebildete Hormone in der Zerebrospinalflüssigkeit des dritten Hirnventrikels anzutreffen sind. Es steht fest, daß sie durch das Infundibulum jener zugeleitet werden. Ferner ist bekannt, daß im genannten Hirnteil sogenannte Stoffwechselzentren vorhanden sind. Es ist sehr wohl möglich, daß ein Zusammenwirken von nervösen und hormonalen Regelungen vorliegt. Erinneert sei noch an das S. 59 erwähnte Prolaktin, das die Milchbildung beeinflußt. Da für dessen Wirkung die „morphologische“ Vorbereitung der Milchdrüse durch das Follikel- und Corpus luteum-Hormon erforderlich ist, greift der Hypophysenvorderlappen in zweifacher Weise in die Milchsekretion ein, nämlich mittels der gonadotropen Hormone und des Prolaktins. Da nun die Milchbildung in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des zugeführten Blutes steht und diese, wie wir noch erfahren werden, u. a. von der Nebennierenrinde mittels des Hormons Kortikosteron (vgl. Vorl. 26) gesteuert wird, und dessen Bildung vom kortikotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens abhängig ist,

<sup>51</sup> Noch unklar sind die Beziehungen zur Pankreasdrüse. Nach Wegnahme der Hypophyse ist eine starke Vermehrung der Langerhansschen Inselzellen und, damit verbunden, eine erhöhte Insulinbildung beobachtet worden. Es wird hierauf der sich bei hypophysenlosen Hunden ausbildende vermehrte Fettansatz zurückgeführt.

<sup>52</sup> Man spricht ganz allgemein von glandotropen Hormonen.

<sup>53</sup> Nach Hypophysenexstirpation tritt Degeneration von Zellen der Zona fascicularis der Nebennierenrinde ein.

<sup>54</sup> Ph. S. 357.

<sup>55</sup> Vermehrung basophiler Zellen des Hypophysenvorderlappens hat u. a. eine eigenartige Zunahme von Fettgewebe an bestimmten Körperstellen: Gesicht, Nacken, Bauch, zur Folge, während die Extremitäten unbeeinflusst bleiben oder eher im Sinne einer Abmagerung beeinflußt werden (Cushingsche Krankheit). Es gibt übrigens noch andere Formen von regionärer Fettsucht.

so kann zum Ausdruck gebracht werden, daß dieser die Milchbildung in dreifacher Weise beeinflusst.

Bemerkt sei noch, daß die Funktionen der Hypophyse wie diejenigen anderer Hormonorgane teils durch Versuche am Tier: Exstirpation des Organs, Studium der Folgeerscheinungen (beim wachsenden und erwachsenen Organismus), Beweis, daß Transplantation desselben die festgestellten Ausfallserscheinungen behebt, anschließend Versuche der Isolierung des wirksamen Prinzips und Kontrolle seiner Auffindung an bestimmten „Testobjekten“, d. h. Auswahl besonders charakteristischer Wirkungen — bei der Hypophyse z. B. auf das Wachstum, auf bestimmte Stoffwechsellerscheinungen, auf die Schilddrüse, auf die Funktionen der Geschlechtsdrüsen usw., bei der Schilddrüse Verfolgung des Verhaltens des Grundstoffwechsels —, erforscht wurden, teils war das Experiment, das die Natur am Menschen durchführt, entscheidend für die Auffindung bestimmter Einflüsse von seiten bestimmter Gewebe. Betrachten wir die so mannigfaltigen Wirkungen des Hypophysenvorderlappens, dann erkennen wir besonders eindringlich, was seine normale Funktion für das einzelne Individuum bedeutet. Exstirpiert man die Hypophyse frühzeitig, dann bleibt der Organismus in der Entwicklung stehen: kein Wechsel des Milchgebisses, die Wollhaare werden nicht gegen Stichelhaare ausgewechselt, das Genitalsystem bleibt auf dem kindlichen Zustand stehen (keine Pubertät usw.). Man hat mit Recht alle Hormonorgane, insbesondere auch die Hypophyse, als *Schicksalsdrüsen* bezeichnet. Wachstum, Gesamtentwicklung aller am Aufbau unseres Organismus beteiligten Gewebe, die Ausgestaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale und zugleich auch die Sicherung der Fortpflanzung usw., alles das ist an die Funktion des Hypophysenvorderlappens geknüpft.

Betrachten wir nunmehr noch die Funktionen des Hypophysenhinterlappens. Es sind bisher drei Stoffe aus ihm gewonnen worden. Sie haben die Bezeichnung *Vasopressin*<sup>56</sup>, *Oxytocin* und *Adiuretin* erhalten<sup>57, 58</sup>. Die beiden ersteren wirken auf die glatte Muskulatur und insbesondere auf diejenige des Darmes, der Gallen- und Harnblase, des Uterus<sup>59</sup> und der Blutgefäße ein. Vasopressin bedingt eine lange Zeit hindurch anhaltende Blutdrucksteigerung. Oxytocin zeigt sich in dieser Richtung weniger wirksam. Der „Test“ für dieses ist der nicht schwangere Uterus. Es tritt Tonussteigerung ein. Ferner kommt es zu rhythmischen Kontraktionen. Eigenartig ist, daß zwar beide Stoffe auf die Darmmuskulatur einwirken, jedoch beeinflusst Vasopressin diejenige des Dünndarms (insbesondere des Ileums) und Oxytocin diejenige des Dickdarms. *Adiuretin* besitzt eine hemmende Wirkung auf die Wasserabgabe durch die Nieren. Es wird mit Erfolg beim Diabetes insipidus<sup>60</sup> verwendet. Bei diesem liegt eine schwere Störung in der Harnausscheidung vor. Es erfolgt Abgabe eines sehr verdünnten Harnes in sehr großen Mengen. Die Folge davon ist der Drang, den Wasserverlust durch eine ent-

<sup>56</sup> Ph. S. 146, vgl. auch S. 135, 357. — <sup>57</sup> Ph. S. 357.

<sup>58</sup> Im Blute Schwangerer tritt vom 2. Monat der Gravidität an ein Oxytocin inaktivierendes Prinzip (allem Anschein nach ein von Zystein und SH-Glutathion aktiviertes Ferment) auf. Seine Aktivität ist gegen deren Ende besonders groß. Einen Monat nach der Geburt ist es nicht mehr nachweisbar.

<sup>59</sup> Noch ehe die Hypophyse als das zu so mannigfaltigen Leistungen befähigte Hormonorgan erkannt war, wurden Auszüge aus ihr und insbesondere aus dem Hinterlappen erfolgreich zur Anregung der Wehen bei der Geburt angewandt.

<sup>60</sup> Ph. S. 146.

sprechende Wasseraufnahme zu ersetzen. Es ist trotz aller Bemühungen nicht geglückt, das Wesen der gestörten Nierenfunktion aufzuklären. Man dachte an ein vermindertes Bindungsvermögen der Plasmaeiweißkörper für Wasser, ferner an eine gestörte Rückresorption von solchen in den Harnkanälchen. Jedoch konnte für keine dieser Anschauungen ein eindeutiger Beweis geliefert werden.

Wir sprachen von dem Einfluß bestimmter Hormone des Hypophysenvorderlappens auf das Wachstum. Wir erfuhren ferner, daß auch andere Hormonorgane Einfluß auf dieses haben. Es sei z. B. an die Schilddrüse (S. 170 ff.) und die Thymusdrüse (S. 172) erinnert. Vielleicht kommt bei diesen Organen die S. 171 ff. erwähnte Beeinflussung durch das thyreo- bzw. thymotrope Hormon der Hypophyse zur Geltung. Wir erfuhren ferner, daß Vitamine in der gleichen Richtung wirksam sind. An sich ist es selbstverständlich, daß Stoffe, die von grundlegender Bedeutung für das Zellgeschehen sind, auch für das Wachstum unersetzbare Funktionen erfüllen.

Eine bedeutsame Rolle beim Wachstum spielen ferner die *Glandulae parathyreoideae*. Sie haben insbesondere für den Kalziumstoffwechsel eine große Bedeutung. Wir kommen auf sie bei dessen Besprechung zurück.

Es sind noch weitere Organe als Hormonorgane angesprochen worden. So ist beobachtet, daß die Niere einen Stoff — *Renin* genannt<sup>61</sup> — bildet, der Einfluß auf den Blutdruck hat. Auch die Prostata, die Leber, die Darmschleimhaut usw. sollen Sendboten bilden. Es fehlt jedoch die eindeutige Beweisführung.

Es gibt nun noch sehr viele Stoffe, die als Hormone angesprochen worden sind. Hält man sich an die ursprüngliche Definition dieser Gruppe von Wirkstoffen, dann können nur solche Produkte zu ihnen gezählt werden, die von bestimmten Zellarten gebildet und von diesen ausgesandt werden, um irgendwo fern von der Bildungsstätte in bestimmte Vorgänge einzugreifen. Von diesem Gesichtspunkte aus kann man z. B. das *Azetylcholin* nicht der Gruppe der Sendboten zählen. Es hat, wie wir S. 44 erfuhren, sehr wichtige Funktionen, jedoch entsteht es an den verschiedensten Stellen und wirkt da, wo es gebildet wird. Dagegen kann man einen Stoff unter die Hormone einreihen, der von der Darmschleimhaut gebildet wird und der die Sekretion der Pankreasdrüse beeinflusst. Er ist *Sekretin* genannt worden. Es handelt sich um ein basisches Polypeptid. Es sind noch weitere Stoffe aus der Darmschleimhaut mit bestimmten Wirkungen, so auf die Bewegung der Dünndarmzotten<sup>62</sup> und der Gallenblase<sup>63</sup>, auf die Blutgefäßwände und dergleichen mehr beschrieben worden. Es fehlt jedoch die Reindarstellung der vermuteten Hormone, dagegen ist jenes Sekretin, das die Magensaftsekretion beeinflusst, *Gastrin*<sup>64</sup> genannt, seiner Struktur und Wirkung nach identisch mit *Histamin* (S. 159).

Ein Rückblick auf das über den Aufbau und die Funktionen der Vitamine und Hormone Angeführte zeigt uns eine stolze Entwicklung von Forschungsgebieten, die bis vor nicht allzu langer Zeit noch gar nicht oder doch nur wenig mittels chemischer Methoden erschlossen waren. Trotz der gemachten großen Fortschritte sind noch viele ungelöste Probleme geblieben. Es liegt in der Natur der Forschung, daß zunächst die Wirkung jedes einzelnen neu entdeckten Stoffes für sich geprüft wird. Dabei treten insofern Unsicherheiten auf, als wir zumeist nicht wissen, in welchen Mengen die einzelnen Wirkstoffe im Organismus unter natürlichen Verhältnissen zur Wirkung gelangen. Es entsteht bei dieser Art der

<sup>61</sup> Ph. S. 147 ff. — <sup>62</sup> *Villikin* genannt. Ph. S. 43.

<sup>63</sup> *Cholezystokinin* genannt. Ph. S. 29. — <sup>64</sup> Ph. S. 20.

Forschung ein Mosaikbild, dessen einzelne Anteile vielfach nicht verraten, in welcher Weise sie zusammengehören. Der größte Fortschritt ist immer dann erzielt, wenn die Wirkung der einzelnen Verbindung in ihrem Zusammenklang und in ihrem Wechselspiel mit anderen erkannt ist. So hat sich z. B. herausgestellt, daß die Vitamine  $B_1$  und  $B_2$  bei Fehlen der übrigen Anteile des Gesamt-B-Komplexes das Wachstum nur geringfügig beeinflussen. Sobald diese jedoch auch zur Stelle sind, kommt es zur Wachstumssteigerung durch die genannten Vitamine. Hinzu kommen nun noch Beziehungen der Vitamine und Hormone zum Nervensystem — insbesondere zum sympathischen und parasymphatischen —, sei es, daß sich ein synergistisches oder antagonistisches Zusammenspiel ergibt, sei es, daß die genannten Wirkstoffe dessen Vermittlung zur Entfaltung ihrer Wirkung bedürfen. Insbesondere interessiert uns auch von Fall zu Fall, unter welchen Bedingungen der Abruf von gespeicherten bzw. eben gebildeten Wirkstoffen erfolgt. Wie ist das harmonische Zusammenspiel zwischen allen in Frage kommenden Einrichtungen in Hinsicht auf die jeweilige Stoffwechsellage gesteuert? Gewiß spielen bei allen Regulationen auch von der jeweiligen Blutversorgung ausgehende Einflüsse eine große Rolle<sup>65</sup>.

Die entscheidende Bedeutung von Regulationen in Gestalt von „Gegenspielern“ erkennen wir am eindrucksvollsten, wenn der eine davon versagt. Als Beispiel sei unter Hinweis auf S. 96 daran erinnert, daß nach Ausfall der Insulinwirkung Diabetes melitus auftritt. Entfernt man die Hypophyse (bzw. ihren Vorderlappen), dann sinkt die Glukosurie ab (unter Umständen auf Null). Der Zustand des pankreaslosen Tieres bessert sich in jeder Hinsicht. Nebennierenexstirpation hat ähnliche Wirkungen auf den Blut- und Harnzuckergerhalt bei diesem, wie Entfernung des Hypophysenvorderlappens, woraus hervorgeht, daß auch dieses Organ einen Gegenspieler zum Insulin liefert. Thyroxinzufuhr bewirkt, daß die Leber glykogenfrei wird. Verabreicht man zugleich Nebennierenrindenhormon, dann wird diese Wirkung abgeschwächt bis aufgehoben. Man erkennt aus diesen Befunden, daß es vorteilhafter für den Organismus ist, wenn beim Ausfall eines Hormons (das gleiche dürfte bei Vitaminen der Fall sein, falls solche vorhanden sind, bei denen entgegengesetzte Wirkungen eine Rolle spielen) der Gegenspieler ausgeschaltet wird. Die gleiche Beobachtung machte man auch bei Störungen, die nach Ausfall des sympathischen bzw. parasymphatischen Nervensystems in Erscheinung treten. So ist z. B. die motorische Funktion der Magenmuskulatur nach Ausfall beider genannten Nervensysteme eine bessere, als wenn der eine oder andere Anteil des autonomen Nervensystems ohne den Gegenspieler zur ausschließlichen Wirkung gelangt<sup>65a</sup>. Wir erkennen aus dem Mitgeteilten, daß die Deutung von Ausfallserscheinungen nach Versagen von Regulationsmechanismen stets sorgfältigster Analyse bedarf.

Wir kommen noch zu der wichtigen Frage, in welcher Art und Weise die erwähnten Wirkstoffe nach Erfüllung ihrer Funktion ausgeschaltet werden. Beim Adrenalin wissen wir, daß es durch Oxydation beseitigt werden kann. Manche Vitamine und Hormone werden durch die Nieren ausgeschieden. Es

<sup>65</sup> So segensreich sich die Fortschritte auf dem Gebiete der Erkenntnis der Vitamin- und Hormonwirkungen auch bei der Aufklärung der Ursache von Störungen bestimmter Funktionen ausgewirkt haben, womit zugleich für deren Behandlung eine sichere Grundlage geschaffen ist, so verhängnisvoll kann die Anwendung von Stoffen der genannten Art ohne tieferes Eindringen in das Wesen ihrer Wirkung sein. Progesteron z. B., zur unrichtigen Zeit der Entwicklung der Uterusschleimhaut verabreicht, führt zu schweren Störungen!

<sup>65a</sup> Phys. S. 38.

können auch Verbindungen mit entgegengesetztem Einfluß sich in ihrer Wirkung aufheben. Endlich werden wir in Vorlesung 29 noch erfahren, daß im Organismus, z. B. bedingt durch die Art der Nahrung, Bedingungen entstehen können, unter denen bestimmte Wirkstoffe eine vermehrte oder aber herabgesetzte Wirkung aufweisen<sup>66</sup>.

## Vorlesung 22.

**Fermentsysteme. Allgemeines über ihr Wesen und die Bedingungen ihrer Wirkung. Koferment + Apoferment = Holoferment. Die Hydrolasen: Esterasen; Karbohydrasen; Proteasen; Poly- und Mononukleotidasen; Nukleosidasen; Asparaginase; Glutaminase; Arginase; Histidase; Hippurikase. Desaminierende Fermente der Nukleinsäuregruppe. Phosphoamidase. Fibrinferment. Kohlen-säureanhydratase.**

Wir sind der weiteren Gruppe von Wirkstoffen, nämlich den Ferment-systemen, bereits wiederholt begegnet. Schon als wir von der Verdauung der zusammengesetzten organischen Nahrungsstoffe sprachen, stießen wir auf solche, die bei deren Hydrolyse wirksam sind. Dieselben Fermente trafen wir in den Geweben und Zellen an. Anderen Fermentsystemen begegneten wir bei der Erörterung jener Zellenvorgänge, bei denen die Bausteine der Fette, Kohlenhydrate, Eiweißstoffe usw. unter Energielieferung zum Abbau kommen. Von einer ganz anderen Seite her sind wir bei der Besprechung von Vitaminen wiederum auf Fermentsysteme besonderer Art gestoßen. Vieles von dem, was wir noch zu erörtern haben, bedeutet somit nur eine Wiederholung von bereits Dargelegtem von anderen Gesichtspunkten aus.

Solange jede experimentell eindeutig unterbaute Vorstellung vom Aufbau von Fermentsystemen fehlte, spielten Beschreibungen der Bedingungen ihrer Wirkung in allen Einzelheiten und Erörterungen über ihre vermutliche stoffliche Beteiligung bei den von ihnen beeinflussten Reaktionsabläufen eine Hauptrolle. Vor allem suchte man nach einem Vergleich mit entsprechenden oder doch ähnlichen Vorgängen in der unbelebten Natur. In den letzten Jahrzehnten haben im Laboratorium und in der Industrie Stoffe, die in sehr geringen Mengen imstande sind, nicht nur unter bestimmten Bedingungen verlaufende Reaktionen im zeitlichen Ablauf zu beschleunigen, vielmehr vielfach auch ihre Art zu beeinflussen, eine überragende Bedeutung erlangt. Man spricht von Katalyse und Katalysatoren. Mit derartigen Produkten sind die Fermente verglichen worden. Man hat sich sehr viel Mühe gegeben, Analogien in der Wirkung von Katalysatoren der unbelebten Natur und Fermenten ausfindig zu machen. Ferner suchte man „Fermentmodelle“ zu gewinnen, d. h. Verbindungen bekannter Struktur, die z. B. aus bestimmten Stoffen organischer Natur unter ähnlichen Bedingungen, wie sie für die entsprechenden Fermente maßgebend sind, Kohlensäure in Freiheit setzen

<sup>66</sup> Bei wiederholter parenteraler Zufuhr von Hormonen — z. B. von Thyroxin — ist eine immer geringere Wirkung beobachtet worden. Man hat von einer „Gewöhnung“ gesprochen. Eine solche Bezeichnung besagt wenig! U. a. ist an die Bildung von Antihormonen gedacht worden. Bei den Proteohormonen könnte der Eiweißanteil eine Rolle spielen und zur Bildung von Antikörpern führen. Es besteht ferner die Möglichkeit, daß die S. 130 erwähnten Abwehrproteinasen in Funktion treten, das Proteid zerlegen und den Eiweißanteil durch Abbau entfernen. Übrigens dürfte unter physiologischen Verhältnissen kaum Anlaß zu einer solchen Abwehr gegeben sein.

(Karboxylasewirkung) usw. Unsere Kenntnisse über das Wesen der Fermentwirkungen und über ihre stoffliche Natur sind jetzt so weit gefördert, daß wir unmittelbar von ihnen selbst ausgehen können.

Wir wollen zunächst einige allgemeine Gesichtspunkte vorausschicken. Fermente werden zur Zeit als Produkte definiert, durch deren Gegenwart chemische Reaktionen sowohl nach Richtung als auch nach Geschwindigkeit bestimmt werden. Dabei erscheinen sie nicht im Endprodukt des Reaktionsablaufs. Sie stehen immer wieder zur Auslösung der gleichen Reaktion zur Verfügung (falls sie nicht durch entstehende Bedingungen irreversible Veränderungen erleiden). Gebildet werden Fermentsysteme ausschließlich von Zellen. Zum Teil werden sie im Organismus den zu verwandelnden Stoffen entgegengeschickt, d. h. von Zellen abgesondert, zum Teil entfalten sie ihre Wirkung nur innerhalb dieser selbst. Dem ersteren Fall sind wir bei der Besprechung des Verdauungsvorganges wiederholt begegnet. Schließlich ereignet es sich unter besonderen, S. 130 ff. besprochenen Bedingungen, daß der Organismus Fermente in die Blutbahn abgibt, um dort befindliche „blutfremde“ Verbindungen zusammengesetzter Natur durch Hydrolyse zu beseitigen. Die in den Zellen selbst wirksamen Fermentsysteme sind zum Teil aus diesen nach erfolgter Zertrümmerung leicht zu gewinnen (Auszüge aus Zelltrümmern, z. B. mit Glyzerin gewonnen, Preßsäfte und dergleichen mehr), zum Teil haften sie fester an Zellinhaltsstoffen. Man hat von dieser Erfahrung aus *Lyo-* und *Desmofermente* unterschieden. Für die Auffassung des Wesens der Fermentwirkung ist diese Unterscheidung nicht von Bedeutung. Wesentlich dagegen ist, daß es Fermentsysteme gibt, für deren Wirkung Oberflächenstrukturen der Zelle wesentlich sind.

Die einzelnen Fermentsysteme wirken nur innerhalb gewisser Bedingungen. Hierzu gehören in erster Linie: die Temperatur (sie sind in der Regel thermolabil, schon zwischen 50 und 60° werden die meisten davon irreversibel verändert)<sup>1</sup> und die Reaktion des Milieus. Durch entsprechende Versuche lassen sich Optima für beide genannten Bedingungen feststellen. Man bestimmt im Prinzip den zeitlichen Verlauf einer Reaktion unter dem Einfluß des zugehörigen Fermentsystems an Hand der sich bildenden Reaktionsprodukte bei verschiedener Temperatur und bei verschiedenem pH. Für unseren Organismus kommt selbstverständlich für alle in ihm wirksamen Fermentsysteme nur die Körpertemperatur in Frage, d. h. es interessieren uns in erster Linie ihre Wirkungen bei 37°. Daß die Reaktion des Mediums, in dem sich eine Fermentwirkung abspielt, eine ausschlaggebende Bedeutung hat, haben wir bereits wiederholt erfahren. Es sei u. a. daran erinnert, daß Pepsin bei saurer, Trypsin dagegen bei schwach alkalischer Reaktion wirksam ist.

Hier sei eingefügt, daß die Forschung über die Wirkung bestimmter Fermentwirkungen sich in großem Ausmaß des „Reagenzglasversuches“ bedient hat. Auch dann, wenn das Ausgangs-pH das optimale wäre, würde bei diesem unter dem Einfluß der Reaktionsprodukte sehr leicht eine Änderung der Reaktion eintreten, die Einfluß auf den Fermentprozeß ausüben kann. Um derartige Störungen zu vermeiden, werden Fermentversuche ausschließlich unter Anwendung von Puffern durchgeführt, die in der Lage sind, eine bestimmte Reaktion aufrechtzuerhalten. In unserem Organismus wird, wie wir S. 111, 195 erfahren haben, auf im Prinzip gleiche Art und Weise ein bestimmtes pH in Zellen und Körperflüssigkeiten beibehalten<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Die Temperaturempfindlichkeit ist insbesondere dem Apoferment, das Eiweiß ist, eigen.

<sup>2</sup> Ph. S. 48, 60.

In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, weshalb der Fermentversuch in der Regel in seinem Ergebnis nicht völlig dem in unserem Organismus sich vollziehenden Vorgang entspricht. Wir erfuhren S. 18, daß die Hydrolyse von Fetten vor deren vollständiger Zerlegung in Glycerin und Fettsäuren zum Stillstand kommt. Es bildet sich ein Gleichgewicht zwischen dem ungespaltenen Fett und den Spaltprodukten aus. Wir erwähnten, daß bei dessen Störung die Fermentwirkung wieder in Gang kommt, bis ein neues Gleichgewicht erreicht ist. Bei dieser Gelegenheit stießen wir auf die Beobachtung, daß Fermentwirkungen reversibel sein können. Im Organismus ist die Ausbildung derartiger Gleichgewichte dadurch fortwährend gestört, daß die sich bildenden Spaltprodukte vom Ort ihrer Bildung weggeführt werden (z. B. bei der Resorption von der Darmwand aus). Ferner setzen weitere Verwandlungen von solchen ein. Es gibt im Organismus keine feststehenden Gleichgewichte! Ihre fortlaufende Störung liegt im Wesen der Lebensvorgänge. Wir haben weiterhin S. 139 ff. erfahren, daß bei der fermentativen Hydrolyse entstehende Spaltprodukte ihren Fortgang hemmen können. Im Organismus entfällt diese Wirkung deshalb, weil jene fortlaufend forttransportiert oder verwandelt werden.

Fermentwirkungen sind in der Regel durch ihre Spezifität ausgezeichnet. Diese besonders wichtige Eigenschaft kommt schon in der Namengebung der Fermente zum Ausdruck. Mit wenig Ausnahmen liegt ihr die Bezeichnung des Substrates zugrunde, das unter ihrem Einfluß verändert wird. Angefügt ist noch die Endsilbe „ase“<sup>3</sup>. Ein Hauptfortschritt in der Erkenntnis der Fermentsysteme ist die Feststellung, daß sie zumeist, ja vielleicht immer zusammengesetzter Natur sind. Es glückte in sehr vielen Fällen, den Nachweis zu führen, daß an einem solchen ein thermostabiles, dialysierbares Produkt und ferner ein thermolabiles, nicht dialysierbares beteiligt sind. Wir sind diesen beiden Anteilen wiederholt begegnet. Es seien als Beispiele jene Fermentsysteme angeführt, an deren Aufbau die Vitamine B<sub>1</sub> und B<sub>2</sub> teilhaben. Leider ist die Nomenklatur für die Anteile von Fermentsystemen nicht einheitlich. Die folgende Bezeichnungsweise setzt sich mehr und mehr durch. Es wird jener Anteil des Fermentsystems, der thermostabil ist, und der die Wirkgruppe trägt, Koferment genannt. Die genannte Gruppe ist für die Wirkungsspezifität verantwortlich. Die den Eiweißanteil aufweisende Gruppe ist Apoferment genannt worden. Dieses ist maßgebend für die Einstellung auf ein bestimmtes Substrat (Substratspezifität). Ein Beispiel möge die beiden Spezifitätsarten erläutern. Karbohydrasen hydrolysieren glukosidische Halbazetalbindungen. Hierin liegt die Wirkungsspezifität. Eine Substratspezifität macht sich z. B. bei der  $\beta$ -Glukosidase und der h-Fruktosidase (wir kommen hierauf noch zurück) geltend. Beide genannten Fermentgruppen haben die gleiche Wirkungsspezifität, sie greifen jedoch verschiedene Substrate an. Es gibt nun noch dadurch quantitative Unterschiede im Bereiche der Wirkungsspezifität, daß wirkungsgleiche Fermentsysteme dieselben Substrate bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration optimal spalten. Das Apoferment spielt eine ganz besondere Rolle bei der Vermittlung der durch das Fermentsystem ausgelösten Reaktion, indem es einerseits das Koferment bindet und andererseits das zu beeinflussende Substrat aufnimmt. Anschließend macht sich dann die in vielen Fällen charakterisierbare Wirkungsgruppe des Kofermentes

<sup>3</sup> Wirken Fermentsysteme aufbauend, dann tritt bei der Namengebung an die Stelle der Endsilbe „ase“ „ese“.

geltend. Sie löst die entsprechende spezifische Reaktion im Substrat aus. Koferment und Apoferment zusammen bilden das eigentliche Fermentsystem, genannt *Holoferment*. Man kann nun diese Benennung noch für einzelne Fermentsysteme spezialisieren und z. B. von *Kodehydrase*, *Apodehydrase* und *Holodehydrase* sprechen. Es sei gleich hier angeführt, daß Ko- und Apofermente austauschbar sind, wodurch bei jedem Wechsel andere Substratbeziehungen möglich sind. Man darf sich übrigens die Funktionen der beiden Anteile des Holofermentes nicht zu einseitig vorstellen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese sich, zu jenem vereinigt, gegenseitig in ihrer Wirkung beeinflussen. Dazu kommt, daß durch Einbeziehung mehrerer Proteinanteile weitere Besonderheiten in der Beeinflussung von Fermentvorgängen möglich sind. Nun wissen wir, daß anorganische Bestandteile, wie z. B. Magnesium, Eisen, Kupfer, Mangan, Zink usw., großen Einfluß auf fermentatives Geschehen haben. In manchen Fällen dürften sie den kolloiden Zustand des Apofermentes entscheidend beeinflussen. Es ist durchaus möglich, daß ein und dasselbe Holoferment durch Kombination mit verschiedenen Ionen oder auch Salzen eine wechselnde Substratspezifität annimmt.

Der Umstand, daß es gelungen ist, mehrere Fermente in Kristallform zu gewinnen — wir kommen auf diese noch zurück —, hat Veranlassung gegeben, zu prüfen, ob auch in diesen Fällen von zwei Anteilen gesprochen werden kann, die vereinigt das wirksame Ferment darstellen. Mit anderen Worten: haben wir bei jenen Fermenten, bei denen es bisher nicht geglückt ist, z. B. durch Dialyse, ein Koferment nachzuweisen, ein in sich einheitliches „Fermentmolekül“ vor uns<sup>4</sup>? Hier sei eingefügt, daß man mehrfach aktive Fermente dadurch inaktivieren konnte, daß man sie der Dialyse unterwarf. Es ergab sich, daß sowohl das Dialysat als auch der nicht dialysierbare Teil wirkungslos geworden waren. Erst nach Vereinigung beider Anteile stellte sich die Aktivität wieder her. Derartige Befunde bildeten den Ausgangspunkt aller Forschungen über die zusammengesetzte Natur von Fermenten. Wurde das Dialysat gekocht, dann behielt es seine Fähigkeit, mit dem nicht dialysierbaren Anteil zusammen Fermentwirkungen zu vermitteln. Wurde jedoch der letztere auf höhere Temperatur erwärmt, dann war die Möglichkeit, durch Vereinigung der beiden genannten Anteile wieder aktives Ferment zu gewinnen, endgültig ausgeschaltet. Nun kennen wir, wie oben erwähnt, Fermente, die allem Anschein nach einheitlich sind. Hierzu sei bemerkt, daß die gewonnenen Kristalle in allen Fällen aus Eiweiß bestehen. Ist nun eine besondere Wirkgruppe in dieses eingebaut, oder haben wir den Fall vor uns, daß Protein als solches in seiner Gesamtheit das Ferment darstellt? Man kann die Frage auch, wie folgt, stellen: sind die kristallisierten Fermente Proteine oder Proteide? Zur Zeit läßt sie sich nicht eindeutig beantworten. Es spricht jedoch sehr vieles dafür, daß wir auch bei dieser Gruppe von Fermenten Koferment und Apoferment — wenigstens in Hinsicht auf die Funktion — vor uns haben. Die Wirkgruppe, die gewissermaßen das Koferment vertritt, wird auch hier die Art der Fermentwirkung bestimmen, und ebenso wird der übrige Eiweißanteil maßgebend für die mehr oder weniger ausgesprochene Substratspezifität sein. Von den Fermentsystemen, die uns unmittelbar interessieren, sind es jene eiweißspaltenden Fermente, die in den Verdauungssäften vorhanden sind, die in äußerlich einheitlichen

<sup>4</sup> Die „Fermentkristalle“ geben an sich keine Gewähr für die Einheitlichkeit. Die Erfahrung hat gezeigt, daß Eiweißkristalle, ohne daß das an ihrer Form bemerkbar wird, Fremdstoffe adsorbiert enthalten können. Das gilt auch für kristallisierte Fermente.

Eiweißkristallen gewonnen werden konnten. Sie weisen insofern keine streng spezifische Einstellung auf ein bestimmtes Substrat auf, als sie zwar nur Proteine verändern, jedoch recht verschieden zusammengesetzte angreifen. Biologisch betrachtet, bedeutet das eine Anpassung an die gegebenen Verhältnisse. Es handelt sich bei der Verdauung darum, möglichst alle mit der Nahrung zugeführten Eiweißstoffe zu hydrolysieren. Eine streng spezifische Einstellung der eiweißspaltenden Fermente der Verdauungssäfte müßte den umfassenden Abbau hemmen. Die enge Vereinigung von „Koferment“ und „Apoferment“ ist höchstwahrscheinlich als eine Anpassung aufzufassen, und zwar insofern, als im Magen-Darmkanal nicht so einheitliche Bedingungen herrschen wie in den Zellen. In diesen findet sich eine außerordentlich fein gesteuerte Einregulierung aller jener Faktoren, die für die Durchführung der zahlreichen Umsetzungen erforderlich sind. Es herrscht eine vollkommene Abgeschlossenheit gegenüber der Außenwelt. Fortlaufend werden den Geweben dank der Tätigkeit der Fermente der Verdauungssäfte die gleichen Nahrungstoffe in der gleichen Form zugeführt. Im Magen-Darmkanal dagegen sind je nach der Art der Nahrung die vorhandenen Bedingungen wechselnd. Für sich bestehendes Ko- und Apoferment könnten unter Umständen an der Vereinigung behindert sein. Andere Proteine könnten z. B. das Koferment — wenigstens vorübergehend — binden und dergleichen mehr.

Es sind übrigens ganz offensichtlich alle Übergänge vorhanden von Fermenten, die als Einheit erscheinen, über solche Fermentsysteme, in denen Ko- und Apoferment haupt- und nebervalenzmäßig fest — jedoch nicht unlösbar — verbunden sind, bis zu jenen, bei denen die prosthetische Gruppe ganz lose in das Protein eingefügt ist.

Es ergibt sich nun noch die wichtige Frage, welcher Art die Beziehung des Fermentsystems zum Substrat, auf das dieses eingestellt ist, ist. Es darf heute als gesichert gelten, daß es zu einer Bindung kommt. Man hat von einer Zwischenverbindung gesprochen. Die in vielen Fällen außerordentlich spezifische Einstellung des Fermentes auf ein ganz bestimmtes Substrat, d. h. die Abhängigkeit von dessen Struktur und Konfiguration, legt es nahe, anzunehmen, daß bestimmte Anteile des Fermentkomplexes eine Atomgruppierung aufweisen, die zu einer solchen des Substrates eine Affinität aufweist. In einer solchen Zwischenverbindung erfährt ohne Zweifel das „Gesamtmolekül“ eine Änderung seines inneren Gefüges und damit eine Störung seiner bisherigen Stabilität. Die Folge davon ist die für die einzelne Fermentwirkung charakteristische Verwandlung des Substrates. Mit dieser ist eine Abnahme der Affinität zwischen Ferment und den entstehenden Spaltstücken verknüpft. Damit ist der Augenblick der Bindung des Fermentes an ein weiteres Substratmolekül gegeben. Mit außerordentlicher Geschwindigkeit wird fortlaufend ein Substratmolekül nach dem anderen an der Oberfläche des Fermentkomplexes verankert, um in kürzester Zeit in Gestalt der Verwandlungsprodukte wieder freigegeben zu werden. Dabei besteht die Möglichkeit, daß das einzelne „Fermentmolekül“ mehr als eine „Haftstelle“ für das Substrat besitzt. Diese Vorstellung führt zur Frage nach dem Wesen der bei der Bindung von Ferment und Substrat vor sich gehenden Veränderungen. Wir können sie zur Zeit nicht einheitlich beantworten. Vielleicht führen Beobachtungen der folgenden Art weiter. Setzt man z. B. ein Dipeptid dem Einfluß von Alkali aus, und zwar bei bestimmter Temperatur, dann findet man, daß bei einer bestimmten Konzentration davon innerhalb bestimmter Zeit ein gewisser Teil gespalten wird. Benutzt man zu dem gleichen Versuch, unter denselben Bedingungen durchgeführt, dasselbe Dipeptid, jedoch das eine Mal in Gestalt seiner Benzoyl- und das andere Mal

seiner Benzolsulfonverbindung, dann verläuft die Hydrolyse bei der ersteren Verbindung rascher und bei der letzteren langsamer als beim freien Dipeptid, bzw. um in der gleichen Zeit bei allen drei Verbindungen dasselbe Ausmaß an Hydrolyse zu erreichen, reicht beim Benzoylprodukt eine geringere Alkalikonzentration aus als beim Dipeptid. Umgekehrt muß diese erhöht werden, um die Benzolsulfonverbindung im gleichen Umfang zu hydrolysieren. Dieser Befund lehrt, daß die OC-NH-Bindung durch Schaffung einer „Zwischenverbindung“ gelockert oder gefestigt werden kann<sup>5</sup>.

Neben Temperatur und Reaktion des Milieus, in dem sich Fermentwirkungen vollziehen, spielen noch andere Momente eine ausschlaggebende Rolle. So wissen wir, daß in manchen Fällen Ionen bestimmter Art zum Fermentsystem gehören. Man hat von **Aktivatoren** und dergleichen gesprochen. Derartige Bezeichnungen sagen wenig aus<sup>6</sup>. Bei den Ionenwirkungen besteht, wie schon S. 241 erwähnt, die Möglichkeit, daß sie einen Einfluß auf den kolloiden Zustand des Gesamtfermentsystems ausüben, ist doch, wie schon erwähnt, das Apoferment ein spezifisch gebautes Protein. Weiterhin sind **Hormonen** und **Vitaminen** Einflüsse auf Fermentwirkungen zuerkannt worden. Vielfach sind es Redoxsysteme, von denen berichtet wird, daß sie für bestimmte Fermente von großer Bedeutung sind. Vor allem sind es „Sulphydryl-Disulfid-Systeme“ ( $\text{SH HS} \rightleftharpoons \text{S-S}$ ), die in dieser Richtung erforscht worden sind. Man hat auch von **Regulatoren** gesprochen. Möglicherweise enthüllt sich in diesen Beobachtungen die Zusammenwirkung von Fermentsystemen. Zur Zeit liegen zwar viele Einzelbefunde vor, jedoch fehlt ein klarer Einblick in das Wesen des Einflusses des sog. Aktivators.

Wir haben im Verlauf unserer Darstellung eine recht große Anzahl von Fermenten mit verschiedener Spezifität in Hinsicht auf das von ihnen beeinflussbare Substrat und ferner auf die Art ihrer Wirkung kennengelernt. Es verbleibt uns, sie übersichtlich zusammenzufassen und da und dort noch nicht angeführte Beobachtungen einzufügen. Wir teilen die Gesamtheit der in unserem Organismus wirkenden Fermente in zwei große Klassen ein, nämlich: 1. in **Hydrolasen** (die zum Teil zugleich bei entsprechenden Bedingungen synthetisch wirken können) und 2. in **Desmolasen**. Biologisch betrachtet, gehören zu der ersteren Gruppe Fermente, deren Wirkung keine in Betracht kommenden Energieumsetzungen zur Folge hat, während die der letzteren Gruppe angehörenden hervorragend an solchen beteiligt sind. Die Hydrolasen können auch als Fermentsysteme aufgefaßt werden, die für die Wirkung der Desmolasen das erforderliche Substrat liefern. Die Wirkung der ersteren führt unter anderem zu den Bausteinen zusammengesetzter organischer Verbindungen. Von diesen geht der eigentliche Zellstoffwechsel unter der Wirkung der so mannigfaltigen Desmolasen aus. Wie bei allen solchen schematischen Einteilungen bleiben Fermente übrig, die man nicht ohne weiteres in die eine oder andere der genannten Gruppen einreihen kann.

<sup>5</sup> In einzelnen Fällen hat man auf Grund von Modellversuchen und der Kenntnis der Struktur des Kofermentes auf einen bestimmten Verlauf der Fermentwirkung zugrunde liegenden Reaktion geschlossen. Solange jedoch ausschließlich an Hand von solchen entwickelten Vorstellungen vorliegen und sie nicht durch entsprechende Beobachtungen im Organismus (bzw. an Zellen und Geweben) bestätigt sind, bleibt ihr Wert zweifelhaft.

<sup>6</sup> Offen bleibt z. B. bei der Wirkung von Ionen die Frage, ob sie unmittelbar fördernd wirken oder aber enthemmend. Das gleiche gilt auch für andere sog. Aktivatoren.

Betrachten wir zunächst die *Hydrolasen*. Wir gehen bei ihrer Schilderung am besten von den Substraten aus, die sie zu verändern vermögen, und zwar halten wir uns an die Reihenfolge der organischen Nahrungsstoffe, so wie wir sie besprochen haben. Wir lernten zunächst Verbindungen zusammengesetzter Natur kennen, in denen die Bausteine *esterartig* untereinander verknüpft sind. Fermente, die diese Bindung unter Wassereinlagerung zu lösen vermögen, werden unter der Bezeichnung *Esterasen* zusammengefaßt. Es gehören hierher: die *Lipasen*, die *Lezithasen*, die *Cholesterin-* und die *Cholinesterase*, die *Phosphatasen* und *Sulfatasen*. Zu den Lipasen, die Hydratisierung und Dehydratisierung von organischen Estern beeinflussen, ist zu erwähnen, daß vielfach eine Gruppe von Fermenten abgetrennt wird, die *Karbonsäureester* von einwertigen Alkoholen zu spalten vermag. Bei der *Pankreaslipase* ist bislang nur eine einheitliche Wirkung auf Triglyzeride und Ester der zuletzt genannten Art bekannt. Über das Vorkommen in unserem Organismus haben wir bereits berichtet. Der Umstand, daß man von Magen-, Pankreas-<sup>7</sup>, Leber-, Nieren-, Plasma- usw. -lipase spricht, zeigt an, daß in den Bedingungen ihrer Wirkung oder ihrem Wirkungsbereich Unterschiede vorhanden sind. Es wirkt sich der Umstand, daß der Aufbau des Fermentsystems Lipase noch wenig bekannt ist, stark aus. An zahlreichen Beispielen konnte gezeigt werden, daß die Lipasewirkung in hohem Maße von vorhandenen Begleitstoffen abhängig ist. Sie haben auch Einfluß auf das pH-Optimum der Wirkung. Es ist sehr wohl möglich, daß alle diese Besonderheiten mit der Zustandsform des Apofermentes zusammenhängen. Die Beobachtung, wonach Lipasen verschiedener Herkunft verschiedene Spezifitätsbereiche haben, hängt vielleicht mit Verschiedenheiten des letzteren zusammen, d. h. es ist sehr wohl möglich, daß das Koferment immer dasselbe ist<sup>8</sup>. Interessanterweise werden Triglyzeride rascher gespalten als Diglyzeride. Am langsamsten werden Monoglyzeride angegriffen. Großen Einfluß im Sinne einer Begünstigung des Verlaufs der Hydrolyse durch Lipase haben ungesättigte Fettsäuren. So wird z. B. *Triolein* besonders rasch in seine Bausteine zerlegt.

Umstritten blieb bis in die letzte Zeit hinein, ob für die Hydrolyse von *Phosphatiden* und insbesondere für die Ablösung der Fettsäuren aus dem Molekül des *Lezithins* und *Kephalins* besondere Fermentsysteme in Betracht kommen. Wir haben S. 43 erwähnt, daß aus dem ersteren die ungesättigte Fettsäure unter Bildung von *Lysozithin* abgespalten werden kann. Es wird diese Wirkung einer *Lezithase A* zugeschrieben, während eine *Lezithase B* auch den gesättigten Fettsäurerest in Freiheit setzt. Dazu kommen zwei *Phosphatasen*, nämlich eine *Cholin-* und eine *Glyzerophosphatase*. Eine besonders wichtige Fermentgruppe sind die *Cholesterinesterasen* bzw. *Cholesterasen* genannten Fermente, die *Cholesterinfettsäureester* zu hydrolysieren und auch zu bilden vermögen. Es hat sich herausgestellt, daß es verschiedene *Cholesterinesterasen* gibt. Die einen zeigen unter gleichen Bedingungen synthetische und die anderen hydrolysierende Wirkung. So konnte aus der *Pankreasdrüse* eine solche gewonnen werden, die die Fähigkeit der Synthese hat, während z. B. in der *Leber* und in der *Darmschleimhaut* eine *Esterase* dieser Gruppe vor-

<sup>7</sup> Pankreaslipase ist in Kristallform dargestellt.

<sup>8</sup> Es ist gelungen, aus der Leber den Apofermentanteil und z. B. aus Pankreas den Kofermentanteil von Lipase anzureichern und durch Zusammenbringen beider Esterasewirkung zu erzielen.

kommt, die spaltend wirkt. Wir haben S. 19 und 50 dieser Cholesterinesterasen bereits gedacht und ihre Bedeutung bei dem Vorgang der Fettsäure- und Cholesterinresorption hervorgehoben. Wir erwähnten, daß gallensaure Salze erforderlich sind, um der mit dem Pankreassaft in das Duodenum gelangenden Cholesterinesterase die Synthese von Cholesterinfettsäureester zu ermöglichen. Schließlich sei noch die Cholinesterase erwähnt. Wir haben ihrer wiederholt gedacht, als wir uns über die Funktion des Azetylcholins unterhielten<sup>9</sup>.

Sehr schwierig ist es, über die in unserem Organismus vorhandenen Phosphatasen zu berichten, und zwar deshalb, weil besonders viele sich widersprechende Angaben über ihre Anzahl vorliegen. Man hat beobachtet, daß es Fermente dieser Art gibt, die bei verschiedener Reaktion Phosphorsäureester optimal zu spalten vermögen. Es sei kurz daran erinnert, welche große Rolle Verbindungen dieser Art im Organismus spielen. Es sei an die Phosphatide, die Nukleinsäuren und vor allem an die Anteilnahme von Phosphorsäureestern am Kohlenhydratabbau erinnert. Ferner sei der Rolle der Phosphorylierung, der Phosphorsäureabspaltung folgen muß, bei der Zuckeraufnahme durch die Darmwand und das Epithel der Nierenkanälchen gedacht. Nicht vergessen wollen wir in diesem Rahmen die so wichtigen Verbindungen Vitamin B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäure und Vitamin B<sub>2</sub>-phosphorsäure. Schließlich sei auch der Serinphosphorsäure im Kaseinogen und des Phosphorsäuregehaltes des Glykogen gedacht. Es ist durchaus möglich, daß bei der großen Zahl von zum Teil recht verschiedenartigen Substraten eine entsprechend große Anzahl von Phosphatasen vorhanden ist. Es liegen weiterhin Beobachtungen vor, die darauf hindeuten, daß für die Synthese besondere Fermentsysteme vorhanden sind — genannt Phosphatasen, doch sind die Akten über diese Forschungen noch nicht abgeschlossen.

Die Phosphatasen hydrolysieren Verbindungen wie Glyzerinphosphorsäure, Hexosephosphorsäuren, Nukleotide usw. Je nach dem pH-Optimum der Wirkung hat man nach dem pH-Bereich der maximalen Wirkung vier Fermentgruppen unterschieden: pH etwa 9; 6,4; 5,5 und 4. Die sog. alkalische Phosphatase findet sich u. a. im Knochengewebe, in der Niere<sup>10</sup>, der Darm-schleimhaut<sup>10</sup>, der Milchdrüse, im Blutplasma. Sie wird durch Mg<sup>++</sup> aktiviert. In den roten Blutkörperchen ist ein besonderes Ferment dieser Gruppe festgestellt worden, das bei pH 8 das Optimum der Wirkung hat<sup>11</sup>.

Es ist bei Phosphatasen nicht nur gelungen, eine Trennung des Holofermentes in das Ko- und das Apoferment durchzuführen, vielmehr konnte das letztere zwischen zwei verschiedenen Holofermenten ausgetauscht werden. Offensichtlich ist das Koferment bei den Phosphatasen immer dasselbe. Es sind mehrere Phosphatasen mit besonderen, auf das Substrat, auf das sie ein-

<sup>9</sup> Es liegen sehr interessante Feststellungen über Beziehungen des Cholinesterasegehaltes zu Auswirkungen von Nerveneinflüssen vor. So ist z. B. gefunden worden, daß Reizung des N. vagus (parasympathicus) eine Abnahme des Gehaltes an dem genannten Ferment im Blute bewirkt. Zugleich sinkt der Blutdruck (Herz- und Gefäßwirkung!). — Vgl. auch S. 56 die Beziehung des Gehaltes der Leber an Cholinesterase zur Funktion der Geschlechtsdrüsen.

<sup>10</sup> Nach Exstirpation der Nebennieren erfolgt starke Herabsetzung der Aktivität der „alkalischen“ Phosphatase der Darmwand und der Niere. Zufuhr von Desoxykortikosteron hebt ihre Wirkung wieder.

<sup>11</sup> Auch diese Phosphatase wird in ihrer Wirkung durch Mg<sup>++</sup> gefördert.

gestellt sind, hinweisenden Namen belegt worden. So ist z. B. eine 5 - N u k l e o t i d a s e im Skelettmuskel festgestellt worden, die Adenosin-5-phosphorsäure (Muskeladenylsäure) (S. 188) spaltet, während sie Adenosin-3-phosphorsäure nicht angreift.

Über die Bedeutung der Phosphatasen haben wir bereits Mitteilungen gemacht, und zwar jeweils im Anschluß an die durch sie phosphorylierte und hydrolysierbare Verbindung. In der Milchdrüse dürfte das in ihr vorkommende Ferment bei der Veresterung des Serins beteiligt sein (Kaseinogen!) (S. 125, 135). Von besonderem Interesse ist das reichliche Vorkommen von Phosphatase in der Darmschleimhaut und in der Niere. In der ersteren bewirkt sie die Phosphorylierung von Glukose und die Synthese von Phosphatiden. In der Niere werden organische Phosphorsäureverbindungen gespalten. Die frei werdende Phosphorsäure kann ausgeschieden oder aber zurückbehalten werden. Es finden ferner in ihr Phosphorylierungen statt. Stark vertreten sind Phosphatasen auch im Knochengewebe. Sie sind an der Knochenbildung beteiligt. Sie finden sich in der Verknöcherungszone stark angereichert. Offensichtlich werden aus organischen Phosphorsäureestern des Blutes an Ort und Stelle Phosphorsäuremoleküle abgespalten und anschließend sofort mit Kalzium verbunden. Eine genauere Einsicht in den ganzen Vorgang fehlt noch. Er muß komplexer Art sein, denn man findet auch bei Rachitis im Knochen ausreichend Phosphatase, ohne daß es zu einer geregelten Knochenbildung kommt. Es kann somit der erniedrigte Gehalt des Blutplasmas an Phosphorsäure nicht allein erklären, weshalb die Verknöcherung ausbleibt. Daß der fertige Knochen auch reichlich Phosphatase aufweist, ist ein Beleg dafür, daß er immer im Umbau und nicht ein für allemal fertiggestellt ist<sup>12</sup>. Erwähnt sei noch, daß neben den erwähnten Phosphomonoesterasen noch eine Pyrophosphatase<sup>13</sup> festgestellt worden ist. Sie spaltet aus in Bindung befindlicher Pyrophosphorsäure o-Phosphorsäure ab, bzw. zerlegt die freie Verbindung in zwei Moleküle derselben.

Wir sind zwei Gruppen von Verbindungen begegnet, in denen Schwefelsäure esterartig eingebaut ist. Es sind dies die im Harn auftretenden Schwefelsäureester des Phenols, Kresols und Indoxyls und die Chondroitin- und Mukoitischwefelsäure (vgl. zu den letzteren S. 136). Die Fermentsysteme, die sie zu hydrolysieren vermögen, sind Sulfatasen genannt worden. Wahrscheinlich sind für die verschiedenen angeführten Substrate besondere Fermente vorhanden, wobei der Unterschied nur in der Apofermentgruppe zu bestehen braucht, während das Koferment in allen Fällen dasselbe sein kann<sup>14</sup>.

Wir begeben uns nun zur Besprechung jener Fermentsysteme, die zusammengesetzte Kohlenhydrate — also Oligo- und Polysaccharide — zu hydrolysieren vermögen, d. h. glykosidische Halbazetalbindungen lösen. Wir betreten damit ein Gebiet, das besonders viele Wandlungen grundsätzlicher

<sup>12</sup> Man hat außer der besprochenen Fermentgruppe, deren Zugehörige man als Phosphomonoesterasen bezeichnen könnte, noch eine Phosphodiesterase unterschieden. Es liegt jedoch für ihre Existenz kein eindeutiger Beweis vor. Man glaubt ferner, für die Loslösung der Phosphorsäure aus der Glycerinphosphorsäurekolamin- und -cholinbindung ein besonderes Fermentsystem annehmen zu müssen.

<sup>13</sup> Mg<sup>++</sup> aktiviert sie.

<sup>14</sup> Neuerdings ist ein Ferment beschrieben worden, genannt  $\beta$ -Glukuronsidase, das Glukuronsäurepaarlinge zu hydrolysieren vermag.

Natur aufzuweisen hat. Das Studium des fermentativen Abbaus der so mannigfaltig zusammengesetzten Kohlenhydrate hatte zu der Vorstellung geführt, daß in der Natur für jedes einzelne Glykosid — gleichgültig, ob ausschließlich aus Kohlenhydraten oder aus solchen und Verbindungen anderer Art (auch Aglykone genannt) bestehend, ein besonderes Fermentsystem vorhanden sei, d. h. mit anderen Worten, man nahm eine besonders scharf betonte Fermentspezifität an. Nun hat sich jedoch herausgestellt, daß die unter der Bezeichnung Karbohydrasen zusammengefaßten Fermente, die ätherartige Bindungen lösen, nur eine Affinität zum glykosidischen Anteil<sup>14a</sup> des Substratmoleküls besitzen, während der mit diesem verknüpfte Rest (unabhängig davon, ob es sich um ein Kohlenhydrat oder ein Aglykon [Nichtkohlenhydrat] handelt) nur Einfluß auf die relative Spezifität der Fermentwirkung hat. Er äußert sich nur in der Geschwindigkeit des Abbau- oder Aufbauvorganges. Eine weitere große Vereinfachung der Schilderung der Karbohydrasen ist für uns dadurch gegeben, daß die in unserem Organismus vorkommenden Oligo- und Polysaccharide im Gegensatz zu den im Pflanzenreich vorkommenden nicht zahlreich sind (vgl. hierzu Vorlesung 7). In Frage kommen an Disacchariden jenseits des Darmkanals nur Maltose und Laktose. In diesem selbst kann es erforderlich sein, außerdem noch Saccharose zu hydrolysieren, sofern solche mit der Nahrung zugeführt wird. Von Polysacchariden kommt in den Geweben nur Glykogen in Frage. Mit der Nahrung nehmen wir Stärke, verschiedene Hemizellulosen und Zellulosen auf. Daß wir zum Abbau der letzteren über keine eigenen Fermente verfügen, haben wir bereits erfahren (S. 84). Manche Darmbewohner besitzen Zellulase, die auf dieses Polysaccharid eingestellt ist, und Zellulobiose zur Hydrolyse der bei deren Abbau entstehenden Zellobiose.

Betrachten wir zunächst die für uns in Betracht kommenden Fermentsysteme, die auf Disaccharide eingestellt sind. Wir stoßen zunächst auf jenes Ferment, das Maltose zu hydrolysieren vermag. Es trägt die Bezeichnung Maltase. Da mit dieser Benennung die Vorstellung verknüpft ist, daß ein Ferment vorliegt, das ausschließlich Malzucker zu spalten vermag, ist die allgemeinere Benennung „ $\alpha$ -Glukosidase“ an sich zweckmäßiger. Maßgebend für die spezifische Wirkung der  $\alpha$ -Glukosidase ist, wie schon erwähnt, der glykosidische Anteil des Oligosaccharids. Unter anderem wird von diesem Fermentsystem auch der Rohrzucker angegriffen, und zwar ist dafür die  $\alpha$ -Glukosido-Komponente maßgebend. Von  $\beta$ -Galaktosidase wird der Milchzucker = Laktose in seine Bausteine zerlegt. Sie führt auch den Namen Laktase. Im Milchdrüsenewebe ist Synthese des genannten Disaccharids aus seinen Bausteinen mittels dieser Fermentgruppe beobachtet worden. Der schon erwähnte Rohrzucker, der, wie wiederholt betont, jenseits der Darmwand unter normalen Verhältnissen nie anzutreffen ist, kann auch vom „Fruktosid“-anteil aus angegriffen werden. Der in Frage kommende Fermentkomplex, früher Saccharase genannt, führt die Bezeichnung  $\beta$ -h<sup>15</sup>-Fruktosidase. Während eindeutig feststeht, daß  $\alpha$ -Glukosidase im Speichel und insbesondere im Pankreassaft, aber auch in Geweben vorkommt, ist strittig, ob bei uns die Hydrolyse von Rohrzucker von ihr oder von der Fruktosidase vollzogen wird. An sich käme der

<sup>14a</sup> Vgl. hierzu S. 79 die Formeln und Bezeichnungen von Disacchariden.

<sup>15</sup> h deutet auf die Furanosestruktur (2,5-Sauerstoffbrücke) der Fruktose im Rohrzuckermolekül hin, vgl. S. 77.

Organismus mit der einen Fermentart aus. Es liegen jedoch auch Beobachtungen vor, die gegen eine solche Annahme angeführt werden können. Führt man z. B. Maltose parenteral ein, dann erscheint sie nicht im Harn, und zwar offenbar deshalb nicht, weil sie von den Zellen verwendet werden kann — wahrscheinlich nach vorheriger Hydrolyse. Wird dagegen Rohrzucker auf dem gleichen Wege zugeführt, dann wird er zunächst durch die Nieren ausgeschieden. Fährt man mit seiner parenteralen Zufuhr fort, dann beobachtet man eine Abnahme der Rohrzuckerausscheidung. Als Ursache findet man das vorher vermißte Vermögen des Blutplasmas, das Disaccharid zu zerlegen. Dieser Befund ist mit dem Auftreten von Saccharase im Blute erklärt worden.

Was nun die *Polysasen* anbetrifft, so interessiert uns hier nur der Abbau der Stärkeanteile und des Glykogens. Beide werden von Fermenten des Speichels und des Pankreassafts angegriffen. Das zuletzt genannte Polysaccharid wird von der Polyase  $\alpha$ -*Amylase* aufgespalten, während die Stärke von  $\beta$ -*Amylase* hydrolysiert wird. Früher nannte man diese Anteile der Polyasen *Diastrase*.

Wir sind bei der Schilderung der für unseren Organismus in Betracht kommenden Karbohydrasen der sich mehr und mehr durchsetzenden Vorstellung gefolgt, wonach für den Angriff des Fermentes der glykosidische Anteil des Oligo- bzw. Polysaccharids maßgebend ist. Da bei verschiedenen Substraten erhebliche Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Hydrolyse vorhanden sind, wird angenommen, daß das Apoferment bei den einzelnen Fermentsystemen nicht dasselbe ist. Die erwähnte Vorstellung des Vorhandenseins einiger weniger Karbohydrasen bedeutet auf der einen Seite eine wesentliche Vereinfachung, auf der anderen jedoch insofern eine erhebliche Schwierigkeit, als der Aufbau der so mannigfaltigen Gluko- und Glykoside — insbesondere der Pflanzenwelt —, der ja auch durch Fermente erfolgt, besondere Fermentsysteme verlangt, d. h. mit anderen Worten, es ist der Vorgang der Hydrolyse, vermittelt durch ein bestimmtes Ferment, kein reversibler Vorgang. So ist z. B. von der erwähnten Anschauung aus nicht gut vorstellbar, daß  $\alpha$ -Glukosidase, die Maltose und Saccharose spaltet, zugleich für die Synthese dieser beiden Disaccharide in Frage kommt. Man hilft sich mit der Annahme, daß der Fermentkomplex an Zelleiweiß verankert wird, und dabei eine Umstellung seiner Wirkung den Vorgang der Synthese einleitet und ihr zugleich eine bestimmte Richtung gibt. Vielleicht liegen die Verhältnisse so, daß das Apoferment ausgewechselt wird und je nach seiner Art Abbau oder Aufbau erfolgt. Es könnte jedoch auch sein, daß das Koferment wechselt<sup>16</sup>.

Es verbleiben nun noch von den organischen Nahrungsstoffen die *Eiweißstoffe*. Sie werden bei der Verdauung und auch in Zellen bis zu ihren Bausteinen abgebaut. An diesem Vorgang ist eine ganze Reihe von Fermenten beteiligt. Bis auf eine Ausnahme — bedingt durch das Vorhandensein von Prolin und Oxyprolin, die beide keine Amino-, vielmehr Iminosäuren sind<sup>17</sup> — lösen sie alle die OC-NH-Bindung unter Wassereinlagerung. Man hat die ganze Summe der an diesem Vorgang beteiligten Fermente *Proteasen* genannt. Sie zerfallen in solche, die Eiweiß als solches angreifen, und solche, die auf Abbaustufen zusammengesetzter Art eingestellt sind. Von diesen sind bislang nur Polypeptide

<sup>16</sup> Es besteht auch die Möglichkeit, daß eine bestimmte Einstellung des Milieus, in dem der Fermentvorgang sich vollzieht — pH-Veränderung, Ioneneinfluß usw. —, veranlaßt, daß Ab- und Aufbau je nach Bedarf wechseln.

<sup>17</sup> Vgl. S. 121 die Formel des Peptid-prolyl-peptids.

bekannt. Fermente, die diese aufspalten, werden *Polypeptidasen* genannt<sup>18</sup>. Sie sind nicht einheitlich, vielmehr hat man, wie schon S. 141 erwähnt, eine besondere Fermentgruppe abgetrennt, die *Dipeptide* hydrolysiert — genannt *Dipeptidasen*<sup>19</sup>. Damit sie wirken können, muß sowohl eine freie  $\text{NH}_2$ - als auch eine freie  $\text{COOH}$ -Gruppe vorhanden sein. Ferner darf der Wasserstoff der  $\text{OC-NH}$ -Bindung nicht besetzt sein (z. B. durch eine Methylgruppe)<sup>20</sup>. Die übrigen *Polypeptidasen* lassen sich auf Grund der Beobachtung, daß es solche gibt, für die die freie *Aminogruppe* jenes Eiweißbausteins, der die *Polypeptidkette* eröffnet, von entscheidender Bedeutung ist — wahrscheinlich für die Verankerung zur Bildung des Ferment-Substratkomplexes<sup>20a</sup> —, während andere nur dann wirksam sind, wenn die *Karboxylgruppe* der endständigen Aminosäure frei ist — *Amino-* und *Karboxylgruppe* müssen sich außerdem in unmittelbarer Nachbarschaft einer  $\text{OC-NH}$ -Bindung befinden<sup>21</sup> —, unterteilen. So hat man auf Grund der erwähnten Beobachtung *Aminopolypeptidasen*<sup>21a</sup> und *Karboxypolypeptidasen*<sup>22</sup> unterschieden<sup>23</sup>. Liegt Verkuppelung einer Aminosäure mit einer *Iminosäure* vor, dann sind zwei Möglichkeiten der

<sup>18</sup> Interessanterweise werden auch *Polypeptide* gespalten, die *d-Aminosäuren* als Bausteine enthalten. Sog. *d-Di-* und *d-Polypeptidasen* finden sich z. B. in der Niere, der Milz und im Hoden. Im Blutplasma sind auch *d-Polypeptidasen* nachweisbar, jedoch nicht regelmäßig. Die *l-* und *d-Fermente* unterscheiden sich. Manche Organe spalten z. B. *Glyzyl-l-leuzin*, jedoch nicht *Glyzyl-d-leuzin*. Interessant ist, daß die *Hydrolyse* der ersten Verbindung bei Anwesenheit von *d-Leuzin* und diejenige der letzteren durch eine solche von *l-Leuzin* gehemmt wird. Es handelt sich offenbar um *Affinitätsbeziehungen* der genannten Aminosäuren zu dem in Betracht kommenden Fermentsystem.

<sup>19</sup> In neuerer Zeit entwickelt sich eine „*Topographie*“ des Fermentvorkommens in Zellen und Geweben. So konnte man z. B. feststellen, daß die *Dipeptidase* und auch die *Katalase* im Protoplasma in der hyalinen Grundsubstanz und nicht in *granulären Zellbestandteilen* und auch nicht im Kern enthalten sind.

<sup>20</sup> Vielleicht muß für die *Hydrolyse* eine Umlagerung der  $\text{OC-NH}$ -Gruppe in die S. 125 erwähnte *Enolgruppe* möglich sein.

<sup>20a</sup> Bemerkte sei, daß zur Zeit die Vorstellung herrschend ist, wonach die *Polypeptidasen* an zwei Stellen des Substratmoleküls verankert sind. *Karboxypolypeptidasen* z. B. an der *Karboxylgruppe* und außerdem am N einer  $\text{OC-NH}$ -Bindung. Eindeutig bewiesen ist diese Annahme jedoch nicht. Die Beweisführung ist nämlich angreifbar. Man hat auf die Bindung an ein N-Atom geschlossen, weil, wie eben erwähnt, nach Besetzung des N in der  $\text{OC-NH}$ -Gruppe z. B. durch eine *Methylgruppe* *Dipeptide* nicht mehr durch *Dipeptidase* gespalten werden. Nun bedeutet die Einführung einer Gruppe in ein Molekül nicht nur, daß die besetzte Stelle verändert ist, vielmehr ist eine ganz neue Verbindung mit ganz neuen Eigenschaften entstanden. Diese kann aus ganz anderer Ursache dem Fermenteinfluß widerstehen, als der Annahme zugrunde liegt, daß eine *Bindungsstelle* für das Ferment besetzt ist!

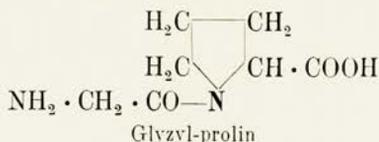
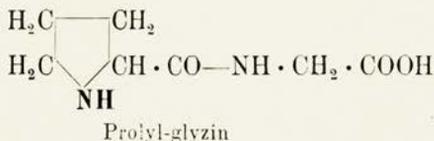
<sup>21</sup> Im *Glutathion* (vgl. S. 121), der *Glutaminyl-zysteinyl-glyzinverbindung*, ist das z. B. nicht der Fall. *Aminopolypeptidase* vermag dieses auch nicht zu spalten.

<sup>21a</sup> Es ist eine sog. *Leuzylpeptidase* im *Erepsinkomplex* festgestellt worden, die von *Magnesium* aktiviert wird, und in ihrer Wirkung durch die Nachbarschaft einer freien *Karboxylgruppe* nicht gestört wird. Sie hydrolysiert daher auch *Dipeptide*.

<sup>22</sup> Aus der *Pankreasdrüse* ist eine *Karboxypolypeptidase* in *Kristallform* gewonnen worden.

<sup>23</sup> Beide Fermentgruppen umfassen mehrere auf bestimmte *Polypeptide* eingestellte Fermente. Sie unterscheiden sich u. a. durch eine verschiedene *Beeinflussbarkeit* durch *Metalle* (z. B. Fe, Mg, Mn, Co, Zn, Ca). Auch *Zystein* bzw. *(SH)-Glutathion* soll eine Rolle als *Aktivator* spielen. Weitere Forschungen sind erforderlich, um noch vorhandene *Widersprüche* auf diesem Forschungsgebiet zu klären.

Bindung vorhanden. Nehmen wir als Beispiel Prolin und Glykokoll. Im Dipeptid *Prolyl-glyzin* weist Prolin eine Iminogruppe und Glykokoll die Karboxylgruppe auf. Die isomere Verbindung *Glyzyl-prolin* enthält eine Aminogruppe und eine Karboxylgruppe. Sie stimmt in ihrem Aufbau in dieser Hinsicht somit mit demjenigen der übrigen Polypeptide überein, sie weicht jedoch darin ab, daß tertiär gebundener Stickstoff vorhanden ist:



Es konnte mit großer Wahrscheinlichkeit gezeigt werden, daß für die Hydrolyse von Prolyl-polypeptiden — das gleiche gilt wohl für Oxyprolyl-polypeptide — ein besonderes Ferment, *Prolinase* genannt, vorhanden ist.

Daß zur Lösung der Bindung  $-\text{OC}-\text{N}-$  eine besondere Fermentgruppe in Frage kommt (*Prolidase* genannt), ist wahrscheinlich. Eindeutig nachgewiesen, d. h. von anderen Polypeptidasen abgetrennt, ist sie noch nicht. Nun existiert noch eine weitverbreitete Fermentgruppe, die sich gegenüber den Polypeptidasen vor allem durch ihre Widerstandsfähigkeit auszeichnet. Sie vermag Halogen-azyl-aminosäureverbindungen zu spalten — z. B. *Chlorazetyl-l-tyrosin*, *Chlorazetyl-l-alanin* usw. Allem Anschein nach ist sie nicht einheitlich. Fermente dieser Gruppe sind *Azylasen* genannt worden<sup>24</sup>. Es ist zur Zeit nicht möglich, etwas über ihre biologische Bedeutung auszusagen.

Es ist fraglich, ob mit den genannten Untergruppen der Polypeptidasen alle erfaßt sind. Manche Beobachtungen sprechen dafür, daß sowohl die Art jener Aminosäure, die die  $\text{NH}_2$ -Gruppe trägt, als auch jener, der die  $\text{COOH}$ -Gruppe zugehört, von Belang ist. Es ist gelungen, Polypeptidaseösungen zu gewinnen, die

auf die Gruppe  $-\text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}$  eingestellt sind, andere, für die das

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3^{25} \\
 \diagdown \\
 \text{CH} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{COOH} \quad \text{CH}_3
 \end{array}$$

endständige Tyrosin von Einfluß ist. Man darf bei der Beurteilung der vorliegenden Studien über Polypeptidasen nicht übersehen, wie außerordentlich geringfügig das bislang untersuchte Polypeptidmaterial im Vergleich zu den möglichen Kombinationen von Aminosäuren ist. Es sind vornehmlich die Dipeptide und Polypeptide auf ihr Verhalten gegenüber Fermenten geprüft worden, die Monoaminomonokarbonsäuren aufwiesen. Die einen Forscher haben sich damit begnügt, an Hand weniger Beispiele Anhaltspunkte für das Wesen der Wirkung einzelner Fermentgruppen ausfindig zu machen, während andere bestrebt sind, möglichst viele Erfahrungen an einem möglichst großen Material verschiedenartiger Polypeptide zu sammeln, um an seiner Hand zu entscheiden, in welche Fermentarten die Polypeptidasen aufzuteilen sind.

Der *Proteinasen*<sup>26</sup>, d. h. jener Fermente, die Eiweiß zu hydrolysieren vermögen, haben wir wiederholt gedacht. Wir lernten das *Pepsin* kennen, das

<sup>24</sup> Die Annahme, die Azylase sei mit der Karboxypolypeptidase identisch, ist unzutreffend.

<sup>25</sup> Leuzingruppe. Auch die Leuzylgruppe ist in der gleichen Richtung bedeutungsvoll.

<sup>26</sup> Es ist noch eine *Protaminase* beschrieben, die aus Protaminen Arginin اسپaltet. Sie wird den Polypeptidasen zugerechnet. Sie spielt bei uns keine Rolle.

im Magensaft enthalten ist und bei saurer Reaktion (pH 1,5—2) wirksam ist<sup>26a</sup>. Bei der Erörterung der Fettverdauung im Magen stießen wir auf das Labferment, auch Chymosin genannt. Es wirkt bei der Überführung des Kaseinogens der Milch in den festen Zustand mit. Es fällt Proteid, an dessen Phosphorsäuregruppe Kalzium gebunden ist, aus. Endlich beschäftigten wir uns mit dem Proteinaseanteil des Trypsins<sup>27</sup>, das im Pankreassaft enthalten ist. Schließlich lernten wir noch im Kathepsin der Zellen eine Proteinase mit besonderen Wirkungsbedingungen kennen.

Es ist nun geglückt, Proteinase der Verdauungssäfte in Kristallform zu gewinnen. Wir haben dieser Tatsache schon gedacht, und zwar bei der Diskussion der Frage, ob auch bei diesen Fermenten von einem zusammengesetzten Charakter — Koferment und Apoferment — gesprochen werden kann (S. 240). Es verbleibt uns, noch einige Ergänzungen zu dem bereits früher Ausgeführten anzufügen. Zunächst sei erwähnt, daß die Proteinase OC-NH-Bindungen lösen, die in ihrer Nachbarschaft weder freie COOH-, noch freie NH<sub>2</sub>-Gruppen aufweisen. Man nennt sie deshalb auch im Gegensatz zu jenen Fermenten, die endständige Aminosäuren aus Polypeptiden abspalten, und denen man die Bezeichnung Exopeptidasen gegeben hat, Endopeptidasen.

Beim Pepsin ist es gelungen, aus der Magenschleimhaut eine Art von Vorstufe zu isolieren und zu kristallisieren. Sie ist gegen schwach alkalische Reaktion widerstandsfähig, während das beim Pepsin nicht der Fall ist. Die Überführung des Propepsins, auch Pepsinogen genannt, in Pepsin erfolgt durch Salzsäure (pH 4,6) und auch durch aktives Pepsin. Es ist auch in Kristallform gebracht (vgl. Abb. 35). Für die Auffassung des Wesens dieser Umwandlung ist von Interesse, daß das Pepsin mehr freie NH<sub>2</sub>-Gruppen aufweist als das Propepsin. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang, daß auch das Chymosin in einer Vorstufe in der Magenschleimhaut zugegen ist. Es wird bei einem



Abb. 35. Pepsinkristalle  
(nach Herriott).

<sup>26a</sup> Man hat an Hand von Modellen — Polypeptide, an deren Aufbau Tyrosin oder Phenylalanin beteiligt sein muß (gespalten wurde z. B. Glyzyl-glutaminyl-tyrosin) — geprüft, welche Bedingungen erfüllt sein müssen, damit Pepsin angreifen kann. Eine freie Aminogruppe ist nicht erforderlich, wohl aber eine freie Karboxylgruppe. Diese braucht nicht endständig zu sein, d. h. sie kann auch einer  $\alpha$ -Aminodikarbonsäure angehören. Es sind ferner mindestens zwei benachbarte HN-CO-Bindungen erforderlich. Polypeptide, die jene aromatischen Aminosäuren nicht aufweisen, werden ebensowenig wie Protamine gespalten. Bemerkenswert ist, daß das pH-Optimum für die Hydrolyse derartiger Verbindungen nicht das der Pepsinwirkung gegenüber Eiweiß ist. Es liegt nämlich bei pH 4,0! Es ist naheliegend, anzunehmen, daß nicht die Proteinase Pepsin die erwähnten Substrate spaltet, vielmehr eine Fermentgruppe, die den Karboxypolypeptidasen angehört.

<sup>27</sup> In der Nomenklatur der im Pankreassaft enthaltenen Proteasen herrscht keine Einheitlichkeit. So wird unter der Bezeichnung Trypsin teils das Gemisch aller Anteile des Proteasensystems verstanden, teils nur die Proteinase gekennzeichnet. Das letztere Verfahren verdient den Vorzug.

anderen pH als Pepsinogen in das aktive Ferment übergeführt. Über das Ausmaß der Wirkung des Pepsins haben wir uns bereits S. 138 ff. eingehend unterhalten<sup>28</sup>.

Überraschend komplizierte Verhältnisse sind beim Trypsin festgestellt worden.

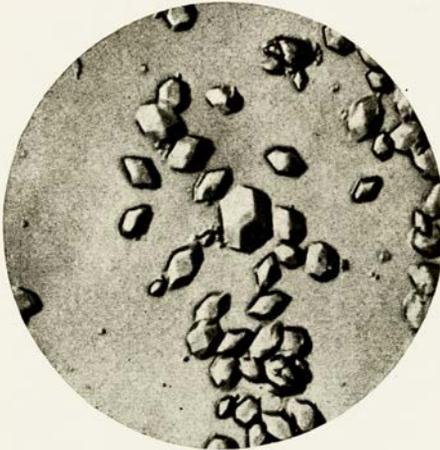


Abb. 36. Trypsinogen (Kombination von Trypsin und dem seine Wirkung aufhebenden Polypeptidkomplex)<sup>29</sup>.

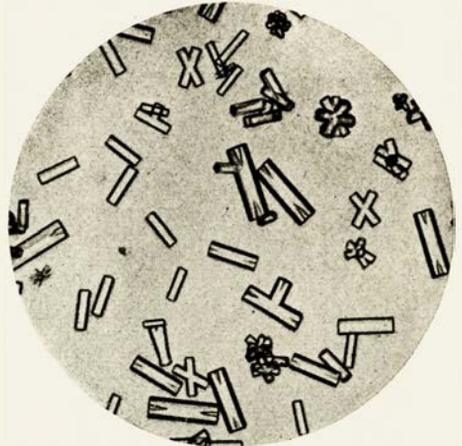


Abb. 37. Polypeptid, das mit Trypsin im Trypsinogen vereinigt ist<sup>29</sup>.



Abb. 38. Trypsin<sup>29</sup>.

Man weiß schon seit sehr langer Zeit, daß ein von der Darmschleimhaut gebildeter Stoff — Enterokinase genannt — Einfluß auf dessen Wirksamkeit hat. Hierzu sei bemerkt, daß das Trypsin von den in Frage kommenden Zellen der Pankreasdrüse nicht im aktiven Zustand gebildet wird. Wir haben es auch hier, wie beim Pepsin, mit einem Proferment, genannt Trypsinogen, zu tun. Dieses besteht aus einem Molekül Trypsin und einem solchen einer Verbindung von Polypeptidstruktur. Die Enterokinase soll diesen Komplex unter Bildung von aktivem Trypsin zerlegen<sup>30</sup>. Es ist geglückt, alle drei

Verbindungen in Kristallform zu gewinnen. Vergleiche hierzu die Abbildungen 36, 37 und 38. Hier sei eingefügt, daß die im Trypsinkomplex enthaltene Karboxypolypeptidase in ihrer Wirkung auch von Enterokinase beeinflußt wird.

<sup>28</sup> In neuerer Zeit ist es gelungen, neben Pepsinogen einen Hemmungskörper nachzuweisen und in Kristallform zu isolieren. Es handelt sich offenbar um ein Polypeptid. Er wird bei pH = 3,5 von Pepsin zerstört.

<sup>29</sup> Nach Kunitz und Northrop.

<sup>30</sup> Nach anderer Ansicht soll das aktive Ferment eine Kombination von Enterokinase und Trypsin darstellen (Trypsin-Kinase genannt).

Die Verhältnisse bezüglich der von der Pankreasdrüse hervorgebrachten Proteinase haben sich dadurch kompliziert, daß ein weiteres Ferment dieser Gruppe mit zum Teil anderen Wirkungen festgestellt werden konnte. Auch es ist in Kristallform abgeschieden worden. Da diese Proteinase, die zunächst auch in einer unwirksamen Form vorliegt, durch eine starke Labwirkung ausgezeichnet ist, hat sie die Bezeichnung *Chymotrypsin*<sup>31</sup> erhalten. Die Vorstufe wird *Chymotrypsinogen* genannt. Sie wird interessanterweise von *Trypsin* in den aktiven Zustand übergeführt. Da sich bei der Aktivierung das Molekulargewicht (etwa 40 000) nicht verändert, so kann angenommen werden, daß eine Aufspaltung eines Ringsystems stattfindet. Es ist vorläufig nicht möglich, auszusagen, welche Bedeutung im einzelnen dem *Trypsin* und dem *Chymotrypsin* zukommt. Festgestellt ist, daß sie das Eiweiß an verschiedenen Stellen angreifen und auch in verschiedenem Umfang *OC-NH-Bindungen* lösen.

Sowohl bei den *Polypeptidasen*, als auch den *Proteinasen* hat man nach bestimmten, für ihre Wirkung maßgebenden Gruppen in dem sie aufbauenden Eiweiß gesucht. Bei der *Karboxypolypeptidase* scheint die *Thiogruppe* von Bedeutung zu sein. Es ist ferner die Ansicht vertreten worden, daß *Glutathion*, und zwar in der *SH-Form* (vgl. S. 121), für die Wirkung von *Proteinasen* wichtig sei. Die Aktivierung durch dieses soll insbesondere bei dem noch wenig untersuchten *Proteinasensystem* der Zellen, dem schon erwähnten *Kathepsin*, eine wesentliche Rolle spielen<sup>32</sup>. Daß es mehrere Fermente dieser Art gibt, und daß sie an sich nicht einheitlich sind, haben wir schon S. 180 erwähnt. Die Fermentgruppe *Kathepsine*<sup>32a</sup> umfaßt die eigentlichen *Zellproteinasen*. Sie wirken bei saurer und alkalischer Reaktion und sind in vieler Hinsicht widerstandsfähiger als die übrigen *Proteinasen*. Von ihrer Wirkung hängt außerordentlich viel ab. Sie liefern jene Eiweißabbaustufen, von denen aus sich eingreifendere Umwandlungen vollziehen. Auf der anderen Seite sind sie an Eiweißsynthesen beteiligt, und zwar handelt es sich, wie S. 130 betont, u. a. um die Bildung von zelleigenen Proteinen mit ihren besonderen Funktionseigenschaften.

Schließlich müssen wir noch jener *Proteinasen* gedenken, die wir bereits S. 130 kennengelernt haben, und die *Abwehrproteinasen*<sup>33</sup> genannt worden sind, und zwar deshalb, weil sie blutfremde Proteine durch *Hydrolyse* ihres spezifischen Baues berauben. Sie zeichnen sich durch ihre ungewöhnlich feine Einstellung auf das Substrat aus. Ihr *pH-Optimum* liegt bei etwa 7. Blutplasma

<sup>31</sup> Eine Bestätigung der Verschiedenheit von *Trypsin* und *Chymotrypsin* wurde durch Modellversuche erbracht. So spaltet *Trypsin* (vorausgesetzt, daß es einheitlich ist!) z. B.  $\alpha$ -Benzoyl-argininamid. *Chymotrypsin* greift diese Verbindung nicht an. Es sind auch die synthetischen Wirkungen der genannten Fermente verschieden.

<sup>32</sup> Es darf nicht verschwiegen werden, daß die sogenannten Aktivierungsversuche von Fermentsystemen (das gleiche gilt von den meisten Versuchen über synthetische Wirkungen von solchen) unter Bedingungen ausgeführt worden sind, wie sie in unserem Organismus nicht vorhanden sind. Es trifft dies vor allem auf die angewandten Konzentrationen der sogenannten Aktivatoren zu.

<sup>32a</sup> Man rechnet die *Kathepsine* zu einer Gruppe von in der Pflanzenwelt allgemein verbreiteten *Zellproteinasen*, genannt *Papainasen*. Diese sind dadurch ausgezeichnet, daß sie ein auffallend weites *pH-Optimum* aufweisen und zwar in Abhängigkeit von der Natur des Substrates (*pH* 3—8!). *Papainasen* spalten genuine Proteine und ferner *Polypeptide*. Während für die erstere Wirkung kein Zusatz eines Aktivators erforderlich ist (wahrscheinlich greift *Glutathion* ein), bedarf der Angriff auf Verbindungen der zuletzt genannten Art des Zusatzes eines solchen (z. B. *Zystein*).

<sup>33</sup> Sie sind in Kristallform gewonnen.

beschleunigt ihre Wirkung. Sie treten nicht nur dann in Erscheinung, wenn parenteral Eiweiß zugeführt wird, vielmehr auch dann, wenn zelleigene Proteine unter irgendwelchen besonderen Verhältnissen in die Blutbahn geraten. Sie stellen unter den zur Zeit bekannten Reagentien auf feinste Strukturunterschiede in Eiweißstoffen die am spezifischsten eingestellten dar. Da die Abwehrproteinasen sehr rasch nach dem Eindringen von blutfremdem Eiweiß in den Organismus bzw. in das Blut zur Stelle sind, ist es naheliegend, anzunehmen, daß das Kof ferment stets zur Stelle ist und das Apoferment von dem Substrat, das ihre Bildung bedingt, geliefert wird<sup>34</sup>. Das erstere ist sehr wahrscheinlich dasselbe, das auch im Trypsin und Chymotrypsin wirksam ist. Wir schließen hierauf, weil nach der Entfernung der Pankreasdrüse aus dem Körper die Abwehrproteinasenbildung nicht mehr stattfindet. Es ist nachgewiesen worden, daß im Blute Trypsin gebunden an Globuline kreist. Es ist wohl möglich, daß von diesem aus die Bildung der Abwehrproteinasen beeinflusst wird. Von besonderem Interesse ist, daß diese Fermente auch unter physiologischen Verhältnissen in Erscheinung treten. So beobachtet man ihr Auftreten während der Schwangerschaft. Während dieser kommt es zum Übergang von Chorionzottenzellen in das Blut. Diese zerfallen in der Blutbahn und geben Anlaß zur Abwehrproteinasenbildung<sup>35</sup>. Während Blutplasma bzw. Harn<sup>36</sup> (die genannten Fermente werden durch die Nieren ausgeschieden) von nicht schwangeren Personen Plazenta-eiweißstoffe nicht anzugreifen vermögen, ist das während der Gravidität der Fall<sup>37</sup>. Von sehr großer Bedeutung ist, daß bei parenteraler Zufuhr von geringen Mengen eines eiweißhaltigen Substrates die Abwehrproteinasereaktion (A. R.) streng spezifisch ausfällt. So wird nach Einspritzung von Kaninchenlebereiweiß nur dieses abgebaut und nicht auch z. B. Menschen-, Rinder- usw. -lebereiweiß. Wird jedoch eine größere Menge von Substrat zugeführt, dann greift die A. R. auch auf Organproteine der gleichen Art anderer Tierarten über<sup>38</sup>.

Nun verbleibt uns noch der Hinweis auf jene Fermentgruppe, die wir S. 190 kennenlernten, der die Aufgabe zufällt, Nukleinsäuren aufzuspalten. Wir erwähnten die Nukleasen<sup>39</sup>, auch Nukleinazidasen bzw. Polynukleotidasen genannt, die aus diesen Mononukleotide hervorgehen lassen.

<sup>34</sup> Es ist sehr wohl möglich, daß diesem Befund eine allgemeine Bedeutung zukommt, und zwar in der Hinsicht, daß z. B. Mikroorganismen nur dann einem von ihnen befallenen Organismus gefährlich werden können, wenn ihre Fermente dessen Substrate fermentativ anzugreifen vermögen. Durch Apofermentaustausch unter Verwendung von Protein des Wirtes kann Anpassung an Substrate des Wirtsorganismus erfolgen.

<sup>35</sup> Es können unter Umständen auch mit zelleigenen Proteinen zugleich die zugehörigen Zellproteinasen in die Blutbahn gelangen.

<sup>36</sup> Aus dem Harn fällt man die Abwehrproteinasen mit Azeton.

<sup>37</sup> Man kann mittels der Abwehrproteinasenreaktion (A. R.) Schwangerschaft feststellen, aber auch bei Vorhandensein von fremdartigen Zellen im Organismus (Tumoren: Karzinom, Sarkom usw., Mikroorganismen und dergleichen aller Art) kommt es zum Übergang von zelleigenem und zugleich blutfremdem Material in die Blutbahn und damit zur Auslösung von streng spezifisch eingestellten Abwehrproteinasen. Alle diese Feststellungen sind auch in diagnostischer Hinsicht sehr bedeutungsvoll.

<sup>38</sup> Vgl. hierzu Emil Abderhalden: Abwehrfermente. 6. Auflage. Th. Steinkopff, Dresden-Leipzig, 1941.

<sup>39</sup> Es ist geglückt, Ribosenuklease zu kristallisieren. Das Apoferment ist reich an Tyrosin und Tryptophan. — Thymonukleinsäure wird durch Desoxyribopolynukleotidase und Hefenukleinsäure durch Ribopolynukleotidase hydrolysiert (vgl. S. 189 ff.).

Nukleotidasen greifen diese an, und Nukleosidasen hydrolysieren Nukleoside<sup>40</sup>.

Wir wollen uns nunmehr noch nach Hydrolasen umsehen, die wir nicht in den Rahmen der bis jetzt besprochenen einreihen können. Wir müssen für jede Verbindung zusammengesetzter Art, die in unserem Organismus vorkommt, und die dem Stoffwechsel in irgendeiner Form unterliegt, eine Fermentgruppe voraussetzen, die diese spalten und aufbauen kann. Wir haben erfahren, daß die Gallensäuren zusammengesetzter Natur sind. Sie weisen, wie S. 49 erwähnt, eine säureamidartige Bindung auf. Es greift der stickstofffreie Paarling der Gallensäure in die Aminogruppe des Glyzins bzw. Taurins ein. Es besteht noch keine Klarheit darüber, welches Fermentsystem diese Bindung zu spalten vermag. Eine weitere säureamidartige Verkettung weisen die Sphingomyeline (S. 41) und Zerebroside (S. 45) auf. Trypsin löst diese, jedoch steht nicht fest, ob eine besondere Fermentgruppe die Hydrolyse bewirkt. Weiterhin haben wir erfahren, daß im Eiweiß die Säureamide Asparagin und Glutamin vorhanden sind. Beide können fermentativ in Ammoniak und die entsprechende Dikarbonsäure aufgespalten werden. Die in Betracht kommenden Fermente führen die Bezeichnungen Asparaginase und Glutaminase. Besonders stark interessiert uns jenes Fermentsystem, das Arginin in Harnstoff und Ornithin spaltet. Wir haben der Arginase schon wiederholt gedacht und festgestellt, daß sie offenbar nur in der Leber vorkommt. Es ist Mangan in der Wirkgruppe dieses Ferments vorhanden. Man hat die zuletzt angeführten Fermente (Asparaginase, Glutaminase und Arginase) unter der Bezeichnung Amidasen zusammengefaßt.

Von weiteren Hydrolasen<sup>41</sup> sind noch zu nennen: die Histidase, unter deren Einfluß der Imidazolring des Histidins unter Abspaltung von Ammoniak geöffnet wird (S. 153), die Hippurikase<sup>42</sup>, die den Zerfall von Hippursäure in Glyzin und Benzoesäure beeinflusst<sup>43, 44, 45</sup>.

Bei der Besprechung des Abbaus von Nukleotiden erfahren wir, daß bestimmte Fermentsysteme Nukleotide und Nukleoside zu desaminieren vermögen. Es existiert eine Adenylsäure-desaminase, eine Adenosin-desaminase, eine Guanylsäure-desaminase und eine Guanase. Ob es eine besondere Guanosinase gibt, steht nicht fest. Es gibt ferner Pyrimidinaminasen. Allem Anschein ist an der Desaminierung der Zytidylsäure und

<sup>40</sup> Es ist neuerdings die Gruppe Nukleotid-N-ribosidasen aufgestellt worden. Diese Fermente spalten Nukleotide in die Base und in Ribosephosphorsäure.

<sup>41</sup> Ein sehr interessantes, gut erforschtes und in Kristallform erhaltenes Ferment ist die Urease, die aus Harnstoff (Urea) Ammoniak und Kohlensäure bildet. Sie soll in der Magenschleimhaut vorkommen. Ihre Bedeutung für uns ist unklar. Harnstoff ist ein Stoffwechselendprodukt! Urease ist in der Natur weit verbreitet. So kommt sie u. a. in Mikroorganismen aller Art, in Leguminosensamen vor. Es kommt ihr im Kreislauf des Stickstoffs eine sehr große Bedeutung zu. Die Pflanze kann mit Harnstoff nichts anfangen, wohl aber mit Ammoniak.

<sup>42</sup> Auch Hippurase genannt.

<sup>43</sup> Diese Fermentgruppe ist auch Histozyim genannt worden. Ihr Wirkungsbereich geht über die Spaltung und die Synthese von Hippursäure hinaus.

<sup>44</sup> Diese Fermentgruppe bedarf der weiteren Bearbeitung. Das sog. Histozyim greift auch andere OC-NH-Bindungen an.

<sup>45</sup> In der Pferdeniere ist eine Benzamidase nachgewiesen, die Benzoesäure in Benzamid verwandelt und diese Verbindung auch spaltet.

des Zytidins eine andere Fermentgruppe beteiligt als an derjenigen der entsprechenden Verbindungen, die Urazil als Baustein aufweisen. Es sei im übrigen auf das S. 190 Ausgeführte verwiesen. Endlich begegneten wir der Kreatinphosphorsäure, als wir von jenen Vorgängen sprachen, die die für die Muskelarbeit erforderliche Energie bereitstellen. Auch für diese zusammengesetzte Verbindung muß es ein Fermentsystem geben, das sie in Phosphorsäure und Kreatin zerlegen kann. Ein Blick auf die S. 178 wiedergegebene Formel zeigt, daß keine esterartige, vielmehr eine amidartige Verbindung vorliegt. Infolgedessen kann keine Phosphatase, die ja zu den Esterasen gehört, hydrolysierend wirken. Man hat das in Frage kommende Ferment *Phosphoamidase* genannt.

Wir müssen nun noch eines biologisch grundlegend wichtigen Vorganges gedenken. Es ist dies die *Blutgerinnung*. Sie verhindert das Ausbluten bei Verletzung von Blutgefäßen von nicht zu großen Dimensionen. Die gesetzte Wunde wird verstopft. Es sprechen die meisten Befunde dafür, daß ein Fermentvorgang vorliegt. Im Blutplasma kreist ein Eiweißkörper, *Fibrinogen* genannt. Er entstammt der Leber. Aus ihm bereitet ein Ferment, *Fibrinferment = Thrombin Profibrin*. Dieses fällt an sich nicht aus. Der springende Punkt für unsere Darstellung ist nun, ob der Übergang von Fibrinogen in dieses eine Hydrolyse darstellt oder aber, ob ein anderer Vorgang vorliegt. Neuerdings wird angenommen, daß es sich um einen Denaturierungsvorgang, verknüpft mit Polymerisation entstandener Teilchen, handelt. Von dieser Vorstellung aus wird die in Frage kommende Fermentgruppe *Fibrinogendenaturase* genannt. Kurz gestreift sei, daß im kreisenden Blut unmöglich Fibrinogen und Thrombin gleichzeitig vorhanden sein können. Es müßte sonst zur Blutgerinnung kommen. Man hat festgestellt, daß im Plasma eine Vorstufe des Fibrinfermentes, genannt *Thrombogen*, vorhanden ist. Seine Überführung in das aktive Ferment erfolgt durch *Thrombokinase*. Diese ist in den Blutplättchen und auch anderen Zellen des Blutes und der Gewebe zugegen. Sie wird bei Zerfall der ersten bzw. Verletzung der letzteren frei und gelangt dann zur Wirkung. Beim Vorgang der Blutgerinnung spielt  $\text{Ca}^{++}$  eine wichtige Rolle. Es wird angenommen, daß es bei der Aktivierung des Thrombogens zu Thrombin eingreift<sup>46</sup>. Erinnert sei noch an den Einfluß der Vitamin-K-Gruppe auf die Blutgerinnung (S. 215).

Nunmehr haben wir noch eines Fermentes zu gedenken, das eine ganz besondere Stellung einnimmt. Wir haben bei der Besprechung der Funktionen des Hämoglobins auch des Verhaltens der Kohlensäure im Blute gedacht und dabei erfahren, daß die Überführung von  $\text{CO}_2$  in  $\text{H}_2\text{CO}_3$  und umgekehrt fermentativ beschleunigt wird (S. 196). Das in Frage kommende Ferment, *Kohlensäureanhydratase*<sup>47</sup> bzw. *-dehydratase* genannt<sup>48</sup>, findet sich in den Erythrozyten und auch in manchen Organen. Es beschleunigt die Reaktion  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$  und zwar je nach den vorhandenen Bedingungen in der einen oder anderen Richtung. Diese wird durch die  $\text{H}^+$ -Konzentration und den  $\text{CO}_2$ -Druck mitbestimmt<sup>49</sup>. Eine Hauptaufgabe des Fermentes ist neben der raschen

<sup>46</sup> In diesem Zusammenhang sei noch des S. 136 erwähnten *Heparins* gedacht, das von Mastzellen der Leber gebildet wird und die Eigenschaft besitzt, die Blutgerinnung zu hemmen. Es soll seiner Zusammensetzung nach der Chondroitinschwefelsäure nahestehen.

<sup>47</sup> Vgl. hierzu Ph. S. 66 ff.

<sup>48</sup> Auch *Karboanhydrase* genannt.

<sup>49</sup> Ph. S. 59.

Verwandlung von  $\text{H}_2\text{CO}_3$  in  $\text{CO}_2$  in den Lungen und damit Ermöglichung der raschen Überführung der Kohlensäure in die Alveolarluft die Einbalancierung der Reaktion des Blutes. Es wird sein  $\text{CO}_2$ -Gehalt annähernd konstant gehalten<sup>50</sup>. Das Ferment enthält Zink.

## Vorlesung 23.

**Desmolasensysteme. Oxydo-Reduktionsvorgänge. Oxydationsferment. Zytochromsysteme. Dehydrasensysteme. Gelbe Oxydationsfermente. Katalase. Peroxydase. Bedeutung der  $\text{C}_4$ -Verbindungen für Oxydationsvorgänge.**

Wir kommen nun zur Besprechung jener Fermentsysteme, die von den Bausteinen der organischen Nahrungsstoffe und ihren Abkömmlingen aus Umwandlungen vollziehen, die mit Umsetzung von Energie<sup>1</sup> und zugleich mit mehr oder weniger eingreifenden Strukturänderungen verknüpft sind. Wir sind ihnen wiederholt begegnet und haben einerseits ihre Wirkungen und andererseits zum Teil auch ihren Aufbau kennengelernt. Wir wollen auch hier einen zusammenfassenden Überblick geben und zugleich einige Ergänzungen einfügen. Grundsätzlich ist hervorzuheben, daß in unserem Organismus verschiedene Möglichkeiten der Oxydation von organischen Verbindungen verwirklicht sind. Ganz allgemein läßt sich zum Ausdruck bringen, daß es sich stets um Oxydo-Reduktionsvorgänge handelt. Ob nun Sauerstoff von einem Substrat auf ein anderes übertragen wird, wobei der Sauerstoffspender reduziert und der Sauerstoffakzeptor oxydiert wird, oder Überführung von Elektronen (Valenzwechsel) von einem Produkt auf ein anderes stattfindet, wobei beim einen infolge Elektronenabgabe eine Vermehrung der positiven Ladung eintritt, was gleichbedeutend mit Oxydation ist, während beim anderen im Anschluß an die Elektronenaufnahme eine Verminderung derselben erfolgt (gleichbedeutend mit Reduktion), immer ist die Zusammenwirkung von zwei Substraten, die entgegengesetzten Einwirkungen ausgesetzt sind, erforderlich. Ebenso verhält es sich, wenn Dehydrierung und Hydrierung miteinander verknüpft sind. Im einen Substrat wird Wasserstoff aktiviert und im Anschluß daran übertragen, das andere, das diesen übernimmt, wird hydriert, d. h. mit anderen Worten, das erstere wird oxydiert und das letztere reduziert.

Bevor wir auf die in unserem Organismus verwirklichten Oxydoreduktionsmechanismen eingehen, müssen wir noch vorausschicken, worauf wir auch schon S. 239 hingewiesen haben, daß bei den hier in Frage stehenden Vorgängen Oberflächenstrukturen von wesentlichster Bedeutung sind. Man hat von Oberflächenkatalysen bei jenem Geschehen gesprochen, das der Zellatmung zugrunde liegt. Es liegen

<sup>50</sup> Es sind mehrere sog. Aktivatoren angegeben, wie z. B. Histidin, Histamin, Zystein, Glutathion.

<sup>1</sup> Energie für mannigfache Zwecke: Arbeit, Synthesen, Wärme usw.

insbesondere zwei grundlegende Versuche vor, die die Bedeutung der genannten Strukturen erwiesen haben. Zunächst kann man zeigen, daß z. B. kernhaltige rote Blutkörperchen, wenn man sie vorsichtig gefrieren und dann auftauen läßt, keine wesentliche Abnahme im Sauerstoffverbrauch zeigen. Wenn man nunmehr die Zelltrümmer abzentrifugiert und die  $O_2$ -Aufnahme im Zentrifugat mit derjenigen der überstehenden Flüssigkeit vergleicht, dann ergibt sich ein sehr großer Unterschied. Das erstere verbraucht etwa so viel Sauerstoff, wie zuvor festgestellt wurde, während die Flüssigkeit nur wenig  $O_2$ -Verbrauch aufweist. Werden die in den Zellen vorhandenen Oberflächen durch oberflächenaktive Stoffe (z. B. Narkotika) besetzt, dann wird dieser stark herabgesetzt. Die Ursache dieser Erscheinung ist ganz offensichtlich die, daß Sauerstoff aus den vorhandenen Oberflächen verdrängt worden ist. Läßt sich die hemmende Wirkung von oberflächenaktiven Stoffen auf die Zellatmung in der genannten Weise zwanglos erklären, so versagt eine solche Vorstellung bei der Erklärung der Wirkung der Blausäure. Sie wirkt schon in sehr geringen Mengen hemmend auf den Sauerstoffverbrauch der Zellen. Die Ergründung des Wesens ihres Einflusses auf diesen ist ein ganz wesentlicher Ausgangspunkt für die Auffassung bestimmter Oxydationsvorgänge in Zellen gewesen. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß das in allen Zellen vorhandene Eisen von wesentlichster Bedeutung für solche ist. Blausäure schaltet seine Wirkung durch Komplexsalzbildung aus. D. h. mit anderen Worten: die oben geschilderte Wirkung der Oberflächen ist keine unspezifische Funktion derselben, vielmehr ist das in sie eingebaute Eisen von maßgebender Bedeutung. Wir kommen damit zunächst zu der folgenden Vorstellung des Wesens von Oxydationsvorgängen. Das zu oxydierende Substrat wird an Oberflächen des Zellinhaltes — wohl vornehmlich kolloiden Eiweißteilchen — adsorbiert. Anschließend folgt dann die Auswirkung des Eisens als Katalysator. Von der allergrößten Bedeutung ist für dessen Funktion die Art seiner Verankerung im Substrat, das der Oberflächenstruktur zugrunde liegt. Bei nach dieser Richtung durchgeführten Forschungen hat sich herausgestellt, daß das Eisen einer Verbindung angehört, die dem Häm nahesteht<sup>2</sup>. Nun haben wir bereits S. 196 erfahren, daß in diesem solches am Stickstoff verankert ist. Das ist nun auch bei jenem Eisen der Fall, das dem sogenannten Atmungs- bzw. Oxydationsferment angehört, nämlich jenem eisenhaltigen Katalysator, der offenbar mosaikartig in Oberflächen von Kolloiden — Eiweißteilchen — eingelagert ist. Bemerket sei noch, daß das Fermenteisen in den Zellen in außerordentlich geringer Konzentration vorhanden ist. Da dessen Valenzwechsel sich außerordentlich schnell vollzieht, genügt diese.

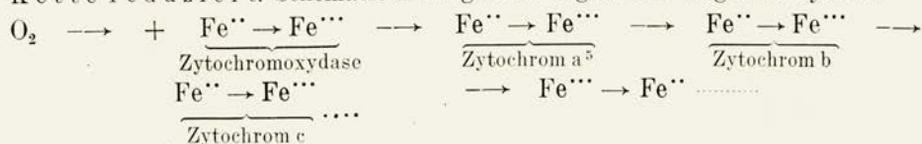
Vermag uns die eben entwickelte Vorstellung von Oxydationsvorgängen eine befriedigende Erklärung der entsprechenden, in Zellen vor sich gehenden zu geben? Es ist dies nicht der Fall, und zwar deshalb nicht, weil, wie wir ja immer wieder betont haben, in diesen alles Geschehen in feinsten Weise gesteuert ist. Es muß somit Einrichtungen geben, die es ermöglichen, daß in jedem Augenblick ein ganz bestimmtes Substrat

<sup>2</sup> Führend war für diesen Befund, daß die in Frage kommende eisenhaltige Verbindung CO bindet, wobei sie ihre Fermentwirkung verliert. CO wird an  $Fe^{++}$  gebunden und so die Oxydation des Fermenteisens verhindert. Blausäure dagegen reagiert mit  $Fe^{+++}$ , wodurch dessen Reduktion ausgeschaltet wird. Unter Lichtwirkung zerfällt die CO-Verbindung, wobei auch die Hemmung des  $O_2$ -Verbrauchs zurückgeht. Vor allem wies das Absorptionsspektrum der genannten Verbindung auf nahe Beziehungen zum Häm hin.

in einer ganz bestimmten Richtung verändert wird. Es greift ein Vorgang in einen anderen ein. Jeder davon ist Voraussetzung für den anderen. Wie sollte eine solche Regelung möglich sein, wenn die bloße Adsorption eines Substrates an einer Oberfläche und die Anwesenheit eines Eisenkatalysators genügen würden, um den Oxydationsvorgang auszulösen! In der Folge stellte es sich heraus, daß nicht, wie man es sich zunächst vorgestellt hatte, Eisen Sauerstoff bindet und dann auf das zu oxydierende Substrat überträgt, vielmehr findet zwischen Eisen und Sauerstoff Elektronenaustausch statt, und zwar reversibel: Fermenthäm mit gebundenem  $\text{Fe}^{++}$  geht unter der Wirkung von molekularem Sauerstoff in Fermenthäm über, wobei  $\text{Fe}^{+++}$  entsteht. Kommt es zur Oxydation eines Substrates, dann wird zugleich das letztere in Fermenthäm übergeführt. Wieder erfolgt Umwandlung von  $\text{Fe}^{++}$  in  $\text{Fe}^{+++}$  innerhalb des Fermentes, und wieder steht ein besonders reaktionsfähiges Oxydationssystem in der Zelle zur Verfügung. Damit ist freilich noch nicht die Steuerung der Oxydationsvorgänge bei dieser Art von Katalyse erklärt. Es muß ganz offensichtlich noch ein weiteres Fermentsystem eingreifen.

Wir haben nun schon erwähnt, daß es verschiedene Einrichtungen in den Zellen gibt, die in Beziehung zu den in ihnen sich vollziehenden Oxydationsvorgängen stehen. Es ist klar, daß diese nicht für sich allein wirksam sind, vielmehr in Wechselbeziehung zueinander stehen müssen, wie denn auch alle zusammen sich wieder in einer solchen zu den Hydrolasensystemen auswirken. Alle arbeiten gegenseitig „Hand in Hand“. Von diesen Gesichtspunkten aus ist es von der größten Bedeutung, daß das eben erwähnte sogenannte Atmungsferment Einfluß auf ein weiteres Oxydo-Reduktionssystem der Zelle hat. Es führt die Bezeichnung Zytochrom. Es handelt sich nicht um ein einziges Fermentsystem, vielmehr sind bislang mehrere einander sehr ähnliche Zytochrome festgestellt worden, und zwar an Hand der Absorptionsspektren der reduzierten Formen. Man hat sie einstweilen mit den Buchstaben a, b, c bezeichnet. Isoliert werden konnte bislang nur die c-Komponente. Sie stellt ein Hämprotein dar<sup>3</sup>.

Von wesentlichster Bedeutung ist nun, daß den Zytochromen die Fähigkeit abgeht, unmittelbar mit  $\text{O}_2$  in Verbindung zu treten. Hier greift nun das oben genannte Oxydationsferment ein. Es vermittelt die Sauerstoffübertragung. Da das Atmungsferment Ferro-Zytochrom in die Ferriform überführen kann, ist es auch Zytochromoxydase genannt worden. Es treten somit vier Zelloxydationsfermente<sup>4</sup> in Aktion, bis das zu oxydierende Substrat das letzte Glied dieser Kette reduziert. Schematisch dargestellt ergibt sich folgendes System:



Von diesen Eisenverbindungen ist nur die erste, nämlich das Oxydationsferment, autoxydabel.

<sup>3</sup> Es wird angenommen, daß das Häm, welches das Koferment darstellt, mittels seiner beiden Vinylgruppen mit Zystein des Apofermentes (Eiweiß) verknüpft ist. Vgl. die Struktur des ersteren S. 198. — Zytochrom c ist reich an Lysin (etwa 25%) und arm an Histidin (etwa 3.3%).

<sup>4</sup> Wahrscheinlich gibt es noch mehr solcher Fermente.

<sup>5</sup> Es steht nicht fest, in welcher Reihenfolge die Zytochrome zusammen wirken.

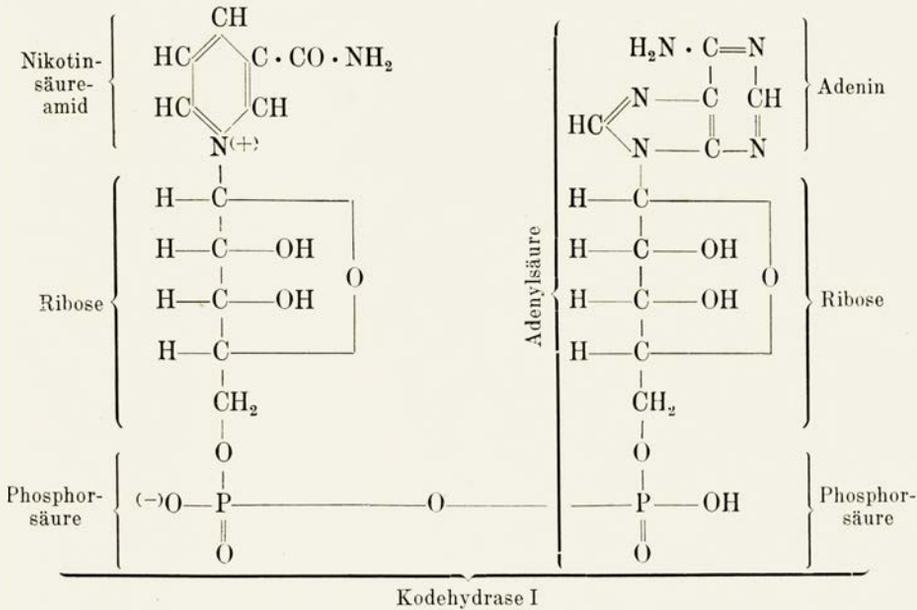
Es überrascht, daß der Organismus bzw. die einzelne Zelle mehrere eisenhaltige Fermentsysteme einsetzt, bis es zur Oxydation eines Substrats kommt. Das Gesamtsystem steht offensichtlich in Beziehung zur feinabgestuften Infrfreiheitsetzung von Energie. Vielleicht liegen die Verhältnisse so, daß nicht immer alle Phasen durchlaufen werden. Stets muß die Funktion des Oxydationsfermentes vorausgehen. Von wesentlichster Bedeutung ist, daß dieses von der Konzentration des  $O_2$  weitgehend unabhängig ist. Dadurch wird die Durchführung von Oxydationen auch dann noch gewährleistet, wenn die zur Verfügung stehende  $O_2$ -Menge fällt. Ebenso bedeutungsvoll ist der durch die geschilderte Fermentorganisation bedingte Ausschluß einer unmittelbaren Wirkung des Sauerstoffs. Selbst Einatmung des reinen Gases facht die Oxydationsvorgänge nicht oder nur unwesentlich an. Von diesem Gesichtspunkt aus stellt das Atmungsferment-Zytochromsystem einen Zellschutz dar. Es gewährleistet der Zelle mit den übrigen Fermentsystemen zusammen jederzeit die völlige Beherrschung ihres Stoffwechsels, und zwar in qualitativer und quantitativer Hinsicht. Sehr wahrscheinlich steht die ganze Einrichtung auch in Zusammenhang mit dem Vermögen der Zelle, die umgewandelte Sonnenenergie der organischen Nahrungsstoffe unmittelbar als freie Energie ohne vorherige Umwandlung z. B. in Wärme zu verwenden. Weiterhin muß mindestens eine der Zytochromkomponenten in Aktion treten. Vielleicht kommen die übrigen dann in Frage, wenn es gilt, größere Mengen von Substrat umzusetzen bzw., wenn unterschiedliche Verbindungen zu oxydieren sind. Zur Zeit hat es wenig Sinn, das Rätsel des Vorhandenseins von mehreren Zytochromkomponenten lösen zu wollen. Es fehlt noch an entsprechenden Forschungsergebnissen. Von größtem Interesse ist, zu erfahren, was schließlich aus dem von der Zytochromoxydase übertragenen Sauerstoff wird. Hier greifen Dehydrasesysteme ein, die irgendwie in das ganze System „Oxydationsferment-Zytochrome a, b und c“ eingeschaltet sind. Sie vermitteln die Oxydation des Substrates.

Dehydrasesysteme sind in den letzten Jahren besonders erfolgreich untersucht worden. Einen sehr großen Fortschritt bedeutete die Aufklärung des Koferment-Anteils bei manchen davon und damit zugleich die Eröffnung eines Einblicks in seine Funktion. Das Koferment ist, wie S. 240 betont, maßgebend für die Wirkungsspezifität, und das Apoferment — ein Protein besonderer Struktur — beeinflusst das Holoferment im Sinne einer besonderen Einstellung auf das zu verändernde Substrat. Die Apodehydrase bindet gleichzeitig Kodehydrase und ihr spezielles Substrat (z. B. Milchsäure, die zu Brenztraubensäure dehydriert wird). Durch diese Bindung werden Funktionsgruppe des Kofermentes und zu verwandelnde Verbindung in Reaktionsnähe gebracht. Dabei werden beide so beeinflusst, daß es zum Vollzug eines Reaktionsablaufes kommen kann. Es sind mehrere Dehydrasen bekannt. Diejenigen, bei denen das Koferment in seiner Struktur bekannt ist, lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Beiden gemeinsam ist der Baustein Adenylsäure. Dazu kommt bei den Angehörigen der einen Nikotinsäureamid<sup>6</sup>, gekuppelt mit Ribose und Phosphorsäure. Die zur zweiten Gruppe gehörenden Kodehydrasen weisen Alloxazinribosephosphorsäure<sup>7</sup> als Baustein auf. Man spricht von Pyridin- und Alloxazinproteiden als Vertretern von dehydrierenden Fermenten.

<sup>6</sup> Nikotinsäureamid = Pyridin-3-karbonsäureamid (vgl. S. 229).

<sup>7</sup> Vgl. S. 227 die Beteiligung der Alloxazingruppe am Aufbau von Vitamin B<sub>2</sub>.

Beginnen wir mit den Angehörigen der ersten Gruppe. Es sind zwei Kodehydrasen bekannt geworden, die Nikotinsäureamid aufweisen, genannt Kodehydrase I<sup>8</sup> und II. Die letztere enthält ein Phosphorsäuremolekül mehr. Es ist zur Zeit nicht bekannt, an welcher Stelle des Gesamtmoleküls es eingefügt ist<sup>9</sup>. Die Struktur der ersteren ist die folgende:

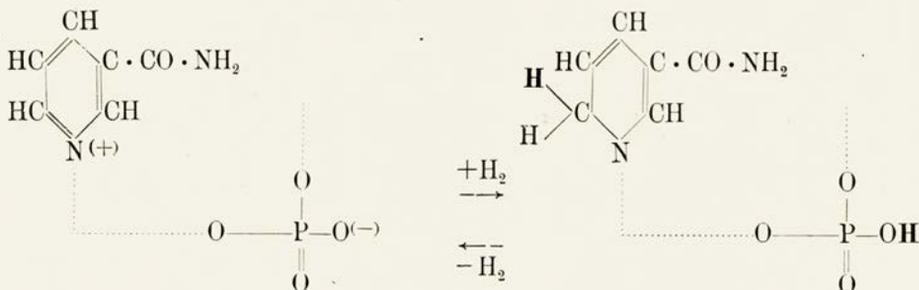


Bei Betrachtung der vorliegenden Formel entdecken wir lauter Bekannte. Auf ihrer rechten Seite befindet sich ein Nukleotid, und zwar Adenylsäure. Wir haben schon S. 191 hervorgehoben, daß in unserem Organismus Verbindungen dieser Klasse in Zellen mannigfache Funktionen erfüllen. Auf der linken Seite der Formel wiederholt sich die Struktur der rechten bis auf das Adenin. An seiner Stelle befindet sich Nikotinsäureamid. Diesem sind wir schon bei der Besprechung des Antipellagra-Vitamins begegnet (S. 229). An ihm vollzieht sich ein wesentlicher Teil der Funktion des Kofermentes. Es ist die Pyridinkomponente, die Wasserstoff aufnimmt, wobei die Dihydroverbindung des Fermentsystems, das man als ein Diphosphopyridinnukleotid bezeichnen kann, entsteht (s. S. 262).

Der Vorgang der Hydrierung ist reversibel. Wir haben hier ein Fermentsystem vor uns, bei dem Koferment und Apoferment besonders locker miteinander verknüpft sind, oder anders ausgedrückt, das Holoferment ist leicht dissoziabel. In den Zellen befindet sich das Koferment gegenüber dem Proteinanteil des Fermentes in einem großen Überschuß. Es besteht die Möglichkeit, daß das erstere mit verschiedenen Proteinen zu einem Holoferment vereinigt wird, wobei

<sup>8</sup> Auch Kozymase genannt.

<sup>9</sup> Da Kodehydrase I sich durch Anlagerung eines Phosphorsäurerestes in Kodehydrase II überführen läßt — auch fermentativ —, kann das dritte Phosphorsäuremolekül der letzteren nicht in die beiden anderen eingebaut sein. Dagegen beweist die Möglichkeit dieser Umwandlung die nahe Verwandtschaft der Struktur beider.



sich jedesmal die Substratspezifität ändert<sup>10</sup>. Bedenkt man, daß zur Zeit zwei Kofermente bekannt sind und die Eiweißkomponente mannigfaltig sein kann, dann können durch die Vereinigung der verschiedenen Anteile ganz verschiedenartig wirkende und ferner auf verschiedene, aber jedesmal auf bestimmte Substrate eingestellte Dehydrogenasen zustande kommen. Uns interessiert natürlich an erster Stelle, bei welchem speziellen Vorgang Dehydrogenasen der genannten Art eingreifen. Wir haben uns bei jedem Nahrungsstoff eingehend über den Weg unterhalten, der eingeschlagen wird, bis schließlich  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  entstanden sind. Es spricht vieles dafür, daß jenes Holoferment, das die Kodehydrase I enthält, mit dem Kohlenhydratabbau verknüpft ist, und zwar wirkt sie z. B. bei der Überführung von Triosephosphorsäure in Phosphoglycerinsäure mit<sup>11</sup>. Es ist noch über andere Wirkungen berichtet worden. Solange jedoch die ganze Forschung im Fluß ist, wollen wir uns damit begnügen, das mitzuteilen, was einigermaßen eindeutig festgestellt ist. Nur einer wichtigen Feststellung wollen wir noch gedenken, weil sie ganz besonders eindrucksvoll die stufenweise Verwandlung von Substraten darlegt und zugleich die ausschlaggebende Bedeutung des Apofermentes beweist. Triphosphopyridinnukleotid, gebunden an ein bestimmtes Protein, dehydriert Glukose-6-phosphorsäure zu Phosphohexonsäure. Dasselbe Koferment dehydriert, mit einem anderen Protein verknüpft, diese letztere usw. So kann man im Reagenzglasversuch mit dem gleichen Koferment unter Auswechslung des Proteins, d. h. des Apoferments, ein Substrat schrittweise verwandeln.

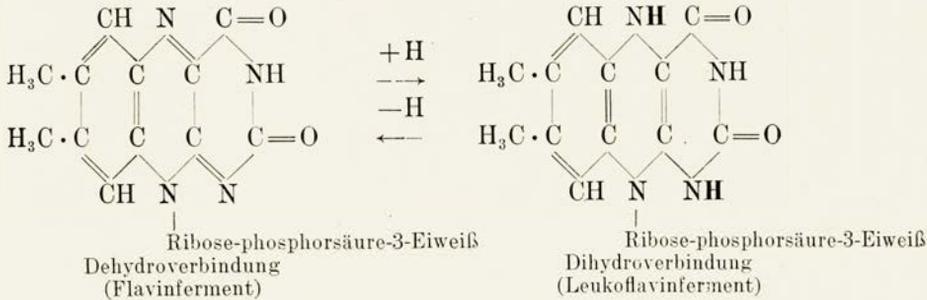
Es ergibt sich nun noch die Frage, auf welchem Wege Kodehydrase, die als Wasserstoffakzeptor funktioniert hat und dabei in Dihydrokodehydrase übergegangen ist, dehydriert wird. Es sind viele Möglichkeiten gegeben. Bei der Suche nach entsprechenden Vorgängen ist man auf eine weitere Fermentgruppe gestoßen, die bei Oxydo-Reduktionsvorgängen mitwirkt. Sie ist dadurch ausgezeichnet, daß in den zu ihr gehörenden Fermentsystemen Flavin als Koferment auftritt<sup>12</sup>. Es sei gleich vorweggenommen, daß auch bei

<sup>10</sup> Die Apodehydrogenasen sind spezifisch auf bestimmte Substrate eingestellt. Man spricht dementsprechend von einer Alkohol-, Milchsäure-, Triosephosphorsäure-, Ameisensäure-dehydrogenase usw. Der Mehrzahl dieser Dehydrogenasensysteme gehört die Kodehydrase I an. Jene Dehydrogenase, die Glukose-6-phosphorsäure dehydriert, enthält Kodehydrase II. — Die Laktikodehydrase ist in Kristallform gewonnen worden.

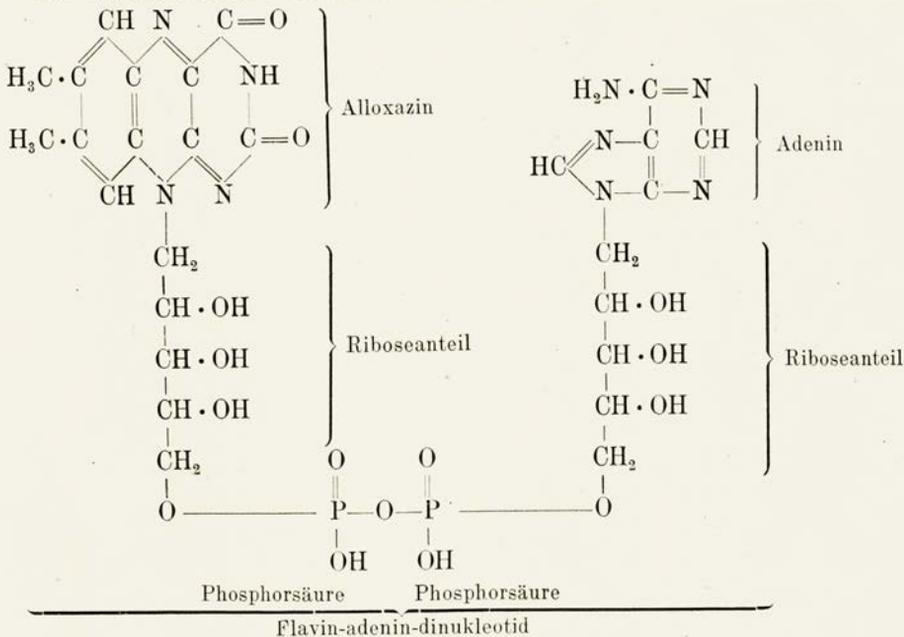
<sup>11</sup> Es ist vorgeschlagen worden, die auf bestimmte Substrate einwirkenden Fermente dieser Gruppe dadurch zu kennzeichnen, daß man jene nennt. So zum Beispiel Pyridinproteindiphosphoglycerinaldehyd.

<sup>12</sup> Von größtem Interesse ist, daß nach Exstirpation der Nebennieren der Bestand der Leber an Flavin stark zurückgeht.

diesen eine große Mannigfaltigkeit dadurch möglich ist, daß das Kofermert einen verschiedenen Aufbau hat und ferner der Eiweißanteil wechseln kann. Entdeckt wurden die Flavinfermente durch die Beobachtung, daß nach Blausäurevergiftung (vgl. S. 258) nicht, wie man erwartet hatte, jeder Sauerstoffverbrauch aufgehoben war. Bei der Aufklärung der Ursache dieser Erscheinung stellte man ein durch seine gelbe Farbe ausgezeichnetes und daher gelbes Oxydationsferment genanntes Ferment fest, das wohl in allen unseren Zellen vorkommt. Wir haben dieses Fermentsystem schon S. 227 kennengelernt<sup>13</sup>. Es enthält als prosthetische Gruppe Laktoflavinphosphorsäure (Vitamin B<sub>2</sub>). Es ist der Alloxazinteil in der prosthetischen Gruppe, der Wasserstoff aufnehmen und abgeben kann. Dabei entsteht aus der gefärbten Verbindung eine ungefärbte (Leukolaktoflavinferment).



Ein weiteres „gelbes“ Kofermert hat die Struktur<sup>14</sup>:



<sup>13</sup> Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß Zweifel aufgetaucht sind, ob Flavinphosphorsäure + Eiweiß ein Holoferment darstellt. Es wird vermutet, daß es ein Spaltstück eines Flavin-dinukleotids ist.

<sup>14</sup> Erythrozyten vermögen in vitro aus Laktoflavin Flavinadenindinukleotid zu bereiten.

Wir erkennen in der vorstehenden Formel das Nukleotid Adenylsäure. An Stelle des Nikotinsäureamids in der Kodehydrase findet sich Alloxazin. Es sind verschiedene sog. gelbe Oxydationsfermente mit verschiedenen Eigenschaften beschrieben. Auch bei diesen ist für die Substratspezifität der Eiweißanteil (das Apoferment) entscheidend. Das eine davon ist ein Flavinadenindinukleotid-Proteid. Es stellt jene Fermentsysteme dar, die  $\alpha$ -Aminosäuren zu dehydrieren vermögen. Es ist, wie wir schon S. 148 erfahren haben, eine d- und eine l-Aminosäureoxydase<sup>15</sup> unterschieden worden (vgl. die von ihnen ausgelöste Reaktionsfolge S. 149 ff.). Die Aminosäure hydriert das erwähnte Fermentsystem unter Einleitung des Übergangs in die zugehörige  $\alpha$ -Ketosäure<sup>16</sup>. Der d-Aminosäureoxydase haben wir besonders eingehend im Zusammenhang mit der Verwandlung von Glutaminsäure in  $\alpha$ -Ketoglutarsäure gedacht (S. 151). Wir lernten bei dieser Gelegenheit den Vorgang der Umaminierung kennen. Es sind dabei besondere Fermentsysteme, genannt Aminopherasen<sup>17</sup>, beteiligt. Man unterscheidet eine Asparagino- und eine Glutaminoaminopherase. Ein weiteres hieher gehörendes Fermentsystem ist die schon S. 185 erwähnte Xanthindehydrase<sup>18</sup>. Es ist noch ein weiteres im tierischen Organismus (u. a. im Blut, in der Augenlinse im Muskel) verbreitetes Fermentsystem, Diaphorase genannt, beschrieben worden. Es wirkt auf die Übertragung des Wasserstoffs des Dihydrokofermentes auf Wasserstoffakzeptoren (z. B. Zytochrom), jedoch nicht direkt auf O<sub>2</sub>. Das Koferment der Diaphorase hat ebenfalls die Struktur eines Alloxazinadeninnukleotids. In der Folge sind zwei Fermente dieser Art beschrieben worden. Das eine — Diaphorase I — wirkt mit der Kodehydrase I zusammen, während Diaphorase II auf Kodehydrase II eingestellt ist.

Wir stehen nun einer Fülle von Fermentsystemen gegenüber, die alle an Oxydationsvorgängen in Zellen beteiligt sind. Gewiß sind uns noch nicht alle bekannt. Sie hängen in ihrer Funktion alle irgendwie miteinander zusammen, sei es, daß Verbindungen gebildet werden, die für ein anderes Fermentsystem angreifbar sind, sei es, daß ein unmittelbares Zusammenwirken etwa in der folgenden Art stattfindet. Es übernimmt ein Dehydrasesystem von einer zu oxydierenden Verbindung Wasserstoff. Dieser kann von einer anderen Dehydrase unter Oxydation des ersteren übernommen werden. So kann Wasserstoff von Verbindung zu Verbindung wandern. Es ist von höchstem Interesse, daß auch er, bevor er seine Rolle im Zellstoffwechsel ausgespielt hat, mehrere Fermentsysteme durchlaufen muß. Schließlich trifft er auf Sauerstoff, der dem S. 259 erwähnten Zytochromoxydase-Zytochrom (a, b und c)-system entstammt. Dieser ist bei seiner Wanderung von System

<sup>15</sup> Auch Aminosäureoxyhydrase genannt. — Entsprechend dem größeren Eiweißumsatz der Karnivoren besitzen diese einen höheren Gehalt an  $\alpha$ -Aminosäureoxydasen als die Herbivoren.

<sup>16</sup> Die entstehenden Reaktionsprodukte Brenztraubensäure und Wasserstoffsuperoxyd führen zur Bildung von Essigsäure und Kohlensäure.

<sup>17</sup> Entsprechend hat man jene Fermentsysteme, die bei der Übertragung von Phosphorsäure beteiligt sind, Phosphopherasen genannt (nicht identisch mit der Phosphomutase, die bei der Phosphorsäurewanderung innerhalb ein und desselben Moleküls beteiligt ist).

<sup>18</sup> Bzw. Xanthinoxidase, auch Schardingerferment genannt. Es findet sich in der Milch, in der Leber und der Niere. Es ist weiterhin bei der Oxydation von Aldehyden zur zugehörigen Säure beteiligt. Dieser Wirkung verdankt es die Bezeichnung Aldehydoxydase.

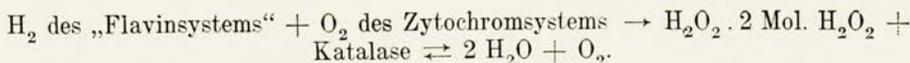
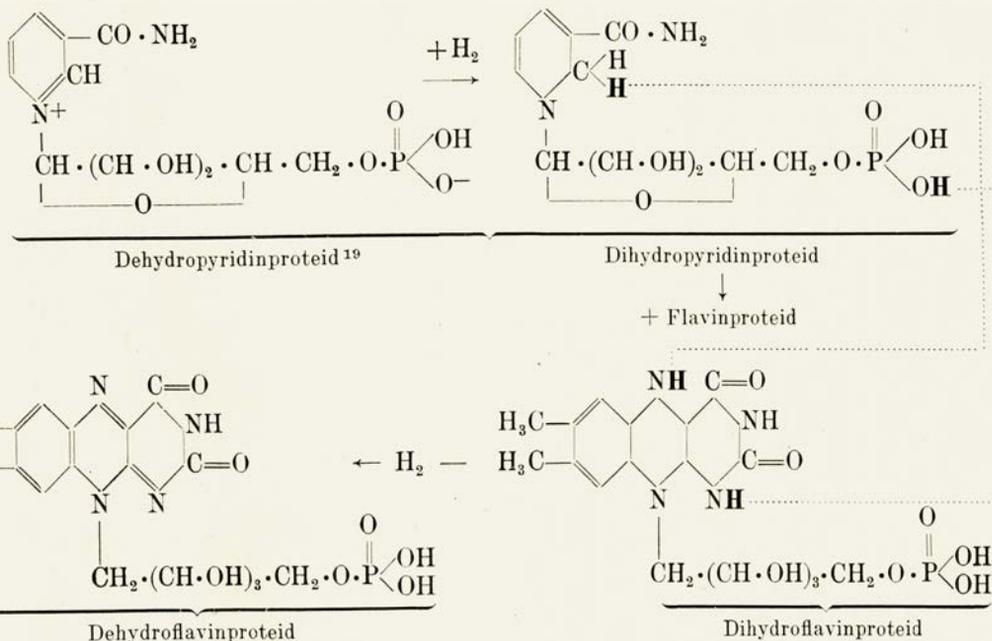
zu System so vorbereitet, daß er Wasserstoff übernehmen kann. Die Reaktion  $H_2 + O_2$  führt zur Bildung von  $H_2O_2$ . Da in allen Zellen ein noch zu besprechendes Fermentsystem existiert, das Wasserstoffsperoxyd in Wasser und Sauerstoff zerlegen kann, genannt Katalase, so kann sich dieses nie anhäufen. Kaum entstanden, ist es auch schon zerlegt. Nach anderer Ansicht verläuft die Wasserstoffherauslösung aus Verbindungen anders. Es wird eine „Aktivierung“ von Wasserstoffatomen angenommen. Die Dehydroasen würden in diesem Fall die Aufgabe haben, diese herbeizuführen. Das abgespaltene  $H_2$  würde dann z. B. vom Sauerstoff übernommen.

Im Laufe unserer Vorlesungen haben wir noch andere Wasserstoffakzeptoren

kennengelernt. Es sei an das S. 113, 121 erwähnte System (Zystein) $_2 \xrightleftharpoons[-H_2]{+H_2}$  Zystin, [(SH)-Glutathion] $_2 \xrightleftharpoons[-H_2]{+H_2}$  (SS)-Glutathion, an ungesättigte Verbindungen —  $CH = CH - \xrightleftharpoons[-H_2]{+H_2} -CH_2 - CH_2 -$  usw. erinnert. In diesem Zusammenhang

sei erwähnt, daß eine Fettsäuredehydrase aufgefunden worden ist. Fettsäuren der  $C_{16}$ - und  $C_{18}$ -Reihe sind ihre physiologischen Substrate. Sie führt Stearinsäure in Ölsäure über.

Es seien die erwähnten Möglichkeiten der  $H_2O_2$ -Bildung in den folgenden Formelbildern übersichtlich dargelegt:

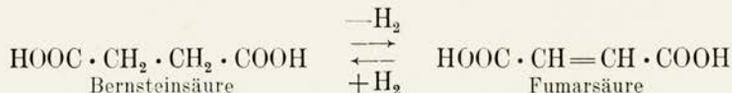


<sup>19</sup> Der Eiweißanteil ist fortgelassen.

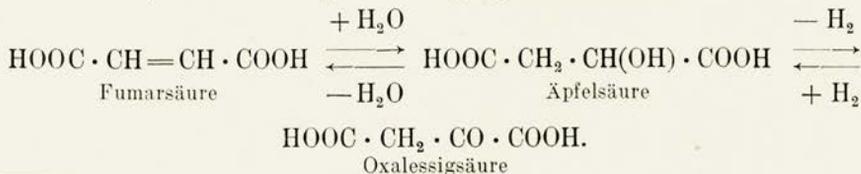
Wir erkennen aus dieser Darstellung, wie der Pyridinfermentkomplex von einem Substrat Wasserstoff übernimmt unter Übergang in die Dihydrofermentform. Flavinproteid wirkt sich dieser gegenüber als Wasserstoffakzeptor aus. Anschließend funktioniert das Dihydroflavinferment nun seinerseits als Wasserstoffdonator, wobei es zur Reaktion mit dem durch das Oxydationsferment-Zytochromsystem vorbereiteten  $O_2$  kommt unter Bildung von  $H_2O_2$ , das anschließend durch Katalase in  $H_2O$  und  $O_2$  zerlegt wird<sup>20</sup>. Ein volles Verständnis für die so innige Koppelung von Oxydations- und Reduktions(Dehydrase)-systemen ist nur dann möglich, wenn man sich ihre Funktion unmittelbar mit den einzelnen Phasen des Zellstoffwechsels verknüpft vorstellt. Ihre in so feiner Weise gestufte Wirkung sichert in jedem Augenblick Ab- und Aufbauvorgänge in bestimmter Richtung.

Was nun die wiederholt erwähnte Katalase anbetrifft, so ist auch sie ein Hämiproteid. Sie enthält das Eisen in Ferriform. Das Holoferment ist in Kristallform erhalten worden. Es ist aus dem Koferment neben Häm in Biliverdin abgetrennt worden. In diesem Zusammenhang sei noch an die S. 202 erwähnte besondere Schutzfunktion der Katalase gegenüber Hämoglobin erinnert. Tritt sie nicht in Wirkung, d. h. bleibt  $H_2O_2$  ungespalten, dann kommt es zur Bildung von Pentypent. Außerdem ist eine Peroxydase beschrieben, die bei uns insbesondere in Leukozyten aufgefunden worden ist. Auch sie zerlegt  $H_2O_2$  und stellt ein Hämiproteid dar.

Es sind nun noch weitere Fermentsysteme bekanntgeworden, die in Oxydationsvorgänge eingeschaltet sind. Ihre Auswirkungen haben wir bereits S. 35 eingehend kennengelernt. Auch sonst sind wir wiederholt auf die in Frage kommenden Verbindungen gestoßen. Zunächst entdeckte man in weiter Verbreitung die ganz besonders wirksame Succinodehydrase<sup>21</sup>. Sie ist an der Dehydrierung der Bernsteinsäure zu Fumarsäure beteiligt:



Es wird angenommen, daß Fumarsäure Wasserstoff übernehmen kann, der bei der Dehydrierung von Verbindungen frei wird. Die gebildete Bernsteinsäure kann dann ihrerseits solchen unter Rückbildung zu Fumarsäure an im Zytochromsystem vorbereiteten  $O_2$  abgeben. Die Bildung der Fumarsäure wirkt sich noch, wie schon früher erwähnt, in der Richtung aus, daß Beziehungen zur Äpfelsäure und damit zur Oxallessigsäure vermittelt werden. An der Umwandlung der Fumarsäure in die erstere ist das Fermentsystem Fumarase beteiligt. Die Bildung der Oxallessigsäure vollzieht sich unter dem Einfluß der Malicodhydrase. Die ganzen Vorgänge sind reversibel:



<sup>20</sup> Was seine Wirkung, die wir häufig erwähnt haben, anbetrifft, so stellt man sich die Überführung von  $H_2O_2$  in  $H_2O$  und  $O_2$ , wie folgt, vor. Katalase- $Fe^{+++}$  wird durch Wasserstoffsperoxyd reduziert.  $O_2$  oxydiert es wieder:  $4Fe^{+++} + 2H_2O_2 \rightarrow 4Fe^{++} + 4H^+ + 2O_2$ ;  $4Fe^{++} + 4H^+ + O_2 = 4Fe^{+++} + 2H_2O$ .

<sup>21</sup> Sie soll ein Metallproteid sein.

Wir haben in diesen Verbindungen des  $C_4$ -Bereiches außerordentlich wirksame Wasserstoffüberträger vor uns — H-Donatoren und H-Akzeptoren. Das große Problem ist nun, in welcher Weise sie in die übrigen Oxydationsvorgänge eingeschaltet sind. Wir haben nun oben erfahren, daß das gelbe Oxydationsferment sich am Wasserstofftransport beteiligt. Er soll wenigstens zum Teil über das  $C_4$ -Dikarbonsäuresystem verlaufen. Die Succinodehydrase übermitteln nach dieser Ansicht den Wasserstoff der Funktion des Zytochromsystems<sup>22</sup>. Dabei soll das genannte gelbe Ferment zwischen Succino- und Malico-dehydrase eingeschaltet sein. Es wird vermutet, daß das erwähnte System der Wasserstoffvermittlung mit seiner anschließenden Oxydation insbesondere beim oxydativen Abbau der Triosephosphorsäure eine Rolle spielt.

Ein Blick auf den in den Hauptzügen geschilderten Verlauf des Ablaufs der Überführung organischer Zellnahrungsstoffe in die Stoffwechsellendprodukte  $CO_2$  und  $H_2O$  enthüllt eindrucksvoll, wie kompliziert die Verhältnisse liegen. Sauerstoff und Wasserstoff durchlaufen mehr oder weniger zahlreiche Zwischenstationen, ehe ihre Vereinigung bewerkstelligt ist. Nicht Kohlenstoff wird oxydiert, wie man früher annahm, vielmehr Wasserstoff! Trotz großer Fortschritte sind noch manche Lücken in unseren Kenntnissen geblieben. Erschwert wird der Einblick in den tatsächlichen Stand der Forschung auf dem Gebiete der besprochenen Fermentsysteme dadurch, daß vielfach zwischen Theorie und eindeutig festgelegten Reaktionsabläufen nicht unterschieden wird. Ferner wird vielfach unzureichend berücksichtigt, unter welchen Versuchsbedingungen bestimmte Befunde zur Beobachtung gekommen sind, und doch sind gerade bei den Desmolasen diese von ganz besonderer Bedeutung. Versuche in vitro und in vivo ergaben vielfach mit dem gleichen Substrat verschiedene Ergebnisse.

## Vorlesung 24.

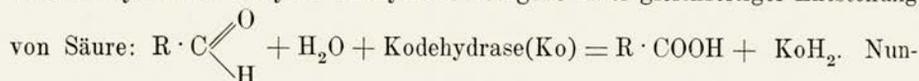
**Weitere Fermentsysteme. Dismutationen. Glyoxalase. Karboxylase. Monamin- und Diaminoxidase. — Weitere Wirkstoffe einfacher Struktur. — Wirkstoffe, die bei der Befruchtung, der Entwicklung und Vererbung eine Rolle spielen. Abwehrstoffe. Lichtenergie als „Wirkstoff“.**

Wir müssen nunmehr prüfen, ob die angeführten Fermentsysteme ausreichen<sup>1</sup>, um das, was wir an Abbauvorgängen bei der Besprechung des Zwischenstoffwechsels kennengelernt haben, zu erklären. Es ist dies nicht der Fall. Wir brauchen z. B. nur das, was wir über den Abbau von Kohlenhydraten S. 99 ff. dargelegt haben, zu überblicken. Wir stießen u. a. auf Vorgänge, bei denen es zu Dismutationen kommt. Vor allem interessierten uns gekoppelte Oxydoreduktionsvorgänge. So lernten wir S. 102 eine derartige Reaktion kennen, bei der zwei Moleküle Aldehyd so zusammen reagieren, daß das eine den Wasserstoff und das andere den Sauerstoff eines Moleküls Wasser aufnimmt. Im ersteren Fall kommt es zur Bildung eines Alkohols und im letzteren zu

<sup>22</sup> In Hinsicht darauf, daß die Succinodehydrase unmittelbar mit Zytochrom in Beziehung treten kann, hat man sie auch zytochromotrope Dehydrase genannt.

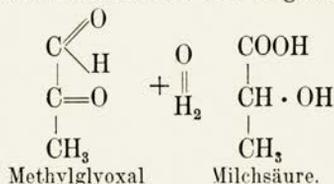
<sup>1</sup> In diesem Zusammenhang sei auf das S. 194 erwähnte Uropterin verwiesen, von dem behauptet wird, daß es die Funktion eines Wirkstoffes hat und insbesondere irgendwie in Oxydationssysteme eingeschaltet sei.

einer solchen von Säure (Cannizzarose Reaktion). Man spricht von Aldehydmutasen. Auch sie können nicht für sich allein wirken, vielmehr sind sie in ihrem Einfluß von der Kodehydrase I abhängig. Man kann sich das Eingreifen dieses Fermentsystems so vorstellen, daß im ersten Gang der Reaktion die Kodehydrase in Dihydrokodehydrase übergeht unter gleichzeitiger Entstehung



Nunmehr reagiert  $\text{KoH}_2$  mit einem zweiten Aldehydmolekül unter Bildung von Alkohol. An welcher Stelle dieses Reaktionssystems die Mutase eingreift, steht nicht fest. Vielleicht übernimmt sie von  $\text{KoH}_2$  den Wasserstoff und überführt ihn dann auf das Aldehydmolekül. Von ganz besonderem Interesse ist jener Vorgang (vgl. S. 101), bei dem es zur Dismutation von Triosephosphorsäure zu Phosphoglyzerinsäure und Glyzerinphosphorsäure kommt. Auch hier wirkt eine Mutase, genannt Triosephosphatmutase, mit. Ihr wird auch die S. 103 erwähnte Reaktion zwischen Triosephosphorsäure und Brenztraubensäure zugeschrieben. In diesem Zusammenhang sei noch jenes Fermentsystems gedacht, das an der Umwandlung von Brenztraubensäure in Milchsäure beteiligt ist. Wir erfuhren, daß an dessen Aufbau als Koferment Vitamin- $\text{B}_1$ -pyrophosphorsäure<sup>2</sup> teilnimmt (s. S. 223). Als Apoferment ist ein besonderes Protein zugegen. Wir haben damals festgestellt, daß zur Zeit nicht eindeutig bekannt ist, in welcher Weise die Überführung der genannten Ketosäure in Milchsäure erfolgt. Dagegen erfuhren wir (vgl. Fußnote 7, S. 223), daß Aneurin die Karboxylierung der Brenztraubensäure zur Oxallessigsäure,  $\text{CO}_2 + \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH} \rightarrow \text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$ , beeinflusst.

In diesem Zusammenhang sei eines weitverbreiteten Ferments gedacht, das wir bislang unerwähnt gelassen haben, und zwar ganz einfach deshalb, weil wir mit dem Substrat, das mit ihm in Zusammenhang steht, zur Zeit nicht recht etwas anzufangen wissen. Es handelt sich um Methylglyoxal = Aldehyd der Brenztraubensäure. Das dieses in Milchsäure verwandelnde Ferment führt die Bezeichnung Glyoxalase = Ketonaldehydmutase<sup>3</sup>. Bei dieser Fermentgruppe ist ein sehr interessanter Einblick in das Wesen der Wirkung eines „Hilfsstoffes“ möglich geworden. Es handelt sich um die Feststellung, daß Glyoxalase nur in Anwesenheit von (SH)-Glutathion wirkt. Dieses Tripeptid (vgl. S. 121) verbindet sich mit dem Methylglyoxal<sup>4</sup>. Erst dieses Substrat ist vom erwähnten Fermentsystem angreifbar. Die Beziehung von Methylglyoxal zu Milchsäure erhellt aus den folgenden Formeln:



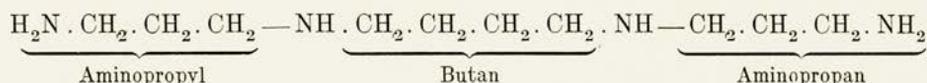
<sup>2</sup> In der Hefezelle spielt diese Verbindung die Rolle der Kokarboxylase bei der Überführung von Brenztraubensäure in Azetaldehyd (S. 223).

<sup>3</sup> Man kann diese Überführung als eine Cannizzarreaktion auffassen, die sich in einem Molekül abspielt. Die Ketogruppe wird hydriert und die Aldehydgruppe oxydiert.

<sup>4</sup>  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{H} \end{array} + (\text{SH}) \cdot \text{G} \left[ = (\text{SH}) \text{ Glutathion} \right] \rightleftharpoons \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot (\text{S-S})\text{G} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH} + (\text{SH})\text{G}.$

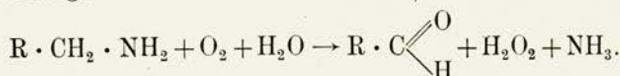
Die große Verbreitung der Glyoxalase und ihre Einstellung auf 1,2-Ketonaldehyde muß selbstverständlich im Stoffwechselgeschehen eine Bedeutung haben. Man hat von einem Nebenweg des Kohlenhydratabbaus gesprochen, der über die genannte Verbindung führen soll und zwar unter Wegfall der Phosphorylierung. Diese Annahme ist wenig befriedigend. Wir müssen gestehen, daß wir vor einer Lücke unseres Wissens stehen.

Wir sind im Verlaufe der Besprechung von Geschehnissen im Zwischenstoffwechsel noch mancherlei Fermenten begegnet, die wir an dieser Stelle noch nicht genannt haben. Es handelte sich im wesentlichen um solche, über deren Zusammensetzung noch wenig bekannt ist. So haben wir wiederholt die Karboxylase<sup>5</sup> bzw. Dekarboxylase erwähnt. Es sei u. a. an die Bildung von Aminen aus Aminosäuren erinnert (S. 157)<sup>6</sup>. In diesem Zusammenhang sei einer Verbindung der folgenden Struktur gedacht, die wir bislang nicht unterbringen konnten:



Sie führt den Namen Spermin und ist der Struktur nach als Bis-aminopropyl-aminobutan aufzufassen. Sie findet sich in unserem Sperma<sup>7</sup>, aber auch in der Prostata und anderen Geweben. Es ist möglich, daß sie aus einem Polypeptid hervorgegangen ist. Es müßten bei der Überführung allerdings neben der Dekarboxylierung noch ausgedehnte Reduktionsvorgänge einsetzen. Neben Spermin, das ein Tetramin darstellt, findet sich noch das Triamin Spermidin:  $\text{H}_2\text{N} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{NH}_2$ . Es stellt höchstwahrscheinlich ein Spaltstück des Spermins dar.

Es ist weiterhin eine Fermentgruppe aufgefunden worden, die aus Monoaminen, wie z. B. Tyramin, unter Abspaltung von Ammoniak den um 1 C-Atom ärmeren Aldehyd bildet (vgl. S. 158). Es ist dies die Monoaminoxidase = Monoaminoxidase. Ein weiteres Fermentensystem — die Diaminoxidase = Diaminoxidase — vollzieht eine gleiche Reaktion an Diaminen. Wir erfuhren S. 159, daß es u. a. Histamin, Putreszin, Kadaverin, Agmatin, Spermin angreift. Es wirkt nach der Gleichung:



Es ist besonders stark in der Niere vertreten. Leber, Darmschleimhaut, Nebenniere, Pankreasdrüse weisen gleichfalls Diaminoxidase auf. Interessanterweise nimmt während der Schwangerschaft der Gehalt an dieser erheblich zu. Auch die Plazenta weist sie auf.

<sup>5</sup> Es sei daran erinnert, daß die Zusammensetzung derjenigen Karboxylase, die Brenztraubensäure in Azetaldehyd überführt, und die in Hefezellen enthalten ist, bekannt ist (Vitamin-B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäure-Eiweiß). — Magnesium ist Bestandteil der Karboxylase. Im tierischen Organismus bewirkt sie, wie S. 223 berichtet, Kohlensäureanlagerung an Brenztraubensäure.

<sup>6</sup> Es gibt offenbar für bestimmte Substrate besondere Karboxylasen, so für Histidin, Tyrosin usw.

<sup>7</sup> Von Interesse ist, daß im Sperma der Kohlenwasserstoff n-Heptakosan, C<sub>27</sub>H<sub>56</sub>, aufgefunden worden ist.

Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß mancherlei Befunde darauf hinweisen, daß außer den Fermentsystemen, in denen ein Anteil die Wirkgruppe trägt und ein anderer, offenbar stets eiweißartiger Natur, einerseits die Substratspezifität bedingt und andererseits durch Kuppelung mit dem Koferment und Aufnahme des zu beeinflussenden Substrates die Wirkungsbedingungen schafft, noch Verbindungen festgestellt worden sind, die, ohne einem solchen System anzugehören, bestimmte katalytische Wirkungen hervorbringen können. Als Beispiel sei erwähnt, daß *A d r e n a l i n*, wie schon S. 167 ff. mitgeteilt, sehr leicht oxydiert wird. Dabei entsteht ein chinonartiger Körper, der z. B. die Desaminierung von Glykoll, das in wäßriger Lösung allmählich von selbst unter Ammoniakbildung zerfällt, katalysiert. Es ist ferner beobachtet, daß *A s k o r b i n s ä u r e* aus Aminosäuren unter  $\text{NH}_3$ -Abspaltung den um ein C-Atom ärmeren Aldehyd zu bilden vermag. Es ließe sich die Reihe solcher Beispiele noch wesentlich vergrößern. Wir wollen uns jedoch mit diesen Andeutungen begnügen, und zwar deshalb, weil nicht erwiesen ist, daß den erwähnten Vorgängen im Zellstoffwechsel eine Bedeutung zukommt. Es muß immer wieder unterstrichen werden, daß Befunde der genannten Art nur dann physiologische Bedeutung haben, wenn sie unter Bedingungen erhoben werden können, die im Zelleben vorkommen. Das ist nun bei der größten Zahl von sog. Modellversuchen keineswegs der Fall. Bei der Ascorbinsäure besteht übrigens die Möglichkeit, daß sie sich indirekt bei Fermentvorgängen auswirkt, und zwar in Gestalt des Schutzes von Zwischenprodukten vor Oxydation.

Wir haben drei große Klassen von Wirkstoffen — *H o r m o n e*, *V i t a m i n e* und *F e r m e n t e* — kennengelernt, die unter sich in engen Beziehungen stehen. Gemeinsam haben sie die Wirkung in mehr oder weniger kleinen Mengen. Nun spielen in der Natur in sehr großer Zahl Wirkstoffe eine entscheidende Rolle, die zum Teil den Hormonen, zum Teil auch den Vitaminen und Fermenten zugerechnet werden können, die jedoch auch zum Teil eine Gruppe für sich bilden. Man kann schließlich mit gutem Recht jedes im Zellstoffwechsel entstehende Produkt als Wirkstoff bezeichnen. Es gibt auch nicht einen Stoffwechselforgang, der nicht durch Stoffe dieser Art gesteuert ist. Man muß immer im Auge behalten, daß in unserem Organismus in einem ganz gewaltigen Ausmaße — bezogen auf die Anzahl der „Wirkstätten“ — unausgesetzt Umsetzungen erfolgen, die alle irgendwie aufeinander abgestimmt sein müssen. Dabei gilt es sämtliche Teilvorgänge so zu leiten, daß der Gesamtorganismus eine bestimmte Temperatur — etwa  $37^{\circ}$  — aufrechterhalten kann. Das ist nur möglich, wenn in jeder einzelnen Zelle die Oxydationsvorgänge weitgehend unterteilt sind, so daß in keinem Augenblick plötzlich viel Energie auf einmal frei werden kann.

Es gibt kaum ein reizvolleres Problem, als in der gesamten Organismenwelt Umschau nach gesteuerten Vorgängen zu halten<sup>8</sup>. Überall dringt die Forschung

<sup>8</sup> Im Pflanzenreich haben manche der angeführten Wirkstoffe die gleiche Bedeutung wie im tierischen Organismus. Das gilt vor allem für die Fermentsysteme. Sicher steht fest, daß die von Vertretern der Pflanzenwelt hervorgebrachten Vitamine in dieser eine bedeutsame, leider vielfach noch wenig erkannte Rolle spielen. Es gibt auch pflanzliche Hormone, *Phytohormone*. Unter diesen sind jene besonders eingehend studiert worden, die Einfluß auf Wachstum und Entwicklung haben. Man hat sie *Wuchsstoffe* = *Auxine* genannt. Nach neueren Befunden beeinflussen sie das Wachstum nicht unmittelbar, vielmehr indirekt durch Aktivierung von eigentlichen Wuchsstoffen. Ein solcher Stoff — *Heteroauxin* — ist identisch mit  $\beta$ -*Indolyllessigsäure*. Er wirkt u. a. auf das Wurzelwachstum. Ohne Zweifel geht *Heteroauxin* aus *Tryptophan*

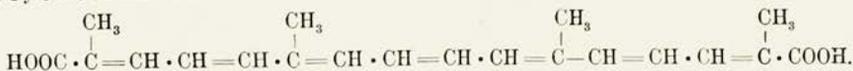
erfolgreich vor. Es sei in dieser Hinsicht nochmals an die Feststellung erinnert, daß Verbindungen wie Adrenalin, Sympathin, Azetylcholin, Vitamin B<sub>1</sub> (zum Teil in Wechselbeziehung zu dem eben genannten) in Spuren von der allergrößten Bedeutung für die Übertragung von Erregungsvorgängen im zentralen und peripheren Nervensystem sind. Man hat von chemischen Vermittlern der Nervenerregung gesprochen<sup>9</sup>. Erinnert sei auch an das Histamin, dem mancherlei Funktionen zugeschrieben werden (S. 159). Tief eingedrungen ist die physiologisch-chemische Forschung ferner in das Gebiet der Befruchtung, Entwicklung und Vererbung. Wir wissen, daß Geschlechtszellen in der Pflanzen- und Tierwelt Stoffe nach Art von Hormonen aussenden, die das Wechselspiel zwischen ♂ und ♀ Geschlechtszellen steuern. So ist beobachtet worden, daß die männlichen und weiblichen Gameten der Grünalge *Chlamydomonas eugametos f. simplex*, die morphologisch isogam sind und je zwei Geißeln besitzen, bei Belichtung beweglich werden. Man kann nun die Wirkung des Lichtes durch Kulturflüssigkeit von Gameten, die mit diesen zusammen belichtet war, ersetzen. Folglich muß unter dem Lichteinfluß ein Stoff gebildet und abgegeben werden, dem die erwähnte Wirkung auf jene zukommt. Es zeigte sich in der Folge, daß die Gameten von *Chlamydomonas* bei Belichtung einen karotinähnlichen Farbstoff abgeben. Es handelt sich um jene Verbindung, Crocin<sup>10</sup> genannt, die sich auch in den Narben von Krokusarten findet. Sie wirkt in kaum vorstellbarer Verdünnung.

Es ist weiterhin beobachtet worden, daß die Gameten der genannten Algenart bei Belichtung Stoffe abgeben, die für die Befruchtung entscheidend sind. Sie sind Gamone genannt worden<sup>11</sup>. Die weiblichen Geschlechtszellen scheiden ein Gemisch von 3 Teilen cis- und 1 Teil trans-Crocetindimethylester aus und die männlichen ein solches von 1 Teil cis- und 3 Teilen trans-Ester. Das cis- : trans-Verhältnis ist konstant, jedoch bei den einzelnen Rassen von *Chlamydomonas* verschieden. In der Folge glückte es, Fermente nachzuweisen, die cis-Crocin zum cis-Crocetindimethylester und trans-Crocin zum entsprechenden trans-Ester umestern. Die Bildung der cis- und trans-Verbindungen in einem bestimmten Mengenverhältnis ist durch Gene festgelegt. Außer den Gamonen kennt man noch Termonen, auch Determinierungsstoffe genannt. Sie legen die primären Geschlechtsmerkmale fest. Es konnte gezeigt werden, daß das weibliche Termon = Gynotermon in seiner Wirkung durch das gelbe Aglukon aus Krokuspollen<sup>12</sup> und das männliche = Androtermon durch Safranal<sup>13</sup> vertretbar ist.

hervor. Von den eigentlichen Auxinen sind bislang zwei — a und b — in ihrer Struktur aufgeklärt. Von ihnen findet sich die Verbindung a auch in unserem Harn. Sie entstammt der Nahrung. Ob sie in unserem Organismus eine Rolle spielt, ist unbekannt.

<sup>9</sup> Ph. S. 311.

<sup>10</sup> Crocin ist der Digentiobioseester des Crocetins. Dieses besitzt Polyenstruktur:



<sup>11</sup> Man unterscheidet ♀ und ♂ Gamone = Gyno- und Androgamone.

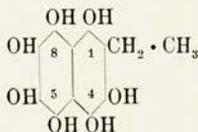
<sup>12</sup> Es wird vermutet, daß es sich um einen Methyläther des Querzetins (ein Flavin-derivat) handelt.

<sup>13</sup> Riechstoff des Safrans, ein Oxyaldehyd. Borsäure scheint auch ein Androtermon zu sein.

Es ist ferner bekanntgeworden, daß die Eier von *Arbacia pustulosa* einen Stoff, *Echinochrom*<sup>14</sup> genannt, hervorbringen, der Spermatozoen beweglich macht und zugleich anlockt. Seine Struktur ist gleichfalls weitgehend erkannt<sup>15</sup>. Gebildet wird er im Ovarium. Neben dem genannten Gynogamon I ist ein weiterer Stoff (Gynogamon II) abgetrennt worden, der jene agglutiniert. Auch die Spermien liefern Produkte, die den Befruchtungsvorgang regeln. Es ließen sich die folgenden Wirkungen feststellen: Lähmung der Spermien, Aufhebung des Gynogamoneinflusses, Lösung der Eigallerte und Neutralisation von Gynogamon II. Es glückte, zwei dieser Stoffe in Lösung zu bringen und voneinander zu trennen. Der eine davon — *Androgamon I* — lähmt die Spermien und hebt die spermaaktivierende Wirkung des Gynogamons I auf. Der zweite — *Androgamon II* — löst die Eigallerte und neutralisiert Gynogamon II. Die Rolle des Gynogamons I ist leicht zu verstehen. Es sichert das Zusammentreffen der Geschlechtszellen. Dem Androgamon I wird die Funktion zugeschrieben, das Sperma länger befruchtungsfähig zu erhalten. Je nach den Mengenverhältnissen der genannten beiden Gamone werden die Spermien aktiviert oder inaktiviert werden. Die Bedeutung des Androgamons II liegt auch klar zu Tage. Es legt in gewissem Sinne für die Spermien die Bahn frei zum Ei. Nicht ohne weiteres verständlich ist die Wirkung des Gynogamons II. Vielleicht liegt seine Bedeutung in der Erleichterung der Verschmelzung der Gameten. Die genannten Stoffe stehen in engsten Beziehungen zueinander. Je nach dem Reifezustand der Gameten überwiegt der eine oder andere Stoff im zusammengehörenden System: Gynogamon I und Androgamon I — Gynogamon II und Androgamon II. Diese Andeutungen mögen genügen, um darzutun, mit welchem großem Erfolg Probleme angegangen werden, die Vorgänge umfassen, die über die Erhaltung des Individuums hinaus diejenige der Art betreffen.

Ein weiteres eindrucksvolles Bild der Steuerung von Vorgängen liefert die Verfolgung der Entstehung des einzelnen Organismus aus der befruchteten Eizelle. Es hat sich herausgestellt, daß bestimmte Gewebe induzierende Wirkungen auf andere im Sinne der Richtunggebung für eine bestimmte Zellausbildung ausüben<sup>16</sup>. Man hat von Induktoren und Organisatoren gesprochen. So entwickelt sich z. B. das Zentralnervensystem der Amphibien (wahrscheinlich auch der übrigen Wirbeltiere) erst dann aus dem ektodermalen Bildungsmaterial, wenn seine Anlage in Kontakt mit bestimmten anderen Organanlagen steht. Ist das nicht der Fall, dann entsteht aus der vorhandenen Zellmasse Epidermis. Es ließ sich nun zeigen, daß sich aus abgetötetem Keimmaterial das wirksame Prinzip ausziehen läßt. Es entfaltet auch im isolierten Zustand entsprechende Wirkungen. Zweifellos spielen bei der Vererbung bestimmter Eigenschaften ebenfalls Wirkstoffe eine Rolle. Man kann die in bestimmter Anordnung in die Chromosomen eingelagerten Gene als kleinste Orte von Wirkstoffbildung auffassen. Die Zusammenfassung sämtlicher Gene in einem Chromosom

<sup>14</sup> Echinochrom steht dem Naphthalin sehr nahe (Chinon des 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8-Hepta-oxy-2-äthyl-naphthalins):



<sup>15</sup> Artfremde Spermien werden unwirksam gemacht.

<sup>16</sup> Unter anderen Stoffen erwiesen sich Nukleotide als Induktionsmittel wirksam.

beläßt jedem einzelnen von ihnen seine besondere entscheidende Wirkung in der Übertragung von Erbeigenschaften. Der Umstand jedoch, daß eine bestimmte Reihenfolge in der Einlagerung der einzelnen Erbeinheiten erforderlich ist, sollen nicht Abänderungen von dem übernommenen Organisationsplan die Folge sein, bedeutet ohne Zweifel, daß die in einem Chromosom zusammengeschlossenen Gene in mancher Beziehung eine Ganzheit darstellen, d. h. sie sind nicht ohne Beziehungen zueinander. Nun steht fest, daß in jedem Chromosom Nukleoproteide vorhanden sind, die im Eiweißteil eine spezifische Feinstruktur aufweisen. Es ist durchaus möglich, daß dieser sich in einem System auswirkt, das im übertragenen Sinne sich wie ein Holoferment verhält, d. h. mit dem Nukleoprotein dürfte ein Wirkstoff verknüpft sein — vielleicht stellt der Nukleinsäureanteil den Vermittler dar —, der für die Auslösung einer bestimmten Entwicklung der einzelnen Zellen maßgebend ist. Wir haben S. 130 erwähnt, wie man dazu gekommen ist, der spezifischen Feinstruktur von Proteinen eine entscheidende Bedeutung für die Ausprägung des Gesamtorganismus zuzuerkennen<sup>17</sup>. Unsere Eiweißstoffe in den Zellen und Körperflüssigkeiten sind nicht nur arteigen, vielmehr auch rasseeigen. In ihnen wirkt sich die Vererbung besonders stark aus. Sie sind es, die, wie wir erfahren haben, bei Fermentvorgängen eine bedeutsame Funktion übernehmen. Insbesondere werden sich die sogenannten Träger (Apofermente) dann auswirken, wenn synthetisierende Funktionen zu erfüllen sind. Fermentsysteme sind es, die den Aufbau zell-, funktions-, art-, rasse- usw. -eigener Eiweißstoffe vollziehen. In gewissem Sinne werden in den entsprechenden Fermentsystemen bestimmte „Zellbaupläne“ von Generation zu Generation weitergegeben. In diesem Zusammenhang sei berührt, daß ererbte „Defekte“ in Fermentsystemen als Ursache von bestimmten Störungen in Organismen festgestellt werden konnten.

Schließlich sei noch kurz gestreift, daß sich der Organismus ohne jeden Zweifel bei der Abwehr gegen Fremdstoffe — zumeist handelt es sich um fremdartige Proteine — ebenfalls der Wirkstoffe bedient. Es sei an die Abwehrfermente erinnert (S. 130), ferner an die Bildung von spezifisch eingestellten Antikörpern. Für ihre Bildung ist das Antigen maßgebend. Dieses reagiert in- und auch außerhalb des Körpers mit dem zugehörigen Antikörper. Wir haben S. 43 die fermentative Entstehung eines Hämolytins durch die zugehörige Fermentgruppe kennengelernt — Lysozithin = Hämolytinsbildung aus Lezithin. Es ist durchaus möglich, daß derartige Vorgänge eine umfassende Rolle bei der Bildung sog. Toxine spielen<sup>18</sup>. Besondere Aufgaben stellt das sog. Virus- und Bakteriophagenproblem. Es gipfelt in der Fragestellung, bei welcher Dimension die Existenz eines Lebewesens noch möglich ist. In den Virusarten haben wir Krankheitserreger vor uns, die im gewöhnlichen Mikroskop nicht sichtbar sind (subvisible Erreger). Bei den Bakteriophagen<sup>19</sup> haben wir die Auswirkung von ebenfalls sehr kleinen Teilchen vor

<sup>17</sup> Mutationen werden wahrscheinlich durch Strukturänderungen an Genproteinen hervorgerufen.

<sup>18</sup> Kurz gestreift sei, daß manche Schlangengifte Proteine darstellen. Es trifft dies z. B. für das Crotoxin zu, das die Klapperschlange, *Crotalus terrificus*, hervorbringt. — Es ist ferner ein aus Tuberkelbazillen in Kristallform gewonnenes Protein ein Antigen. — Von größtem Interesse ist, daß das Endotoxin der Shiga-Kruse-Ruhrbazillen sich in ein Kohlenhydrat und ein Polypeptid zerlegen und aus diesen Anteilen wieder bilden läßt. Es liegen somit ganz ähnliche Verhältnisse vor wie bei den Fermenten.

<sup>19</sup> Bemerkenswert sind die weit auseinanderliegenden Molekulargewichte, die bei Bakteriophagen festgestellt worden sind, so bei einem auf *B. coli* eingestellten 2 250 000—25 000.

uns, die zur Auflösung von Mikroorganismen führt (Bakteriophage). Wir gedenken dieser Forschungsgebiete nur deshalb flüchtig, weil die Annahme nahe liegt, daß in Virusarten und in den Bakteriophagen Wirkstoffe vorhanden sind, die der Gruppe der Fermentsysteme angehören. Dabei erinnern wir uns der Beobachtung, daß Trypsin Chymotrypsinogen zu aktivieren vermag, und zwar kann eine ganz kleine Menge davon sehr große Mengen der genannten Fermentvorstufe in den aktiven Zustand überführen. Vielleicht liegen sowohl bei den Virus- als auch den Bakteriophagenarten analoge Verhältnisse vor, d. h. man könnte von der erwähnten Beobachtung aus verstehen, weshalb, ohne daß Lebewesen vorhanden sind, in rascher Folge neue wirksame Teilchen entstehen. Es ist nur notwendig, daß das in Frage kommende Substrat zur Stelle ist. Es wird vielleicht fermentativ fortlaufend neu gebildet.

Endlich noch ein Hinweis auf jene Substanzen, die den verschiedenen Blutgruppen zugrunde liegen. Über ihre Natur ist noch nichts eindeutig Bewiesenes bekannt. Vieles spricht dafür, daß spezifisch gebaute Proteine in Betracht kommen<sup>20</sup>.

Schließlich müssen wir noch eines „Wirkstoffes“ gedenken, der sämtliche energetischen Geschehnisse der unbelebten und belebten Natur beherrscht! Es ist dies das Sonnenlicht! Sonnenenergie ist es, die der Pflanze ermöglicht, ihre so grundlegend wichtigen endothermischen Synthesen aus den Grundstoffen alles Lebens,  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$ , durchzuführen. Wir haben dieses, für das gesamte tierische Leben maßgebenden Vorganges wiederholt gedacht. Es verbleibt uns nun noch, der Frage nachzugehen, ob Sonnenlicht unmittelbare Wirkungen auf unseren Organismus ausüben kann. Unsere Kenntnisse sind nach dieser Richtung noch dürftig. Wir begegneten bei der Besprechung der Vitamin-D-Gruppe der Tatsache, daß Strahlen bestimmter Wellenlänge imstande sind, aus an sich unwirksamem Sterin einen Wirkstoff von größter Bedeutung, nämlich Vitamin D hervorzubringen (S. 67). Diese Verwandlung kann sich nun auch in unserer Haut vollziehen. Es ist nur nötig, daß den in Frage kommenden Strahlen der Zutritt zu dieser offen steht, und ferner in ihr das erforderliche Substrat zur Stelle ist. Es ist dies der einzige zur Zeit bekannte Fall der Bildung eines Wirkstoffes unter Strahlenwirkung<sup>21</sup>. Ob innerhalb des Organismus irgendwelche Energieaussendungen eine Rolle spielen, steht nicht fest. Man hat u. a. an radioaktive Stoffe (z. B. Kalium, Uran) gedacht. 1 g frisches normales Gewebe enthält nämlich größenordnungsgemäß  $10^{-12}$  Gramm Radiumäquivalent<sup>21a</sup>. Unausgesetzt werden dem Organismus mit der Luft, dem Wasser

<sup>20</sup> Es ist aus Harn ein N-haltiges Polysaccharid isoliert worden, das in Beziehung zu jenem Faktor steht, der für die einzelne Blutgruppe maßgebend ist — vielleicht die prosthetische Gruppe eines Proteides!

<sup>21</sup> Wir kennen mancherlei Einwirkungen von bestimmten Strahlenarten auf organische Verbindungen und insbesondere auf Eiweiß. So wissen wir z. B., daß solches unter dem Einfluß ultravioletten Lichtes seine Struktur ändert (z. B.  $\text{NH}_3$  abgibt, auch Denaturierungsvorgänge sind beobachtet), jedoch sind alle bislang vorliegenden Befunde unter unphysiologischen Bedingungen erhoben. Das gleiche gilt von einer sehr großen Anzahl von an sich interessanten Beobachtungen über Veränderungen von anderen Verbindungen, namentlich unter Zusatz von Katalysatoren (Fe, Mn usw.), unter Sonnenlichtwirkung oder dem Einfluß von monochromatischem Licht.

<sup>21a</sup> Alter (es erfolgt mit dieser Zunahme an Radioaktivität der Gewebe), Beruf, Aufenthaltsort, Lebensweise beeinflussen den Radiumgehalt.

und mit der sonstigen Nahrung bestimmte Mengen an radioaktiven Stoffen zugeführt. Es ist an sich wohl möglich, daß diese mittels der von ihnen ausgehenden Strahlen und insbesondere im Zusammenwirken mit den von der „radioaktiven Umwelt“ ausgehenden Einflüssen bestimmte, für das Zellgeschehen wichtige Funktionen erfüllen. Schließlich sei noch der elektrischen Erscheinungen gedacht, die den Erregungsvorgang begleiten. Das viel diskutierte Problem ist, ob die elektrische Energie bloße Begleiterscheinung von Stoffwechselfvorgängen und damit verknüpften Umstellungen in Zellen — z. B. Permeabilitätsänderungen von Zellgrenzschichten und damit verbundene spezifische Durchlässigkeit für bestimmt geladene Ionen u. dgl. mehr — ist oder aber sich entscheidend bei der Ausbildung des erregten Zustandes, der Erregungsleitung und der Erregungsübertragung von einem Gebilde auf ein anderes auswirkt<sup>22</sup>.

Der flüchtige Überblick über Geschehnisse von grundlegender Wichtigkeit im Leben von Zellen und Geweben, die in der ganzen belebten Natur in irgendeiner Weise gesteuert sind, ist nur als Anregung zu weiteren Studien gedacht. Zugleich soll angedeutet werden, welche gewaltige Ausmaße die physiologisch-chemische Forschung angenommen hat.

## Vorlesung 25.

### Anorganische Nahrungsstoffe: Sauerstoff, Wasser und Mineralstoffe: Alkalien, Kalzium, Phosphorsäure, Halogene.

Wir kommen nun zur Besprechung jener Nahrungsstoffe und ihrer Bedeutung für unseren Organismus, die als *anorganische* bezeichnet werden. Ihre Funktion in diesem ist eine sehr mannigfaltige. Wir unterscheiden drei Gruppen von Nahrungsstoffen dieser Art, nämlich *Sauerstoff*, *Wasser* und *Mineralstoffe*. Dem ersten sind wir schon begegnet. Wir folgten ihm vom Ort seines Eintrittes in den Organismus — der Lunge — bis zur Stätte seiner Wirkung (S. 194 ff.). Es sind dies die Zellen<sup>1</sup>. Wir erfuhren, daß er im Blute zum Transport kommt, und zwar zum allerkleinsten Teil in gelöster Form, zum größten Teil gebunden an Hämoglobin. Seine Verwendungsweise in den Geweben haben wir auch schon kennengelernt. Er ist Baustein vieler Verbindungen organischer und anorganischer Natur. Die Art seines Einbaus bestimmt die Eigenschaften der in Frage kommenden Moleküle entscheidend. Wir lernten u. a. *Alkohol*-, *Aldehyd*-, *Keto*-, *Karboxyl*-, *OC.NH<sub>2</sub>*- und *OC.NH*-Gruppen kennen (vgl. S. 6 ff.). Daß Sauerstoff bei den Oxydationsvorgängen in den Zellen entscheidend beteiligt ist, haben wir bei der Besprechung der verschiedenen Fermentsysteme erkannt, die ihn einerseits unmittelbar zur Oxydation von Verbindungen verwenden, andererseits als Wasserstoffakzeptor in Kettenreaktionen eingliedern. Welch großer Wandel hat sich doch zwischen jener Periode vollzogen, in der man glaubte, daß in unseren Zellen organische Verbindungen direkt zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O abgebaut („verbrannt“) würden, und den jetzt herrschenden Vorstellungen der Vorbereitung des Sauerstoffs durch eine ganze Reihe von Fermentsystemen zur Aufnahme von Wasserstoff, der ihm durch Fermentsysteme besonderer Art zugeführt wird!

<sup>22</sup> Vgl. die Stellungnahme zu diesem Problem Ph. S. 324.

<sup>1</sup> Ph. S. 51 ff.

Sauerstoff kann in unserem Organismus nur in sehr geringem Umfang gespeichert werden. Es ist insbesondere das Myoglobin, das solchen aufnehmen und in Fällen von Bedarf abgeben kann. Ergiebig ist diese Quelle von Sauerstoff nicht. Wir erkennen das daran, daß eine ganz kurzfristige Absperrung seiner Zufuhr sehr bald schwere Folgen nach sich zieht. Sie treten, äußerlich sichtbar, durch auftretende Bewußtlosigkeit in Erscheinung. Kein Gewebe reagiert auf Mangel an Sauerstoff so rasch wie das Nervengewebe. Es geht seine Erregbarkeit mehr und mehr verloren. Durch rechtzeitige Wiederherstellung der Zufuhr an solchem tritt Erholung ein.

Von mannigfacher Bedeutung für den Organismus ist auch das Wasser. Es genügt der Hinweis darauf, daß ein Verlust an ihm von etwa 15% seines Gesamtwasserbestandes mit dem Leben unverträglich ist. Schon bei geringeren Einbußen ergeben sich schwere Störungen<sup>2</sup>. Es wird dies bei Betrachtung seiner Funktionen in Zellen, Geweben und Körperflüssigkeiten ohne weiteres verständlich. Von besonderem Interesse ist, daß wachsende Gewebe wasserreicher sind als erwachsene. Je jünger in der Entwicklung Zellen sind, um so wasserreicher sind sie. Im höheren Alter geht der Wassergehalt mancher Gewebsarten ganz erheblich zurück. Wir bemerken das z. B. am abnehmenden Turgor der Haut. Die verschiedenartigen Organe und Gewebe des Organismus verfügen über einen verschieden großen Wassergehalt. Die folgende Tabelle belegt das:

Art des Organs bzw. Gewebes	%-Gehalt an H <sub>2</sub> O	Art des Organs bzw. Gewebes	%-Gehalt an H <sub>2</sub> O
Zahnschmelz . . . . .	0,2	Thymus . . . . .	77
Zahnbein . . . . .	10	Darm . . . . .	77
Skelett . . . . .	22	Pankreas . . . . .	78
Fettgewebe . . . . .	30	Lunge . . . . .	79
Elastisches Gewebe . . . . .	50	Herz . . . . .	79
Knorpel . . . . .	55	Blut . . . . .	80
Leber . . . . .	70	Bindegewebe . . . . .	80
Rückenmark . . . . .	70	Nieren . . . . .	83
Gehirn, weiße Substanz	70	Hoden . . . . .	86
Haut . . . . .	72	Gehirn, graue Substanz	86
Muskeln . . . . .	76	Lymphpe . . . . .	96
Thyreoidea . . . . .	76	Liquor . . . . .	99
Milz . . . . .	76	Glaskörper . . . . .	99

Sehr reich an Wasser sind die Körperflüssigkeiten und die Sekrete: Galle 86%, Milch 89%, Chylus 93%, Magen- und Darmsaft 97%, Tränenflüssigkeit 98%, Humor aqueus, Zerebrospinalflüssigkeit, Speichel, Schweiß 99—99,5%.

<sup>2</sup> Obwohl der erwachsene Organismus etwa 45 kg Wasser aufweist, ist der Anteil an Wasser, der bei mangelnder Wasserzufuhr vom Organismus zur Verfügung gestellt werden kann, ohne daß Störungen auftreten, gering. Während Hunger mehrere Tage hindurch ohne besondere Beschwerden ertragen werden kann, stellt sich bei Wassermangel sehr bald ein quälendes Durstgefühl ein. Vor dem Tode treten Krämpfe (sie sind wenigstens zum Teil die Ursache einer Temperaturerhöhung) und Delirien auf. Nach einem Gewichtsverlust von 6—8% des Körpergewichtes tritt der Tod ein (schon nach 2 bis 3 Tagen, ja noch früher, wenn nicht durch Nahrungsmittel eine gewisse Wasserzufuhr gewährleistet ist). Der normale Wasserbedarf des Erwachsenen wird auf 1½ bis 2½ l im Tag geschätzt. Er schwankt selbstverständlich stark mit der Schweißabgabe! Auch kalte, wasserdampfarme Luft entzieht dem Körper viel Wasser!

Das Wasser<sup>3</sup> dient dem Organismus ganz allgemein als Lösungsmittel. Neben ihm erfüllen — allerdings quantitativ in bedeutend geringerem Umfang — Angehörige der Gruppe der Lipide in Zellen eine entsprechende Funktion. Es gibt Stoffe, die nur in Wasser, jedoch nicht in den letzteren löslich sind, und umgekehrt. Daneben existieren auch solche, die von beiden Lösungsmitteln aufgenommen werden. Es findet in diesem Fall entsprechend dem Lösungsvermögen in diesen, eine gesetzmäßige Verteilung auf beide statt. Wir können das Wasser zunächst als Transportmittel für die vom Darm kommenden Nahrungs- und sonstigen Stoffe betrachten. In ihm werden auch von Zellen abgegebene Stoffe weitergeführt und u. a. den Ausscheidungsstätten — Lunge, Niere, Dickdarmschleimhaut — übergeben. Blut und Lymphe sind mit ihrem Wassergehalt in diesem Sinne tätig. In diesem Zusammenhang sei gleich erwähnt, daß Wasser sämtliche Sekrete und Exkrete begleitet. In den Fäzes steckt Wasser, das von der Nahrung her stammt, es kann jedoch auch solches vorhanden sein, das mit Verdauungssäften in den Darmkanal gelangt ist. Groß ist die Wasserausscheidung durch die Nieren. Die tägliche Harnabgabe beträgt beim Erwachsenen etwa 1500 ccm. Es ist verständlich, daß infolge der Wasserabgaben das Bedürfnis nach Ersatz besteht. Es ist das Durstgefühl, das den Ausgleich schafft. Weitere Wasserverluste des Organismus sind dadurch bedingt, daß die eingeatmete Luft jeweilen beim Passieren der Atemwege mit Wasserdampf gesättigt wird. Mit der Ausatmungsluft geht dann das so abgegebene Wasser für den Organismus zu Verlust. Auch von der Haut wird immer etwas Wasser abgedunstet. Man hat diesen Teil der Wasserabgabe *Perspiratio insensibilis* genannt. Sie hält sich beim einzelnen Individuum innerhalb enger Grenzen konstant. Eine weitere Wasserabgabe steht in Zusammenhang mit der Funktion der Schweißdrüsen, und diese wiederum steht im Dienste der Wärmeregulation des Organismus. Der Umstand, daß wir beständig eine innerhalb enger Grenzen festgelegte Körpertemperatur beibehalten — sie zeigt rhythmische Tagesschwankungen: Abendtemperatur am höchsten und Morgentemperatur am tiefsten —, erfordert besondere Einrichtungen. Es müssen fortwährend Wärmebildung und -abgabe in ein bestimmtes Gleichgewicht gebracht werden. Da nun einerseits die Temperatur der Umgebung Schwankungen unterworfen ist, und andererseits die Wärmebildung im Organismus veränderlich ist — z. B. gesteigert bei Muskelarbeit —, bedarf es einer Steuerung, um größere Schwankungen der Körpertemperatur auszuschließen. In der Tat sind im Zentralnervensystem Wärmerezentren vorhanden. Ein übergeordnetes wird im Hypothalamus (Gegend des Tuberculum cinereum) angenommen<sup>4</sup>. Ihm werden von der gesamten Haut aus Erregungen zugeführt, die von den Temperatursinneszellen dieses Organes vermittelt sind. Man hat von *Thermorezeptoren* gesprochen. Sie bestehen aus zweierlei Sinneszellen. Die eine Art vermittelt Kälte- und die andere Wärmeempfindung. Sie stehen mittels der im Rückenmark unmittelbar nach Eintritt in dieses nach dem Seitenstrang der Gegenseite kreuzenden Temperaturbahn mit dem Wärmerezentrum in Beziehung. Durchtrennt man das Zentralnervensystem im Gebiete der vorderen Vierhügelplatte, dann verwandelt sich der Gleichwarmblüter in einen Wechselwarmblüter<sup>5</sup>. Jede Wärmeregulation ist ausgeschaltet. Dieser Be-

<sup>3</sup> „Schweres“ Wasser, D<sub>2</sub>O, tritt sehr rasch durch die Blutkapillaren aus dem Blutplasma in die extrazelluläre Gewebsflüssigkeit über. Langsamer erfolgt der Übergang in Zellen. Nach 39 Tagen war  $\frac{1}{5}$  des injizierten D<sub>2</sub>O noch im Körper vorhanden.

<sup>4</sup> Vgl. hierzu Ph. S. 259 ff.

<sup>5</sup> Vgl. hierzu Ph. S. 260.

fund zeigt besonders eindrucksvoll, daß die Aufrechterhaltung unserer Körpertemperatur einer unausgesetzten Steuerung bedarf. Ob es neben ihrer Einstellung auf nervösem Wege noch eine hormonale Beeinflussung jener Einrichtungen gibt, die mit der Einregulierung der Körpertemperatur zusammenhängen, oder unmittlere Wirkungen auf den Zellstoffwechsel eine Rolle spielen, ist noch unentschieden<sup>6</sup>. Uns interessiert an dieser Stelle die Rolle, die das Wasser bei der Wärmeregulation spielt. Bei seiner Verdunstung wird Wärme gebunden. Droht die Körpertemperatur aus irgendeiner Ursache — erhöhte Außentemperatur, vermehrte Wärmebildung im Organismus (Arbeitsleistung!) — zu steigen, dann beginnen die Schweißdrüsen zu sezernieren. Ihr Sekret ist besonders arm an festen Bestandteilen. Das ist sehr vorteilhaft, denn um so leichter kann das auf die Hautoberfläche abgegebene Wasser verdunsten. Wir haben damit eine weitere Funktion des Wassers kennengelernt. Auch bei der oben erwähnten Perspiratio insensibilis und der Sättigung der eingeatmeten Luft mit Wasserdampf kommt es in gewissem Umfang zur Wärmebindung. Das Wasser spielt nun nicht nur in der erwähnten Art und Weise eine große Rolle im Wärmehaushalt des Organismus, vielmehr macht es seine hohe spezifische Wärme besonders geeignet, Wärme innerhalb des Körpers zum Transport zu bringen<sup>7</sup>. Gleichzeitig vermittelt es infolge seines Wärmeleitungsvermögens Ausgleich bei Temperaturgefällen.

Mit den vorstehenden Betrachtungen haben wir nur einen Teil der Wasserbilanz kennengelernt, nämlich die Ausgabenseite. In Betracht ziehen müssen wir noch den Wassergehalt der Fäzes und vor allem des Harnes. Einnahmen für Wasser sind aufgenommene Flüssigkeiten und der Wassergehalt der Nahrungsmittel.

Betrachten wir nunmehr das Verhalten des Wassers im Organismus selbst. Es steht in beständigen Wechselbeziehungen zu Stoffwechselfvorgängen. Wir erfuhren, daß zusammengesetzte organische Verbindungen unter Einlagerung von Wasser in Teilstücke zerlegt werden. Umgekehrt wird Wasser frei, wenn Synthese erfolgt. Wir haben ferner Wassereinlagerung in ein einzelnes Molekül einer Verbindung kennengelernt: z. B. bei der Überführung von Fumarsäure in Äpfelsäure (S. 35). Von besonderem Interesse ist die Erkenntnis von Wasserbildung bei dem Zerfall von Wasserstoffsuperoxyd unter dem Einfluß der Katalase (S. 265). Endlich müssen wir noch der Entstehung jenes Wassers gedenken, das als Stoffwechselprodukt aller organischen Nahrungsstoffe neben Kohlensäure in Erscheinung tritt. Von diesen liefert Fett die größte Wassermenge: 100 g davon ergeben 107 g Wasser, 100 g Stärke dagegen nur 55,5 g und 100 g Eiweiß 41,3 g (vgl. auch S. 21 ff.).

Als wir uns mit den im kolloiden Zustand im Organismus vorhandenen Verbindungen und insbesondere mit den Proteinen beschäftigten, erwähnten wir, daß kolloide Teilchen Wasser aufnehmen und festhalten können. Wir sprachen von Quellungswasser. Der größte Teil des in unseren Zellen und den Körperflüssigkeiten vorhandenen Wassers ist als solches zugegen, nur ein kleiner Teil stellt sog. freies Wasser dar. In mancher Hinsicht ist die Kennzeichnung der Art des Vorkommens des Wassers im Organismus bedeutungsvoll, in anderer jedoch weniger. So können z. B. freies Wasser und Quellungswasser für wasserlösliche

<sup>6</sup> Vgl. Ph. S. 260.

<sup>7</sup> Ph. S. 46.

Produkte zusammen einen gemeinsamen Lösungsraum darstellen. Es ist nicht etwa so, daß nur das freie Wasser für ihre Aufnahme in Betracht kommt.

Der Vorgang der Quellung ist mit *Hydratation* verknüpft. Diese beruht auf dem Umstand, daß das Wassermolekül sich nach außen als *Dipol* auswirkt, trotzdem in ihm an sich die negativen Ladungen des Sauerstoffs mit den positiven des Wasserstoffs ausgeglichen sind. Es ist dies dadurch bedingt, daß in ihm der Schwerpunkt der positiven Ladungen der Wasserstoffatome nicht mit dem der negativen Ladungen des Sauerstoffs zusammenfällt. Treten Wassermoleküle in Beziehung zu einem positiv geladenen kolloiden Teilchen, dann nehmen sie diesem gegenüber eine ganz bestimmte Anordnung an, und zwar werden sie mit dem negativen Pol diesem zu- und mit dem positiven abgewandt sein. Der erstere wird angezogen und der letztere allerdings abgeschwächt abgestoßen, so daß die Anziehung überwiegt. Stellen wir uns vor, daß z. B. ein Eiweißteilchen eine ganz bestimmte elektrische Ladung — qualitativ und quantitativ gedacht — besitzt, dann wird ein bestimmter Grad der Hydratation vorhanden sein. Ändert sich jene, dann wird diese zu- oder abnehmen. Mit der Änderung der elektrischen Ladung und damit der Hydratation ist nicht nur eine Umstellung im physikalisch-chemischen Sinn verknüpft, vielmehr bedeutet sie zugleich auch eine Beeinflussung des Funktionszustandes. Es können je nach dem Umfang der Wasseraufnahme Besonderheiten in der Struktur entstehen. Es können dabei wirksame Gruppen freigelegt oder gebunden werden. Der Ausdruck Quellungswasser gibt nur einen schwachen Widerschein von dem, was Wasser für das einzelne kolloide Teilchen bedeutet. Bei dieser Gelegenheit sei zum Ausdruck gebracht, daß Änderungen im Zustand der Hydratation dem *Wassertransport* dienen können, und zwar dadurch, daß kolloide Teilchen solches aufnehmen und wieder abgeben. Wir kennen Ionen, die die Quellung von Eiweißteilchen fördern, und andere, die diesen Vorgang hemmen. Natrium- und Magnesiumion wirken z. B. im ersteren und Kalium- und Kalziumion im letzteren Sinne<sup>8</sup>. Es könnten unter derartigen Einflüssen kolloide Teilchen bald Wasser aufnehmen, bald auf andere, die unter entgegengesetzter Einwirkung stehen, überführen. Auf diesem Wege könnte Wasser in gewissem Sinne von Zelle zu Zelle und auch innerhalb derselben weitergereicht werden.

Wasser beeinflusst nicht nur den Zustand von im kolloiden Zustand befindlichen Inhaltsstoffen der Zellen und Körperflüssigkeiten grundlegend, vielmehr stehen auch die „echt“ gelösten unter seinem Einfluß. Es äußert sich dies besonders stark bei den sog. *Elektrolyten*. Diese erfahren in wäßriger Lösung je nach ihrer Art und den vorhandenen Bedingungen eine mehr oder weniger starke *elektrolytische Dissoziation*. Es wirkt sich hierbei die außerordentlich starke dissoziierende Kraft des Wassers aus. Sind in ihm gelöste Moleküle zu einer Trennung in elektronegative und elektropositive Anteile befähigt, dann erfolgt Bindung derselben an die positiven bzw. negativen Pole der Wassermoleküle und damit verbunden Bildung von Ionen. Auch dieser Vorgang ist seinem Wesen nach eine Hydratation. Jedes Ion steht mit einer bestimmten Anzahl von  $H_2O$ -Teilchen in Beziehung. Uns interessiert hier insbesondere, daß Ionen andere Wirkungen entfalten als die Moleküle, aus denen sie hervorgegangen sind.

Betrachten wir Zellen und Gewebe, dann fällt uns auf, daß sie einen bestimmten physikalischen Gesamtzustand aufweisen. Man

<sup>8</sup> In diesem Zusammenhang sei noch an den Einfluß von K- und Ca-Ion auf den Zustand der Erregung erinnert. Vgl. S. 280 und Ph. S. 334.

hat von einem Turgor, einer bestimmten Spannung gesprochen. Als Ursache ergibt sich ein bestimmter Innendruck. Er ist unter der Bezeichnung osmotischer Druck allgemein bekannt. An seiner Ausbildung nehmen kolloide Teilchen wenig Teil — bei ihnen spielt die Volumenenergie eine geringe Rolle gegenüber der sie auszeichnenden Oberflächenenergie. Er ist im wesentlichen durch die molekulargelösten Verbindungen und durch die Ionen beeinflusst. Die Aufrechterhaltung eines bestimmten osmotischen Druckes ist von der allergrößten Bedeutung für den normalen Ablauf der Zellfunktionen. Wir stehen wiederum dem Phänomen einer gesteuerten Leistung des Organismus gegenüber. Trotz fortwährender Angriffe auf den Innendruck der Zelle wird er aufrechterhalten. Bald werden z. B. aus kolloiden Teilchen osmotisch wirksame Abbaustufen gebildet, bald durch Synthese von hochmolekularen Stoffen solche beseitigt. Bald strömen in die Zelle Stoffe (Nahrungsstoffe, Hormone usw.) ein, bald verlassen solche diese. Es ist ein fortwährendes Kommen und Gehen. Trotz alledem bleibt der osmotische Druck innerhalb enger Grenzen auf der gleichen Höhe. Es kommt darin zum Ausdruck, daß der Inhalt der einzelnen Zelle innerhalb eines bestimmten Rahmens der gleiche bleibt. Das gleiche gilt in mancher Hinsicht auch für die Körperflüssigkeiten. So enthält das Blutplasma die einzelnen Mineralstoffe in annähernd gleichbleibender Menge. Interessanterweise ist seine Zusammensetzung an diesen bei einer großen Reihe von Tierarten — mit Einschluß des Menschen — in engen Grenzen gleich, während die Erythrozyten zum Teil je nach der Tierart erhebliche Unterschiede aufweisen.

Man ist von mannigfachen Gesichtspunkten aus auf die Bedeutung des Innendruckes in Zellen für deren Funktion aufmerksam geworden. Unter anderem bemerkte man, daß es nicht gleichgültig ist, welchen „Druck“ eine Lösung aufweist, in die Zellen und Gewebe zu irgendwelchen Beobachtungen gebracht werden. Zunächst muß sie isosmotisch sein. Ist sie hypsotisch, dann kommt es zu Quellungsvorgängen, weil Wasser in die Zellen bzw. Gewebe eindringt. Umgekehrt verlieren diese solches durch Osmose, wenn die Außenflüssigkeit hyperosmotisch ist. In der Folge zeigte es sich jedoch, daß es nicht genügt, die Isotonie durch einen beliebigen in Wasser gelösten Stoff — z. B. durch Kochsalz — herbeizuführen. Zur Erhaltung der Funktionstüchtigkeit der Zellen müssen sog. Nährlösungen ganz bestimmte Stoffe enthalten. So sind z. B. zur Aufrechterhaltung der Herztätigkeit erforderlich — neben Nährstoffen, wie Sauerstoff, Zucker — NaCl, KCl und CaCl<sub>2</sub>, und zwar in einem ganz bestimmten Mengenverhältnis. Man nennt eine solche Lösung eine äquilibrierte. Läßt man z. B. das Kalzium weg, dann bemerkt man, daß das Herz nach einiger Zeit langsamer schlägt, vor allem werden die Kontraktionen immer schwächer, bis schließlich Herzstillstand eintritt. Es ist die Erregbarkeit des Herzmuskels verloren gegangen. Fügt man wieder Ca<sup>++</sup> hinzu, dann erholt das Herz sich wieder. Beläßt man die drei genannten Salze in der Nährlösung unter Vermehrung des Kaliumgehaltes, dann treten wiederum Störungen auf. Sie führen zur Einstellung der Herztätigkeit. Kalium wird in diesem Falle zum Herzgift, während es in der äquilibrierten Salzlösung eine unersetzbare Funktion erfüllt. Man hat in Anlehnung an die Zusammensetzung des Blutplasmas an Mineralstoffen Nährlösungen hergestellt, die den Bedürfnissen jeder einzelnen Gewebeart angepaßt werden müssen<sup>9</sup>. Sie haben eine

<sup>9</sup> Die Ringersche Lösung, eine viel verwendete Nährlösung, enthält z. B. 0,9 g NaCl, 0,02 g KCl, 0,02 g CaCl<sub>2</sub>, 0,01 g NaHCO<sub>3</sub> auf 100 ccm Wasser.

große praktische Bedeutung bei der Durchführung von Versuchen an überlebenden Organen. Man hat solche auch zur Ersetzung von verlorengangenen Blut beim Menschen angewandt, jedoch zeigte es sich, daß nur ein vorübergehender Erfolg erzielt werden kann und zwar deshalb, weil die wäßrige Salzlösung teils aus der Blutbahn in Gewebe (Haut usw.) übergeht, teils durch die Nieren ausgeschieden wird. Diese Erfahrung beleuchtet besonders eindrucksvoll die große Bedeutung der im Blute und den Geweben vorhandenen „Wasserbinder“, nämlich der kolloiden Teilchen. In der Folge hat man den Nährlösungen, die vorübergehend Blut ersetzen sollen, kolloide Substanzen beigefügt<sup>10</sup>.

Der Umstand, daß der Wassergehalt des Organismus wenig Schwankungen aufweist, setzt voraus, daß er unter dem Einfluß von Regulations-einrichtungen steht. Wir können auf einmal viel Wasser aufnehmen und so das „Wassergleichgewicht“ stören. In kurzer Zeit erfolgt jedoch ein Ausgleich. Zunächst kann Wasser in gewissem Ausmaß gespeichert werden. Es ist die Leber, die von dem vom Darm her kommenden Wasser einen gewissen Anteil festhalten kann. Bedeutungsvoller ist das Eingreifen der Haut. Sie kann in ihrem bindegewebigen Anteil größere Wassermengen einlagern. Es wird so zunächst dem Blut ein Teil des im Überschuß vorhandenen Wassers abgenommen. Machtvoll greifen vor allem die Nieren ein. Sie scheiden entsprechend große Wassermengen aus. In der Folge wird in Geweben vorübergehend gespeichertes Wasser dem Blute zugeführt und schließlich auch durch die Nieren zur Ausscheidung gebracht. Man hat übrigens beobachtet, daß bei Verdünnung des Blutes durch vermehrten Wassereintrich in die Blutbahn zur Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes aus den Geweben Salze bzw. Ionen in diese einwandern.

Es interessiert uns, zu erfahren, auf welchem Wege der Wassergehalt der einzelnen Gewebe einreguliert wird. Nun haben wir bereits eine Störung, *Diabetes insipidus* genannt, kennengelernt (S. 235)<sup>11</sup>, bei der es zu einer ganz gewaltigen Harnausscheidung kommt. Der große Wasserverlust fordert gebieterisch eine entsprechende Wasseraufnahme. Man hat nun beobachtet, daß nach Verletzung einer zwischen *Kochlearis*- und *Vagus*kern gelegenen Stelle der *Medulla oblongata* *Polyurie* auftritt. Eingriffe in das *Tuber cinereum* haben die gleichen Folgen. Schließlich konnte festgestellt werden, daß die *Hypophyse* einen Stoff — genannt *Adiuretin* — hervorbringt, der die Harnabgabe hemmt. Er entfaltet seinen Einfluß auf diese auch dann, wenn er der isolierten Niere zugeführt wird, wodurch bewiesen ist, daß er unmittelbar auf Nierenzellen einwirkt. Wie wir schon S. 236 erwähnt haben, ist es noch nicht gelungen, hinter das Wesen der von den genannten Stellen aus bewirkten Beeinflussung der Nierentätigkeit zu kommen. Wir haben in der Niere nicht nur eine Wasserabgabe, vielmehr zugleich eine Rückresorption von solchem in den Harnkanälchen. Immer wieder wird abgegebenes Wasser in bestimmtem Ausmaß zurückgeholt. Dieser ganze Vorgang muß gesteuert sein. Der *N. sympathicus* und *parasympathicus* haben offensichtlich Einfluß auf die in Frage kommenden Zellen. Wir werden weiterhin erfahren, daß das *Nebennierenrindenhormon* den Wassergehalt des Blutes beeinflusst.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, wie sparsam der Organismus

<sup>10</sup> Vielfach ist noch der Ausdruck „physiologische Kochsalzlösung“ z. B. für eine 0,9%ige NaCl-Lösung im Gebrauch. Diese Bezeichnung muß ausgemerzt werden! Übrigens hat sich herausgestellt, daß die angewandten, Kolloide enthaltenden Salzlösungen nicht ungefährlich sind. So bewirkt z. B. Gummi arabicum Agglutinationen u. dgl. in der Blutbahn.

<sup>11</sup> Ph. S. 146, 357.

mit dem Wasser umgeht. Wir verschlucken bei Mahlzeiten große Mengen Wasser in Gestalt des Speichels. Wir benötigen zu seiner Bildung jedoch weit geringere Wassermengen, als dem durch die Speicheldrüsen ausgeschiedenen Volumen entspricht. Das kommt daher, daß immer wieder Wasser von der Schleimhaut des Verdauungsapparates aufgenommen und den sezernierenden Zellen erneut zur Verfügung gestellt wird. Genau das gleiche gilt für alle Sekretionen. Die Sekrete selbst haben je nach der Zellart, die sie hervorbringt, eine spezifische Zusammensetzung. Wir lernten diese an Hand der von ihnen hervorgebrachten besonderen Fermentsysteme kennen. Darüber hinaus finden sich beim einzelnen Sekret, das seine Entstehung einer umfassenden Zelltätigkeit verdankt, Besonderheiten. Am ausgeprägtesten sind sie bei jenem, das der Ernährung des Säuglings dient, nämlich der Milch. Es ist an sich überraschend, daß jede Tierart solche von bestimmter „arteigener“ Zusammensetzung hervorbringt. Es liegt offenbar eine Anpassung an die Bedürfnisse des neugeborenen Wesens vor. Es besteht u. a. ein Zusammenhang mit der Wachstumsgeschwindigkeit. Bei rasch wachsenden Tieren hat sich z. B. ergeben, daß das neugeborene Tier und die für es bestimmte Milch in engen Grenzen denselben Gehalt an Mineralstoffen aufweisen (eine Ausnahme bildet nur das Eisen, wir kommen hierauf noch zurück). Wir erblicken darin höchste Ökonomie in ihrer Verwendung. Die Milchdrüsenzellen bilden neu Kaseinogen und Milchzucker. Es dürften ferner auch die übrigen Eiweißstoffe der Milch von Grund aus neu aufgebaut werden.

Wir haben im Laufe unserer Vorlesungen vielfach der großen Bedeutung der Mineralstoffe gedacht. Wir begegneten z. B. fortgesetzt der Phosphorsäure als Bestandteil verschiedenartiger Verbindungen: Phosphatide, Nukleinsäuren, Kreatinphosphorsäure, Kaseinogen, Glykogen usw. Ferner erfuhren wir, daß ihr beim Abbau der Kohlenhydrate eine große Bedeutung zukommt. Damit steht sehr wahrscheinlich der Befund in unmittelbarem Zusammenhang, daß Insulin und Aneurin, die ja beide tiefgehenden Einfluß auf den Kohlenhydrathaushalt besitzen, denjenigen der Phosphorsäure beeinflussen. Es sinkt der Gesamtphosphatgehalt des Harnes, wenn die genannten Wirkstoffe zugeführt werden, und zwar offenbar deshalb, weil ein Mehrbedarf an Phosphorsäure im Gefolge des Kohlenhydratabbaus zustande kommt. Es sei ferner an die Rolle erinnert, die sie bei der Resorption von Glukose und wahrscheinlich auch von Bausteinen der Fette spielt. Schließlich begegneten wir ihr wieder bei der Erörterung des Aufbaus von Kofermenten — Vitamin-B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäure und Vitamin-B<sub>2</sub>-phosphorsäure. Eingehend besprochen haben wir ferner das Eisen und seine Funktionen. Wir lernten es in der Ferroform als Baustein des Häms kennen, und als  $Fe^{+++} \rightleftharpoons Fe^{++}$  spielt es eine wichtige Funktion in Oxydationsfermenten (Atmungsferment, Zytochrome, Katalase usw.). Am meisten in die Augen fällt die Beteiligung von Mineralstoffen am Aufbau der Knochen. Sie bestehen im wesentlichen aus Kalzium und Phosphorsäure. Daneben finden sich in geringer Menge Kalziumkarbonat, etwas Magnesiumphosphat, Natrium und Kalium. Die Form, in der das Kalziumphosphat im Knochengewebe vorhanden ist, ist bis in die neueste Zeit hinein umstritten gewesen. Es wird ihm jetzt die Struktur des Hydroxylapatites  $[3(PO_4)_2 \cdot Ca_3 \cdot Ca(OH)_2]$  zugeschrieben. Im Dentin und vor allem im Zahnschmelz ist noch Fluor vorhanden. Offenbar ersetzt es im Hydroxylapatit einen Teil des Hydroxyls. Das Knochengewebe erfüllt nicht nur mechanische Funktionen (Stützfunktion der Röhrenknochen usw. und Schutzfunktion der Schädelknochen), vielmehr dient es der Schaffung eines gewissen Vorrates an Kalzium und Phosphorsäure. Man hat bei Unter-

wertigkeit der Zufuhr an diesen beiden ihre Abgabe von seiten von Knochen beobachtet. Im Hungerzustand liefern zunächst jene Knochen Material, die weniger wichtig sind: z. B. Schädelknochen, Rippen, während jene, die z. B. Stützfunktionen erfüllen, geschont werden. Es findet nicht nur in besonderen Fällen eine Abgabe von Kalzium und Phosphorsäure statt, vielmehr vollziehen sich im Knochengewebe fortlaufend Stoffwechselforgänge, bei denen es zum Abbau und Neuaufbau von Knochensubstanz kommt. Die Knochen des Individuums sind nicht so alt wie dieses selbst! Der Beweis eines fortlaufenden Umsatzes im Knochen- und auch Zahngewebe konnte durch Zufuhr von radioaktivem Phosphor in Gestalt von Phosphat eindeutig geführt werden. Es zeigte sich, daß diese Form des Phosphors von beiden genannten Geweben aus dem Blute übernommen wurde. Von großem Interesse ist sein langes Verweilen im Organismus. Innerhalb von 27 Tagen waren 45% des zugeführten radioaktiven Phosphors durch die Nieren ausgeschieden. 11,5% erschienen in den Fäzes. Der Rest verteilte sich auf die Gewebe. Die Feststellung, daß in den Organismus eingeführte Stoffe so lange in ihm verweilen und an Stoffwechselforgängen beteiligt sind, beweist, wie unberechtigt die vielfach geübte schematische Betrachtungsweise des Stoffwechsels ist. Es ist ganz ausgeschlossen, Harnbestandteile nach ihrer Herkunft als exogene und endogene zu unterscheiden.

Daß der Verkalkungsvorgang des osteoiden Gewebes nicht einfacher Natur ist, erfuhren wir bei Besprechung der Wirkung der Vitamin-D-Gruppe. Es ist nichts damit getan, daß Baustoffe zur Stelle sind, es müssen vielmehr jene Bedingungen erfüllt sein, die für die Bildung des fertigen Knochens erforderlich sind. Wir haben zur Zeit wenig Einblick in diese. Schließlich könnten wir noch an das Jod und das Chlor erinnern. Das erstere ist Baustein von Hormonen: 3,5-Dijodtyrosin und Thyroxin, und das letztere lernten wir bei der Besprechung der Verdauung im Magen kennen, und zwar in Gestalt der Salzsäure. Auch sonst stießen wir gelegentlich auf Mineralstoffe, so auf Magnesium, Mangan, Zink usw. als wichtige Anteile von Ferment-systemen.

Es verbleibt uns noch da und dort auf diesem Gebiete Lücken auszufüllen und uns über das Verhalten einzelner Mineralstoffe im Darmkanal bei der Resorption zu unterrichten. Ferner interessiert uns der Weg, auf dem die einzelnen Mineralstoffe den Körper verlassen. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß die Alkalisalze, die ja alle in Wasser leicht löslich sind, ohne weiteres von der Darmwand aufgenommen werden können. Dabei wird das Natrium rascher resorbiert als das Kalium<sup>12</sup>. Im Gegensatz zu diesem wird es in der Leber nicht festgehalten. Es sei daran erinnert, daß Kalium bei der Glykogensynthese sowohl in dieser als auch im Muskel gebunden und bei dessen Abbau in Freiheit gesetzt wird. (S. 86). Damit hängt zusammen, daß bei der Muskelkontraktion Kalium die Muskelzelle verläßt. An seine Stelle wandert in äquimolekularer Menge Natrium ein. Kalium ist vorwiegend Zellbestandteil<sup>13</sup>, während beim Natrium das Vorkommen in den Körperflüssigkeiten bei weitem überwiegt<sup>14</sup>. In welcher Form beide im Körper zugegen sind, steht nicht in allen Einzelheiten fest. Sicher ist die Hauptmenge als Salz und in Ionenform vorhanden. In welchem Umfang beide noch in Kombination mit organischen Zellbestandteilen vor-

<sup>12</sup> Festgestellt an Hand von Versuchen mit dem radioaktiven Isotopen <sup>24</sup>Na.

<sup>13</sup> Mittels Zufuhr von <sup>42</sup>K ließ sich verfolgen, wie rasch Kalium aus dem Blutplasma in Zellen (Erythrozyten, Gewebszellen) einwandert.

<sup>14</sup> In größter Menge ist es im Blutplasma enthalten, dann folgen Haut und Muskeln.

kommen, wissen wir nicht genau. Es sei an die Bindung an Eiweiß (insbesondere auch an Hämoglobin) (S. 195) und an Glykogen (S. 86) erinnert. Ausgeschieden werden die Alkalisalze durch die Nieren. Infolgedessen kann leicht eine entsprechende Stoffwechselbilanz aufgestellt werden.

Vom Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup> erfuhren wir schon, daß sie auf Eiweißteilchen in antagonistischem Sinn Einfluß ausüben (S. 279). Das gleiche gilt von der Einwirkung auf den Erregungszustand z. B. des Herzmuskels. In diesem Zusammenhang sei hervorgehoben, daß Beeinflussung des kolloidalen Zustandes von der größten Bedeutung für die Wirkungsmöglichkeit von Holofermenten sein kann, hängt diese doch in erster Linie vom Zustand des aus Eiweiß bestehenden Apofermentes ab. Es ist durchaus möglich, daß die Zelle Fermentsysteme durch Beeinflussung in der genannten Richtung ein- und ausschalten kann. Ferner besteht die Möglichkeit, daß ein Fermentprotein durch Änderung seiner elektrischen Ladung, seines Hydratationsgrades usw. den Wirkungsbereich des Holofermentes beeinflußt. Das Wechselspiel zwischen Zustandsformen kolloider Zellinhaltsstoffe und von Ionen (und auch molekular gelösten Stoffen) spielt im Zellgeschehen ganz allgemein eine ausschlaggebende Rolle.

Natrium und Kalium werden in der Hauptsache als Chloride aufgenommen. In dieser Form finden sie sich auch in den Zellen und Körperflüssigkeiten. Beide Elemente kommen außerdem noch als Phosphate und Karbonate vor. In dieser Form spielen sie eine bedeutungsvolle Rolle bei der Aufrechterhaltung einer bestimmten Reaktion sowohl in Zellen als auch in den Körperflüssigkeiten. So kann z. B.  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  in  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{H}^+$  und umgekehrt übergehen. Die Rolle des Natrium- und auch des Kaliumkarbonats beim Kohlensäuretransport in Geweben und im Blut haben wir schon S. 195 geschildert.

Beim Kochsalz ist an Hand zahlreicher Studien an Menschen die interessante Beobachtung gemacht worden, daß bei Einstellung seiner Zufuhr seine Ausscheidung rasch absinkt, um schließlich so gut wie vollkommen aufzuhören. Der Organismus hält zäh etwa 150 g NaCl in seinem Körper — gemeint ist der erwachsene — zurück<sup>15</sup>. Dieser Befund beweist besonders eindringlich, von welcher großen Bedeutung das Kochsalz für den Organismus ist<sup>15a</sup>. Gewiß kennen wir noch nicht alle seine Funktionen. Seine Bedeutung für die Bereitung der Salzsäure des Magensaftes haben wir schon erwähnt (S. 138). Betont sei nochmals seine überragende Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines bestimmten osmotischen Druckes. Es ist ferner in irgend einer Weise bei der Aktivierung der  $\alpha$ -Amylase wirksam. Vielleicht hat es Einfluß auf den Zustand des Apofermentes. Endlich bemerkte man, daß bei Muskeltätigkeit Natrium aus dem Blute in das Muskelgewebe einwandert. Es dient in diesem offenbar zur Bindung von Milchsäure, zugleich tritt es an die Stelle von ausgewandertem Kalium.

<sup>15</sup> Da der Schweiß kochsalzhaltig ist, können mit ihm ganz erhebliche Mengen von NaCl dem Organismus entzogen werden. Bei einem Hitzeversuch (40° und 50% Luftfeuchtigkeit) verloren Erwachsene in 120 Minuten bis zu 11 g NaCl. An Chlorverluste muß man auch denken, wenn öfteres Erbrechen stattfindet (z. B. unstillbares Erbrechen bei Schwangeren).

<sup>15a</sup> Von großem Interesse ist, daß nur Kochsalz die Geschmacksqualität salzig auslöst (Ph. S. 252).

Das Kochsalz hat noch von einem anderen Gesichtspunkt aus die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Wir nehmen keinen Mineralstoff als solchen auf, vielmehr im Gemisch mit anderen Nahrungsstoffen in Nahrungsmitteln. Nur beim Kochsalz existiert bekanntlich eine Ausnahme. Die zusätzliche Kochsalzzufuhr ist beim Menschen verschieden groß. Sie schwankt zwischen 5 und 10 g täglich. Gewohnheit spielt beim Kochsalzbedarf eine erhebliche Rolle. Geht man mit der Kochsalzzufuhr unter eine gewisse Menge herab, dann meldet sich Kochsalzhunger. In den letzten Jahren konnten auf diesem Gebiete deshalb viele Erfahrungen gesammelt werden, weil bei mancherlei Krankheiten die Kochsalzzufuhr von therapeutischen Gesichtspunkten aus weitgehend eingeschränkt wird. Es hat sich dabei in eindrucksvoller Weise herausgestellt, wie schwer es den in Frage stehenden Patienten wird, auf gesalzene Nahrung zu verzichten. Die gleiche Feststellung ließ sich aus Beobachtungen an Völkern ablesen, die in früheren Zeiten ohne Kochsalzzufuhr waren — so z. B. Völkerschaften im zentralen Afrika<sup>16</sup>. Diese verschafften sich Speisesalz durch Veraschen von Pflanzen. Manchen davon glückte es, jene ausfindig zu machen, bei denen Natrium das Kalium überwiegt (Chenopodiumarten, Salsolaceen, Artriplexarten). Die Pflanzenwelt weist nämlich in der Regel einen bedeutend größeren Kalium- als Natriumgehalt auf<sup>17</sup>. Der Umstand, daß es keinen einzigen Fleischfresser gibt, der Kochsalzhunger aufweist, während manche Pflanzenfresser einen solchen in ausgesprochenem Ausmaße zeigen (Rinder, Ziegen usw.), gab Veranlassung, den Kochsalzhunger in Beziehung zur Zusammensetzung der Pflanzennahrung — insbesondere an Kalium und Natrium — zu setzen. Statistische Untersuchungen über den Kochsalzverbrauch in Abhängigkeit von der Fleisch- und Pflanzennahrung führten übrigens auch zum Ergebnis, daß ein solcher Zusammenhang bestehen muß, dagegen ist es bislang nicht gelungen, diesen eindeutig aufzuklären. Der Umstand, daß es viele Pflanzenfresser gibt (Kaninchen, Meer-schweinchen usw.), die kein Verlangen nach Kochsalz zeigen, erschwert die Lösung des Kochsalzproblems. Der einzige Befund, der einen Fingerzeig gibt, weshalb kalireiche Pflanzennahrung zusätzliche Kochsalzzufuhr verlangt, ist, daß bei Kaliumzufuhr mit dessen vermehrter Ausscheidung zugleich in erhöhtem Ausmaße Natrium im Harn erscheint. Es könnte nach dieser Feststellung der erhöhte Bedarf an Kochsalz durch erhöhten Verlust an solchem bedingt sein.

Im Zusammenhang mit dem Chlor<sup>18</sup> wollen wir zugleich die Frage beantworten, ob neben Jod auch Brom in unserem Organismus eine Rolle spielt. Der Umstand, daß es in den verschiedensten Geweben in allerdings sehr geringer Menge aufgefunden worden ist<sup>19</sup>, bedeutet noch nicht, daß ihm eine bestimmte Funktion zukommt. Auf der anderen Seite spricht sein geringfügiges Vorkommen durchaus nicht gegen seine biologische Bedeutung. Was das Auftreten von Elementen in unserem Organismus anbetrifft, so ist ganz allgemein zu bemerken, daß mit der Möglichkeit eines zufälligen Vorhandenseins in Geweben gerechnet

<sup>16</sup> Kochsalz bildet bei den vom Meere weit entfernt wohnenden Völkern einen hochbezahlten Handelsartikel.

<sup>17</sup> Die Analyse des Speisesalzes anderer Völkerschaften ergab, daß der Kaliumgehalt denjenigen an Natrium bei weitem übertraf.

<sup>18</sup> Da sich ein Teil des Chlors aus Gehirngewebe nur schwer entfernen läßt, während es z. B. aus dem Skelettmuskel bei Elektrodialyse sehr rasch hinausdiffundiert, hat zu der Frage geführt, ob nicht ein Anteil davon organisch gebunden ist. Eine eindeutige Antwort liegt nicht vor.

<sup>19</sup> Im Blute sind 0,3—0,5 mg% Br festgestellt worden.

werden muß. Enthält die Nahrung z. B. Brom (als Salz oder evtl. organisch gebunden), dann wird dieses resorbiert und durch den Körper transportiert. Es kann dabei auch in Geweben liegen bleiben, ohne daß diesem Umstand an sich eine besondere Bedeutung zuzukommen braucht. Da Brom jedoch offenbar regelmäßig im Körper angetroffen wird, dürfte es bestimmte Funktionen erfüllen. Welcher Art diese sind, ist jedoch zur Zeit noch nicht erkannt. Wichtig wäre, herauszubekommen, ob es unentbehrlich oder aber ersetzbar ist. Auch Fluor<sup>20</sup> findet sich außer in den S. 282 genannten Geweben noch in anderen. Auch über seine Bedeutung für das Zellgeschehen wissen wir nichts.

Besser unterrichtet sind wir über Funktionen des Jods in unserem Organismus. Wir erwähnten wiederholt den Jodgehalt der zwei bis jetzt bekannten Hormone der Schilddrüse. Jod findet sich auch in der Muskulatur, in der Hypophyse, im Zwischenhirn, in der Haut und im Blut<sup>21</sup>. Der größte Teil des im letzteren enthaltenen Jods ist organisch gebunden bzw. an Eiweiß adsorbiert. Auch in anderen Geweben als den genannten sind Spuren von ihm festgestellt worden. Allem Anschein nach steht die Schilddrüse, was den Jodgehalt anbetrifft, in der Regel an der Spitze<sup>22</sup>. Wegen seiner Bedeutung als Baustein von Sendboten hat man dem Jod besonderes Interesse gewidmet. Es ist in der Natur weit verbreitet, jedoch kommt es immer nur in geringer Konzentration vor. Es weist insbesondere die Fauna des Meeres erhebliche Jodmengen auf. Zum Teil findet sich das Jod in organischer Bindung. Wir erfuhren schon, daß z. B. das Achsenskelett von Gorgonia eine jodhaltige Verbindung enthält, die den Namen Jodgorgosäure erhalten hat (S. 169). Erst später wurde entdeckt, daß sie die Struktur des 3,5-Dijodtyrosins besitzt. Uns interessiert der Jodgehalt der Meeresfauna deshalb besonders, weil er Anteil am Kreislauf des Jodes in der Natur hat. Beständig geben die am Meeresufer verwesenden Algen und Tiere Jod an das Festland ab, und zwar infolge der Eigenschaft des freien Jods, flüchtig zu sein. So kommt es, daß die Luft immer in Spuren Jod enthält. Mit den atmosphärischen Niederschlägen wird es aus dieser auf das Festland übergeführt. Gewisse Jodmengen werden ferner von Wasser vom verwitternden Gestein übernommen. Aus der Erde beziehen die Pflanzen Jod. Von diesen geht es auf die Tiere über, die sich von ihnen ernähren. Für uns kommen als Quellen für Jod an erster Stelle Meeresfische, ferner grüne Gemüse, Eier, Milch, Süßwasserfische in Betracht. In Gegenden, in denen die Kropfbildung endemisch ist, wird vielfach dem Kochsalz Jod in anorganischer oder organischer Form zugesetzt, um ein vorhandenes Joddefizit auszuschließen<sup>23</sup>.

<sup>20</sup> Im Tagesharn findet sich etwa 1 mg Fluor.

<sup>21</sup> Die Angaben über den Jodgehalt schwanken in Abhängigkeit von der angewandten Jodbestimmungsmethode. Er ist ferner in verschiedenen Gegenden nicht unerheblich verschieden. Im Blutplasma sind 8—12  $\gamma\%$  und in den Formelementen des Blutes 4—6  $\gamma\%$  Jod gefunden worden.

<sup>22</sup> Das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens soll ihren Jodgehalt beeinflussen.

<sup>23</sup> Die Angaben über den Tagesbedarf an Jod schwanken in weiten Grenzen (20—200  $\gamma$ !). Kropfgefahr soll dann vorhanden sein, wenn die tägliche Zufuhr von Jod pro kg Körpergewicht unter 1  $\gamma$  sinkt. Bei 2  $\gamma$  ist jede Gefahr ausgeschaltet.

## Vorlesung 26.

**Mineralstoffe: Kalzium. Phosphorsäure. Eisen, Kupfer und weitere Schwermetalle. Magnesium und weitere Erdalkalien. Schwefel. Rhodan. Silizium. — Spurenelemente. — Die Struktur des Zytoplasmas und des Zellkerns. Die besonderen Aufgaben der Zellgrenzschicht. — Die hormonale und nervöse Steuerung des Mineralhaushaltes.**

Wir haben bereits die große Bedeutung des Kalziums (in Verbindung mit Phosphorsäure) als Baumaterial zur Knochenbildung hervorgehoben. Es verbleibt uns noch zu erwähnen, daß es im Blute und sicher auch in den Organen in verschiedener Form vorkommt. Unterwirft man Blut bzw. Blutplasma der Dialyse, dann findet man vom Gesamtkalzium nach eingetretenem Gleichgewicht zwischen Innen- und Außenflüssigkeit nur einen Teil in der letzteren. Der übrige ist sehr wahrscheinlich an Eiweiß adsorbiert bzw. gebunden. Man hat von der Bildung von Komplexsalzen gesprochen. Eine exakte Vorstellung von deren Struktur besitzen wir nicht. Wir sind auch nicht eindeutig darüber unterrichtet, ob es nur eine Kombination der genannten Art oder aber mehrere gibt. In welcher Form das dialysierbare Ca im Blutplasma vorhanden ist, ist noch immer strittig. Man denkt an das Vorkommen von  $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$  und  $\text{CaHPO}_4$  in ionisiertem Zustand. Es sollen Aminosäuren und insbesondere Zitronensäure beim Inlöslichhalten von Kalzium eine Rolle spielen. Was die Funktionen des Kalziums im Zellgeschehen anbetrifft, so sei an seine Bedeutung bei der Aufrechterhaltung der grundlegenden Eigenschaft jedes protoplasmatischen Gebildes, nämlich der Erregbarkeit, erinnert (S. 280). Es sei ferner auf seine Bedeutung bei der Milch- und Blutgerinnung hingewiesen. Daß seine Mitwirkung in beiden Fällen grundsätzlich verschieden ist, haben wir S. 139 und S. 251 erfahren. Eine besondere Betrachtung erfordert die Aufnahme des Kalziums und insbesondere der in Wasser schwer löslichen Kalziumsalze, wie z. B. des fettsauren und phosphorsauren Kalziums, von seiten der Darmwand<sup>1</sup>. Es steht fest, daß die Galle dabei eine Rolle spielt, jedoch ist das Wesen ihrer Wirkung noch nicht völlig aufgeklärt. Es sollen Gallensäuren lösend auf Kalziumsalze wirken, vielleicht unter Bildung von Komplexverbindungen. So, wie Kalzium und Phosphorsäure der Nahrung vielfach vergesellschaftet sind, haben sie auch in Hinsicht auf den Weg der Aufnahme in den Organismus, den Transportweg und die Ausscheidung viel Gemeinsames. Die letztere wird bei der Verdauung aus all den mannigfaltigen organisch-anorganischen Verbindungen in Freiheit gesetzt und als solche von der Darmwand aufgenommen. Ausscheidungsstätte ist für beide — Kalzium und Phosphorsäure — zum Teil die Niere, zum Teil die Dickdarmschleimhaut. Der letztere Umstand ist von der allergrößten Bedeutung für die Beurteilung der Aufstellung einer Kalzium- und Phosphorsäurebilanz. Es ist klar, daß eine solche an sich unmöglich ist, weil nicht feststellbar ist, welcher Anteil von beiden in den Fäzes aus dem Stoffwechsel stammt, und welcher unresorbiert im Darmkanal lieengeblieben ist. Hinzu kommt, daß die beiden genannten Wege je nach der Art der Nahrung<sup>2</sup> in ganz verschiedenem Ausmaße benützt werden.

<sup>1</sup> Vitamin D begünstigt die Resorption von Ca und zugleich von Phosphorsäure.

<sup>2</sup> Im Harn von Pflanzenfressern (er reagiert alkalisch) fehlen Kalzium und Phosphorsäure mehr oder weniger ganz. Der Fleischfresser dagegen (sein Harn reagiert sauer)

Dieselben Schwierigkeiten in der Feststellung der Bilanz finden sich beim Eisen. Dieses wird in der Hauptsache durch die Darm- und insbesondere Dickdarmschleimhaut ausgeschieden. Etwas Eisen findet sich stets in der Galle. Der Harn weist nur Spuren von ihm auf. Sie stammen offensichtlich von abgeschilfernten Zellen der Harnwege her. Das Problem der Eisenresorption und seiner Assimilation hat einst im Brennpunkt der Erforschung des Mineralstoffwechsels gestanden. Umstritten war vor allem die Frage, in welcher Form Eisen die Darmwand durchwandert. Es steht jetzt fest, daß die organischen Eisenverbindungen der Nahrung während ihres Abbaus im Verdauungskanal jenes abgeben. Allem Anschein nach wird das freigewordene Eisen insbesondere im Duodenum und im Jejunum in Ferroform resorbiert und im Blutplasma, aber auch in der Lymphe als solche den Geweben zugeführt. Manche Beobachtungen deuten darauf hin, daß beim Eisentransport Leukozyten eine bedeutsame Rolle spielen. Man kann dieses Element in ihnen während der Eisenzufuhr unmittelbar nachweisen. Wir wissen, daß während der Verdauung solche in den Chymus einwandern. Die mächtigen Anlagen von lymphatischem Gewebe in der Darmwand sind noch viel zu wenig beim Problem der Verdauung und der Resorption berücksichtigt. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß sie bei diesen Vorgängen beteiligt sind. Über die Verwendungsweise des Eisens im Organismus haben wir uns wiederholt unterhalten. Als wir die Überführung des eisenhaltigen Anteils des Blutfarbstoffes in Gallenfarbstoff schilderten, haben wir zugleich das Schicksal des Eisens erwähnt. Es wird bei dem genannten Vorgang in Freiheit gesetzt. Ob es in der Folge für den Organismus erledigt ist, wie vielfach behauptet wird, ist fraglich. Der Umstand, daß sein Eisenbedarf gering ist (die Angaben schwanken zwischen 5 und 10 mg pro Tag)<sup>3</sup>, spricht für eine Wiederverwendung<sup>4</sup>. Unbekannt ist zur Zeit, in welchem Umfang jene eisenhaltigen Pyrrolfarbstoffe der Erneuerung bedürfen, die Oxydationssystemen angehören. Eine große Lücke in unseren Kenntnissen liegt auch darin, daß wir noch keinen eindeutigen Einblick in andere Arten des Vorkommens von Eisen in Zellen haben, und doch deuten manche Beobachtungen darauf hin, daß es mit der Bindung an jene Farbstoffe nicht erschöpft ist. Besonders viel Eisen weisen Leber und Milz auf. In der letzteren ist ein eisenhaltiges Nukleoprotein, genannt Ferritin, aufgefunden worden<sup>5</sup>, das bis 24% Fe<sup>+++</sup> enthält. Über seine Funktion ist nichts bekannt.

Beim Studium des Eisenstoffwechsels und insbesondere bei demjenigen seiner Aufnahme von seiten der Darmwand und seiner Verwendung spielten zwei Versuchsanordnungen eine bedeutungsvolle Rolle. Auf der einen Seite wurde Blut entzogen und der Vorgang seiner Regeneration unter verschiedenen Bedingungen verfolgt, und auf der anderen verwendete man Tiere, denen man nach Beendigung der Säuglingsperiode weiter Milch als einzige Nahrung oder gemischt mit ge-

---

scheidet beide in größerer Menge durch die Nieren aus. Beim Omnivoren entscheidet der Gehalt der Nahrung an basischen bzw. sauren Anteilen über das Vorwiegen des einen oder anderen Ausscheidungsweges.

<sup>3</sup> Der wachsende und schwangere Organismus stellen ohne Zweifel höhere Ansprüche an das Nahrungseisen.

<sup>4</sup> Es ist berechnet worden, daß pro Tag etwa 95 mg Eisen erforderlich sind, um die in dieser Zeit zugrunde gegangenen Erythrozyten neu zu bilden. Bedenkt man, daß auch sonst noch Ansprüche an Eisen vorhanden sind, dann müßten pro Tag mehr als 100 mg Fe zugeführt werden. — Erwähnt sei noch, daß bei einem Eisengehalt von etwa 3,5 g beim erwachsenen Menschen etwa 2,75 g auf Hämoglobin entfallen.

<sup>5</sup> Jedoch nicht bei jeder Tierart.

schliffenem Reis oder Weißbrot verabreichte. Wir haben schon S. 282 hervorgehoben, daß die erstere einen auffallend geringen Eisengehalt aufweist. Dieser Befund ist überraschend. Man würde an sich erwarten, daß die Zufuhr dieses für viele Zellfunktionen so außerordentlich wichtigen Elementes ganz besonders gesichert sei. In der Tat befindet sich der Säugling am Ende der Säuglingsperiode im Zustand eines Minimums in Hinsicht auf den Eisenbestand. Es droht Anämie mit all den mit ihr verbundenen Störungen. Vielleicht ist die Erreichung eines gewissen Tiefstandes im Eisen- und Hämoglobingehalt des Organismus beim Tier der Anlaß zum Übergang zu anderer Nahrung. Wichtig ist, daß das neugeborene Wesen einen erheblichen Eisenvorrat von der Mutter aus mit erhält. Er ist zum großen Teil in Form von Blutfarbstoff vorhanden. In der Regel ist der Organismus bei der Geburt (eine Ausnahme macht das Meerschweinchen, das als vollendetes Wesen zur Welt kommt und unmittelbar neben der nur in geringer Menge gebotenen Muttermilch Pflanzennahrung aufnimmt; ihm fehlt ein Eisenvorrat) in seiner Entwicklung noch keineswegs abgeschlossen. Die Wärmeregulation funktioniert noch mangelhaft, es fehlt ein ausreichender Schutz gegen Wärmeverluste — das Haarkleid ist noch ungenügend usw. Das erfordert besonders lebhaftere Stoffwechselvorgänge. Dazu kommen die durch das Wachstum veranlaßten besonderen Leistungen. Der hohe Blutfarbstoffgehalt des Neugeborenen und die rasch in Gang kommende Blutneubildung (viel rotes Knochenmark!) reichen zunächst aus, um allen vermehrten Ansprüchen gerecht zu werden. Nach gewisser Zeit tritt jedoch, wie bereits erwähnt, ein Versagen ein. Nun ist es — das gilt auch für den Säugling des Menschen — höchste Zeit, zu eisen- und zugleich auch vitaminreicher Beinahrung überzugehen. Mehr und mehr tritt dann die Milch als Hauptnahrung zurück, um schließlich immer mehr von anderen Nahrungsmitteln abgelöst zu werden.

Mit Milch plus Reis bzw. Weißbrot (auch diese beiden sind eisenarm) ernährte Tiere werden ausgesprochen anämisch. Man kann nun versuchen, den Zustand der Anämie durch Zufuhr von Eisen in verschiedener Form zu beseitigen. In der gleichen Richtung wurde, wie schon S. 288 erwähnt, an Tieren geforscht, die durch Blutentzug blutarm gemacht worden waren. Die Ergebnisse derartiger Untersuchungen waren nicht einheitlich. Wahrscheinlich lag das daran, daß damals unbekannt war, daß geringe Mengen von Kupfer in irgendeiner Weise bei der Bildung des Blutfarbstoffs beteiligt sind. Möglich, daß die Auffindung eines Kupferproteids in den roten Blutkörperchen, genannt Hämokuprin, einen Fingerzeig für die Rolle des Kupfers beim Vorgang der Hämoglobinbildung<sup>6</sup> liefert, und zwar in dem Sinn, daß diese nur in dem Ausmaße stattfinden kann, als sämtliche Bestandteile des roten Blutkörperchens gebildet werden können. Es gilt auch hier das Gesetz des Minimums! Welche Rolle das Hämokuprin im Organismus spielt, wissen wir zur Zeit noch nicht. Daß Kupfer ein regelmäßiger Bestandteil des Blutes ist, ist schon seit sehr

<sup>6</sup> Erwähnt sei, daß Hämozyanin, ein bei den Wirbellosen weit verbreiteter, in seiner Funktion dem Hämoglobin homologer Farbstoff, ein Kupferproteid ist. Ferner ist ein solches Bestandteil jenes in der Pflanzenwelt weit verbreiteten Fermentensystems, das die Bezeichnung Polyphenoloxydase führt. Zu dieser Fermentgruppe gehören Fermente, die manche Phenole, wie z. B. Tyrosin (Tyrosinase), Adrenalin (Adrenalinoxydase) usw., zu verändern vermögen. Endlich ist ein prachtvoller Farbstoff der Federn von Turakusarten, genannt Turazin, eine Kupferkoproporphyrin-III-Verbindung.

langer Zeit bekannt<sup>7</sup>. Unterdessen hat man es in sehr geringen Mengen in allen Geweben nachweisen können. Auch die Milch enthält Kupfer.

Außer den genannten Schwermetallen sind im tierischen Organismus noch Kobalt<sup>8</sup>, Nickel, Mangan, Zinn, Zink<sup>9</sup>, Aluminium, Gold und Quecksilber<sup>10</sup> aufgefunden worden. Sie kommen nur in geringen Mengen vor, haben jedoch ohne Zweifel im Zellgeschehen eine bestimmte, allerdings zur Zeit größtenteils unbekannte Bedeutung. Daß sie eine solche haben, erhellt aus dem Auftreten von Störungen, wenn man ihre Zufuhr unterbindet. Beim Mangan ist bekannt, daß es bei gewissen Oxydationssystemen (z. B. der Isocitronensäureapodehydrase) und bei der Arginase<sup>11</sup> (S. 255) mitwirkt. Es ist verständlich, daß sich das Fehlen von Mangan u. a. auch im Wachstum äußert, spielen doch dabei Fermente eine bedeutsame Rolle<sup>12</sup>. Zink ist Baustein der Kohlendensäuredehydrase (vgl. S. 256).

In diesem Zusammenhang sei noch des Magnesiums gedacht. Es spielt bei der „Aktivierung“ bestimmter Phosphatasen eine Rolle (vgl. S. 245). Es hat jedoch ohne Zweifel in unserem Organismus noch weitere, bisher allerdings noch nicht eindeutig erkannte Funktionen. Von besonderem Interesse ist, daß es im Muskel- und Nervengewebe an Menge diejenige des Kalziums wesentlich übertrifft. Es enthalten auch die Zellkerne, die übrigens eisenhaltig sind, mehr Magnesium als Kalzium.

Viel besser als über die Funktionen mancher Mineralstoffe sind wir über diejenigen des Schwefels und seines Schicksals unterrichtet. Wir nehmen ihn teils in Form von Sulfatschwefel, teils in organischer Bindung auf. Was die letztere anbetrifft, so sei auf die Aminosäuren Zystein, Zystin und Methionin hingewiesen. Auf die große Bedeutung des Systems

$$\begin{array}{c} -\text{H}_2 \\ \text{-SH HS-} \xrightarrow{\quad} \text{-S-S-} \\ +\text{H}_2 \end{array}$$

im Zellstoffwechsel haben wir wiederholt hingewiesen und

auch seiner Auswirkung im Tri- bzw. Pentapeptid (SH)-Glutathion bzw. (S-S)-Glutathion gedacht. Offenbar wirken sich diese Verbindungen in Zellen teils selbständig, teils in Kombination mit anderen Fermentsystemen aus. Auf die Mitwirkung des Glutathions im Glyoxalasesystem haben wir S. 268 aufmerksam gemacht. Schließlich sei noch an den Thiazolanteil des Vitamins B<sub>1</sub> erinnert (S. 222). Hingewiesen sei endlich noch auf das Vorkommen von Rhodanwasserstoffsäure im Organismus (vgl. S. 138). Auch das Schick-

<sup>7</sup> Es findet sich im Blutplasma in gleicher Menge wie das Eisen (etwa 100 γ%). Bei männlichen Erwachsenen sind etwa 120 γ und bei weiblichen 80—90 γ% Eisen festgestellt worden. Bei Schwangerschaft findet man einen erhöhten Eisengehalt des Blutplasmas.

<sup>8</sup> Kobalt und andere Elemente beeinflussen offensichtlich die Wirkung von Vertretern der Proteasen (z. B. mancher Polypeptidasen).

<sup>9</sup> Bei der Ratte ist festgestellt, daß für das Wachstum Zink unentbehrlich ist. Es findet sich auch im Zellkern. — Zink ist auch im Insulin vorhanden. — Die tägliche Nahrung enthält etwa 12 mg Zink.

<sup>10</sup> In Organen (berechnet auf Frischgewicht) sind 0,1 bis 1,0 γ auf 100 g gefunden worden.

<sup>11</sup> Die Arginase enthält es. Auch bei Dipeptidasen soll es eine Rolle spielen. — Manganmangel führt bei jungen Ratten bald zum Tode. Es sind Störungen der Herz-tätigkeit, tonisch-klonische Krämpfe usw. beobachtet.

<sup>12</sup> Der Manganbedarf wird auf 4—5,5 mg pro Tag geschätzt.

sal der schwefelhaltigen organischen Verbindungen haben wir bereits besprochen. Wir erfahren, daß im Harn stets nicht vollständig oxydierte Anteile des „Schwefelstoffwechsels“ anzutreffen sind (darunter geringe Mengen von Zystin), ferner sind  $\text{SO}_4$ -Ionen vorhanden und schließlich in wechselnden Mengen Schwefelsäureester (Phenol-, Kresol-, Indoxylschwefelsäureester).

Wir müssen nun noch eine Reihe von Elementen anführen, über deren Funktion wir zum Teil gar keine Anhaltspunkte besitzen. Am besten unterrichtet sind wir noch über die Bedeutung des Siliziums. Es findet sich insbesondere in bindewebigen Substraten. Besonders reich an ihm sind der Glaskörper und die sogenannte Whartonsche Sulze der Nabelschnur. Es ist naheliegend, an eine Festigung von Gewebsstrukturen zu denken. Nun sind noch nachgewiesen: Lithium, Strontium, Barium, Bor, Beryllium, Selen, Titan, Arsen, Uran u. a.

In der folgenden Tabelle ist in abgerundeten Zahlen ein Einblick in den Gehalt des menschlichen Organismus an einzelnen Elementen gegeben<sup>13</sup>:

O	65,04%	K	0,27 %	Fe	0,01 %
C	18,25%	Na	0,26 %	F	0,009%
H	10,05%	Cl	0,25 %	Br	0,002%
N	3,15%	S	0,21 %	Al	0,001%
Ca	1,60%	Mg	0,04 %	Si	0,001%
P	0,84%	J	0,016%	Mn	0,001%

Wir haben wiederholt darauf hingewiesen, daß der Gehalt der Körperflüssigkeiten und insbesondere des Blutes, aber auch der Gewebe an Mineralstoffen innerhalb gewisser Grenzen konstant ist. Selbstverständlich kommen Änderungen vor, sie sind jedoch unter normalen Verhältnissen gering, und immer wieder erfolgt Einregulierung auf ein bestimmtes Niveau. Abgesehen von der funktionellen Bedeutung dieses Festhaltens an einem bestimmten Mineralstoffgehalt spielt dieses für den Anteil davon, der frei gelöst ist, eine bedeutsame Rolle für die Einhaltung eines bestimmten osmotischen Druckes. Bei allen Problemen der Wanderung von Molekülen und Ionen in und aus Zellen kommen nur die im letzteren Zustand befindlichen Zellinhaltsstoffe in Betracht. Der Umstand, daß jede Zellart ihren bestimmten Gehalt an gelösten Stoffen aufweist und darüber hinaus insgesamt sich in ihrem Bestand an Mineralstoffen zum Teil ganz wesentlich von demjenigen des Blutplasmas und auch der Lymphe unterscheidet, setzt voraus, daß besondere Maßnahmen getroffen sind, um den Ein- und Austritt von Stoffen zu regeln. Es kann allerdings auch dadurch eine unterschiedliche Zusammensetzung von Zellen zustande kommen, daß solche in diesen gebunden werden. Damit sind diese dem in Frage kommenden Partialdruck entzogen. Leider fehlen uns zur Zeit Methoden, um die in Zellen enthaltenen Produkte allgemein in dem Zustand ihres Vorhandenseins eindeutig zu differen-

<sup>13</sup> Als eigentliche Baustoffe des Organismus werden angesehen: C, H, O, N, S, P, Cl, K, Na, Mg, Ca. Dazu kommen Elemente, die bestimmte andere Funktionen (z. B. in Fermentsystemen usw.) erfüllen. Sie wirken zumeist in Spuren. Dahin gehören: Cu, Zn, B, Ga, Si, Mo, Mn, J, Br, F, Fe, Co, U (vielleicht auch V, Ni und Al). Übrigens haben auch die zuerst aufgeführten Elemente, wie wir immer wieder erfahren haben, neben der Anteilnahme am Bau von Zellen und Geweben noch weitere wichtige Funktionen zu erfüllen. Neuerdings sind die in geringen Mengen im Organismus wirksamen Elemente unter der Bezeichnung Spurenelemente zusammengefaßt worden.

zieren. Finden wir z. B., daß in einer Zelle weniger Kalzium vorhanden ist als im Blute oder der Lymphe, dann kann das darauf beruhen, daß die Durchlässigkeit der Zellgrenzschicht für Ca die Schuld trägt. Sie kann die Zelle gegen ein Mehr an diesem abschließen. Es kann der Fall jedoch auch so liegen, daß in Wirklichkeit innerhalb und außerhalb der Zelle genau der gleiche Partialdruck für Ca-Ionen herrscht. In diesem Fall wäre der unterschiedliche Gehalt an Kalzium dadurch gegeben, daß ein mehr oder weniger großer Teil desselben inner- und außerhalb der Zelle in verschiedener Form vorliegt. Es kommt nun vor, daß in Zellen bestimmte Ionen, die im Blute enthalten sind, ganz fehlen. So enthalten die Erythrozyten des Pferdes, Schweines, Kaninchens und des Menschen kein Natrium (vielleicht Spuren). In diesem Falle muß deren Zellgrenzschicht den Durchtritt versagen. Das Studium der Durch- bzw. Undurchlässigkeit jener Zellanteile, die die Zelle gegen die Umgebung abgrenzen, hat von jeher das Interesse vieler Forscher gefesselt. Modellversuche aller Art haben manchen Einblick gegeben. Aber gerade auf diesem Gebiet der Forschung muß mit besonderer Kritik beurteilt werden, ob an solchen gemachte Beobachtungen auf die im lebenden Organismus sich vollziehenden Vorgänge übertragbar sind. Zunächst ist hervorzuheben, daß die sogenannte Permeabilität der Zellgrenzschichten keine in jeder Hinsicht festgelegte ist. Sie paßt sich den Gegebenheiten an. Es sind die inner- und außerhalb der Zellen vorhandenen Bedingungen, die Einfluß auf die Beschaffenheit der die Zellgrenzschicht aufbauenden Bestandteile haben. Nach allgemeiner Ansicht handelt es sich dabei um Eiweiß- und Lipoidteilchen.

Zunächst ein Wort über den Feinbau des Zytoplasmas der Zellen. Es spricht sehr vieles dafür, daß die Proteine mit ihren langen Ketten in erster Linie als strukturbildender Anteil desselben in Betracht kommen. Sie bilden Fadenmoleküle, die ein gleichmäßig ausgebildetes Gerüst ergeben. In dessen Lücken sind die übrigen Zellbestandteile eingelagert. Es ist außerordentlich zart und verleiht der Zelle Plastizität. Da die Zelle in gewissem Umfang elastisch ist, was daraus hervorgeht, daß sie nach nicht zu weit gehender Deformation wieder ihre ursprüngliche Gestalt annimmt, wird angenommen, daß die Proteilmoleküle an den Überkreuzungsstellen aneinander haften (Kohäsion oder z. B. Auswirkung von Nebenvalenzkräften). Das Proteinskelett vermag in den Gerüstlücken viel Wasser einzulagern. Wir erinnern uns bei dieser Gelegenheit an das S. 128 Angeführte. Wir erfuhren, daß aus den „Gerüstbalken“ verschiedenartige „Seitenketten“ herausragen (Phenol-, Imidazolyl-, Thio- usw. gruppen). An und mit ihnen spielen sich viele Stoffwechselfvorgänge ab. Eingebaut in solche Eiweißmoleküle sind auch Fermentsysteme aller Art. Die ersteren können, wie wir schon S. 129 bemerkt haben, in Wechselbeziehung mit anderen Zellinhaltsstoffen ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften entsprechend den Bedürfnissen ändern und so fortlaufend den Erfordernissen des Zellstoffwechsels angepaßt bleiben. Dazu kommt die Möglichkeit von Gestaltsänderungen der Eiweißteilchen, wobei „aktive“ Gruppen (z. B. Sulfhydrylgruppen) bald verdeckt, bald frei zu Tage liegen (vgl. S. 129).

An der Oberfläche des Zytoplasmas verlaufen die Proteinmoleküle anscheinend ihrer Länge nach parallel zur Grenzschicht, und zwar unter Verdichtung des Proteingerüsts. Von den Lipoidmolekülen wird angenommen, daß sie zwischen den Maschen der Proteinketten senkrecht zur Oberfläche der Zelle eingestellt

sind<sup>14</sup>. Der hydrophile Anteil des Lezithins, nämlich die Phosphorsäurecholin-kette, ist den Wasserteilchen zugewandt, während der hydrophobe Pol,

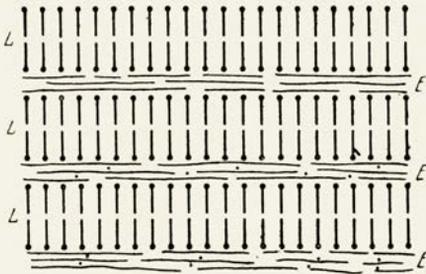


Abb. 39. Eiweiß-Lipidsystem (nach W. J. Schmidt).

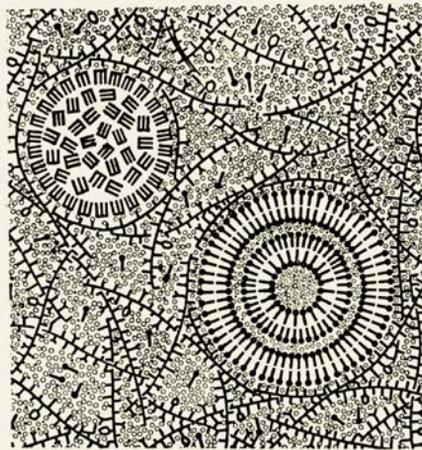


Abb. 40. Feinbaudes Protoplasmas (nach W. J. Schmidt).  
 hydrophober } Pol, — Protein-, — Lipid-,  
 ↓  
 hydrophiler }  
 ≡ Triglycerid-, o Wassermoleküle. • Ionen.

dargestellt durch die Paraffinkette (Fettsäure-glycerinanteil), diesen abgewandt ist. Vergleiche hierzu Abb. 39. Man erkennt in ihr die Lage der Eiweißfolien (E) und der Lipidlamellen (L). In diesen Oberflächensystemen müssen sich nun jene Vorgänge abspielen, die entscheidend für die Aufnahme von Stoffen bzw. ihre Ablehnung sind. Es ist sehr wohl möglich, daß dabei vorübergehend Bindungen physikalischer oder chemischer Natur eine Rolle spielen, d. h., daß ähnliche Verhältnisse vorliegen wie bei der Übernahme von Wasser und Abgabe von solchem. Es sei in dieser Hinsicht auch an das S. 19 über die Aufnahme von Fettsäuren von seiten der Darmwandzellen Dargelegte erinnert. Wir erfahren, daß in deren Zellgrenzschicht eingebaute Cholesterinmoleküle sich mit jenen verestern und so deren Übernahme erfolgt. Es unter-

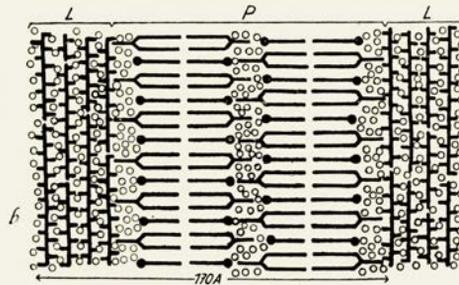


Abb. 41b. Feinbau der Markscheide (nach W. J. Schmidt): L = Proteinfolien, die mit Lipidlamellen (P) abwechseln; Maßangabe nach röntgenographischen Untersuchungen von F. O. Schmitt.

Abb. 41a. Markhaltige Nervenfasern im Längsschnitt (nach W. J. Schmidt): außen die Markscheide, innen das Axon; der Strich bei \* deutet die Orientierung der Abb. 41b in der Markscheide an.

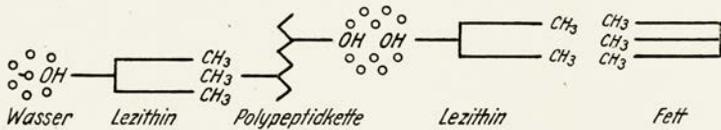
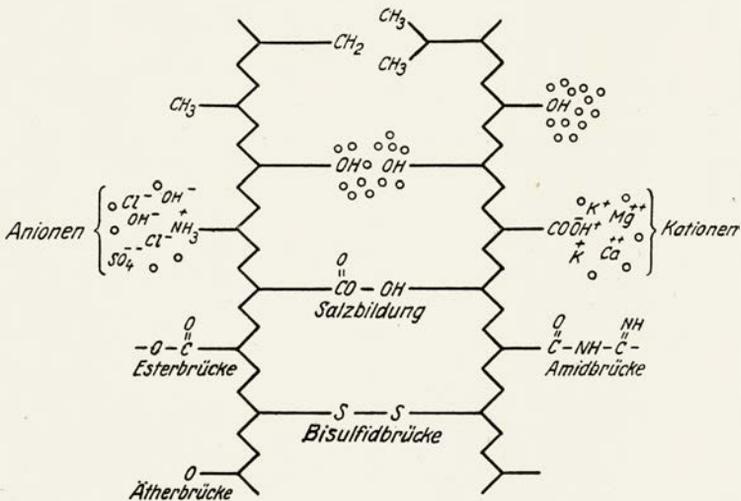


<sup>14</sup> Eingehend untersucht ist der Aufbau der Erythrozytengrenzschicht. Sie besteht aus einem mizellaren Eiweißgerüst. Dieses gewährleistet die Struktur und die Form der Erythrozyten. In es sind Lipide eingelagert.

liegt keinem Zweifel, daß entsprechende Mechanismen auch bei der Aufnahme anderer Stoffe in Funktion treten und zwar ganz allgemein auch in Geweben.

In Abb. 40 ist ein Schema des Feinbaus des Protoplasmas wiedergegeben. Erwähnt sei noch, daß bei der Markscheide der Nerven die Verhältnisse insofern anders liegen, als hier offenbar eine bestimmte Anordnung in Gestalt einer abwechselnden Folge von Lipoid- und Proteinlamellen vorhanden ist (Abbildung 41 a und b).

In Abb. 42 ist dargestellt, wie die Fettmoleküle in Beziehung zur lipoiden Seitenkette der Polypeptidstruktur des Eiweißes treten. Die Wassermoleküle

Abb. 42<sup>15</sup>.Abb. 43<sup>15</sup>.

werden dagegen von den Endgruppen hydrophiler Seitenketten angezogen. Die polargebauten Phosphatidmoleküle können sich mit beiden Arten von Seitenketten verbinden. In dem in Abb. 43 dargestellten Schema sind mittels ihrer Seitenketten zusammengefügte Polypeptidketten in ihren Beziehungen zu bestimmten Zellinhaltsstoffen veranschaulicht. Kationen (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> usw.) und Anionen (Cl<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> usw.) treten in ein Gleichgewicht mit den ionisierten Endgruppen saurer und basischer Polypeptidseitenketten (vgl. hierzu die Polypeptidformel S. 128). Es erhält so jeder Bestandteil des Protoplasmas einen ganz bestimmten Platz im submikroskopischen Molekulargerüst. Die Polypeptidfadennmoleküle können lose nebeneinander liegen und gegeneinander verschoben werden, oder aber sie treten mit bestimmten Gruppen gegenseitig in Beziehung. Im ersteren Fall ist das Protoplasma flüssig, im letzteren hat es festere Konsistenz.

<sup>15</sup> Nach A. Frey-Wyßling.

Besonders kompliziert liegen die Verhältnisse beim Kern, über dessen Bedeutung für den Zellstoffwechsel wir bedauerlich wenig wissen. Bekannt ist seine Rolle bei der Zellteilung und seine große Bedeutung beim Vorgang der Vererbung. In beiden Fällen tritt die Kernsubstanz sichtbar in Funktion. Der Zellkern ist gegen das Zytoplasma durch eine Membran abgegrenzt. Sie weist Folienstruktur auf. Das erste Problem, auf das wir bei der Kernteilung stoßen, ist die der Ausbildung der Kernspindel zugrunde liegende Veränderung im Protoplasma. Es kommt zu Umlagerungen, die sich in Fibrillenbildung auswirken. Richtunggebend sind dabei wahrscheinlich die Zentriolen. Noch mehr Rätsel birgt das Auftreten der Chromosomen in sich. Wo waren sie zuvor? Es wird angenommen, daß sie vor der Zellteilung deshalb unsichtbar sind, weil das sie aufbauende Material, nämlich Nukleoproteide, in stark gequollenem Zustand zugegen ist. Durch Entquellung wird ihre Lichtbrechung so geändert, daß sie wahrnehmbar werden. Offenbar findet bei diesem Prozeß eine vermehrte Bindung von Nukleinsäure an Eiweißteilchen statt. Ihre Verteilung ist übrigens keine gleichmäßige, vielmehr finden an bestimmten Stellen Anhäufungen von Nukleinsäure statt. Man nennt diese Chromomeren (C in Abb. 44). Dazwischen liegen nukleinsäurefreie bzw. -arme Stellen (Z in Abb. 44). Die Chromosomen müssen Fadenstruktur besitzen, dafür spricht das Vermögen der Längsspaltung, der Quellung und Schrumpfung. Der Umstand, daß die Fähigkeit der Verkürzung vorliegt, weist auf fibrillären Feinbau hin. Bestimmte Beobachtungen sprechen dafür, daß die Nukleinsäuremoleküle in den Chromomeren der Länge des Chromosoms parallel verlaufen. Sie dürften mit den basischen Seitenketten der in die Proteine eingefügten Aminosäuren (Arginin, Lysin, Histidin: Guanidin-,  $\text{NH}_2$ - und Imidazolgruppe) mittels Phosphorsäure salzartig verbunden sein. Daß für die spezifische Funktion des einzelnen Chromosoms Proteinanteile der

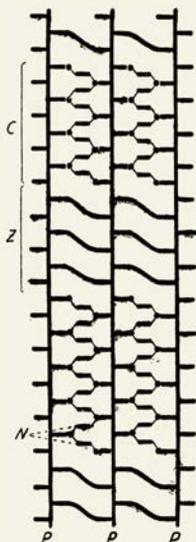


Abb. 44. Feinbau eines Chromosoms (nach W. J. Schmidt). P = Protein-, N = Polynukleotidmoleküle, C = ein Chromomer, Z = nukleinsäurefreies Zwischenstück, die Mononukleotide sind durch Vermittlung der Phosphorsäure (•) an basische Seitenketten der Proteinmoleküle angeschlossen.

an ihrem Bau beteiligten Nukleoproteide in Betracht kommen, haben wir bereits S. 129 erörtert. Nur sie bieten die Möglichkeit der erforderlichen, unübersehbar großen Mannigfaltigkeit. Sie wird durch die Kombination mit Nukleinsäuremolekülen, die sehr wahrscheinlich einen bedeutend komplizierteren Aufbau haben, als gewöhnlich angenommen wird (so sind u. a. die Bindungsmöglichkeiten zwischen den Nukleotiden mannigfaltig, und auch die Beziehung zur Phosphorsäure kann verschiedenartig sein, z. B. amidartige Verknüpfung), stark erhöht. Für die Bildung so mannigfach zusammengesetzter und aufgebauter Nukleoproteidteilchen bei der Ausbildung der einzelnen Gene haben wir zur Zeit keine experimentell belegte Erklärung. Sicher wirken dabei bestimmte Fermente mit, wobei bereits vorhandene, bei der Vereinigung von Ei-

zelle und Samenfaden übernommene Proteine und Nukleinsäuren begleitend für die Synthese von neuen entsprechenden Verbindungen sind. Möglich, daß die Wirkgruppe (das Koferment) von Apoferment zu Apoferment wandert, das jedesmal ein anderes Protein sein könnte. Es würden so Holofermente mit verschiedenartigen Auswirkungen entstehen. Das Apoferment könnte in seiner Bildung in irgendeiner Weise von vorhandenen Stoffen induziert sein. Diese Hinweise sollen nur dartun, wie weit die physiologisch-chemische Forschung vorstößt. Sie scheut vor keiner Schwierigkeit zurück. Zugleich soll gezeigt werden, daß nur durch kameradschaftliche Zusammenarbeit von Forschern aller in Frage kommenden Gebiete Fortschritte in der Erkenntnis namentlich von komplexen Vorgängen erzielt werden können. Waren wir bis vor kurzem auf bloße Vermutungen bezüglich der Struktur von Protoplasma, Kernsubstanz und namentlich auch in Hinsicht auf diejenige der bei der Kernteilung in beiden Zellanteilen sich ausbildenden Produkte angewiesen, so haben wir jetzt insbesondere dank der Untersuchungen im Röntgenlicht und mittels des Elektronenmikroskops schon recht festgefügte Vorstellungen. Dabei sind, das sei besonders betont, noch der Rätsel genug geblieben!

Wir erwähnten, daß Zellen in der Lage sind, bestimmten Stoffen den Eintritt in das Zellinnere zu verwehren. Ferner hoben wir hervor, daß Umstellungen derart möglich sind, daß ein bestimmtes Produkt die Zellgrenzschicht bald passieren kann, bald nicht. Das bedeutet, daß sich deren Eigenschaften verändern können. Man kann sich hierüber auf Grund der gegebenen Darstellung ihres Baus mancherlei Vorstellungen machen. So könnte es z. B. sein, daß hydrophile und hydrophobe Gruppen ihre Stellung zur Zelloberfläche ändern. Es könnten ferner Verdichtungen im Gitterwerk der Eiweißfäden stattfinden, sei es durch Änderung der Hydratation, sei es dadurch, daß bestimmte Gruppen von Seitenketten — basische und saure — in Beziehung zueinander treten. Es bestehen genug Möglichkeiten, um Abdichtungen und Lockerungen in der Zellgrenzschicht zu erklären. Nicht vergessen wollen wir den Einfluß von Ionen auf alle im kolloiden Zustand befindlichen Verbindungen. Durch sie werden ohne Zweifel gleichfalls Umstellungen bewirkt: Änderung der elektrischen Ladung mit ihren Folgen und dergleichen mehr. Nicht nur im Chemismus der Zellen herrscht ein Hin und Her um ein Gleichgewicht, vielmehr sind auch die physikalischen Zustände einem Wechsel in allerdings immer engen Grenzen unterworfen. Ohne jeden Zweifel sind es in erster Linie die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Eiweißanteile der Zellen, die den Funktionszustand der Zellen beherrschen.

Nun kehren wir zu der Fragestellung zurück, durch welche Einrichtungen eine gewisse Konstanz im Milieu sowohl der Zellen als auch in der Zusammensetzung des Blutes an Wasser und Mineralstoffen gewährleistet wird. Wir wollen vorausschicken, daß es an sich schwierig ist, sich vorzustellen, in welcher Art und Weise die Billionen verschiedenartiger Zellen unseres Organismus mit ihren besonderen Funktionen von irgendwelchen Zentren aus beherrscht werden. Die Verhältnisse liegen offenbar so, daß wir der morphologischen Einheit der Zellen die biologische bestimmter Gewebe gegenüberstellen müssen, d. h. es werden in der Regel nicht einzelne Zellen beeinflußt, vielmehr immer Zellgruppen, wobei es durchaus sein kann, daß in einem Organ gewisse davon sich in einem anderen Zustand befinden als andere. Wir

erkennen das besonders eindrucksvoll an Drüsen, in denen das verschiedene Aussehen von Zellen ihren verschiedenen Funktionszustand erkennbar werden läßt. Neben ruhenden finden sich solche, die eben im Begriff sind, Sekret auszustoßen, während wieder andere mit der Neubildung von solchem „beschäftigt“ sind. Wie immer, so auch hier: es besteht die Möglichkeit einer nervösen und einer hormonalen Steuerung (Vitamine inbegriffen). Wir sind wiederholt auf das Zwischenhirn als Sitz von sogenannten Stoffwechselzentren gestoßen. Ferner haben wir im Vorderlappen der Hypophyse ein Gewebe kennengelernt, das Sendboten zur Regelung des Kohlenhydrat-, des Fett- und auch des Aminosäurestoffwechsels aussendet. Von der Beeinflussung der Wasserausscheidung vom Tuber cinereum und anderen Stellen des Zentralnervensystems aus und ferner durch einen vom Hypophysenhinterlappen gebildeten Stoff haben wir schon gesprochen (S. 281). Nun ist es nicht so, daß von diesem nur die ausgeschiedene Wassermenge im Sinne der Hemmung bzw. Konzentration des Harns an festen Bestandteilen beeinflußt wird, vielmehr finden sich Veränderungen in seinem Gehalt insbesondere an Chlor, jedoch auch an Na, K, Mg und Phosphorsäure. Daß wir über das Wesen des erwähnten Einflusses noch keine ausreichend begründete Vorstellung haben, ist bereits früher betont worden. Wir erwähnten damals auch, daß in der Niere Wasserausscheidung erfolgt, und zwar von den Glomeruli aus, und zugleich in den Harnkanälchen Rückresorption vor sich geht<sup>16</sup>. Dabei werden neben Zucker auch Mineralstoffe zurückgenommen — sicher festgestellt für NaCl und wahrscheinlich gemacht für K, Ca und Mg. An beiden Stellen kann das Hypophysenhormon eingreifen. Bei dieser Gelegenheit erinnern wir uns des so umfassenden Chemismus, der sich in den Nieren vollzieht: NH<sub>3</sub>-Bildung aus Aminosäuren zur Neutralisation von Säuren und damit verbunden: Einsparung von Alkalien (vgl. S. 181), Phosphatasewirkung: ökonomische Regelung der Phosphorsäureausscheidung usw. (vgl. S. 246).

Es liegen Befunde vor, die darauf hinweisen, daß die Kochsalzausscheidung der Niere nicht nur mit derjenigen des Wassers, sondern auch für sich gesteuert ist. Bei Verletzung einer zwischen Vagus- und Kochleariskern gelegenen Stelle am Boden des vierten Ventrikels wurde Ansteigen der Kochsalzausscheidung durch die Nieren ohne gleichzeitige Veränderung der Wasserausfuhr beobachtet. Man hat von einem Kochsalzzentrum gesprochen. Auf zentralnervöse Einflüsse ist auch ein beobachteter Rhythmus in der Kochsalzabgabe durch die Nieren zurückgeführt worden. Zunächst konnte gezeigt werden, daß gegen 13 Uhr ein Maximum der Harnausscheidung stattfindet, dem etwa um 1 Uhr ein Minimum gegenübersteht. Interessanterweise tritt das Maximum der Chlorausscheidung schon um 11 Uhr in Erscheinung. Zurückgeführt wird dieser Rhythmus auf die auch nach anderer Richtung festgestellte rhythmische Funktion der Leber.

Es liegen schon seit langer Zeit sehr interessante Befunde über den Einfluß der *Glandulae parathyreoideae* auf den Kalziumgehalt des Blutes vor. Er wird auf ein Hormon, genannt *Parathormon*, zurückgeführt. Leider ist dieses noch nicht in reinem Zustand bekannt. Es ist ohne Zweifel ein Protein. Es ergibt sich dies, abgesehen von den Eigenschaften des wirksamen Prinzips, aus dem Umstande, daß es vom Verdauungskanal aus unwirksam ist. Man muß es parenteral zuführen. Entfernt man die *Glandulae parathyreoideae* vollständig, dann treten sehr schwere Störungen auf. Äußerlich bemerkt man schwere Krämpfe

<sup>16</sup> Ph. Vorlesung 13.

(Tetanie<sup>17</sup>). Als Ursache hat sich eine gesteigerte Erregbarkeit der sensiblen und motorischen Nerven ergeben. Uns interessiert hier an erster Stelle der Befund einer starken Senkung des Gehaltes des Blutes an Kalzium<sup>18,19</sup>. Verbunden ist damit eine gesteigerte Kalziumausfuhr durch die Dickdarmschleimhaut, weniger durch die Nieren. Der Organismus verliert also Kalzium. Der Phosphorsäuregehalt des Blutes nimmt an der Senkung des Kalziumspiegels nicht teil. Beim wachsenden Organismus beobachtet man im Zusammenhang mit dem verminderten Kalziumgehalt des Blutes und damit des Organismus Störungen in der Knochenbildung. Auch die Zahnentwicklung ist gestört. Bei Erwachsenen hat man verminderte Kallusbildung bei Knochenbrüchen festgestellt. Parathormon vermag die Folgen der Epithelkörperchenbeseitigung auszugleichen. Wie es im einzelnen wirkt, ist unbekannt. Es gibt nun auch eine Überfunktion der Glandulae parathyreoideae. Sie äußert sich in einer Hyperkalzämie. Es werden verschiedene Störungen wie z. B. die Recklinghausensche Krankheit (*Osteodystrophia fibrosa*) auf sie zurückgeführt. Man hat solche mehrfach mit Erfolg durch Exstirpation von Epithelkörperchen bekämpft. Unter allen Umständen müssen 1—2 davon geschont werden.

Ein weiteres Hormonorgan, das in den Mineralstoffhaushalt tief eingreift, ist der Rindenanteil der Nebennieren. Wir haben wiederholt erwähnt (S. 25, 85, 228), daß von ihm aus mittels des Desoxykortikosterons die so grundlegend wichtigen Phosphorylierungen gesteuert werden. Es sei kurz auf deren Bedeutung für die Resorption der Glukose und der Fette, für die Bildung von Vitamin B<sub>2</sub> aus Laktoflavin und Phosphorsäure und endlich für den Ablauf des Kohlenhydratabbaus in Muskel- und auch anderen Zellen hingewiesen. Das genannte Hormon beherrscht weitgehend den Phosphorsäurestoffwechsel. Nun hat sich herausgestellt, daß auch tiefgehende Einflüsse auf die Zusammensetzung des Blutplasmas und in Abhängigkeit davon der Gewebe vorhanden sind. Es erfolgt Verarmung des ersteren an Wasser und ferner an Natrium, während der Kaliumgehalt um das Doppelte und mehr ansteigt<sup>20</sup>. Vielleicht hängt der vermehrte Übergang von Wasser in die extrazellulären Gebiete der Gewebe mit einer Zunahme an nicht kolloiden Stoffen in diesen zusammen. So bleibt Phosphorsäure, die sonst gebunden würde, frei. Das gleiche gilt für Kalium, von dem wir S. 86 berichteten, daß es bei der Glykogenbildung gebunden wird. Weitere Veränderungen im gleichen Sinn bedingt der gestörte Zuckerabbau. Das Abwandern von Natrium aus dem Plasma steht vielleicht im Dienste der Osmoregulation im an Wasser verarmten Plasma. Die Ausscheidung von Kochsalz durch die Nieren steigt zu-

<sup>17</sup> Interessanterweise läßt sich das Auftreten manifester Krampferscheinungen nach Totalexstirpation der Glandulae parathyreoideae durch die Art der Nahrung vor und nach erfolgter Operation beeinflussen. Man kam zu derartigen Versuchen aus der Erfahrung heraus, daß Fleischfresser den Verlust der genannten Organe besonders stürmisch beantworten. Es kommt sehr rasch zu schwersten Krämpfen, während Pflanzenfresser weniger ausgesprochene Reaktionen zeigen. Füttert man z. B. Hunde mit Brot und Milch unter Hinzufügung größerer Mengen von Milchzucker und milchsaurem Kalk, dann können Krämpfe nach Epithelkörperchenexstirpation ausbleiben. Es besteht jedoch Krampfbereitschaft (Ausbruch von Krämpfen in der Zeit der Brunst, in der Schwangerschaft).

<sup>18</sup> Etwa um 40%.

<sup>19</sup> Auch der Kieselsäuregehalt des Blutes erfährt eine Senkung.

<sup>20</sup> Es nimmt das ionisierte Kalium zu. Im normalen Plasma sind 13—19% des Kaliums nicht dialysabel.

gleich an, während diejenige des Kaliums fällt. Mit dieser letzteren Feststellung hat die Beobachtung eine Erklärung gefunden, daß Zufuhr von Kalium den Zustand nach Nebennierenexstirpation verschlimmert, während diejenige von Kochsalz ihn bessert — auch bei *Morbus Addisoni* (S. 62). Mit der erwähnten Feststellung einer tiefgehenden Veränderung im Gehalt des Blutes an Alkali und an Wasser ist weder das Wesen des ihr zugrunde liegenden Vorganges noch der Mechanismus der Wirkung des Nebennierenrindenhormons aufgeklärt. Nur eines steht fest, nämlich, daß allein schon die Verschiebung im Verhältnis des Na : K-Verhältnisses sich schädlich auswirken muß. Es sei in dieser Hinsicht auf das S. 279 über den Ionenantagonismus Mitgeteilte verwiesen. Ferner ist zu berücksichtigen, daß es keine Veränderungen im Blute geben kann, ohne daß nicht Rückwirkungen auf sämtliche Gewebe stattfinden, stehen diese doch in unmittelbarer Abhängigkeit von jenem. Sicher sind uns bei weitem noch nicht alle Einrichtungen bekannt, die den Aufbau der Zellen und der Körperflüssigkeiten steuern. Das eine darf unter dem Eindruck der Entdeckung der großen Bedeutung der Wirkstoffe im Stoffwechselgeschehen nicht übersehen werden, und das ist die außerordentlich umfassende Versorgung aller Zellen des Organismus mit Nerven. Je weiter sich die Technik ihres Nachweises und der Feststellung ihres Verhaltens zu den zelligen Bestandteilen der Gewebe entwickelt hat, um so deutlicher hat sich herausgestellt, daß sie alle unter nervösem Einfluß stehen. Unaufgeklärt ist, wie die Wirkstoffe im einzelnen mit dem nervösen System zusammenwirken. Hier liegt ein Forschungsgebiet von der allergrößten Bedeutung vor.

## Vorlesung 27.

**Die quantitative Stoffwechselbetrachtung. Die für die Ernährung des Menschen erforderlichen Mengen an den einzelnen Nahrungsstoffen. Die Vielseitigkeit des Ernährungsproblems. Ausnutzungsversuche. Die Brotfrage. Eiweißstoffwechsel. Absolutes und relatives Eiweißminimum. Eiweißbedarf.**

Das Problem der Ernährung des Menschen ist ein sehr komplexes. Es ist nicht mit der Feststellung der Mengen der für das einzelne Individuum notwendigen Nahrungsstoffe erledigt, vielmehr gilt es Umschau zu halten, ob die von der Natur hervorgebrachte Nahrungsmittelmenge auf die Dauer ausreicht, um die andauernd anwachsende Bevölkerungszahl zu ernähren. Es ist notwendig, die Volksernährung zu führen und alle Kräfte zusammenzufassen, die mit dieser etwas zu tun haben. Grundlage für jede Überlegung auf dem Gebiete der Ernährung des Menschen ist die Tatsache, daß nur die Pflanzenwelt primär für uns organische Nahrungsstoffe bilden kann. Es ist deshalb für die Möglichkeit einer ausreichenden Zufuhr an Nahrung ein entsprechender Anbau von Nährpflanzen erforderlich. Das gilt auch für jene Tiere, deren Fleisch wir als Nahrungsmittel verwenden. Über sie beziehen wir Nahrungsstoffe, die ursprünglich von Pflanzen gebildet sind!<sup>1</sup> Diese

<sup>1</sup>) Da die Tiere den größten Teil der aufgenommenen Nahrungsstoffe verbrauchen und nur Anteile davon zum Ansatz bringen, ist dann ein Ideal der Tierhaltung zum Zwecke unserer Ernährung erreicht, wenn von diesen Nahrungsmittel aufgenommen werden, die für uns keine solchen sind (Gras, Klee usw.). Sobald, wie es z. B. beim Schwein der Fall ist, das Tier mit uns in Hinsicht auf die Nahrung in Konkurrenz tritt, dann ergibt sich die Frage, ob sich die Haltung solcher Tiere bei angespannter Ernährungslage verantworten läßt. Sie ist dann statthaft, wenn im wesentlichen Nahrungsmittel, wie Küchenabfälle u. dgl. Verwendung finden, die für uns nicht in Betracht kommen.

Erkenntnis weist ohne weiteres darauf hin, von welcher gewaltiger Bedeutung eine zweckmäßig geführte Landwirtschaft für unser Dasein ist. Es gilt, dem Boden möglichst viel abzurufen. Dazu gehört, um nur einiges anzudeuten, die Pflege des Nährbodens der in Frage kommenden Pflanzen und eine ausreichende Zufuhr von Nahrungsstoffen für diese. Bodenanalyse und eine den Bedürfnissen der einzelnen Nahrungsmittelpflanze angepaßte Düngung (Stickstoff, Phosphor, Kalk, Kalium usw.) gehen Hand in Hand, um für das Pflanzenwachstum optimale Bedingungen herzustellen. Dazu kommt nun noch die für die vorhandene Bodenbeschaffenheit, das Klima usw. geeignete Auswahl der anzupflanzenden Nährpflanzen. Diese selbst werden in mehreren Richtungen umsorgt. Es gilt, durch Auslese möglichst ertragreiche Sorten heranzuzüchten und insbesondere den Getreidearten auch eine möglichst hohe Standfestigkeit zu sichern. Endlich muß — wieder durch das Ausleseverfahren — für gegen Infektionen aller Art widerstandsfähige Sorten gesorgt werden. Ein gewaltiges Heer von Menschen widmet sich der Vorsorge für möglichst ertragreiche Ernten. Wir haben schon S. 10 erfahren, daß die chemische Forschung mittelbar Großes leistet, um die „Nährfläche“ zu erweitern, und zwar dadurch, daß sie von Pflanzen hervorgebrachte Verbindungen (Farbstoffe, Alkaloide usw.) synthetisch gewinnt und dadurch deren Anpflanzung überflüssig macht. Ferner verdanken wir genialen Forschungen die so grundlegend wichtige Synthese von Ammoniak aus dem atmosphärischen Stickstoff und Wasserstoff. Erst dadurch ist dem Stickstoffbedarf des Ackerbodens für immer Genüge getan.

Mit allen diesen Forschungen muß nun die Arbeit des Stoffwechselforschers Hand in Hand gehen. Ihm obliegt, die optimale Ernährung des Menschen festzustellen. Vor allem muß den Wandlungen des qualitativen und quantitativen Nahrungsbedarfes aufmerksam gefolgt werden. Mit der immer umfassenderen Einsetzung der Maschine ändert sich dieser nämlich ganz erheblich. Während zuvor eine große Anzahl von Menschen schwere Arbeit zu leisten hatte, um dieselbe Leistung zu vollbringen wie eine einzelne Maschine, und eine dementsprechende Zufuhr an energieenthaltenden Nahrungsstoffen erforderlich war, gilt es nunmehr, Menschen, die, quantitativ betrachtet, weniger zu arbeiten haben, zweckmäßig zu ernähren. Maschineneinsatz hat indirekt den Nahrungsmittelbedarf nicht unwesentlich verringert. Es handelt sich hierbei nicht nur um eine mengenmäßige Einschränkung der nötigen Nahrungszufuhr, vielmehr ändert sich dabei auch die Art der erforderlichen Nahrungsmittel. Alle derartigen Wandlungen müssen aufmerksam verfolgt und ihnen der Anbau von Nährpflanzen angepaßt werden. Nichts ist verhängnisvoller auf dem Gebiete der Ernährung als Schematismus! Es gilt, örtlichen Gewohnheiten Rechnung zu tragen. Die Nahrung muß in ihrer Art und ihrer Zubereitung Beziehungen zum Individuum haben, d. h. sie muß mit Appetit aufgenommen werden. Wir wissen, daß die Verdauungssäfte nicht ständig fließen<sup>2</sup>. Eine gewisse Ausnahme machen Speichel und Galle. Der erstere dient nicht nur der Einspeichelung des Bissens, vielmehr hat er auch die Aufgabe der Feuchthaltung der Mundschleimhaut. Mit der Galle gelangen nicht nur Sekretstoffe in den Darm, sondern auch Exkretstoffe. Die Speicheldrüsen werden, wenn wir Lust haben, eine Speise aufzunehmen, zu lebhafterer Tätigkeit angefacht, „das Wasser läuft einem im Mund zusammen!“ Die Magen- und Darmdrüsen bedürfen ebenso der Anregung zur Sekretabgabe wie die Pankreasdrüse. Es sei angedeutet, daß dabei nervöse Einflüsse sich geltend machen (N. sympathicus und parasympathicus). Daneben

<sup>2</sup>) Ph. Vorlesung 1 und 2.

sind es jedoch auch chemische Stoffe, die eingreifen: Gastrin = Histamin, das Sekretin der Magendrüsen, dasjenige der Darmschleimhaut ist Auslöser der Sekretion der Pankreasdrüse, endlich steuern die im Darmkanal bei der Verdauung entstehenden Verdauungsprodukte die Sekretabgabe qualitativ und quantitativ an Ort und Stelle. Die Kenntnis dieser Zusammenhänge verhütet eine einseitige Stellungnahme in Ernährungsfragen. Die Nahrung soll unter allen Umständen abwechslungsreich sein. Es wird dadurch verhütet, daß sich ein Mindergehalt an dem einen oder anderen Nahrungstoff schädlich auswirken kann. Ist heute ein solcher unzureichend zur Stelle, dann können im Organismus vorhandene Reserven aushelfen, und ehe diese erschöpft sind, wird bei Aufnahme anderer Nahrung ein Ausgleich geschaffen, ja dafür gesorgt, daß wieder solche für Zeiten der Not gebildet werden können.

Unsere Aufgabe ist nun nach diesen Vorbemerkungen, den quantitativen Teil der Ernährungslehre zu betrachten. Bislang hat uns im wesentlichen nur die Art des einzelnen Nahrungstoffes interessiert, jedoch in der Regel nicht die für unseren Organismus erforderliche Menge. Es sei vorausgeschickt, daß wir uns über die Ernährungslage ganzer Bevölkerungen dadurch unterrichten können, daß wir den Gesamtverbrauch an den einzelnen Nahrungsmitteln statistisch erfassen. Wir können feststellen, wieviele Zentner Kartoffeln, Fleisch usw. in bestimmter Zeit verbraucht werden. Kennen wir die Anzahl der zu ernährenden Personen, dann läßt sich die durchschnittliche Nahrungsmenge pro Person und Tag feststellen. Aus der Zusammensetzung der gesamten Nahrung an organischen Nahrungstoffen berechnen wir ihren Energieinhalt. Selbstverständlich werden so nur Annäherungswerte erhalten. Wir können von ihnen aus nur dann beurteilen, ob eine bestimmte Ernährung vollwertig ist oder nicht, wenn uns bekannt ist, wie groß der Bedarf an den einzelnen Nahrungstoffen und an Energie ist. Diese Grundlagen sind durch sehr sorgsame Untersuchungen im Laufe der letzten Jahrzehnte geschaffen worden. Auf ihnen bauen wir auf. Dabei erinnern wir uns der für eine vollwertige Ernährung unentbehrlichen Mineralstoffe und Vitamine. Eine Nahrung kann in Hinsicht auf ihren Gehalt an Kohlenhydraten, Fetten, Eiweißstoffen und Mineralstoffen noch so vollkommen sein, sie wird dennoch versagen, wenn Vitamine oder auch nur einzelne davon fehlen. Da unter normalen Verhältnissen stets gewisse Vorräte an ihnen vorhanden sind, treten erst nach einiger Zeit Störungen auf. Die folgende Übersicht (s. Tabelle S. 302) gibt einen Einblick in den Gehalt einiger gebräuchlicher Nahrungsmittel an Nahrungstoffen. Auch die Bedeutung als Energieträger ist angemerkt. +++ bedeutet sehr viel, ++ viel, + vorhanden, ± kleine Mengen bis Spuren, — fehlt, ⊕ im Sommer, wenn das Vieh weidet, zugegen.

Ist uns bekannt, welche Mengen an Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen ein Nahrungsmittel enthält, dann können wir den Energiegehalt, wie schon früher ausgeführt, berechnen, denn wir kennen die Energiemenge, die jeder einzelne der genannten Nahrungstoffe bei der Umwandlung in die Stoffwechselprodukte liefert. Wir lernten die für derartige Berechnungen vollauf genügenden, abgerundeten Zahlen kennen. Sie sind: 4 kgKal. für je ein Gramm Kohlenhydrate und Eiweißstoffe und 9 für 1 Gramm Fett. Nehmen wir ein Beispiel: 100 g Kartoffeln enthalten (je nach der Sorte verschieden!) 2 g Eiweiß, 0,1 g Fett und 21 g Kohlenhydrate, folglich beträgt der Energieinhalt:  $4 \times 2 = 8 + 9 \times 0,1 = 0,9 + 4 \times 21 = 84$  Kal., insgesamt 92,9 Kal. Wir müssen uns zunächst die Frage vorlegen, ob wir mit diesem Werte ohne weiteres rechnen dürfen. Es ist dies aus dem folgenden Grunde nicht der Fall. Es kommt ja nicht nur

Nahrungsmittel	Als Energie- träger	Biologisch wertvolles Eiweiß	Mineral- stoffe	Vitamin- B-   C-   D-			
				A-	B-	C-	D-
Milch . . . . .		++	+++	+	+	+⊕	+⊕
Käse . . . . .	+	++	—	+	+	—	—
Eier . . . . .	+	++	++	+	++	—	++
Leber . . . . .	+	++	++	+	++	—	+
Fette Fische (Heringe usw.) . . . . .	+	+		+	+	—	++
Grüne Gemüse (Salat) . . . . .		+	+++	+	+	++	—
Rohes Obst, Fruchtsäfte . . . . .			+++	+	+	++	—
Butter . . . . .	+	—	—	+	—	—	+⊕
Fleisch . . . . .	+	+	+	—	+	+	—
Wurzeln, Knollen . . . . .			±	+±	+	+	—
Gemüse (Bohnen, Erbsen, Linsen usw.) . . . . .			+	—	+	—	—
Vollkornbrot . . . . .	+	+	±	±	+	—	—
Weißbrot . . . . .	+	+		—	±	—	—
Geschälter Reis . . . . .	+			—	—	—	—
Nüsse . . . . .	+	±		—	++	—	—

darauf an, was wir uns an Nahrung zuführen, vielmehr ist maßgebend, was davon resorbiert wird. Das, was in den Fäzes wieder erscheint, ist in der Hauptsache nicht ausgenutzt worden. Das führt uns zur Frage der Ausnutzung der Nahrung überhaupt. Sie wird in Gestalt einer Bilanz festgestellt. Ihre Aufstellung ist an sich einfach. Es wird die Menge des Nahrungstoffes, dessen Ausnutzung im Magen-Darmkanal man prüfen will, in der Nahrung bestimmt. Dieselbe Bestimmung führt man im Kote durch. Das klingt sehr einfach! In Wirklichkeit ist die Durchführung eines Ausnutzungsversuches recht schwierig. Es entsteht sofort die Frage: zu welcher Einnahme gehört abgegebener Kot? Angenommen, es sei am 1. März ein bestimmtes Nahrungsmittel in bestimmter Menge mit einem bestimmten Eiweißgehalt aufgenommen worden. Es interessiert uns im vorliegenden Fall nämlich die Proteinausnutzung. Die Eiweißmenge stellen wir in der Regel nicht unmittelbar fest, vielmehr bestimmen wir den Stickstoffgehalt des Nahrungsmittels. Durch Multiplikation des gefundenen N-Wertes mit 6,25 berechnen wir dann den Eiweißgehalt (vgl. S. 107). Wir können, ohne einen erheblichen Fehler zu begehen, mit allen animalischen Nahrungsmitteln in dieser Weise verfahren, dagegen nicht mit den meisten vegetabilischen, weil diese oft in ganz erheblichen Mengen Amide (Asparagin, Glutamin) enthalten. Wir wollen annehmen, daß bei dem in Gang befindlichen Versuch am 2. März Kot abgegangen sei. Es ist nun durchaus nicht gesagt, daß er in seiner Gesamtheit von dem am 1. März aufgenommenen Nahrungsmittel her stammt. Er kann einer früheren Mahlzeit zugehören. Ferner kann bei der nächsten Defäkation Kot mit abgehen, der zu unserer Versuchsperiode gehört. Um dieser Schwierigkeit zu begegnen, grenzt man den Kot ab. Man gibt dem Versuchsindividuum einige Zeit vor der Nahrungsaufnahme Tierkohle und einige Zeit nach dieser Karminpulver. Jetzt können wir von dem abgegebenen Kot den Anteil zur Analyse verwenden, der zwischen der Tierkohlen- und Karminschicht liegt. Was bedeutet nun der Kot? Enthält er nur unresorbierte Nahrungsbestandteile? Das ist nicht der Fall. Wir haben schon erfahren, daß manche aus dem Stoffwechsel entlassene Produkte

durch die Dickdarmschleimhaut ausgeschieden werden. Bei dem oben gestellten Problem der Eiweißausnutzung spielen diese keine Rolle. Dagegen interessiert uns, daß in den Fäzes Reste von Sekreten der Verdauungsdrüsen enthalten sein können. Ihr Anteil ist bei Pflanzenkost in der Regel am größten. Ferner sind im Kot stets Mikroorganismen enthalten<sup>3</sup>. Hinzu kommen dann noch abgeschilferte Epithelien des Verdauungskanal. Diese Produkte sind in der Regel an Menge gering. Die Auswertung eines Ausnutzungsversuches wird dadurch sehr erschwert, daß eingenommene organische Nahrungsstoffe im Darmkanal von Mikroorganismen u. a. in Gase verwandelt werden können. Es sind vor allem Kohlenhydrate — z. B. Zellulose —, die zum Teil diesen zum Opfer fallen (vgl. S. 84). Das bedeutet, daß das Ergebnis der Gegenüberstellung des Kohlenhydratgehaltes der Nahrung und der Fäzes nicht ohne weiteres als Ausnutzung bewertet werden darf.

Der Ausnutzungsversuch hat das wichtige Ergebnis gezeigt, daß die gewöhnlichen animalischen Nahrungsmittel, wie Milch, Eier, Fleisch u. dgl., sehr gut ausgenutzt werden, während Vertreter der Pflanzennahrung größere Mengen an Schlacken übrig lassen<sup>4</sup>. Nun, das war vorauszusehen, haben wir doch immer wieder erfahren, daß die Zellulose von den Fermenten unserer Verdauungssäfte nicht abgebaut werden kann. Wir sind auf die wechselvolle Mitwirkung von Darmbewohnern angewiesen, die jenes Polysaccharid anzugreifen vermögen, sofern sie über Zellulase verfügen. Immer bleibt in mehr oder weniger großem Umfang Zellulose unverdaut. Mit ihr gehen noch andere, von ihr umschlossene oder absorbierte Stoffe zu Verlust. Hervorgehoben sei noch, daß es in Wirklichkeit keine Standardwerte für Ausnutzungsgrößen für die einzelnen Nahrungsmittel gibt. Einmal ist die Ausnutzung individuell verschieden; ferner spielt die Beschaffenheit der Zellulose eine Rolle (verholztes Polysaccharid, zartes Zellulosegewebe!), endlich kommt es sehr auf die Zubereitung der Speisen an. So wird fein gewiegte Pflanzennahrung zumeist besser ausgenutzt als nicht zerkleinert genossene. Auch zwischen dem rohen und gekochten Zustand ist ein Unterschied.

Man hat einst auf die Ausnutzung der Nahrung einen sehr hohen Wert gelegt und an Hand gewonnener Ergebnisse wichtige Entscheidungen über den Wert bestimmter Nahrungsmittel getroffen. Es steht in dieser Beziehung die sehr alte Streitfrage im Mittelpunkt des Interesses, ob man dem Volke Weiß- oder Schwarzbrot bzw. Vollkornbrot empfehlen soll. Nun steht fest, daß die Ausnutzung von Brot dann am besten ist, wenn das zu seiner Bereitung verwendete Mehl von Kleibestandteilen befreit ist. Darf man auf Grund dieses Befundes ohne weiteres dem Weißbrot den Vorzug vor dem Schwarzbrot als Volksnahrungsmittel geben? Wie wichtig die Entscheidung dieser Frage ist, geht daraus hervor, daß bei uns die Brotnahrung etwa 30% der gesamten Nahrung ausmacht<sup>5</sup>. Es ist nun nicht angängig, sie nur vom Standpunkt der Ausnutzung aus beantworten zu wollen. Zunächst ist zu sagen, daß kleiehaltiges Mehl mengenmäßig einer geringeren Menge an Getreidekörnern

<sup>3</sup> Bei völligem Hunger kommt es von Zeit zu Zeit zur Abgabe von Kot (pro Tag ausgerechnet 2 bis 3,5 g). Er besteht fast nur aus Bakterien.

<sup>4</sup> Schon die Kotmenge macht auf die verschiedene Ausnutzung von Nahrungsmitteln aufmerksam. So lieferten bei einem Versuch 1000 g Fleisch nur etwa 55 g feuchten = 13 g getrockneten Kot, während bei Aufnahme von 1000 g gelben Rüben etwa 425 g feuchte = 29 g getrocknete Fäzes zur Abgabe gelangten.

<sup>5</sup> 400 bis 500 Millionen Menschen verzehren Brot, etwa 1 Milliarde leben von Reis, Hirse usw.

entspricht als das kleiefreie. Es enthält ferner die Kleie wertvolle Nahrungsstoffe, darunter Vitamin B<sub>1</sub>, dessen ausreichende Zufuhr einige Sorgen macht. Schließlich wirkt die Zellulose als Anreiz für die Darmmuskulatur, ferner regt sie die Darmdrüsen zu vermehrter Tätigkeit an. Genau so gut wie die Skelettmuskulatur bedarf auch die glatte des Trainings! Untätigkeit bringt sie zur Atrophie. Es ist für das Wohlbefinden von grundlegender Bedeutung, daß die Darmperistaltik ihre Wirkung ausreichend entfaltet. Alles in allem dürfen aus diesen Erwägungen heraus Schwarzbrot und Vollkornbrot als besonders wertvolle Nahrungsmittel empfohlen werden. Auf alle Fälle sollten diese beiden Brotsorten den größten Anteil der Brotnahrung ausmachen.

In diesem Zusammenhang wollen wir ein weiteres Problem kurz erörtern, das zu ganz abwegigen Schlußfolgerungen geführt hat. Wir können uns deshalb kurz fassen, weil wir bereits ausgeführt haben, daß nicht alle Eiweißstoffe sämtliche unentbehrlichen Aminosäuren enthalten. Werden solche verabreicht, dann ergibt sich ihre Unzulänglichkeit. Weder wird Wachstum unterhalten, noch schützen sie den erwachsenen Organismus vor Eiweißverlust. Man hat in großen Versuchsreihen derartige Proteine auf ihren Nährwert geprüft und den Versuch unternommen, sie durch Zugabe der fehlenden Bausteine vollwertig zu machen. Nun gehört zu derartigen Eiweißkörpern z. B. das Gliadin, das im Weizen- und Roggenmehl enthalten ist. In der Tat vermag es nicht Eiweiß in vollem Umfang im Stoffwechsel zu ersetzen. Daraus darf nun nicht geschlossen werden, daß Brot kein vollwertiges Nahrungsmittel darstellt! Neben Gliadin finden sich im Mehl der Getreidekörner noch andere Proteine, z. B. Glutelin, die alle Eiweißbausteine enthalten. Dazu kommen stets noch andere vollwertige Proteine bei normaler Ernährung. Mit diesen zusammen ist jenes vollwertig, und zwar insofern, als seine Aminosäuren mit den von den übrigen Eiweißstoffen gelieferten im Organismus Verwendung finden können.

Wir haben bei der Besprechung der verschiedenen organischen Nahrungsstoffe wiederholt betont, daß eine gewisse Menge von Eiweiß unersetzbar ist. Wir erfahren, daß Kohlenhydrate und Fette für gewisse Zeit füreinander eintreten können, und zwar entsprechend ihrem Energiewert (isodynamie Vertretung). Auch Eiweiß kann isodynam durch die stickstofffreien Nahrungsstoffe ersetzt werden, jedoch nur in gewissem Umfange. Wir können dieses Vertreten eindrucksvoll beim Hungerzustand des Organismus verfolgen. Wir bemerken, daß nach wenigen Tagen die Stickstoffausscheidung im Harn auf einen niedrigen Wert abfällt. Sie unterrichtet uns über die Menge des umgesetzten Eiweißes. Sie wird lange Zeit hindurch in annähernd gleicher Höhe beibehalten, bis schließlich ziemlich unvermittelt ein starker Anstieg des Stickstoffgehaltes des Harnes erfolgt. Nun haben wir schon S. 88 erfahren, daß man mittels des respiratorischen Quotienten verfolgen kann, welcher von den drei organischen Hauptnahrungsstoffen in der Hauptsache umgesetzt wird<sup>6</sup>. Er beträgt bei Kohlenhydratumsatz 1, beim Eiweißverbrauch 0,8 und beim Fettumsatz 0,7. Bei

<sup>6</sup> Bei der Ausdeutung des Wertes des respiratorischen Quotienten darf nicht übersehen werden, daß dieser z. B. durch die Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett beeinflusst sein kann. Es wird dabei von jenen O<sub>2</sub> in den Zellstoffwechsel eingefügt, der nicht unmittelbar als solcher aufgenommen worden ist. Der genannte Quotient kann dabei 1 überschreiten. Doch ist das ein Ausnahmefall. Voraussetzung ist dabei eine gesteigerte Kohlenhydratzufuhr und eine damit verknüpfte Fettbildung größeren Ausmaßes.

gewöhnlicher Ernährung ist er etwa 0,85. Beim Eiweißstoffwechsel haben wir als weiteren Anhaltspunkt die schon erwähnte Stickstoffausscheidung im Harn. Nun bemerkt man beim Hunger, daß in der allerersten Zeit in der Hauptsache Kohlenhydrate für die Energielieferung herangezogen werden. Energie ist notwendig, um den Wärmehaushalt aufrechtzuerhalten, ferner ist beständig Muskelarbeit zu leisten: Herzarbeit, Atmungstätigkeit usw. Mehr und mehr werden dann die Fette mit verwendet. Es kündigt dies u. a. auch die auftretende Lipämie an. Sie wird durch vermehrten Abtransport von Fett aus den Fettlagern bedingt. In dieser Periode des Hungerns kommt es zum Auftreten von Azetonkörpern im Harn (vgl. hierzu S. 33). Schließlich bestreiten die Fette mit dem immer in geringer Menge umgesetzten Eiweiß den Energiewechsel allein. In dem Augenblick, in dem die Stickstoffausfuhr durch die Nieren in die Höhe schnell, ist der Organismus von Glykogen und von Fett entblößt. Nun muß das Eiweiß als einzige Energiequelle einspringen. Ist es so weit, so ist in der Regel der Hungertod unvermeidlich. Man hat aus diesem Grunde von einer prä-mortalen Steigerung der Stickstoffausscheidung gesprochen.

Der Eiweißstoffwechsel stand immer im Mittelpunkt des Interesses. Es ist dies verständlich, weil von einer ausreichenden Eiweißzufuhr sehr vieles abhängt. Eiweiß ist in mancher Hinsicht der teuerste Nahrungstoff, und zwar insofern als eiweißreiche Nahrungsmittel in der Regel teurer sind als eiweißarme, z. B. Fleisch, Eier auf der einen Seite und Gemüsearten auf der anderen. Die Fragen nach der Mindestmenge Eiweiß, die in der täglichen Nahrung enthalten sein soll, ist sehr verschieden beantwortet worden. Man kann wohl annähernd beim Erwachsenen 1 Gramm pro kg Körpergewicht fordern. Der wachsende Organismus und die Schwangere brauchen mehr. Es liegen die folgenden Angaben für den Eiweißbedarf vor<sup>7</sup>: im 1.—3. Lebensjahr 3,5 g, im 3.—5. 2,0 g, im 5.—15. 2,5 g, im 15.—17. 2,0 g, im 17.—21. 1,5 g, von da ab 1 g pro kg Körpergewicht. Während der Schwangerschaft rechnet man mit einem Eiweißbedarf von 1,0 g in den ersten drei Monaten und anschließend mit 1,5 g pro kg Körpergewicht. Während der Stillzeit sind die Ansprüche an die Eiweißzufuhr gesteigert, gilt es doch, die Eiweißstoffe der Milch zu bilden und an den Säugling mit der Milch abzugeben. Es sind in dieser Zeit 2 g Eiweiß pro kg Körpergewicht erforderlich. Diese Angaben sind selbstverständlich nur als Annäherungswerte aufzufassen. Sie geben jedoch Anhaltspunkte für die Beurteilung einer ausreichenden Eiweißzufuhr. Von großem Interesse ist, daß, wie aus der folgenden Übersicht hervor-

	Pro Kopf der Bevölkerung werden täglich aufgenommen			
	in Gramm			in Kalorien
	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	
Japan . . . . .	81	29	485	2525
Italien . . . . .	88	58	466	2738
Rußland . . . . .	79	43	473	2595
Deutschland . . . . .	87	60	428	2600
Frankreich . . . . .	88	67	485	2895
England . . . . .	90	105	403	2917
Nordamerika . . . . .	89	100	430	2976
Mittelamerika . . . . .	85	59	456	2695

<sup>7</sup> Gemeint ist die dem Gewebe zur Verfügung stehende Eiweißmenge, d. h. es muß beim Nahrungseiweiß jener Anteil zugelegt werden, der im Darmkanal unausgenutzt bleibt.

geht, bei verschiedenen Völkern trotz ganz verschieden zusammengesetzter Nahrung annähernd gleiche Eiweißmengen aufgenommen werden, während in der Fett- und zum Teil auch in der Kohlenhydrataufnahme Unterschiede vorhanden sind. Die Gesamtenergiezufuhr ist ebenfalls sehr ähnlich.

Den Grund, weshalb die Anschauungen über den unbedingt notwendigen Eiweißbedarf so weit auseinandergehen, haben wir schon kennengelernt, als wir zum Ausdruck brachten (S. 144), daß der Eiweißstoffwechsel insofern eine besondere Stellung einnimmt, als irgendwie in Betracht kommende Speicher für Eiweiß nicht vorhanden sind. Wird viel Eiweiß aufgenommen, dann ist der Aminosäureumsatz um so lebhafter. Sehr bald erscheint ihr Stickstoff zum größten Teil im Harn, d. h. mit anderen Worten, unser Organismus kann sich mit verschiedenen Eiweißmengen in ein Stoffwechselgleichgewicht einstellen und zwar in Hinsicht auf die Stickstoffbilanz. Von besonderem Interesse ist die Entscheidung der Frage, bis zu welcher Eiweißmenge man heruntergehen kann, ohne daß die Stickstoffbilanz negativ wird. Man geht bei einem solchen Versuch, wie folgt, vor. Man erhöht fortlaufend die Menge der zugeführten stickstofffreien Nahrungsstoffe und erniedrigt zugleich die verabreichte Eiweißmenge. Dabei wird die erforderliche Gesamtenergiemenge auf der gleichen Höhe gehalten, nur sind jeweils die drei organischen Nahrungsstoffe mengenmäßig verschieden an ihrer Lieferung beteiligt. Schließlich gelangt man zu einer Eiweißmenge, die man nicht unterbieten kann, ohne daß der Körper Eiweiß verliert. Man hat von einem absoluten Eiweiß- oder Stickstoffminimum gesprochen<sup>8</sup>. Diese niedrigste Eiweißmenge ist offenbar diejenige, die stofflich unentbehrlich ist. Wir haben bereits mehrfach ihre Verwendung besprochen: Bildung von Hormonen, Eiweißanteil von Fermenten usw., Sekreteiweiß, Ersatz von verlorengegangenen Eiweiß: Haare, Epithelzellen, Erythrozyten<sup>9</sup>. Ersetzbar ist Eiweiß nur insoweit, als es im Stoffwechsel Anteil an Energielieferung nimmt. Man hat beim Hunger eine Ausscheidung von 0,03—0,04 g N pro kg Körpergewicht festgestellt. Dieser Wert entspricht bei einer 70 kg schweren Person rund 13—17,5 g Eiweiß. Sucht man diesen Verlust durch Zuführung der entsprechenden Menge an hochwertigem Eiweiß zu ersetzen, dann gelingt es nicht, Stickstoffgleichgewicht zu erzielen. Man muß seine Menge etwas erhöhen. Es beruht dies darauf, daß jede Nahrungszufuhr zusätzliche Leistungen von seiten der Einrichtungen des Verdauungskanales (Sekretion, Muskelarbeit) erfordert. Dazu kommen noch die durch sie bedingten Stoffwechselvorgänge. Es sei als Beispiel eines Versuches, bei dem ein Auskommen mit wenig Eiweiß angestrebt wurde, der folgende angeführt. Es handelte sich um eine Versuchsperson im mittleren Alter. Sie behielt ihre volle Leistungsfähigkeit bei, ja sie war sogar bei sehr langem Bestehen einer sehr geringen Eiweißzufuhr noch in hohem Alter (70 Jahre) imstande, große körperliche Leistungen (Besteigung des Mönch, Eiger usw.) zu vollbringen. Bei dem mitgeteilten Versuch ist nicht das absolute Eiweißminimum im strengen Sinn des Begriffes aufgesucht worden, wohl aber eine

<sup>8</sup> Man hat diese Eiweißmenge das physiologische und jene, die bei normaler Ernährung als erforderlich betrachtet wird, das hygienische Eiweißminimum genannt.

<sup>9</sup> Weitere Ausgaben an Eiweiß, die jedoch nur von Zeit zu Zeit in Betracht kommen, sind Menstruation, Geburt, Milch- und Spermaabgabe, Haarschnitt.

diesem sehr nahe liegende Eiweißmenge. Die Nahrung bestand außer der in der folgenden Tabelle angeführten aus je 200 g Fett (Palmin) im Tag.

Zahl der Versuchstage	Körpergewicht in kg	Art der Nahrung	Nahrung in g	Zulage von Zucker in g	N-Gehalt der Nahrung in g	Nahrungs-N - Kot-N in g	N-Gehalt des Harns in g	N-Bilanz
8	62,5 <sup>1</sup>	Maltakartoffel . . . . .	1189 <sup>1</sup>	—	3,92 <sup>1</sup>	3,12 <sup>1</sup>	4,56 <sup>1</sup>	— 1,44 <sup>1</sup>
8	61,6	Maltakartoffel . . . . .	1332	—	4,37	3,61	3,88	— 0,27
3	61,3	Naumburger Frühkartoffel	1620	—	4,99	4,57	4,00	+ 0,57
3	61,5	Maltakartoffel . . . . .	1372	—	4,52	3,79	3,76	+ 0,03
5	61,1	Schwedisches Brot . . . . .	308	75	5,90	3,69	3,88	— 0,19
5	61,0	Schwedisches Brot . . . . .	355	75	6,79	4,80	5,05	— 0,25
5	61,3	Hallisches Kommißbrot . . . . .	760	—	7,05	3,79	4,70	— 0,91
5	61,6	Weißes Weizenbrot . . . . .	635	—	8,17	6,41	6,74	— 0,33
5	62,1	Weißes Weizenbrot . . . . .	710	—	9,12	7,57	7,89	— 0,32
5	61,5	Schwedisches Brot . . . . .	625	30	10,77	6,21	6,19	+ 0,02

<sup>1</sup> Die angeführten Zahlen bedeuten Durchschnittswerte der einzelnen Perioden.

Es genügten in der vierten Versuchsperiode rund 3,8 g Stickstoff (Nahrungsstickstoff — Kotstickstoff), um Stickstoffgleichgewicht herzustellen. Nun enthält die Kartoffel nicht allein Stickstoff in Form von Eiweiß, vielmehr sind noch andere stickstoffhaltige Bestandteile vorhanden. Ihre Menge fällt jedoch nicht wesentlich ins Gewicht. Vernachlässigen wir sie, dann ergibt sich, daß  $6,25 \times 3,8 =$  rund 24 g Kartoffeleiweiß ausgereicht haben, um die an Protein gestellten Bedürfnisse zu befriedigen.

Darf man aus dem Ausfall eines solchen Versuches den Schluß ziehen, daß ganz allgemein eine vollwertige Ernährung mit einer so niedrigen Eiweißmenge möglich ist? Hierzu ist zunächst zu erwähnen, daß nicht mit jedem Nahrungsmittel und auch nicht mit jedem Eiweiß das gleiche Eiweißminimum erhalten wird. Geht man so vor, daß man in der Nahrung das Eiweiß ganz wegläßt und den Energiebedarf völlig mit Kohlenhydraten und Fetten deckt, dann wird, wie schon erwähnt, eine sehr niedrige Stickstoffausscheidung erreicht. Sie entspricht jener Menge Eiweiß, die stofflich unersetzbar ist. Auch im Hunger kommt es zur Bildung von Hormonen, von Sekreten, von neuen Zellen usw. Nun versucht man, den Verlust an Eiweiß durch Zufuhr der eben ausreichenden Menge an ihm auszuschalten, d. h. es wird von der im Hungerzustand vorhandenen negativen Stickstoffbilanz aus Stickstoffgleichgewicht hergestellt. Es zeigte sich, daß bei Verwendung von Eiweißstoffen, wie Kasein, Fibrin, Edestin usw., ungleiche Mengen erforderlich sind, um dieses zu erreichen. Das gleiche ist der Fall, wenn man verschiedenartige Nahrungsmittel in der gleichen Weise untereinander vergleicht. Man hat von einer verschiedenen biologischen Wertigkeit gesprochen. Man kann gegen die in dieser Richtung vorliegenden Versuche mancherlei Einwände erheben. Zunächst ist zu bemerken, daß sie meistens viel zu kurzfristig waren. Der Organismus verfügt bei Beginn von Stoffwechselversuchen über Reserven an Nahrungsstoffen in ganz verschiedenem Ausmaß.

Sie können zunächst zugeschossen werden und das Versuchsergebnis beeinflussen. Man muß deshalb das Versuchstier bzw. die Versuchsperson über eine längere Zeit hindurch „einstellen“, d. h. gleichmäßig ernähren, und zwar mit einer Kost, die eben gerade ausreicht, um den Organismus im Stoffwechselgleichgewicht zu halten. Hinzu kommt nun noch, daß die bei den erwähnten Versuchen verwendete Nahrung nicht immer gleich viel Energie lieferte. Endlich kannte man seiner Zeit die Vitamine noch nicht. Gewiß waren die Ergebnisse von Stoffwechseluntersuchungen nicht so selten durch den verschiedenen Gehalt an einzelnen davon beeinflußt. Schließlich muß auch das Alter der Versuchsindividuen berücksichtigt werden. Während des Wachstums werden an die Zusammensetzung der Proteine an bestimmten Aminosäuren besondere Ansprüche gestellt. Daß Eiweiß nicht gleich Eiweiß ist, haben wir an Hand ihrer Zusammensetzung an Aminosäuren wiederholt hervorgehoben.

Beantworten wir nunmehr die Frage, ob die Eiweißzufuhr auf Grund von Versuchen der oben erwähnten Art bemessen werden darf. Wir müssen sie verneinen. Zunächst muß hervorgehoben werden, daß die Durchführung von Versuchen der genannten Art denkbar höchste Ansprüche an die Willenskraft der Versuchsperson stellt. Tag für Tag 200 g Fett und Kartoffeln oder Brot — ohne jeden Anreiz in der Nahrung selbst und in der Abwechslung aufzunehmen, dazu gehört leidenschaftliche Hingabe! Hinzu kommt noch als sehr wesentliches Ergebnis, daß, obwohl die oben erwähnte Versuchsperson an sich während des Versuches einen durchaus frischen und gesunden Eindruck machte, sie dennoch nicht vollwertig ernährt war. Es ging dies daraus hervor, daß eine geringfügige stärkere Inanspruchnahme des Stoffwechsels im Anschluß an eine Erkältung (Schnupfen mit einer Erhöhung der Körpertemperatur um etwa 0,5—1<sup>0</sup>) das vorhandene Stickstoffgleichgewicht störte. Es trat Minusbilanz auf. Das Wesentliche hierbei war nun, daß es nicht gelang, bei gleichbleibender Kost das Stickstoffgleichgewicht wieder herzustellen. Da keine Eiweißreserven vorhanden waren, wurde Zelleiweiß angegriffen. Ein Ersatz für den eingetretenen Verlust war deshalb nicht möglich, weil das Nahrungseiweiß gerade eben nur für den täglichen Eiweißbedarf ausreichte und eine Rücklage von solchem unmöglich war.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß der Organismus einer größeren Eiweißmenge bedarf als derjenigen entspricht, mit der er in Notzuständen auskommen kann<sup>10</sup>. Denken wir an das zurück, was wir über die Beziehungen von Aminosäuren zu den anderen Nahrungsstoffen ausgeführt haben, und insbesondere an jene Vorgänge, die von  $\alpha$ -Ketosäuren zu Aminosäuren und umgekehrt führen (Umaminierung usw.), dann wird uns verständlich, daß zur Unterhaltung all dieses Stoffwechselgeschehens ausreichende Mengen an den verschiedenen Eiweißbausteinen zur Verfügung stehen müssen. Ein Überschuß an solchen dürfte wohl nie Schaden bringen, wohl aber eine zu geringe Menge an ihnen Gefahren bedingen, insbesondere auch dann, wenn

<sup>10</sup> Daß N-Gleichgewicht nicht gleichbedeutend zu sein braucht mit „glattem“ Ablauf des Stoffwechsels, hat die Bestimmung des C- und N-Gehaltes des Harnes ergeben. Der C : N-Quotient müßte, wenn der Harn nur Harnstoff enthielte, = 0,43 sein. Nun sind in geringer Menge immer noch andere N-haltige Verbindungen (Purinbasen, Harnsäure, Kreatinin usw.) vorhanden, doch ist ihre Menge im Vergleich zum Harnstoff gering. Nun findet man stets einen höheren Wert, das bedeutet, daß mehr oder weniger große Mengen an Verbindungen dem völligen Abbau entgangen sind. So kann es vorkommen, daß ein relativ hoher C : N-Quotient bei N-Gleichgewicht verrät, daß der Stoffwechsel nicht auf voller Höhe ist.

es gilt, Abwehrmaßnahmen gegen Infektionserreger u. dgl. zu ergreifen. Dem Kampf für eine möglichst geringe Eiweißzufuhr, verbunden mit der Behauptung, vermehrter Eiweißumsatz führe zu Schädigungen, liegt vielfach die Identifizierung von animalischer Kost mit Eiweißkost zugrunde. Es ist richtig, daß vegetabilische Nahrung in der Regel eiweißarm ist, insbesondere, wenn man ihre Ausnutzung mit in Betracht zieht, während die animalische in der Regel eiweißreich und sehr gut ausnutzbar ist. Die Gefahr an sich, zuviel Nahrung aufzunehmen, ist bei der ersteren gering, bei der letzteren größer. In der Tat bildet eine der Hauptschädigungen des Organismus ein Zuviel an Nahrung. Große Fettlager bedeuten eine Belastung der Herztätigkeit. Das Fettgewebe muß ernährt werden, das bedeutet, daß mit seiner Zunahme neue Gefäßgebiete eingesetzt werden müssen. Aber auch sonst ergeben sich Störungen aller Art. Sie ohne weiteres vermehrter Eiweißzufuhr zur Last zu legen, ist nicht angängig. Der Umstand, daß, wie wir schon S. 145 erfahren haben, die Eiweißstoffe und ihre Bausteine eine besonders ausgesprochene spezifisch-dynamische Wirkung entfalten, d. h. den Stoffwechsel anfachen, ist von mancher Seite als eine unnötige Belastung des Organismus betrachtet, ja als schädlich im Sinne einer Abnutzung betrachtet worden. Dagegen ist zu sagen, daß jede einzelne Körperzelle der Tätigkeit bedarf, um auf voller Höhe der Leistungsfähigkeit zu bleiben. Vermehrte Ansprüche wirken sich innerhalb gewisser Grenzen nur günstig aus. Stellung nehmen müssen wir noch zu dem Vorschlag, die Arbeitsleistung durch erhöhte Eiweißzufuhr zu steigern. Man kann gegen diesen folgendes einwenden. Die erwähnte spezifisch-dynamische Wirkung ist zwar auch bei Zufuhr von Kohlenhydraten und Fetten vorhanden, jedoch ist sie erheblich viel niedriger, insbesondere bei den letzteren. Die Steigerung des Energieumsatzes bedeutet vermehrte Wärmebildung. Da nun die Muskelzelle außerstande ist, Wärmeenergie in Arbeitsenergie zu verwandeln, ist jene für die Arbeitsleistung verloren. Man wird infolgedessen zweckmäßiger Kohlenhydrate und Fette als Zulage geben, wenn es gilt, den Energiebedarf für Arbeitsleistungen zu sichern, wobei man die ersteren bevorzugen wird, und zwar deshalb, weil entsprechende Versuche gezeigt haben, daß Fettkost die Arbeitsfähigkeit vermindert, während Kohlenhydratzulagen sie erhöhen<sup>11</sup>. Von diesem Gesichtspunkte aus ist eine Stellungnahme gegen allzu hohe (100 g „Roheiweiß“ wesentlich überschreitende) Zufuhr von Eiweiß gerechtfertigt. Geht man von der Tatsache aus, daß Kohlenhydrate und Fette sich für gewisse Zeit isodynam vertreten können und die ersteren Fettbildner sind, dann ist es naheliegend, herabgesetzte Fettzufuhr als leicht tragbar anzusehen<sup>12</sup>. Nun zeigt jedoch die praktische Erfahrung, daß Fett in der Nahrung schwer entbehrt wird. Einmal ist es zur Zubereitung mancher Gerichte rein küchentechnisch unentbehrlich. Dazu kommt die Gewähr der Zufuhr der fettlöslichen Vitamine bei geeigneter Wahl der Fette. Endlich bedeutet die Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett eine erhebliche Beanspruchung mancher Einrichtungen des Zwischenstoffwechsels. Es ist für den Organismus erheblich viel einfacher, zugeführtes Fett unmittelbar zu verwenden.

Eine in den Grenzen des „Naturgemäßen“ verbleibende Nahrungsaufnahme ist beim frei lebenden Tier durch das Sättigungsgefühl gegeben. Bei uns regelt dieses oft jene nicht, weshalb leicht ein Zuviel an Nahrungszufuhr erfolgt. Einen Ausgleich bringt eine stärkere Beteiligung vegetabilischer Nahrungsmittel

<sup>11</sup> Vorausgesetzt, daß ausreichend Vitamin B<sub>1</sub> zur Verfügung steht.

<sup>12</sup> Es haben zwei Erwachsene im Selbstversuch über 1/2 Jahr lang ohne Fettzufuhr, jedoch unter Aufnahme der fettlöslichen Vitamine gelebt. Sie blieben arbeitsfähig.

an den Mahlzeiten. Dadurch wird zugleich die so notwendige Vitaminzufuhr gesichert.

Der Umstand, daß unser Organismus sich mit verschiedenen Eiweißmengen ins Gleichgewicht setzen kann, erschwert das Studium des Eiweißstoffwechsels erheblich. Gehen wir von der S. 306 erwähnten geringsten Eiweißmenge aus, mit der Stickstoffgleichgewicht erreicht wird, dann kommt es bei Erhöhung der Eiweißzufuhr zu einer vorübergehenden positiven Bilanz. Wie diese zu bewerten ist, ist nicht ohne weiteres gegeben. Es kann sich um Ansatz von Eiweiß handeln, es kann aber auch sein, daß stickstoffhaltige Verbindungen nicht eiweißartiger Natur im Organismus zurückgehalten werden. Wir denken dabei an Aminierung von  $\alpha$ -Ketosäuren u. dgl. m. Nur dann, wenn in einem langfristigen Versuch eine positive N-Bilanz vorhanden ist, darf mit Eiweißansatz gerechnet werden. Das ist beim Wachstum der Fall (in dieses Gebiet gehört auch die Schwangerschaft: Aufbau des Fötus) oder, wenn es gilt, eingetretene Verluste auszugleichen: Hunger. In der Regel bemerkt man bei dem erwähnten Versuch, daß sich bald wieder Stickstoffeinnahme und -abgabe das Gleichgewicht halten. Derselbe Vorgang wiederholt sich, wenn weiteres Eiweiß zur Nahrung zugelegt wird. Man hat von einem relativen Stickstoffminimum gesprochen — relativ in Hinsicht auf den Gehalt der Nahrung an einzelnen stickstofffreien organischen Nahrungstoffen. Dieser Befund erfordert kritische Stellungnahme zu Ergebnissen auf dem Gebiete des Studiums des Eiweißstoffwechsels. Die Zahl der Fragestellungen ist groß! Greifen wir eine heraus. Wir möchten gerne wissen, ob ein bestimmtes Protein oder gar eine einzelne Aminosäure Eiweiß einsparen kann. Die Versuchsanordnung ist eine gegebene: wir verabreichen eine bestimmte Nahrung mit bestimmtem Eiweißgehalt. Wir wollen annehmen, daß Stickstoffgleichgewicht bestehe. Nun ersetzen wir einen Teil der Proteinmenge der Nahrung durch das auf seinen Eiweißersatzwert zu prüfende Produkt, wobei wir die gesamte N-Einnahme unverändert lassen. Nehmen wir an, daß nach kurzer Zeit wieder Stickstoffgleichgewicht vorhanden sei. Der Ausfall dieses Versuches wäre nur dann im Sinne eines positiven Erfolges zu deuten, wenn durch ausgedehnte Vorversuche bewiesen wäre, daß der Organismus bei Ausführung des Hauptversuches sich eben gerade im relativen Stickstoffgleichgewicht befunden hat. Ist das nicht der Fall gewesen, dann würde das Versuchsergebnis nur anzeigen, daß jenes im Vorversuch auch mit weniger Eiweiß erreichbar gewesen wäre. Vor einem Irrtum der genannten Art schützt die unentbehrliche Nachperiode, während der man unter Weglassung des Zusatzes dieselbe Eiweißmenge verabreicht, die man im Versuch „Eiweiß + Zusatz“ verwendet hat. Nun stellt sich heraus, ob der Zusatz für Eiweiß eingetreten ist oder nicht. Im ersteren Fall wird die Stickstoffbilanz negativ werden.

Wir haben nun wiederholt von Stickstoffbilanzen gesprochen. Wir müssen nun noch ausführen, wie sie festgestellt werden. Es geschieht dies am besten an Hand eines Versuchsprotokolles (s. nachstehende Tabelle). Versuchstier war ein Hund.

Beim in Frage stehenden Versuch wurde zunächst Fleisch als Eiweißnahrung gegeben. In der Folge erhielt der Versuchshund an seiner Stelle genau die gleiche Menge Stickstoff in Form von mittels Fermenten bis zu den Bausteinen abgebautem Fleisch. Wie der Ausfall des Versuches zeigt, trat dieses vollständig für das nicht abgebaute ein. Anschließend hungerte das Tier. Die Stickstoffbilanz wurde negativ. Das Körpergewicht fiel. Was nun die Berechnung der Stickstoffbilanz anbetrifft, so haben wir zunächst die Einnahme. Sie ist in dem Stickstoff-

gehalten der verabreichten Nahrung gegeben. Als Ausgabe haben wir nur den Stickstoffgehalt des Tagesharns zu berücksichtigen. Der Kotstickstoff ist vom Stickstoffgehalt der zugeführten Nahrung abzuziehen. Nehmen wir den ersten Versuchstag als Beispiel. Mit der Nahrung wurden 4,5 g N zugeführt. Nach Abzug des Kotstickstoffs verbleiben (4,5—0,5) 4 g N. Im Tagesharn waren enthalten 3,60 g N. Somit ist die N-Bilanz an diesem Tage (4—3,6) + 0,4 g.

Beim Menschen ist die Durchführung einer Eiweißstoffwechseluntersuchung deshalb leicht, weil keine besonderen Einrichtungen (außer der Kjeldahl-Apparatur zur N-Bestimmung) erforderlich sind. Das Versuchsindividuum muß seinen Tagesharn und den Kot sorgsam sammeln. Beim Tier benötigen wir einen Käfig, der quantitatives Aufsammeln des Harnes und Kotes ermöglicht. In Abb. 45 ist ein solcher dargestellt. Das Versuchstier befindet sich auf einem aus einzelnen Stäben

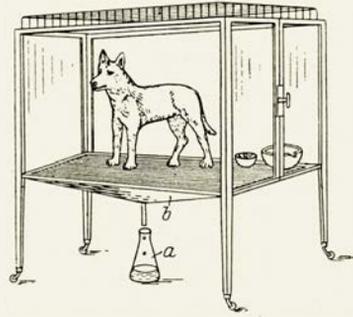


Abb. 45.

Versuchstag	Körpergewicht in g	Wasser in ccm	Nahrung	Kot in g (trocken)	Harnmenge in ccm	Harn-N in g	Kot-N in g	N-Bilanz in g
1	8950	200		25,5	150	3,60	0,50	+0,4
2	8805	200		30,0	185	3,75	0,73	+0,02
3	8800	200	150 g Pferdefleisch	— <sup>1</sup>	140	3,70	0,81	—0,01
4	8870	200	75 g Stärke	75,5	172	3,72	0,81	—0,03
5	8825	200	40 g Traubenzucker	28,5	186	3,69	0,72	+0,09
			40 g Fett					
			N-Gehalt der Nahrung 4,5 g					
21	8850	200		35,6	170	3,72	0,65	+0,13
22	8810	200		28,5	165	3,95	0,65	—0,10
23	8890	200	44 g vollständig abgebautes Fleisch (getrocknet)	46,4	145	4,01	0,58	—0,09
24	8900	200		43,8	160	3,92	0,71	—0,13
25	8920	200		66,5	185	3,82	0,68	±0
			75 g Stärke					
			40 g Traubenzucker					
			40 g Fett					
35	8980	200	N-Gehalt der Nahrung 4,5 g	54,5	158	3,76	0,71	+0,03
40	8905	200	75 g Stärke	22,0	130	2,12	0,62	—2,59
41	8810	200	40 g Traubenzucker	— <sup>1</sup>	110	1,85	0,15	—1,85
42	8650	200	40 g Fett	— <sup>1</sup>	125	1,35	0,15	—1,35
43	8410	200	N-Gehalt der Nahrung 0,15 g <sup>2</sup>	46,5	105	1,32	0,15	—1,32

<sup>1</sup> An diesen Tagen wurde kein Kot abgegeben. Es wurde dann der N-Gehalt des in der Folge gelieferten zu gleichen Teilen auf die vorangegangenen kotlosen Tage verteilt.

<sup>2</sup> Die Stärke war stickstoffhaltig.

bestehenden Boden, durch deren Lücken der gelassene Harn abfließen kann. Er fließt den abgeschrägten, sich trichterförmig vereinigenden Flächen (b) entlang dem Gefäß (a) zu, in dem er gesammelt wird. Der Kot bleibt auf den Stäben liegen.

Man hat mehrfach den Versuch unternommen, den Einblick in den Verlauf des Eiweißstoffwechsels dadurch zu vertiefen, daß neben dem Stickstoffstoffwechsel zugleich noch das Schicksal des Schwefels des Eiweißes verfolgt wurde. Weiterhin hat man in Fällen von Alkaptonurie (vgl. S. 164) die Ausscheidung der Homogentisinsäure berücksichtigt.

Zum Schluß sei nochmals mit Nachdruck betont, daß der Eiweißstoffwechsel, wie S. 144 eingehend erläutert, nicht ohne weiteres mit dem „Stickstoffstoffwechsel“ identifiziert werden darf. Es spielen, wie wir erfahren haben, die stickstofffreien Anteile der Aminosäuren im Zellstoffwechsel noch eine bedeutungsvolle Rolle. Ihr Abbau führt auf Umwegen schließlich zu Kohlensäure und Wasser.

## Vorlesung 28.

### Gas- und Energiewechsel. Grundstoffwechsel und Grundenergiewechsel. Oberfläche des Körpers als Grundlage zur Vergleichung der Stoffwechselgröße. Methoden der Gas- und Energiewechseluntersuchung. Arbeitsphysiologie.

Sämtliche organischen Nahrungsstoffe haben gemeinsam, daß sie bei ihrem vollständigen Abbau im Organismus Kohlensäure und Wasser liefern. Dabei wird, wie wir wiederholt erfahren haben, Energie in Freiheit gesetzt. Wir können dem Stoffwechsel einerseits durch Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlen säurebildung folgen und andererseits den Energiehaushalt quantitativ feststellen. Es versteht sich von selbst, daß Oxydationsvorgänge im Organismus und Energiebildung auf das engste miteinander verknüpft sind. Schon aus diesem Grunde ist eine gemeinsame Betrachtung des Gas- und Energiewechsels geboten. Es ergibt sich nun die Frage, von welcher Grundlage aus sich der Stoff- und Energiewechsel in allen seinen Verschiedenheiten vergleichend betrachten läßt. Eine „Nullinie“ gibt es nicht, weil unausgesetzt Stoffwechselvorgänge ablaufen. Es herrscht nie Ruhe. An erster Stelle stehen Stoffwechselvorgänge, die der Aufrechterhaltung der Körpertemperatur dienen. Dazu kommt die Herz- und Atemtätigkeit. Daneben sind immer noch gewisse, wenn auch unter Umständen geringe Leistungen der übrigen Muskulatur vorhanden. Eine völlige Entspannung der Skelettmuskulatur gibt es in der Regel nicht. Um den Stoffwechsel ganz allgemein unter den gleichen Bedingungen verfolgen zu können, hat man solche bestimmter Art festgelegt. Es sind drei Forderungen, die erfüllt sein müssen: 1. letzte Mahlzeit nicht später als mindestens 12 Stunden vor der Stoffwechseluntersuchung, 2. möglichste Muskelruhe (möglichst entspannte Liegelage) und 3. 20° C der Umgebung. Die erste Bedingung bezweckt, daß weder von der Tätigkeit der Darmmuskulatur, noch der Sekretionsarbeit nicht faßbare Anforderungen an den Stoffwechsel gestellt werden. Vor allem will man auch den Einfluß der spezifisch-dynamischen Wirkung der organischen Nahrungs-

stoffe auf jenen vermeiden. Es sei hier eingefügt, daß sie, wie schon früher betont, bei allen davon festgestellt werden konnte, jedoch äußert sie sich in verschiedenem Ausmaß. Sie ist beim Fett am geringsten und beim Eiweiß am größten. Sie klingt in 10—12 Stunden ab. Die zweite Forderung ist darin begründet, daß die Notwendigkeit besteht, in Hinsicht auf Muskelleistungen jederzeit annähernd den gleichen Zustand herstellen zu können. Was nun Bedingung 3 anbelangt, so muß alles vermieden werden, was von außen her den Stoffwechsel beeinflussen kann. Wir haben schon S. 277 erfahren, daß von den Thermorezeptoren der Haut aus Einflüsse auf das Stoffwechselgeschehen über das Wärmecentrum ausgeübt werden können. Wir wählen deshalb eine Zimmertemperatur, bei der solche ausgeschlossen sind.

Man hat den unter den genannten Bedingungen sich vollziehenden Stoffwechsel Grundstoffwechsel bzw. Grundenergiewechsel genannt. Seine Feststellung ist von grundlegender Bedeutung. Von ihm aus können wir z. B. den Einfluß einer bestimmten Arbeitsleistung auf das Ausmaß des Stoffwechsels quantitativ feststellen. Wir können u. a. Stehen, Sitzen, Gehen, Laufen, Steigen usw. in ihrer Auswirkung auf den Gas- und Energiewechsel studieren. Wir kommen hierauf noch zurück. Von ganz besonderer Bedeutung ist die Bestimmung des Grundstoffwechsels auch für die Feststellung von Veränderungen im Stoffwechselgeschehen geworden. Hierzu sei bemerkt, daß man normale Personen verschiedener Altersklassen in Hinsicht auf diesen untersucht hat. Man konnte so bestimmte Durchschnittswerte für den Sauerstoffverbrauch und die Kohlen säureproduktion und ferner für den Energieumsatz feststellen und an ihrer Hand prüfen, ob z. B. Menschen, bei denen die Schilddrüse Unter- bzw. Überfunktion aufweist, ein abweichendes Verhalten zeigen. Das ist nun in der Tat der Fall, und so ist mit der Zeit die Bestimmung des Grundstoffwechsels zu einer unentbehrlichen Untersuchungsmethode für den Arzt geworden.

Von Einfluß auf den Grundumsatz sind u. a. das Alter, das Geschlecht, die Körpergröße und das Körpergewicht. Schwierigkeiten in der Beurteilung des Einflusses der angeführten Momente bereitet das Körpergewicht. Es kann aus verschiedenen Ursachen erhöht oder erniedrigt sein — Unterschiede im Knochenbau, viel oder wenig Fettansatz, starke oder geringe Muskelentwicklung mit allen Zwischenstufen, wobei die in Betracht kommenden Gewebe in Hinsicht auf ihre Beteiligung am Stoffwechsel sehr verschiedenwertig sind. Man war aus diesem Grunde bestrebt, eine andere, besser vergleichbare Größe ausfindig zu machen. Man fand sie in der Körperoberfläche und erhielt bei Vergleichen der Wärmebildung mit dieser beim Menschen und verschiedenen Säugetieren gute Übereinstimmung. Ein Nachteil dieser Methode der vergleichenden Stoffwechsel- bzw. Energiewechseluntersuchung bildet die Schwierigkeit der Feststellung der Fläche, die die Haut einnimmt. Wie aus der nebenstehenden Übersicht erkennbar ist,

Wärmebildung pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche und pro Stunde

Alter	Männliche Individuen	Weibliche Individuen
6	53,00	50,62
10	48,50	45,90
15	46,35	40,10
20	41,43	36,18
25	40,24	35,70
30	39,34	35,70
35	38,68	35,70
40	38,00	35,70
45	37,37	34,94
50	36,73	33,96
55	36,10	33,18
60	35,48	32,61
65	34,80	32,30

müssen bei der Berechnung des Grundumsatzes auf die Einheit der Körperoberfläche —  $m^2$  — Alter und Geschlecht berücksichtigt werden.

Man hat die mit Hilfe bestimmter Formeln<sup>1</sup> errechneten Werte mit jenen verglichen, die man bei direkter Feststellung des Grundumsatzes erhalten hatte<sup>2</sup>. Es zeigte sich, daß bei Berücksichtigung einer größeren Anzahl von untersuchten Personen keine größeren Abweichungen von den in der Tabelle angeführten Werten vorhanden sind als  $\pm 10\%$ . Das bedeutet, daß man innerhalb dieser Fehlergrenze liegende Abweichungen von der „Norm“ unberücksichtigt lassen kann.

Werfen wir zunächst einen Blick auf die bei der Feststellung des Energiewechsels angewandten Methoden. Sie lassen sich in zwei Gruppen teilen. Es kann der Energieumsatz entweder direkt mittels der Kalorimetrie verfolgt werden oder aber indirekt durch Bestimmung des Gaswechsels. Beide Verfahren erfordern besondere Einrichtungen. Am meisten verwendet wird das letztere. Man kann dabei so vorgehen, daß man den verbrauchten Sauerstoff und die gebildete Kohlensäure gemeinsam bestimmt, oder aber es wird nur der erstere Wert oder nur der letztere festgestellt. Das zuerst genannte Verfahren ist das sicherste. Die Befunde für Sauerstoffverbrauch und ausgeatmete Kohlensäure kontrollieren sich in gewissem Sinne gegenseitig. Um ein Verständnis dafür zu wecken, wie bei einer Gaswechseluntersuchung vorgegangen wird, seien an Hand von Abbildungen dafür dienende Einrichtungen kurz geschildert. Vorausgeschickt sei, daß man zunächst eine sogenannte Respirationkammer verwandte. Sie



Abb. 46.

stellt einen vollkommen luftdicht abgeschlossenen Raum dar, dessen Luftzu- und -abgang mittels eingebauter Gasuhren gemessen werden kann. Kennt man die dem Raum zugeführte Luftmenge und ihre Zusammensetzung an Sauerstoff, Kohlensäure und Wasser und ebenso die der abströmenden an diesen Bestandteilen, dann kann man den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureabgabe berechnen. Vielfach verfährt man auch so, daß man die zugeleitete Luft von Wasser und Kohlensäure befreit. Man hat dann im Kohlensäuregehalt der den Respirationraum verlassenden Luft unmittelbar den der ausgeatmeten  $CO_2$  entsprechenden Wert. In der Folge bemühte man sich, insbesondere beim Menschen, von der Respirationkammer frei zu kommen, und zwar, um den Gaswechsel z. B. während Arbeitsleistungen unmittelbar am Arbeitsplatz der Versuchsperson oder

<sup>1</sup> Zur Berechnung der Körperoberfläche hat sich die folgende Formel als die geeignetste herausgestellt: Oberfläche (in  $m^2$ ) = Körpergewicht (in kg)<sup>0,425</sup>  $\times$  Körperlänge (in cm)<sup>0,725</sup>  $\times$  0,007 184. Sie ist vereinfacht worden: Oberfläche = 0,0087 (Länge + Gewicht) + 0,26.

<sup>2</sup> Man spricht von einem Sollumsatz und versteht darunter den Energieumsatz, den ein ruhender, nüchterner Mensch entsprechend seiner Oberfläche haben soll.

*A* = Helm. *B* = Pumpe, die die Luft aus dem Helm durch das mit Natronkalk gefüllte Gefäß *C* zieht. Hier findet Absorption von  $\text{CO}_2$  statt. *S* = Gasometer mit  $\text{O}_2$ . *K* = Trommel zur Aufzeichnung des  $\text{O}_2$ -Verbrauches.

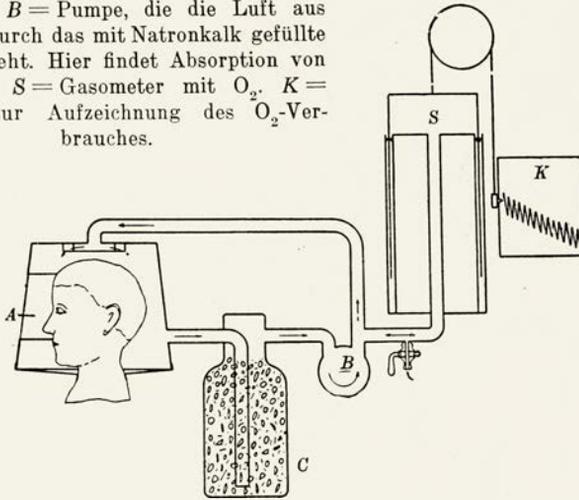


Abb. 47.

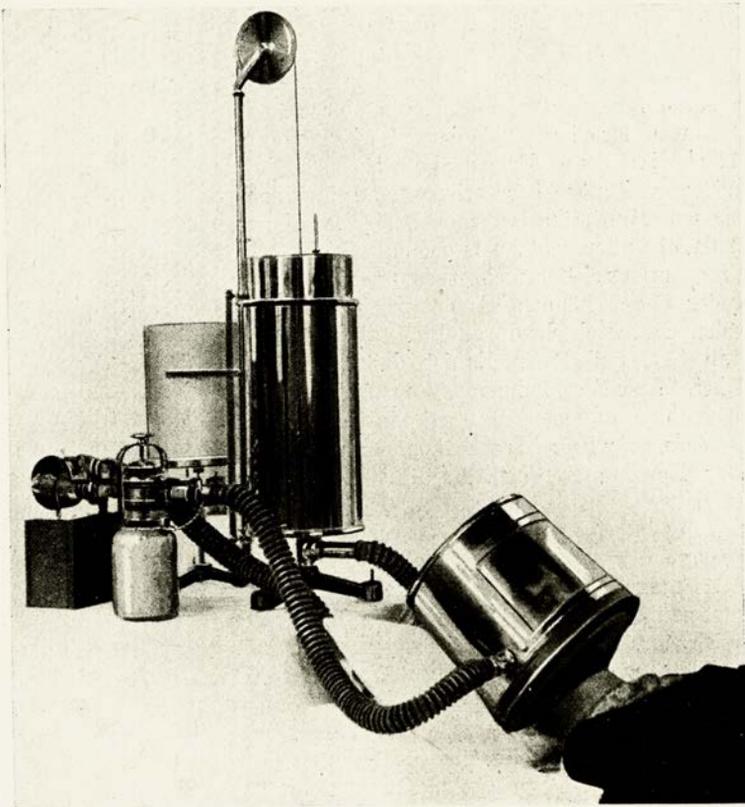


Abb. 48.

z. B. beim Skifahrer während seines Laufes bestimmen zu können. Das wurde möglich, als man der Versuchsperson die Luftzufuhr durch die Nase mittels einer Nasenklemme verlegte und ferner mit Hilfe von Ventilen bewirkte, daß durch ein luftdicht in den Mund eingefügtes Rohr Ein- und Ausatemluft getrennt blieben. Noch einfacher gestaltet sich eine Gaswechseluntersuchung, wenn, wie in Abb. 46 gezeigt, ihr Kopf von einer luftdicht anschließenden Maske eingeschlossen ist. Durch das eine Rohr wird Luft zu- und durch das andere abgeführt. In den Abb. 47 und 48 ist ein weiteres, einfach zu übersehendes Verfahren dargestellt. Es handelt sich um ein sogenanntes geschlossenes System. In dieses gelangt aus einem mit Sauerstoff gefüllten Gasometer Sauerstoff. Eine Rotationspumpe gibt dem Luftstrom die Richtung. Der Kopf der Versuchsperson steckt in einem sogenannten Helm, der diesen luftdicht umgibt. Sie atmet in dessen Innenraum aus und erhält von ihm aus  $O_2$  zugeführt. Die ausgeatmete Luft wird durch ein mit Natronkalk beschicktes Gefäß geleitet. Dieser nimmt die Kohlensäure auf. In dem Ausmaße, wie diese gebunden wird, strömt aus dem Gasometer Sauerstoff nach. So kreist die im System befindliche Luft während des ganzen Versuches von der Versuchsperson am Gasometer vorbei wieder zu ihr hin. Der Stand der Gasometerglocke wird auf einer kreisenden Trommel aufgezeichnet. Man erkennt die Inspirationsbewegung der Versuchsperson an den absteigenden und die Expirationsbewegung an den aufsteigenden Schenkeln der verzeichneten Kurve. Der Fußpunkt des nächsten Schenkels liegt immer etwas tiefer als der des vorausgehenden. Es liegt dies daran, daß die gebildete  $CO_2$  fortlaufend gebunden wird und so das Gesamtgasvolumen sinkt. In Abb. 47 ist das geschilderte Verfahren schematisch und in Abb. 48 in natura wiedergegeben.

Man kann nun, wie schon erwähnt, durch Verfolgung des Gaswechsels und des Stickstoffstoffwechsels einen Einblick in den Energiewechsel erhalten. Man geht dabei, wie folgt, vor. Zunächst berechnet man aus dem Stickstoffgehalt des Harnes durch dessen Multiplikation mit 6,25 die Menge des umgesetzten Eiweißes. Es wird dabei außer acht gelassen, daß Stickstoffausscheidung und  $CO_2$ -Bildung aus Aminosäuren zeitlich nicht zusammenfallen, vielmehr unter Umständen weit auseinander liegen können. Es entspricht jedoch einer bestimmten Menge von bis zu den Stoffwechselprodukten abgebauten Aminosäuren eine bestimmte Menge an  $CO_2$  und  $H_2O$ . Es ist daher gleichgültig, ob am Beobachtungstag stickstofffreie Verbindungen zum Abbau kommen, die von einer früheren Eiweißaufnahme stammen. Man erkennt an Hand dieser Überlegung, daß kurzfristige Versuche wenig Wert haben. Man muß an mehreren Tagen bei gleichbleibender Kost untersuchen. Es läßt sich nun berechnen, wieviel Sauerstoff erforderlich war, um das umgesetzte Eiweiß in Kohlensäure und Wasser zuzuführen, und wieviel dabei von der ersteren entstanden ist. Zieht man von der Gesamtmenge der während der Beobachtungszeit verbrauchten Sauerstoffmenge die auf das umgesetzte Eiweiß entfallende ab, dann verbleibt jene Menge davon, die zur Überführung von Kohlenhydraten und Fetten in Wasser und Kohlensäure erforderlich war. Nun kann man, wenn es nicht auf große Genauigkeit ankommt, den Eiweißstoffwechsel bei der Bestimmung des Energieumsatzes an Hand des verbrauchten Sauerstoffs und der gebildeten Kohlensäure unter Berücksichtigung des respiratorischen Quotienten außer acht lassen, und zwar deshalb, weil er gegenüber den stickstofffreien Nahrungsstoffen in Hinsicht auf Energielieferung mengenmäßig erheblich zurücksteht. Es vereinfacht sich dann die Feststellung des Energieumsatzes wesentlich. Es ist nur notwendig, die für den vollständigen Abbau von je 1 g Kohlenhydrat und Fett erforderliche Sauerstoffmenge und die

entsprechende Kohlensäuremenge zu kennen. Diese Werte sind in der folgenden Übersicht aufgeführt:

Art des Nahrungsstoffes Menge 1 g	O <sub>2</sub> -Verbrauch		CO <sub>2</sub> -Bildung		Respira- torischer Quotient	Wärme- bildung in kg-Kal.	Wärmewert von	
	in g	in ccm	in g	in ccm			1 Liter O <sub>2</sub> in kg-Kal.	1 Liter CO <sub>2</sub> in kg-Kal.
Kohlenhydrate	1,185	828,8	1,63	828,8	1,0	4,183	5,047	5,047
Fett . . . .	2,887	2019,3	2,81	1427,3	0,707	9,461	4,686	6,629
Eiweiß . . .	1,382	966,3	1,52	773,9	0,801	4,316	4,485	5,579

Es läßt sich nun berechnen, welchem kalorischen Wert 1 Liter O<sub>2</sub> bei verschiedenen respiratorischen Quotienten (R. Q.) entspricht und zwar auf Grund der folgenden Überlegung. Die in Betracht kommenden Grenzwerte für den R. Q. sind 1 und 0,707 und für den kalorischen Wert des Sauerstoffs 5,047 und 4,686 kg-Kalorien. Es entspricht somit einem Unterschied zwischen den angeführten respiratorischen Quotienten von 0,293 ein solcher zwischen den kalorischen Grenzwerten von 0,361. Folglich bewirkt eine Änderung des R. Q. im Betrage von 0,1 eine solche des kalorischen Wertes des O<sub>2</sub> von 0,123 kg-Kal. In der nebenstehenden Übersicht sind die auf dieser Grundlage errechneten Werte angeführt<sup>3</sup>:

Respiratorischer Quotient	Kalorischer Wert von 1 Liter O <sub>2</sub> in kg-Kalorien
0,70	4,686
0,75	4,739
0,80	4,801
0,85	4,863
0,90	4,924
0,95	4,985
1,00	5,047

Aus leicht ersichtlichen Gründen versagt die Feststellung des Energiewechsels auf Grund der Bestimmung des R. Q. und des O<sub>2</sub>-Verbrauchs, sobald in den Harn Produkte übergehen, deren Energie innerhalb des Organismus nicht voll ausgenutzt werden kann. Es ist dies z. B. beim Diabetes melitus der Fall: Übergang von Glukose und evtl. von Azetonkörpern in den Harn. Es gelten ferner die gemachten Überlegungen auch dann nicht mehr, wenn z. B. Alkohol im Organismus umgesetzt wird, oder wenn Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett erfolgt. Man wird in allen solchen Fällen, wenn es sich darum handelt, den Energieumsatz zu bestimmen, zur direkten Kalorimetrie greifen müssen. Man hat nach verschiedenen Prinzipien Kalorimeter für Mensch und Tier konstruiert. Es sei ganz kurz das Verfahren gestreift, das die einfachsten Verhältnisse darbietet. Es handelt sich um das sogenannte Kompensationskalorimeter. Es sind bei diesem zwei Hohlzylinder aus dünnem Kupferblech einerseits durch einen Konstantandraht und andererseits durch einen Kupferdraht miteinander verbunden. Die ganze Einrichtung stellt ein Thermoelement dar. In dem einen Hohlzylinder ist eine Widerstandsspirale untergebracht. Der andere dient zur Aufnahme der Versuchsperson. Sobald nun von dieser Wärme abgegeben wird, kommt es zur Auslösung eines Thermostromes, weil die in diesem Hohlzylinder angebrachte Lötstelle erwärmt wird. Sein Auftreten wird mittels

<sup>3</sup> Geht man von einem bei gewöhnlicher Ernährung maßgebenden R. Q. von etwa 0,85 aus, dann läßt sich aus dem Sauerstoffverbrauch durch Multiplikation mit 4,86 die Höhe des Grundumsatzes berechnen.

eines Galvanometers festgestellt. Nunmehr erzeugt man in der im benachbarten Hohlzylinder befindlichen Widerstandsspirale durch Hindurchsenden eines elektrischen Stromes gleichfalls Wärme und bewirkt dadurch, daß die in ihm befindliche Lötstelle auf die gleiche Temperatur gebracht wird wie die im Aufenthaltsraum der Versuchsperson befindliche, d. h. man kompensiert fortlaufend den sich aus-

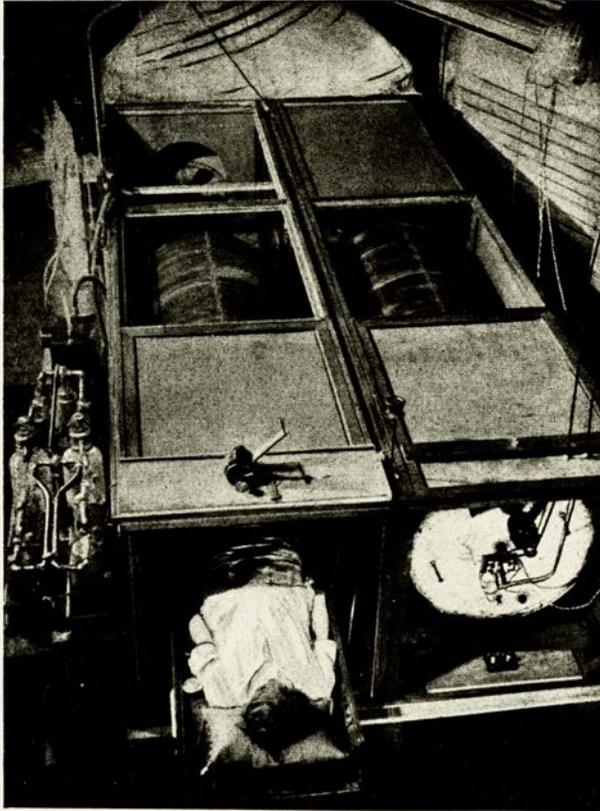


Abb. 49.

bildenden Thermostrom durch einen Gegenstrom. Der eingetretene Ausgleich gibt sich am Nullstand des Galvanometers zu erkennen. Es ist dann die vom Versuchssubjekt abgegebene Wärme gleich jener, die in der Widerstandsspirale erzeugt worden ist. Da man die letztere kennt, ist damit die erstere bestimmt. In Abb. 49 ist ein Kalorimeter der genannten Art dargestellt. Man erkennt auf der linken Seite den zur Aufnahme der Versuchsperson bestimmten Hohlzylinder und auf der rechten jenen, in dem Angleichung an die Temperatur des ersteren durch Kompensation angestrebt wird. Auf der linken Seite — außerhalb des Hohlzylinders — erblickt man die zur Bestimmung des Gaswechsels erforderlichen Einrichtungen.

Wir haben bereits erfahren, daß von den mit der Nahrung eingeführten Energiewerten immer ein Teil unausgenutzt bleibt. Man nennt den Anteil, der den Zellen zur Verfügung gestellt wird, *Reinkalorien*. Zunächst entsteht ein Verlust

dadurch, daß ein Teil der aufgenommenen Nahrung mit den Fäzes abgeht. Es enthält ferner der Harn energiehaltige Verbindungen: Harnstoff, Harnsäure, Purinbasen, Kreatinin usw. Man nennt das Verhältnis des Wärmewertes zum Stickstoffgehalt des Harnes **k a l o r i s c h e n Q u o t i e n t e n**. Die folgende Übersicht zeigt, daß er je nach der Art der Nahrung verschieden ausfällt.

Nahrungsart	Kalorischer Quotient für 1 g Harn
Muttermilch . . . . .	12,1
Kuhmilch beim Säugling . . . . .	6,9
Kuhmilch beim Erwachsenen . . . . .	7,7
Fettarme gemischte Kost . . . . .	8,4
Fetteiche gemischte Kost . . . . .	8,6
Fleisch . . . . .	7,7
Kartoffeln . . . . .	7,7

Über Energieverluste durch die im Kot vorhandenen organischen Bestandteile unterrichtet die folgende Übersicht. Es sind zugleich Angaben über den Gehalt des Harns an ungenutzter Energie mitgeteilt. Ferner ist der physiologische Nutzwert angeführt.

Art der Nahrung	Verluste an Energie in %		Physiologischer Nutzwert in %
	im Kot	im Harn	
Kuhmilch . . . . .	5,07	5,13	89,8
Fette Kost . . . . .	5,73	3,87	90,4
Fettarme Kost . . . . .	6,00	4,65	89,3
Kartoffeln . . . . .	5,60	2,00	92,3
Fleisch . . . . .	6,90	16,3	76,8
Brot mittlerer Ausmahlung . . . . .	15,50	2,4	82,1
Vollkornbrot . . . . .	24,30	2,2	73,5

Den Energieeinnahmen, die in den Reinkalorien der organischen Nahrungstoffe enthalten sind, stehen nun **E n e r g i e a u s g a b e n** gegenüber. Sie setzen sich aus den folgenden Anteilen zusammen:

Es entfallen	in kg-Kal.	in % der Gesamtwärmeausgabe
auf Atmung (Verdunstung) . . . . .	35	1,30
auf Arbeit . . . . .	51	1,88
auf Erwärmung der Atemluft . . . . .	42	1,55
auf Wasserverdunstung von der Haut aus . . . . .	558	20,67
auf Erwärmung der umgebenden Luft (Leitung) . . . . .	833	30,85
auf Strahlung von der Körperoberfläche aus . . . . .	1181	43,75
Insgesamt	2700	100,00

Das angeführte Beispiel bezieht sich auf die Energieausgabe eines erwachsenen Menschen bei mittlerer Temperatur und mittlerer Feuchtigkeit der Luft des Aufenthaltsraumes. Die einzelnen Werte erfahren wesentliche Änderungen, sobald außerhalb des Organismus und in diesem selbst andere Bedingungen herrschen.

Wir haben schon S. 277 bei der Erörterung der Regulation der Körpertemperatur erfahren, wie groß die Umstellungen sind, wenn z. B. Schweißabgabe in den Dienst der Wärmebindung tritt. Bei dem unter den mitgeteilten Bedingungen durchgeführten Versuch kommt sehr eindrucksvoll in Erscheinung, wie überragend groß die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung ist. Sie wird stark durch die Kleidung beeinflusst.

Kehren wir nunmehr zum Grundstoff- und Energiewechsel zurück! Er bildet, wie wir wiederholt betont haben, die Grundlage zur Erforschung der Ansprüche, die besondere Leistungen an den Energiebedarf stellen. Wir betreten mit der Erörterung dieses Problems ein Gebiet von der allergrößten Bedeutung. Es liegt nicht nur die Aufgabe vor, einen ruhenden Menschen (z. B. bei Bettlägrigkeit) vollwertig zu ernähren, vielmehr gilt es festzustellen, in welcher Beziehung der Energieumsatz zu verschiedenem Ausmaß geleisteter Arbeit steht. Mit anderen Worten ausgedrückt: wir müssen von Fall zu Fall bei der Ernährung den Betrag an Energiezufuhr feststellen, der über den Grundenergiewert hinaus bei bestimmten Arbeitsleistungen notwendig ist. Man kann von einem Leistungszuschlag sprechen. Für Forschungen in der genannten Richtung sind besondere Einrichtungen geschaffen worden. In Abb. 50 ist eine solche dargestellt, die ge-

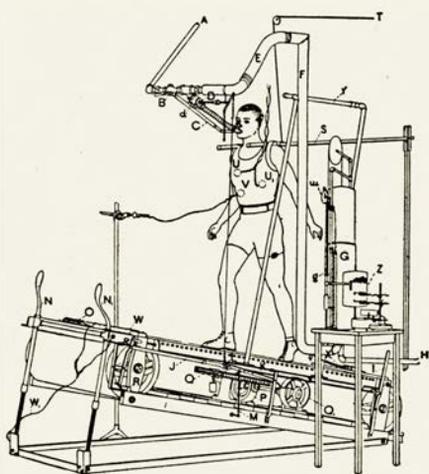


Abb. 50. Tretbahn mit Spirometer und verschiedenen Registriervorrichtungen. Die aus den Natronkalkbehältern des Respirationsapparates kommende Luft wird nach Anfeuchtung durch das Rohr A und das Dreiwegeventil B der Versuchsperson zugeleitet. Durch die Rohre E und F strömt sie in den Spirometer G. Von da aus wird sie durch das Rohr H den Absorptionsgefäßen wieder zugeleitet. Vor dem Versuch atmet die Versuchsperson Zimmerluft durch den Dreiwegehahn D und durch die Öffnung d. Die eigentliche Versuchsperiode wird dadurch eröffnet, daß man den Hahn D dreht und die Versuchsperson mit der Zirkulationsluft in Verbindung bringt. Mit Hilfe des Nebenschlusses B kann die Zirkulationsluft durch C abgelenkt und näher an den Mund der Versuchsperson gebracht werden, um das

Wiedereinatmen zu vermeiden. E = Gummischlauch zur besseren Anpassung des Mundstückes an die Größe der Versuchsperson. G = Spirometer mit dem Zählrad w und dem Kymographion Z. g = Doppelrolle, um die Ausschläge des Schreibhebels zu verringern. I = Hebel zur Umschaltung des Ventils D über die Stange J, diese steht durch eine Schnur mit dem Hebel k in Verbindung. M = gespannte Feder zur Umschaltung des Ventils D. Die Bezeichnungen an der Tretbahn bedeuten: N und  $N_1$  = Schrauben zur Einstellung ihrer Neigung. O = Alkoholibelle, P = Motor, Q und  $Q_1$  = verstellbare Bremse für den Motor, R = Zähler für die Umdrehungen des Vorderrades, S = langes, gabelförmiges Holzgestell, das mit Hilfe von elastischen Bändern an den Schultern der Versuchsperson befestigt wird. Die Auf- und Abbewegungen dieses Gestells werden durch T auf einen Schrittzähler und ein Kymographion übertragen. U und  $U_1$  = Elektroden, um Elektrokardiogramme aufnehmen zu können. V = Elektrode zur Erdung der Versuchsperson. Y = Schutzgestell für den Spirometer. X = am Knöchel der Versuchsperson angebrachter Schrittzähler mit Feder.

stattet, einen Menschen oder ein Tier bei verschiedenen Arbeitsleistungen auf Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe zu untersuchen. Es handelt sich um eine sogenannte *Tretbahn*. Sie kann mittels eines Motors verschieden rasch bewegt werden. Dementsprechend muß das Versuchsindividuum mehr oder weniger rasch laufen. Die Bahn selbst kann eben oder geneigt sein. Man kann mit anderen Worten in der Ebene gehen oder aber Steigarbeit leisten lassen. Endlich kann man die Versuchsperson auch auf der schiefen Ebene herunterlaufen lassen. Wir erkennen in der Abbildung, daß sie mittels eines Mundstückes ein- und ausatmet. In prinzipiell gleicher Weise, wie S. 314 ff. geschildert, werden Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe bestimmt. Die Umrechnung der gefundenen Werte auf Energiewerte erfolgt in der S. 316 ff. beschriebenen Weise. Man kann nun entsprechende Versuche auch unmittelbar an der Arbeitsstätte an eine bestimmte Tätigkeit ausübenden Arbeitern durchführen. Man erhält so einen unmittelbaren Einblick in den Energiewechsel in seiner Beziehung zur Höhe der Arbeitsleistung. Zugleich erfahren wir, wieviel Energie wir über den Grundenergiewert hinaus zuzuführen haben. In Abb. 51 ist die Durchführung eines solchen Versuches dargestellt. Der Versuchsleiter hält in seiner Hand Gummisäcke, in denen sich Sauerstoff befindet. Aus ihnen strömt solcher in dem Ausmaße nach, wie von dem Versuchsindividuum ausgeatmete Kohlensäure gebunden wird.

Bevor wir auf einzelne Versuchsergebnisse eingehen, sei kurz geschildert, von welcher grundlegender Bedeutung Untersuchungen der genannten Art für die möglichst ökonomische Gestaltung der Arbeit sind. Es gilt, sie so zu organisieren, daß möglichst hohe Arbeitserträge unter gleichzeitiger weitestgehender Schonung des Arbeitenden gewährleistet werden. Es sei das an einigen Beispielen kurz erläutert. Betrachten wir den Bau eines Hauses. Ein Maurer beginnt mit der Erstellung einer Mauer. Er bückt sich zunächst, um Stein an Stein zu fügen. Schließlich muß er sich recken, um weitere Steine einsetzen zu können. Nun tritt das Baugerüst in Funktion. Wieder muß er in der gleichen Weise Steine und Mörtel in gebückter Stellung heranziehen. Je mehr die Mauer wächst, um so aufrechter kann er vorübergehend bei der Arbeit stehen. Es ließe sich nun außerordentlich viel an Energie einsparen, wenn Steine und Mörtel so angebracht würden — auf einem Gerüst —, daß der Maurer immer in der gleichen Stellung, ohne sich je bücken zu müssen, weiter arbeiten könnte. Man kann die Einsparung an Energie berechnen und ferner feststellen, daß bei größerer Arbeitsleistung geringere Ermüdung eintritt. Ein weiteres großes Forschungsgebiet bietet die zweckmäßigste Gestaltung der Werkzeuge. Es kann z. B. eine

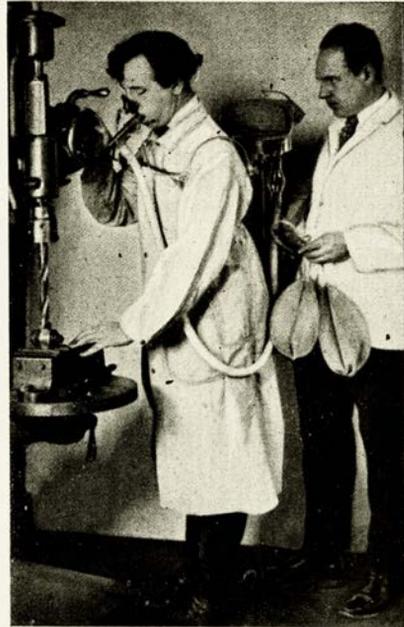


Abb. 51.

Schaufelfläche zu groß oder zu klein sein, um innerhalb einer bestimmten Zeit z. B. Kohlen auf einen Wagen zu laden. Ist sie zu groß, dann wird der Arbeitsprozeß verlangsamt, ist sie jedoch zu klein, dann wird in gewissem Sinne Leerarbeit geleistet. Ist der zu beladende Wagen zu hoch, dann wirkt sich das auch ungünstig aus. Es wird unnötig Energie zum Heraufwerfen der Kohle verbraucht. Ist er zu niedrig, dann erfordert es Aufmerksamkeit, um zu verhindern, daß Kohlen über den Wagen hinweggeworfen werden. Es kann der Schaufelstiel deshalb ungeeignet sein, weil er entweder zu dick oder zu dünn ist. Es kann weiterhin der Winkel zwischen Stiel und Schaufel ungünstig sein. Es kann ferner ein Rad, das gedreht werden muß, zu hoch oder zu niedrig angebracht sein. Kurz und gut, es gibt bei jedem Arbeitsprozeß Momente, die sich ungünstig auf das Arbeitsergebnis auswirken können. Man kann all das an Hand der Verfolgung des Gaswechsels bzw. des Energiewechsels feststellen. Ein Problem, das vor allem auch für den Arzt erhebliche Bedeutung hat, ist die Gestaltung der Treppe! Der unmittelbare Versuch zeigt, daß es eine optimale Neigung für diese und eine optimale Stufenhöhe und -tiefe gibt. Diese Andeutungen sollen dartun, wie tief im Laboratorium an Hand von entsprechenden Versuchen gewonnene Ergebnisse in das praktische Leben hineingreifen.

An Hand der Verfolgung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäurebildung läßt sich besonders eindrucksvoll der Einfluß der Übung auf den Energieaufwand verfolgen. Man erkennt, daß der Organismus bei Wiederholung einer Tätigkeit immer sparsamer arbeitet. Es rührt dies nicht etwa davon her, daß der einzelne Muskel ökonomischer arbeitet, vielmehr werden mehr und mehr Muskeln ausgeschaltet bzw. weniger angestrengt, deren Mitwirkung entweder gar nicht oder aber nur in vermindertem Ausmaß erforderlich ist. Man kann diese Umstellung auch noch auf zwei anderen Wegen feststellen. Einmal kann man die ausgeführten Bewegungen kinematographisch aufnehmen, und dann läßt sich die Erfahrung verwerten, daß sich vom tätigen Muskel Erregungsströme ableiten lassen, während der ruhende stromlos ist. Man steckt in die in Frage kommenden Muskeln Nadelelektroden ein und leitet zu einem empfindlichen, stromnachweisenden Instrument ab. Zunächst werden Muskeln Erregungsströme liefern, die nach eingetretener Übung stromlos bleiben.

## Vorlesung 29.

**Energiebedarf unter verschiedenen Bedingungen. Nutzeffekt der Muskelarbeit. Berechnung der für eine bestimmte Arbeitsmenge erforderlichen Energie. Geistige Arbeit und Stoff- und Energieumsatz. Nahrungsbedarf des wachsenden Organismus und der Schwangeren. Optimale Ernährung. Einfluß des Gesamtzustandes des Organismus auf die Auswirkung von Wirkstoffen. Die bei der Muskeltätigkeit sich vollziehenden Vorgänge als Beispiel einer Gesamtchau.**

Man rechnet bei einem Erwachsenen von etwa 70 kg Körpergewicht im Grundenergiewechsel mit 1700 kg-Kal. in 24 Stunden. Das ergibt einen Grundenergiewert von rund 1 kg-Kal. pro Kilogramm Körpergewicht und pro Stunde. Für nicht mit besonderen Muskelleistungen verbundene Tätigkeit werden für 24 Stunden 2400 kg-Kal. als ausreichend erachtet. Man spricht von einem „Ruheenergiewechsel“<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Diese Bezeichnung ist nicht sehr glücklich. Sie führt leicht zu Verwechslungen mit dem Grundenergiewechsel.

Beim Kind ist der Energiebedarf im Verhältnis zum Körpergewicht und zur Körpergröße ein höherer als beim Erwachsenen. Vergleiche hierzu die folgende Übersicht:

Alter	Kalorienbedarf	Alter	Kalorienbedarf
1-2	840	7-9	1680
2-3	1000	9-11	1920
3-5	1200	11-12	2160
5-7	1440	12 u. darüber	2400

Erfolgt Nahrungsaufnahme, dann bewirkt schon diese, daß der Energieumsatz um etwa 15<sup>0</sup>/<sub>0</sub> zunimmt. Kommt nun noch eine bestimmte Arbeitsleistung hinzu, dann stellt sich eine entsprechende Erhöhung des Energieumsatzes ein. Nicht übersehen werden darf hierbei, daß der Arbeitsstoffwechsel nicht einfach gesteigerter Ruhestoffwechsel ist, vielmehr zeigen beide in ihrem Ablauf neben quantitativen Unterschieden auch solche qualitativer Art. Aus zahlreichen Versuchen hat sich in abgerundeten Zahlen die in der folgenden Übersicht zusammengestellte Beziehung zwischen Energiebedarf und Arbeitsleistung ergeben:

Arbeitsgröße in kgm	Energiebedarf in kg-Kalorien		
	für Ruhe- energiewechsel	für Arbeits- leistung	für Gesamt- energiewechsel
50 000	2400	600	3000
100 000	2400	1200	3600
150 000	2400	1800	4200
200 000	2400	2400	4800

Im folgenden seien einige Beispiele von bekannten Arbeitsleistungen angeführt.

Muskelleistung pro Stunde	Energieverbrauch für die Arbeitsein- heit in kg-Kal.	Steigerung des Energie- wechsels durch 1 Stunde Arbeit in kg-Kal.
3,6 km Schritt, horizontal . . . . .	40,3 pro km	144
6,0 km Schritt, horizontal . . . . .	47,2 pro km	283
8,4 km Schritt, horizontal . . . . .	78,6 pro km	660
6 km Schritt, horizontal, mit 25 kg Gepäck	64,1 pro km	385
3 km Weg bei 10% Steigung . . . . .	89,0 pro km	267

Daß, wie aus dem früher Dargelegten hervorgeht, auch der Gaswechsel mit der zunehmenden Arbeitsleistung steigt, zeigen die folgenden, bei Gehversuchen erhaltenen Ergebnisse:

Steigung in %	Körpergewicht in kg	Geschwindig- keit in m	Pro Minute in ccm		R. Q.
			O <sub>2</sub> -Verbr.	CO <sub>2</sub> -Abgabe	
0	70,5	31,0	393,8	441,8	0,891
4,7	71,5	21,8	411,4	509,2	0,808
9,7	71,5	22,7	479,5	585,5	0,819
42,0	71,0	12,5	992,2	1107,0	0,896

Bei verschiedenen Berufsarten sind die folgenden Werte für den gesamten Tagesenergieumsatz bei achtstündiger Arbeit gefunden worden: Schneider 2400 bis 2700 kg-Kal., Buchbinder 2700, Schuhmacher 2800, Metallarbeiter 3100 bis 3200, Maler und Schreiner 3200 bis 3300, Steinhauer 4300 bis 4700, Holzhauer 5000 bis 5400 kg-Kal.

Die folgende Übersicht faßt Berufsgruppen zusammen, die einen ähnlichen Energiebedarf aufweisen:

	Energiebedarf in 24 Stunden in kg-Kal.
Überwiegend sitzende Beschäftigung: Kopfarbeiter, Kaufleute, Beamte, Büroangestellte . . . . .	2200—2400
Leichte Muskelarbeit: Schneider, Feinmechaniker, Setzer, Ärzte . . . .	2600—2800
Mäßige Muskelarbeit: Schuhmacher, Briefträger, Laboratoriumsarbeit . . .	3000
Stärkere Muskelarbeit: Metallarbeiter, Maler, Tischler . . . . .	3400—3600
Schwere Muskelarbeit: Maurer, Schmiede, Erdarbeiter, landwirtschaftliche Arbeiter, Sportsleute . . . . .	4000—4500
Schwerste Muskelarbeit: Steinhauer, Holzhacker, landwirtschaftliche Arbeit während der Ernte . . . . .	5000

In großen Untersuchungsreihen ist der Energiebedarf bei Vertretern verschiedener Berufsgruppen auch in der Art festgestellt worden, daß man sich die bei den einzelnen Mahlzeiten aufgenommene Nahrung zeigen ließ. Man wog die einzelnen Nahrungsmittel, subtrahierte den Anteil, der als Küchenabfall verblieb, und etwaige Reste der Mahlzeiten. An Hand von sogenannten Nahrungsmitteltabellen errechnete man dann auf Grund der Kalorienwerte für das verzehrte Eiweiß, die aufgenommenen Kohlenhydrate und Fette den Gesamtkaloriengehalt der aufgenommenen Nahrung. Aus naheliegenden Gründen sind so ermittelte Werte nicht exakt, sie genügen jedoch, um einen Überblick über eine ausreichende oder unzureichende Ernährung zu erhalten. Die Tabelle auf S. 325 enthält einige derartig erhobene Befunde.

Bei allen den angeführten Angaben handelt es sich nur um Annäherungswerte. Es finden sich erhebliche individuelle Unterschiede. Dazu kommen Einwirkungen des Klimas, der Arbeitsbedingungen (z. B. höhere Umgebungstemperatur, Luftfeuchtigkeit usw.). Sie geben immerhin Anhaltspunkte. Bemerkt sei noch, daß Höchstleistungen an Arbeit bis zu 400.000 kpm berechnet auf 24 Stunden beobachtet worden sind. Bei kurzfristigen körperlichen Leistungen — z. B. beim Sport — können noch höhere Werte erreicht werden, jedoch kommt bei der Beurteilung der Arbeitsleistung von praktischen Gesichtspunkten aus nicht nur in Frage, welche Arbeit in kurzer Frist geleistet werden kann, vielmehr ist maßgebend, wie oft diese wiederholt werden kann. Nun möchten wir gerne wissen, wie man für eine bestimmte Arbeitsleistung den Energiebedarf berechnet. Zunächst sei betont, daß unsere Muskeln für ihre Arbeitsleistung nicht Wärme verwenden, vielmehr vermögen sie die in den organischen Nahrungsstoffen enthaltene Energie direkt in Arbeitsenergie zu verwandeln. Im Gegensatz zur kalorischen Maschine hat man die „Muskelmaschine“ als eine chemodynamische bezeichnet. Haben wir für eine bestimmte Arbeitsleistung, die bekanntlich in Meterkilogramm (mkg) ausgedrückt wird, den physikalischen Energiewert auszurechnen, dann stützen wir uns

Beruf	Gesamtenergieausgabe in kg-Kal.	Zur Leistung äußerer Arbeit aufgewandte Energie in kg-Kal.	Es entfallen von der Gesamtenergieausgabe auf die für Arbeit verwandte Energie in %
Büroarbeiter . . . . .	2556	622	24,6
Lithograph . . . . .	2662	771	28,9
Schneider . . . . .	2681	796	29,6
Zeichner . . . . .	2836	928	32,7
Damenschneider . . . . .	2881	966	33,5
Hauswart . . . . .	2895	973	33,6
Mechaniker . . . . .	3199	1247	39,3
Schreiner . . . . .	3257	1274	38,5
Lastträger (45 kg) . . . . .	3370	1409	44,7
Herrenschnneider . . . . .	3437	1461	42,6
Lastträger (65 kg) . . . . .	3492	1519	43,5
Heutträger (8 Std. Arbeit)	3910	1898	48,2
Soldat (Manöver, 25 kg Last, 5 Std. Marsch) .	3960	2018	50,9
Erntearbeiter (8 Std. Arbeit) . . . . .	4388	2279	52,6
Holzfäller (Winterarbeit)	5600	3360	60,0
Handnähen . . . . .	2348	506	21,5
Maschinennähen m. Motor	2471	592	23,9
Geschirrwaschen . . . . .			
Maschinennähen o. Motor			
Bügeln . . . . .			
Berufsnäherin . . . . .	2650	760	28,6
Bodenschrubben . . . . .			
Waschen von Wäsche . . . . .	2721	824	30,2

auf den Befund, daß 427 mkg Arbeit 1 kg-Kal. entsprechen (Wärmeäquivalent der Arbeit). Wir dividieren die in mkg ausgedrückte Arbeit durch 427 und erfahren dann, wieviel Energie für ihre Durchführung erforderlich ist. Nun wissen wir, daß keine von Menschenhand erbaute Maschine imstande ist, die ihr zur Verfügung gestellte (Wärme) 100prozentig auszunutzen, vielmehr ist der Nutzeffekt geringer. Diese Feststellung führt zu der Frage, ob unser Organismus in der Lage ist, die den Zellen und insbesondere den Muskelzellen zur Verfügung gestellte Energie voll auszunutzen. Es sind in dieser Richtung zahlreiche Versuche durchgeführt worden. Sie ergaben, daß sie nicht einheitlich beantwortet werden kann. Bei ein und demselben Individuum ist der Nutzeffekt der Muskelarbeit je nach deren Art verschieden. Man hat

Art der Arbeit	Optimaler Wirkungsgrad in %
Feilen . . . . .	9,4
Hantelstoßen . . . . .	10,0
Kurbeldrehen . . . . .	20,0
Radfahren . . . . .	30,0
Gehen . . . . .	33,5

Werte von etwa 10—35% festgestellt. Interessanterweise ist der Nutzeffekt beim Gehen besonders groß. Vergleiche die in der obenstehenden Tabelle wiedergegebenen Werte.

Nehmen wir einen mittleren Nutzeffekt von 20% an, dann müssen wir die auf Grund des Wärmeäquivalents aus der geleisteten Arbeit errechnete Kalorienzahl mit 5 multiplizieren, um die zu deren Bestreitung erforderliche Energiemenge zu erfahren. Nehmen wir an, daß  $5 \times 200$  kg-Kal. festgestellt sind, dann müßten wir 1000 kg-Kal. in Gestalt organischer Nahrungsstoffe zur Verfügung stellen und dazu noch 2400 kg-Kal. zur Bestreitung jenes Energieumsatzes, der sich ohne besondere Arbeitsleistung vollzieht. Wie schon S. 309 bemerkt, wird man im wesentlichen Kohlenhydrate und auch Fette zur Deckung der für die Arbeitsleistung erforderlichen Kalorien heranziehen. Man kann ohne weiteres, wenn die 2400 kg-Kal. durch gewöhnliche, vollwertige Nahrungsmittel gegeben sind, die zusätzliche Energie zu einem erheblichen Teil in Gestalt von stickstofffreien Nahrungsstoffen geben, und zwar deshalb, weil der Bedarf des Organismus an Mineralstoffen, Vitaminen und Eiweiß durch jene bereits gedeckt ist.

Wir haben bislang nur den Einfluß körperlicher Arbeit auf den Umfang des Stoffwechsels betrachtet. Es ist naheliegend, zu fragen, wie sich die geistige Leistung in dieser Hinsicht äußert. Betrachten wir zunächst, was die Erfahrung uns lehrt. Wenn wir Muskularbeit leisten, meldet sich der Hunger. Er veranlaßt uns zur Nahrungsaufnahme. Bei mangelhafter Befriedigung des Nahrungsbedürfnisses nimmt das Vermögen, Arbeit zu leisten, ab. Wir haben den Eindruck der Schwäche. Ein ganz anderes Verhalten ist bei geistiger Arbeit feststellbar. Sie mag noch so intensiv sein, sie führt an sich nicht zum Hungergefühl. Selbst bei Nahrungsmangel ist sie möglich. Der geistig Arbeitende hält sich in der Regel an bestimmte Zeiten der Nahrungsaufnahme. Er ißt, wenn sie herangekommen sind, und in der Regel nicht, weil unbezwingbares Hungergefühl zum Essen veranlaßt. Daher kommt es auch, daß für alle diejenigen, die nur mäßige körperliche Arbeit verrichten, besondere Anreize zur Nahrungsaufnahme eine große Rolle spielen (Gewürze usw.). Wir erkennen aus diesen Befunden, daß zur normalen Ernährung eines Individuums eine gewisse Menge körperlicher Arbeit unerlässlich ist! Alles in allem ergibt sich, daß die Erfahrung keine Anhaltspunkte dafür gibt, daß zusätzliche geistige Arbeit mit einem erheblichen zusätzlichen Energieumsatz verknüpft ist. In der Tat haben sehr sorgfältige Untersuchungen teils keine, teils nur unbedeutende Einflüsse besonderer geistiger Tätigkeit auf den Gesamtenergiewechsel ergeben. Hierzu muß nun allerdings bemerkt werden, daß es unmöglich ist, von einem „Grundenergiewechsel“ auszugehen, bei dem die geistige Tätigkeit ruht<sup>2</sup>. Wir können sie auch nicht messen und sie quantitativ abgrenzen. Der Umstand, daß selbst im Schlaf vom Gehirn Erregungsströme ableitbar sind<sup>3</sup>, zeigt, daß unausgesetzt Tätigkeit und damit verknüpft Stoffwechselvorgänge vorhanden sind. Es ist ferner bekannt, daß der Sauerstoffverbrauch der Hirnrinde mit ihren Ganglienzellen erheblich viel größer ist als der der „weißen“, die Nervenbahnen enthaltenden Substanz<sup>4</sup>. Wir erwähnten ferner S. 276, wie rasch das Großhirn auf Sauerstoffmangel reagiert. In Betracht kommt bei der Beurteilung des Einflusses geistiger Arbeit auf den Stoff- und damit den Energieumsatz sehr wesentlich, daß die Zellen des Gehirns nur etwa 0,01% des Körpergewichts ausmachen!

Wir haben bislang im wesentlichen vom erwachsenen Organismus gesprochen. Beim wachsenden kommt zum Grundumsatz und zur zusätzlichen Arbeitsleistung (Gehen, Turnen, Sport usw.)

<sup>2</sup> Ph. S. 360, 370, 372.

<sup>3</sup> Ph. S. 370.

<sup>4</sup> Ph. S. 372.

noch jener Teil der Nahrung, der den Anwuchs zu besorgen hat. Wir haben schon mehrfach betont, daß die gesamte Stoffwechselbilanz beim wachsenden Individuum positiv sein muß. Es sind fortwährend Zellen mit allen ihren Inhaltsstoffen auszurüsten. Dabei wird auch energieführendes Material (Eiweiß, Lipoide, Kohlenhydrat) festgelegt<sup>5</sup>. Aus dem gleichen Grunde wie das wachsende Individuum verlangt die Ernährung der Schwangeren besondere Aufmerksamkeit. In der ersten Zeit der Schwangerschaft machen sich noch keine Besonderheiten (z. B. beim Grundstoffwechsel) bemerkbar. Mit der Zunahme der Größe des Fetus tritt jedoch mehr und mehr ein Positivwerden der Stoffwechselbilanz auf allen Teilgebieten in Erscheinung. Hier sei kurz gestreift, daß man den Einfluß der Entwicklung auf den Stoffwechsel sehr eindrucksvoll auch an Einzelzellen verfolgen kann. Man hat z. B. den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureabgabe bei unbefruchteten und befruchteten Eizellen verfolgt. Es ergab sich eine starke Zunahme in dem Augenblick der Einleitung jener Vorgänge, die zur Zellteilung führen.

Überblicken wir nunmehr das, was wir bei der quantitativen Betrachtung des Gesamtstoffwechsels kennengelernt haben, dann ergibt sich ohne weiteres der hohe Wert insbesondere seiner energetischen Betrachtungsweise. Sie ermöglicht eine rasche Entscheidung der Frage, ob eine bestimmte Nahrung für die Ernährung eines Individuums bei bekannter Arbeitsmenge ausreichend ist oder nicht. Man darf jedoch hierbei nicht übersehen, daß neben die quantitative Betrachtungsweise der Ernährung unbedingt auch die qualitative zu treten hat. Es ist von mancher Seite der energetischen Erfassung des Stoffwechsels der Vorwurf gemacht worden, daß sie den Wert der Mineralstoffe und der Vitamine unterschätze. Das ist ein Irrtum. Würde man den Energiebedarf mit reinen Nahrungsstoffen decken, dann wäre er berechtigt. In Wirklichkeit wird man stets bestrebt sein, zur Bestreitung des sogenannten Ruhestoffwechsels vollwertige Nahrungsmittel zu geben. Ebenso wird man einen gewissen Anteil und oft auch die Gesamtheit der für zusätzliche Arbeitsleistungen erforderlichen Energie in Gestalt von solchen zuführen.

Eine vollwertige Ernährung ist von sehr vielen Momenten abhängig. Man darf sie nicht schematisch gestalten. Sie muß abwechslungsreich sein. Nur dann läßt sie sich auf die Dauer so gestalten, daß das Individuum alle Wechselfälle des Lebens mit Erfolg übersteht. Die Anforderungen, die an den Stoffwechsel gestellt werden, wechseln. Der Organismus muß immer bereit sein, Mehrleistungen zu übernehmen. Er befindet sich immer in Abwehrstellung gegenüber dem Eindringen fremder Zellarten (Infektionen aller Art). Er muß auch Ausgleichsmöglichkeiten in Fällen haben, in denen die zugeführte Nahrung Mangel an diesem oder jenem Nahrungsstoff aufweist. Es kann in dieser Hinsicht nicht genug betont werden, welch hoher Wert der Milch als ausgleichendem Nahrungsmittel insbesondere auch in Hinsicht auf ihren Gehalt an Mineralstoffen<sup>6</sup> zukommt. Sehr wichtig ist auch ihr Gehalt an bestimmten Vitaminen und an besonders wertvollem Eiweiß.

Es werden für den Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht die folgenden Mengen

<sup>5</sup> Sehr interessant ist die Beobachtung, daß junge Ratten bei quantitativ unterwertiger Zufuhr einer in qualitativer Hinsicht hochwertigen Nahrung unentwickelt blieben. Sie behielten 5 Monate lang ein Körpergewicht von etwa 50 g bei. Die Geschlechtsreife blieb aus. Nach Freigabe der Nahrungsmenge erfolgte Riesenwuchs!

<sup>6</sup> Daß sie wenig Eisen enthält, haben wir S. 282, 289 erörtert.

an Kalorien und Nahrungsstoffen als unterste Grenze betrachtet, und zwar pro Tag: 2400 kg-Kal. Fett 25 g tierisches und 15 g pflanzliches; Kohlenhydrate 420 g; Eiweiß 30 g tierisches und 40 g pflanzliches; ferner Mineralstoffe: 1200 mg S; 1200 mg P; 6000 mg Cl; 4000 mg Na; 3200 mg K; 320 mg Mg; 840 mg Ca; 18 mg Fe; 2,5 mg Cu; 20,0 mg Zn; 3,0 mg Mn; 0,3 mg Jod; Vitamine: 50 mg C; 1,5 mg B<sub>1</sub>; 1,5 mg B<sub>2</sub>; 2,5 mg Karotinoide; 0,5 mg A und 0,003 mg D. Dazu kommen etwa 2000 g Wasser<sup>7</sup>. Hierzu ist zu bemerken, daß bei der jeweiligen Nahrung die Beziehung des Mengenverhältnisses der einzelnen Nahrungsstoffe zueinander von ganz wesentlicher Bedeutung ist. Es sei in dieser Richtung nochmals an die je nach der Art der umgesetzten Nahrungsstoffe verschiedenen Ansprüche an bestimmte Vitamine erinnert.

Eine sehr große Bedeutung kommt bei der Ernährung der Zubereitung der Mahlzeiten zu. Die Kochkunst spielt dabei eine ausschlaggebende Rolle. Es war ohne jeden Zweifel die Entdeckung der Bewahrung des Feuers und die damit verbundene Möglichkeit, es jederzeit verfügbar zu haben, die die Entwicklung des Menschengeschlechts in die Bahnen gebracht hat, die es vom Tierreich loslöste. Der an sich zum Kampfe gegen die Naturgewalten schlecht ausgerüstete Mensch konnte diesen nur trotzen, weil er sich vor Kälte schützen und sich Nahrung aus Quellen bereiten konnte, die an sich für ihn nach der gesamten Ausrüstung seines Verdauungsapparates nicht bestimmt waren.

Bei der Ernährung spielen Anpassungen eine große Rolle, und zwar solche an die Quantität und an die Qualität der Nahrung. Jemand, der z. B. an magenfüllende Nahrung, wie Kartoffeln usw., gewöhnt ist, wird bei Aufnahme von solcher, die im Nährwert der gewohnten sogar überlegen ist, nicht das gewohnte Sättigungsgefühl erreichen, wenn sie weniger voluminös ist. Gewohnheiten haben an sich eine große Bedeutung in Ernährungsfragen. Man muß ihnen unbedingt Rechnung tragen. Die Erfahrung zeigt, daß jede tiefergehende Änderung in der Zusammensetzung der bislang verabreichten Nahrung mit einer Änderung der Stoffwechselbilanz beantwortet werden kann. Sie kann negativ werden. Nach einer Weile erfolgt Anpassung<sup>8</sup>.

Es läßt sich ferner die Leistungsfähigkeit des körperlich Arbeitenden nicht allein von einer ausreichenden Ernährung aus auf voller Höhe erhalten. Es spielen dabei sehr viele psychologische Momente eine bedeutsame Rolle. Zunächst ist die Gestaltung der Erholungspausen und ihre zeitliche Folge von wesentlichster Bedeutung. Bekannt ist der Rhythmus, der instinktmäßig vom Volke in bestimmte Arbeitsweisen hineingelegt worden ist (Dreschen usw.). Man kann durch den Versuch beweisen, daß es eine optimale Abwechslung von Arbeit und Erholung gibt. Diese Andeutungen sollen dartun, daß die Sicherung einer alle Berufsklassen eines Volkes mit Einschluß der zugehörigen Familien umfassenden, vollwertigen Ernährung ein sehr komplexes Problem darstellt. Jeder Versuch, in gewissem Sinne eine „Einheitsnahrung“ zu schaffen, muß aus den angeführten Gründen scheitern. Es gibt sehr viele

<sup>7</sup> Der Wasserbedarf eines Kindes von 14 Tagen beträgt etwa 500 g und eines solchen von 6 Monaten 1000 g.

<sup>8</sup> In welch weiten Grenzen Anpassungen möglich sind, ergibt sich z. B. bei Betrachtung der Zusammensetzung der Nahrung von Eskimos, die unbeeinflusst von anderen Völkern leben. Die Nahrung des Erwachsenen liefert etwa 2800 kg-Kal. Sie enthält etwa 300 g Eiweiß, 170 g Fett und nur 12 g Kohlenhydrate! Die Umstellung auf eine Nahrung der Zusammensetzung der bei uns üblichen führt zunächst zu Störungen (höhere Anfälligkeit gegenüber Infektionen). Erst allmählich erfolgt erneute Anpassung.

Nahrungszusammensetzungen, die für die menschliche Ernährung optimal sind. Weder ist die rein vegetarische, noch die rein animalische Kost das Ideal für uns, vielmehr muß alles in einem richtigen Verhältnis zu unserer Ernährung herangezogen werden, was die Natur uns an Nahrungsmitteln bietet. Sicher steht fest, daß der Pflanzenkost bei der einzelnen Mahlzeit mengenmäßig der Vorrang gebührt. Sehr zweckmäßig ist die ausschließliche Verabreichung von solcher an einzelnen Tagen.

Man hat oft versucht, den Bedarf an den einzelnen Nahrungsstoffen festzulegen und möglichst genaue Angaben über den erforderlichen Gehalt der täglichen Nahrung an allen einzelnen davon zu machen. Nun liegen die Verhältnisse im praktischen Leben so, daß bei normaler Ernährung in den Nahrungsmitteln alle notwendigen Nahrungsstoffe in ausreichender Menge vorhanden sind. Freilich muß darauf geachtet werden, daß bei der Konservierung von solchen Vorsorge vor Verlusten getroffen wird. Ferner muß berücksichtigt werden, daß Mineralstoffe und wasserlösliche Vitamine ins Kochwasser übergehen. Bei dessen Nichtverwertung entstehen unter Umständen fühlbare Verluste. Sorge macht uns beim Säugling der rechtzeitige Übergang von der reinen Milchnahrung zu Beikost, und zwar insbesondere wegen deren Eisenarmut. Weiterhin kann unter Umständen die Kalkzufuhr beim wachsenden Individuum unterwertig sein. Hier muß Milchnahrung eingreifen. Schließlich müssen wir an die ausreichende Zufuhr der Vitamine denken. Wir haben alles Wissenswerte bereits mitgeteilt und insbesondere betont, daß Vitamin C in vielfacher Hinsicht gefährdet ist (bei der Aufbewahrung von Nahrungsmitteln, beim Kochen usw.). Wir erwähnten die Schwierigkeiten der Feststellung des Bedarfes an ihm (25, 50 und mehr mg sind pro Tag gefordert!). Schließlich droht bei Milchmangel die Gefahr unterwertiger Zufuhr von Vitamin A und auch D. Endlich müssen wir Sorge dafür tragen, daß Vitamin B<sub>1</sub> in ausreichender Menge zur Verfügung steht. Es sei an den Verlust an diesem bei der Entfernung der Kleie bei der Gewinnung von „Weißmehl“ erinnert. Besonders hervorgehoben sei nochmals, daß der Bedarf an den einzelnen Vitaminen stark von der Stoffwechsellage abhängig ist. Bei großem Kohlenhydratumsatz sind z. B. die Ansprüche an Vitamin B<sub>1</sub> erhöht. Es ergibt sich aus dieser Feststellung die Notwendigkeit, Kohlenhydrat- und Vitamin-B<sub>1</sub>-Zufuhr in Übereinstimmung zu bringen<sup>9</sup>. Bei der Knochenbildung ist der Bedarf an Vitamin D gesteigert usw. Selbstverständlich unterliegen auch die Mineralstoffe verschiedenen großen Ansprüchen. Der Erwachsene bedarf in der Regel keiner besonderen Überwachung seiner Ernährung, wohl aber das Kind, die Schwangere und die Stillende.

Der gesamte Stoffwechsel ist, wie wir erfahren haben, von vielen Einflüssen abhängig. Er wird, wie wir wiederholt betont haben, in feinsten Weise gesteuert.

<sup>9</sup> Die Erfahrung hat ergeben, daß der Quotient  $\frac{\text{tägliche Vitamin-B}_1\text{-Aufnahme in } \gamma}{\text{Tageskonsum an Nichtfettkalorien}}$  uns die Möglichkeit gibt, festzustellen, ob die erwähnte Forderung erfüllt ist. Er muß, wie die Praxis ergeben hat, mindestens 0,3 betragen. Zur Abschätzung des Wertes einer Nahrung als Quelle für Vitamin B<sub>1</sub> dividiert man den errechneten Quotienten durch 0,3. Beträgt der erhaltene Wert weniger als 1, dann bedeutet das Unterwertigkeit der Nahrung an Aneurin. Im allgemeinen weist sie einen 1 übersteigenden Wert auf. Das bedeutet, daß man dem Ausmaß des höheren Wertes entsprechend zusätzlich Kohlenhydrate zugeben kann, ohne Gefahr zu laufen, daß sich eine Störung infolge Vitamin-B<sub>1</sub>-Mangels ergibt. Der betreffende Wert (W(Williams)-Zahl genannt) beträgt z. B. für Vollkornbrot 3,2, Weißbrot 0,8, Kartoffeln (gekocht) 2,3, Spinat (gekocht) 7,8, Hühner- ei 14, Vollmilch 4,7.

Wir lernten Einwirkungen von seiten der Hormone und der Vitamine kennen. Ferner erfuhren wir, daß bestimmte Nervensysteme in das Stoffwechselgeschehen eingreifen. Endlich sei noch der zentralen Stellung der Fermentsysteme im Zellstoffwechsel gedacht. In diesem Zusammenhang sei noch kurz erwähnt, daß bestimmte Hormone je nach der Art der Ernährung Unterschiede in ihrer Wirkung aufweisen. So konnte gezeigt werden, daß Ratten, die kohlenhydratfrei ernährt worden waren, auf die Zufuhr von Insulin viel schwächer und auf Adrenalinzufuhr bedeutend stärker reagierten als solche, denen in der Nahrung reichlich Kohlenhydrate verabreicht worden waren. Ernährt man ferner Kaninchen mit Hafer, dann zeigt Insulin eine schwächere Wirkung, als wenn die gleiche Menge Grünfüttertieren verabreicht wird. Beim Adrenalin ergab sich ein umgekehrtes Verhalten. Eiweißreich ernährte Ratten erwiesen sich gegenüber Thyroxin als viel empfindlicher als eiweißarm ernährte. Es sind ferner mit Fleisch ernährte Ratten gegenüber Acetylcholin weniger empfindlich als solche, die Körnerfutter erhalten haben. Es ließ sich ferner nachweisen, daß die Reaktion auf die Zufuhr von Hormonen je nach dem Alter verschieden ist. So vertragen junge Tiere erheblich viel größere Mengen an Thyroxin als ältere. Von ganz besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß die Art der Nahrung Einfluß auf den Zwischenstoffwechsel hat. So wurde festgestellt, daß mit „basischem“ Futter (Grünfutter, etwa 60% Kationen) ernährte Kaninchen bei Zufuhr von Brombenzol keine oder doch nur geringe Mengen von Merkaptursäure bildeten (vgl. hierzu S. 163), während mit saurem Futter (Hafer, etwa 60% Anionen) gefütterte diese Synthese glatt vollzogen. Es wurde ferner gefunden, daß mit Grünfutter ernährte Kaninchen auf Ultraviolettbestrahlung mit einem Absinken des anorganischen und organischen Phosphorsäuregehaltes im Blute antworteten, während bei Ernährung mit Hafer diese Wirkung entweder ausblieb oder aber sich im Sinn eines Anstiegs desselben äußerte. Allem Anschein nach beruhen diese Einflüsse wenigstens zum Teil auf einer Einwirkung auf die Erregbarkeit des sympathischen bzw. parasympathischen Nervensystems<sup>10</sup>. Leider liegen noch viel zu wenig Erfahrungen über den Einfluß bestimmt zusammengesetzter Nahrung auf den Organismus vor. Sie können, und das ist praktisch von sehr großer Bedeutung, nur dann gesammelt werden, wenn die Ernährung über eine längere Zeit hindurch gleichartig gehalten wird. Sobald sie abwechslungsreich ist, können von ihr ausgehende Schäden vermieden werden. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß bei einseitiger Fütterung von Ratten mit Mais, Bohnen u. dgl. sehr bald die Fruchtbarkeit zurückgeht. Kann man bei der Generation, deren Verhalten man verfolgt, äußerlich noch keine Erscheinungen feststellen, dann ergeben sich in der Regel solche bei der Nachkommenschaft. Alle diese bei kurzfristigen Stoffwechselversuchen nicht feststellbaren Befunde geben Anhaltspunkte für die Deutung von oft sehr schwer erklärbaren Störungen des Stoffwechsels und von Organfunktionen beim Menschen.

Ein besonders eindrucksvolles Beispiel für die Abhängigkeit der Reaktionsweise des Organismus gegenüber bestimmten Einwirkungen von der Art der aufgenommenen Nahrung ergaben Versuche an Ratten, die eine Nahrung erhielten, die aus 10% Kasein, 30% Reisstärke, 7,5% Oleum Arachidis, 2,5% Salzgemisch, 50% Wasser und 0,4 g autoklavierter Hefe + 0,1 g Lebertran bestand. Derartig

<sup>10</sup> Es sind sehr interessante Beziehungen von Stoffwechselvorgängen zum Geschlecht beobachtet worden. Insbesondere ist der Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel insofern bei beiden Geschlechtern nicht identisch, als z. B. Unterschiede im Glykogenbestand der Leber und ferner der Azetonkörperbildung feststellbar sind. Es äußert sich offensichtlich ein Einfluß der Geschlechtsdrüsen.

ernährte Tiere zeigen äußerlich keine Anzeichen irgendeiner Störung. Sie sind lebhaft und fressen mit offensichtlich gutem Appetit. Spritzt man ihnen pro Gramm Körpergewicht 0,05 mg 2-Methyl-4-amino-5-oxymethylpyrimidin ein, dann treten schwere Krämpfe auf, die innerhalb kurzer Zeit zum Tod führen. Es sei daran erinnert, daß mit dieser Verbindung + 4-Methyl-5-oxäthylthiazol bei Tauben die Synthese von Vitamin B<sub>1</sub> nachgewiesen werden konnte (S. 226). Ratten, die mit Körnerfutter oder Grünfutter ernährt worden sind, zeigen bei parenteraler Zufuhr der gleichen Menge der genannten Verbindung keinerlei Erscheinungen. Erst bei Erhöhung der Dosis auf 0,4 mg pro Gramm Körpergewicht treten bei „Körnerratten“ Krämpfe auf. Mit Fleisch ernährte Ratten erwiesen sich als besonders widerstandsfähig. Von besonderem Interesse ist, daß außer der genannten Verbindung 2-Methyl-4-amino-5-brommethylpyrimidin in einer allerdings etwas höheren Dosis in gleicher Weise wirksam war, während andere in ihrer Zusammensetzung nur sehr wenig abweichende Pyrimidinderivate keine Wirkung zeigten. Wir haben dieser Erfahrungen deshalb gedacht, weil sie eindrucksvoll dartun, daß bei der Beurteilung des Gesundheitszustandes eines Individuums sehr viele Faktoren in Betracht kommen. Vor allem erhalten wir mehr und mehr ein Verständnis dafür, weshalb sich eine exogene Schädigung oder eine endogene (z. B. im Gefolge einer Infektion) im einen Fall wenig und im anderen katastrophal auswirkt.

Eine der empfindlichsten Lücken in unserer Erkenntnis der Stoffwechselforgänge liegt darin begründet, daß uns noch unbekannt ist, in welcher letzter Beziehung jene Nahrungsstoffe zur Zelle und ihren Einrichtungen stehen, die z. B. Energie liefern. Wir haben bei der Besprechung der Muskelarbeit nur von Kohlenhydraten als Energiematerial gesprochen. Wir lernten den ganzen verwickelten Abbauvorgang kennen und erfuhren, daß Nukleotide und Kreatinphosphorsäure in den ganzen Ab- und auch Aufbauprozess eingegliedert sind. Wir sind nicht voll zufriedengestellt durch diese Erkenntnis! Immer taucht die Frage des Naturforschers auf: weshalb die Einschaltung dieser Verbindungen? Wozu dient sie? Die Antwort darauf lautet, um das energieliefernde Substrat reaktionsfähiger zu machen bzw. sein inneres Gleichgewicht zu lockern u. dgl. m. Das sind Erklärungsversuche, jedoch keine auf Grund von objektivem Wissen erhobene Feststellungen. Warum geht der Abbau der Kohlenhydrate in der Muskelzelle ganz offensichtlich vom Glykogen und nicht unmittelbar von der Glukose aus? Das sind alles Probleme, für die wir eine eindeutige Antwort nicht geben können. Hinzu kommt nun noch die folgende, durch Jahrzehnte hindurch umstrittene Frage nach der Bedeutung des Alkohols für die Ernährung und insbesondere die Muskelarbeit. Es steht einwandfrei fest, daß er in unserem Organismus zu Kohlensäure und Wasser abgebaut wird (sehr wahrscheinlich über Azetaldehyd in der Leber). Dabei wird selbstverständlich Energie frei. An sich könnte diese u. a. auch für die Leistung von Muskelarbeit herangezogen werden. Es konnte jedoch an Hand sorgsamer Versuche der Beweis erbracht werden, daß das nicht der Fall ist. Damit ist nicht gesagt, daß Alkoholmengen, die sich nicht toxisch auswirken, gewissermaßen mit ihrem Energieinhalt „verpuffen“, vielmehr kann dieser im Wärmehaushalt Verwendung finden. Wesentlich ist, daß die Muskelzelle die im Alkohol enthaltene Energie nicht für ihre Leistungen verwenden kann. Das bedeutet, daß das Energiematerial in inniger Beziehung zu jenen Zellvorgängen stehen muß, die mittels bestimmter Fermentsysteme über viele Zwischenstufen die jeweils erforderliche Energie erschließen.

Überblicken wir das, was wir über den qualitativen und quantitativen Stoffwechsel kennengelernt haben, dann wird eindringlich klar, daß Einzelwissen auf den in Frage kommenden Gebieten wenig vermag. Es ist die Gesamtschau, die es uns ermöglicht, wissenschaftliche Erkenntnis im praktischen Leben, sei es bei Problemen der Volksernährung, sei es bei der Behandlung von Störungen und dergleichen mehr, anzuwenden. Immer muß vor unserem Auge das so unendlich fein gesteuerte Stoffwechselgeschehen, vermittelt durch die so fein aufeinander abgestimmten Fermentsysteme, stehen. Verfolgen wir die Wirkung eines Stoffes auf solches, dann erfordert deren Feststellung eine sorgsame Analyse der Ursachen der Beeinflussung bestimmter Zellvorgänge. Ist sie eine unmittelbare oder aber eine indirekte? So kann z. B. ein Wirkstoff die Durchblutungsgröße eines Gewebes verändern, indem er die Blutgefäßweite beeinflusst. Es können auch Herz- und Atemtätigkeit verändert sein. Derartigen Problemen können wir nur nachgehen, wenn wir die in Frage kommenden Möglichkeiten kennen. Wie gewaltig groß die Umstellungen im Organismus sind, wenn besondere Anforderungen an ihn gestellt werden, erkennen wir z. B., wenn erhöhte Muskelarbeit geleistet werden muß. Ohne unser Zutun greift eine Summe von Vorgängen ein, die alle in letzter Linie dem Zwecke dienen, der tätigen Muskulatur mehr Nahrungsstoffe und insbesondere Sauerstoff zuzuführen. Zugleich wird der Abtransport von Stoffwechselzwischen- und -endprodukten gefördert. Das Kreislaufsystem stellt sich weitgehend in den Dienst der besonderen Anforderungen. Die Herztätigkeit wird erhöht — häufigere und kräftigere Systolen — und zugleich die Atmung in ihrer Auswirkung gesteigert. Die Herzkammern werfen mehr Blut in der Zeiteinheit aus, und die Lungen vermitteln dem Blute ein Vielfaches des Ruhewertes an Sauerstoff (15- bis 20fache Menge). Die Atmung ist vertieft und zugleich beschleunigt. Atmungs- und Kreislaufsystem sind zusammengekoppelt<sup>11</sup>. An Ort und Stelle bemerken wir im Muskelgewebe eine Erweiterung von Blutgefäßen; ferner öffnen sich zahlreiche Blutkapillaren, die im ruhenden Muskel stillgelegt waren<sup>12</sup>.

Hinzu kommt nun noch das unmittelbare Geschehen in der Muskelfaser selbst. Wir wissen, daß die Muskelfibrille des quergestreiften Muskels aus verschiedenen

<sup>11</sup> Ph. S. 130 ff.

<sup>12</sup> Beim Übergang zu einer großen Arbeitsleistung beobachtet man oft (bei schwerster Beanspruchung regelmäßig) eine Störung. Man spricht von einem toten Punkt. Es stellt sich das Gefühl des Unvermögens, sie zu vollführen, verbunden mit Atemnot ein. Die Überwindung dieses Zustandes erfolgt unter dem Gefühl der Erleichterung und voller Leistungsfähigkeit. Objektiv äußert sich der Übergang durch Schweißausbruch und Rötung des Gesichtes. Als Ursache des Auftretens des toten Punktes hat man bei nicht allzu großen Anforderungen an die Muskeltätigkeit — z. B. Marschleistung — vorübergehende Schwierigkeiten in der Beschaffung des Energiematerials für die zu leistende Muskelarbeit erkannt. Glukosezufuhr beseitigt seine Erscheinungen rasch. Bei schwersten Arbeitsleistungen machen sich Störungen von seiten des Blutes und des Blutkreislaufes geltend. Der Abtransport gebildeter und vom Muskelgewebe an die Blutbahn abgegebener Milchsäure bedingt Verdrängung von Kohlensäure aus der Alkaliverbindung. Das hat eine stärkere Erregung des Atemzentrums zur Folge (vgl. S. 207). Es folgen vermehrte und vertiefte Atemzüge. Auch noch andere der angeführten Umstellungen beim mehr oder weniger jähen Übergang des ruhenden in den tätigen Zustand des Muskels können nicht rasch genug folgen. Es greift das sympathische und parasympathische Nervensystem ein. Ferner machen sich Hormonwirkungen geltend.

Anteilen besteht. Man erkennt sie an den helleren und dunkleren Querstreifen. Die letzteren — Q-Streifen genannt — sind im polarisierten Licht anisotrop, die ersteren — I-Streifen — dagegen isotrop. Ein dünner M-Streifen nimmt etwa die Mitte des Q-Streifens ein. Sogenannte Z-Streifen schließen die I-Streifen ab. Uns interessiert hier am meisten, daß das Myosin (vgl. S. 133) sich in Form von fadenförmigen, parallel zur Faser ausgerichteten Mizellen im Q-Streifen vorfindet. Es ist die eigentliche kontraktile Substanz. Auch das Glykogen ist zusammen mit Kalium in jenem enthalten. Bei der Fibrillenkontraktion verschwindet das erstere, während das letztere sich vor allem auf den Z-Streifen<sup>13</sup> verteilt. Es wird angenommen, daß das Glykogen in der Muskelfibrille in zwei Formen vorkommt, nämlich als eigentliches Reservekohlenhydrat und ferner funktionsbereit an Myosin gebunden. Das erstere ist frei (*Lyoglykogen*). Die gebundene Form wird *Desmoglykogen* genannt. Im Q-Streifen findet sich noch jene Phosphatase, die aus Adenylpyrophosphorsäure Phosphorsäure abspalten kann. Das Nukleotid selbst ist im I-Streifen enthalten. Verfolgen wir nun, wie man sich zur Zeit vorstellt, was im Augenblick der Fibrillenkontraktion vor sich geht. Eben ist die Erregung bei der motorischen Endplatte angelangt. Es wird Azetylcholin abgegeben. Anschließend wird der Komplex Myosin—Kalium—Glykogen so beeinflusst, daß Kalium in Freiheit gesetzt wird und Glykogen zum Abbau kommt. Das nun freie Myosin geht von der langgestreckten Stäbchenform in Spiralforn über. Damit vermindert sich die Doppelbrechung. Mit diesen Vorgängen verknüpft ist Aktivierung der oben erwähnten Phosphatase, die nunmehr aus Adenylpyrophosphorsäure Phosphorsäure frei macht, und nun setzt Phosphorylierung von Lyoglykogen ein, d. h. es rollt jener Prozeß ab, den wir in den Hauptzügen S. 99 ff. geschildert haben. Er steht offensichtlich im Dienste der Wiederherstellung jenes Zustandes in der Muskelzelle, von dem aus erneut die geschilderte Reaktionsfolge ablaufen kann. Irgendwie ist das Freiwerden von Kalium mit Energielieferung verknüpft. Hinzu kommt noch ein Austausch von diesem gegen Natrium. Das freiwerdende Kalium wird als Ion hydratisiert. Dieser Vorgang ist wiederum von Einfluß auf den Zustand des Myosins. So greift ein Geschehen in anderes. Damit sind noch lange nicht alle Glieder der Kettenreaktion genannt, die beim Kontraktionsvorgang wirksam sind. Es sei daran erinnert, daß die Nebennierenrinde durch Lieferung von Desoxykortikosteron eingreift. Dieses Hormon steuert die Phosphorylierung und steht in Beziehung zur Kaliumanlagerung an den Myosin-Glykogenkomplex. Schon der Umstand, daß bei länger dauernder Muskularbeit Hypertrophie der Nebennierenrinde eintritt, machte auf deren Beziehung zu dieser aufmerksam<sup>14</sup>. Nun haben wir (S. 219, Anmerkung 39) erfahren, daß Vitamin C auch Einfluß auf die Muskeltätigkeit hat, und zwar mit dem Desoxykortikosteron zusammen im Sinne der Hinausschiebung der Ermüdung. Schließlich hat auch noch Adrenalin bzw. der N. sympathicus Einfluß auf die Reizübertragung und die Erholung des Muskels. Wenn wir auch

<sup>13</sup> Er wird im Zustand der Fibrillenkontraktion, bei der die Doppelbrechung des Q-Streifens fast völlig verschwindet, als C-Streifen bezeichnet. Er hebt sich jetzt deutlicher ab.

<sup>14</sup> Die Hypertrophie hängt offenbar mit der an sich ungewöhnlichen Art der Hormonabgabe zusammen. Sie ist nämlich mit Zerfall von jenen Zellen verknüpft, die dieses bilden. Fortwährend findet in der äußersten Rindenschicht, der Glomerulosa, Neubildung von Zellen statt. Sie werden in die Schicht der Fascicularis-Stränge abgeschoben. Es treten anschließend stark lichtbrechende Lipoidgranula auf. Sie enthalten die Steroidverbindungen der Nebennierenrinde. Bei vermehrtem Hormonbedarf steigt die Zellneubildung in dieser an.

die große Mannigfaltigkeit der Einzelvorgänge im chemischen und im damit unmittelbar verknüpften physikalisch-chemischen Geschehen noch bei weitem nicht lückenlos zu überblicken vermögen, so eröffnet sich uns doch mehr und mehr ein anschauliches Bild von Zusammenhängen von zum Teil schon früher bekanntem, jedoch ohne Einordnung in den Gesamtvorgang gebliebenem Einzelgeschehen.

Diese Hinweise sollen nur dartun, daß bloßes Wissen von Einzel Tatsachen nicht ausreicht, um die so vielfachen Leistungen unseres Organismus zu verstehen. Zum Wissen muß das Verständnis treten! Es dürfen die Fragen, warum, weshalb usw., nie verstummen! Sie müssen beim Studium der physiologischen Chemie und der Physiologie, von der sie ja ein untrennbares Teilgebiet ist, führend sein. Das Wissen darum, daß trotz großer Fortschritte in unseren Kenntnissen noch sehr viele ungelöste und manche nur provisorisch gelöste Probleme vorhanden sind, hält in uns das Streben wach, unermüdlich um weitere Erkenntnis zu ringen. Jeder Arzt ist Forscher! Dieselben Fragen, die wir aufgeworfen haben, stellt er sich unentwegt am Krankenbett. Er kann sie nur beantworten, wenn er sich auf eine Gesamtschau der normalen Funktionen des Organismus stützen kann. Ihm muß bewußt sein, in wie mannigfacher Weise das gesamte Zellgeschehen gesteuert ist. Er muß die nervösen, hormonalen usw. Einwirkungen in ihren mannigfaltigen Wechselbeziehungen und Auswirkungen überblicken und stets ein plastisches Bild von den Zusammenhängen der einzelnen Vorgänge vor Augen haben. Kein Glied kann in der Kette der Zellabläufe für sich allein ausfallen! Immer werden sich Folgen zeigen, die weit über die Störung der Einzelfunktion hinausreichen. Nur leidenschaftliche Hingabe an das Studium der normalen Funktionen des Organismus kann für die wohl höchste Aufgabe vorbereiten, die Menschen gestellt sein kann, nämlich die Gesundheit eines ganzen Volkes zu fördern und damit Dienst von allergrößter Bedeutung für seine Zukunft zu leisten.

## Ergänzungen.

**Zu Seite 34, Absatz 2:** Neuere Befunde machen es wahrscheinlich, daß Essigsäure in anderer Weise verwandelt wird. Aus ihr und Oxallessigsäure entsteht Zitronensäure. Diese wird, wie Seite 155 geschildert, weiter verwandelt.

**Zu Seite 37, Fußnote 3:** Auch in Phosphatiden des Menschengehirns ist Serin als Baustein festgestellt worden.

**Zu Seite 90, Absatz 3:** Mehr und mehr ist erkannt worden, daß es neben einer Hyperglukoplasmie auch eine Hypoglukoplasmie als selbständige Störung gibt. Sie äußert sich in Heißhunger verbunden mit einem Gefühl körperlicher Schwäche oft unter Auftreten von kaltem Schweiß auf der Stirn. Nach Kohlenhydratzufuhr verschwinden die Symptome. Bei schwereren Fällen kommt es zu Bewußtseinstrübung, auch Ohnmachtsanfälle kommen vor. Verursacht wird der ganze Zustand in der Regel durch eine Überproduktion von Insulin. Man hat in solchen Fällen geschwulstartige Bildungen (Inseldrüsenadenome, Insulome

genannt) in der Pankreasdrüse beobachtet. Es kann jedoch auch die Nebennierenrinde oder der Hypophysenvorderlappen beteiligt sein.

**Zu Seite 126, Absatz 2 ff.:** Das Problem der Struktur von Proteinen hat von einem Forschungsgebiet aus, das bis vor kurzem völlig im Dunkeln lag, eine wesentliche Förderung erfahren. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die Virusarten (früher ultravisible Krankheitserreger genannt) im wesentlichen aus Nucleinsäuren und Eiweiß bestehen. Es ist geglückt, sie im Elektronenmikroskop sichtbar zu machen und ihre Form zu erkennen. Damit ist die Bezeichnung „ultravisibel“ überholt. Am eingehendsten ist bis jetzt das sogenannte Tabakmosaikvirus untersucht. Es handelt sich um scharf umgrenzte Stäbchen. Unter Anwendung des gesamten Rüstzeugs der modernen Untersuchungsmethoden zur Aufklärung der Struktur hochmolekularer Verbindungen (Ultrazentrifuge zur Erkennung der Teilchengröße [Molekulargewicht], röntgenographische Forschung, Absorption im ultravioletten Licht u. a. m.) konnte gezeigt werden, daß das genannte Virus eine Hülle aus Nucleinsäuremolekülen aufweist. Eiweißanteil und Nucleinsäureanteile weisen eine regelmäßige Anordnung der Bausteine auf. Für diese Feststellung war die Untersuchung im polarisierten ultravioletten Licht wegleitend. Es liefern die Ringsysteme in der Nucleinsäure und das Tryptophan des Eiweißes charakteristische Absorptionserscheinungen. Viele Beobachtungen sprechen dafür, daß die Synthese von Eiweißstoffen in Beziehung zur Nucleinsäure steht. Insbesondere wird auch die für jede Eiweißart charakteristische Anordnung der Bausteine (Aminosäuren) irgendwie von jener aus bestimmt. Das „Molekulargewicht“ des Tabakmosaikvirus beträgt etwa 400 000 000. Von großem Interesse ist, daß es sich unter milden Bedingungen in biologisch unwirksame, gleichartige Teilstücke (Mol.-Gew. 360 000) zerlegen und aus diesen sich wieder aufbauen läßt. Es zeigt das entstandene Gebilde dieselbe Gestalt wie das Ausgangsmaterial, jedoch ist es biologisch inaktiv. Vor allem ist ein Hauptmerkmal des Virus in Verlust geraten, nämlich die Fähigkeit, in lebenden Zellen in rascher Folge eine Wiederholung der gleichen Gesamtstruktur zu induzieren. Im Gegensatz zu Mikroorganismen können Viren nicht außerhalb von Zellen gezüchtet werden. Dagegen vermehren sie sich innerhalb von solchen mit großer Geschwindigkeit. Unter der Wirkung des einzelnen Virus ordnen sich die in Frage kommenden Bausteine der Nucleinsäure und des Eiweißes in ganz bestimmter Weise unter entsprechender Verknüpfung an. Ein Molekül bewirkt die Synthese von genau gleich aufgebauten! Das erforderliche Baumaterial wird der befallenen Zelle entnommen und dieser so schwerer Schaden zugefügt. Das Virus ist keine Zelle. Es fehlt ihm das Protoplasma. Es stellt in gewissem Sinne als Nucleoproteid Kernsubstanz dar. Diese bedarf, um existieren und Vermehrung induzieren zu können, des Protoplasmas der befallenen Zelle. Bemerkenswert sei noch, daß die Viren viel Ähnlichkeit mit den Genen aufweisen. Auch bei diesen und insbesondere auch in der Gesamtstruktur des Chromosoms spielen Nucleoproteide mit bestimmter Anordnung der Bausteine eine grundlegend wichtige Rolle. Auch die Gene besitzen die Fähigkeit der Veranlassung der Wiederholung des genau gleichen Aufbaus.

**Zu Seite 128. Berichtigung:** Es ist in der Strukturformel in der Arginylgruppe eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe zu streichen.

**Zu Seite 146, Absatz 3:** Es wurde beobachtet, daß Arginase durch l-Ornithin eine Hemmung erfährt. Die Harnstoffbildung durch Lebergewebe aus zugesetztem Ammoniumlaktat ging in Gegenwart von überschüssigem Ornithin weiter. Es



**Zu Seite 179, Fußnote 20:** Weitere Befunde beweisen, daß Methionin Methylierungen (z. B. bei der Cholin- und Kreatinbildung) vermittelt. Man spricht von einer *Methylpherase*.

**Zu Seite 179, Fußnote 22:** *Myosin* hat die Eigenschaften des Apofermentes, das bei der Überführung von *Arginin* und *Histidin* in *Kreatin* wirksam ist.

**Zu Seite 199, Fußnote 19:** Es hat sich herausgestellt, daß der grüne Farbstoff *Verdohämoglobin* offensichtlich eine normalerweise vorkommende Zwischenstufe bei der Bildung des Gallenfarbstoffs darstellt. Er ist aus Leberauszügen, aus *Katalase*, *Schweineblutplasma* und *Erythrozyten* dieses Tieres gewonnen worden.

**Zu Seite 200, Absatz 2:** Neuere Forschungen haben ergeben, daß die Umwandlung des Gallenfarbstoffs in *Urobilinogen* schon in der Leber und nicht erst im Darmkanal einsetzt. Aus *Biliverdin* wird *Bilirubin* und aus diesem *Urobilinogen*. Im Dickdarm verwandelt dann *Bact. coli* das letztere in *Sterkobilinogen*. Bei allen diesen Umwandlungen vermitteln spezifisch eingestellte *Dehydrasen* die Anlagerung von *Wasserstoff*.

**Zu Seite 215, Abschnitt 4:** Die Neigung zu Blutungen bei experimenteller Gallenfistel läßt sich durch Zufuhr von *Vitamin K* verhindern.

**Zu Seite 218, Absatz 1:** Das *Askorbinsäure* verändernde, im Pflanzenreich weit verbreitete Ferment ist *Askorbinase* genannt worden. Im Speichel finden sich Schutzstoffe, die verhindern, daß die beim Kauen frei werdenden, *Vitamin C* verändernden Fermentsysteme dieses irreversibel verändern. Die *Askorbinase* wird mit der Nahrung im Darmkanal resorbiert. Sie vermittelt die Aufrechterhaltung der Beziehung *Askorbinsäure*  $\rightleftharpoons$  *Dehydroaskorbinsäure* (vgl. hierzu S. 217).

**Zu Seite 226, Absatz 3:** Neuerdings ist eine *Riboflavin-Avitaminose*, genannt *Cheilosis*, beschrieben worden. Sie äußert sich in Bläßwerden der Mukosa der Lippen mit anschließender Mazeration. In den Mundwinkeln entwickeln sich transversale Fissuren. Ferner tritt schuppige und fettige Desquamierung in der Nasolabialfalte, auf den Nasenflügeln und im Eingang der Nase und des Ohres auf. Auch Veränderungen an den Augenlidern und der Hornhaut sind beobachtet. *Vitamin B<sub>2</sub>* beseitigt alle genannten Erscheinungen. Bei Ratten kommen neben Wachstumshemmung symmetrischer Haarausfall und Kataraktbildung zustande. Auch neuropathologische Veränderungen sind festgestellt (partielle Paralyse der Beine). Es scheint so, als habe *Vitamin B<sub>2</sub>* etwas mit dem *Lipidstoffwechsel* zu tun.

**Zu Seite 245, Absatz 1:** Neuere Untersuchungen sprechen dafür, daß es verschiedene *Cholinesterasen* gibt. Es sind zwei Typen unterschieden worden: verschiedenes Verhalten Hemmungsstoffen gegenüber, verschiedenes *pH-Optimum*, verschiedenes Verhalten Substraten, wie *Tributyryl*,  $\beta$ -*Methylazetylcholin*, gegenüber. So hydrolysiert *Plasmacholinesterase* das erstere, während die *Cholinesterase* der *Erythrozyten* *Tributyryl* nicht angreift, wohl aber das letztere Substrat.

**Zu Seite 255, Absatz 1:** Es ist geglückt, *Arginase* durch Dialyse in *Ko-* und *Apoferment* zu trennen.

**Zu Seite 256, Absatz 2:** Die *Thrombokinase* ist eine *Phosphatid-Eiweißverbindung* (ein *Lipoprotein*).

## Sachverzeichnis.

(Die Ziffern bedeuten die Seitenzahlen.)

- Abrin** 133.  
**Abwehrfermente** 30, 238, 253, 273.  
**Abwehrproteinasen** 130, 238, 253.  
**Abwehrproteinasereaktion** 130.  
**Abwehrstoffe** 273.  
**Adaptation des Auges und Vitamin A** 209.  
**Addison'sche Krankheit** 62, 85.  
**Adenase** 185.  
**Adenin** 184 ff.  
 — Quelle von Kreatin 179.  
**Adenosin** 189.  
**Adenosindesaminase** 255.  
**Adenylpyrophosphorsäure** 188.  
 — Rolle beim Kohlenhydratabbau 99, 102.  
**Adenylsäure** 188.  
 — Baustein von Kodelhydrasen 260 ff.  
 — und Glykogenabbau 89.  
**Adenylsäure-desaminase** 255  
**Adermin** 228 ff.  
**Adiuretin** 235, 281.  
**Adrenalin** 232, 266.  
 — Ausscheidung als Schwefelsäureverbindung 336.  
 — und Blutzucker 89.  
 — Einfluß auf Stoffwechsel 168.  
 — — der Art der Ernährung auf Wirkung 330.  
 — — des Milieus auf 167.  
 — Entstehung 167.  
 — Funktion 89, 167 ff.  
 — Katalysator 270.  
 — und Leberglykogen 89.  
 — leichte Oxydierbarkeit 167 ff.  
 — Schutz durch Vitamin C 168.  
 — seine Wirkungen 167.  
 — Sympathicusstoff 167 ff.  
**Adrenalin oxydase** 289.  
**Adrenochrom** 168.  
**Adrenosteron** 63.  
**Adrenotropes Hormon** 234.  
**Adrenoxin** 336.  
**Aërobe Phase d. Abbaus** 30.  
**Agar-Agar** 80.  
**Agglutination** 199.  
**Aglykone** 247.  
**Agmatin** 158.  
 — Abbau 269.  
**Akonitase** 154.  
**cis-Akonitsäure** 154.  
**Akromegalie** 233.  
**Akrylsäurereihe** 13.  
**Aktivatoren von Ferment-systemen** 243.  
 **$\alpha$ -Alanin** 111 ff.  
**Alanin, Abbau zu Brenztraubensäure** 150.  
 — Abbau zu Milchsäure 157.  
 — aus Tyrosin 159.  
 **$\beta$ -Alanin** 122.  
 — Baustein v. Anserin 123.  
 — Baustein von Karnosin 122.  
 — Baustein von Pantothen-säure 230.  
**Alanine,  $\beta$ -substituierte** 113 ff.  
**Alanyl-glyzin** 119, 124.  
**Alanyl-glyzinaanhydrid** 124.  
**l-Alanyl-glyzyl-l-tyrosin** 120.  
 **$\beta$ -Alanyl-histidin** 122, 177.  
 **$\beta$ -Alanyl-methylhistidin** 123.  
**Albumine** 132.  
**Aldehyd aus Alkohol** 6.  
**Aldehyde aus  $\alpha$ -Aminosäuren** 149.  
 — , lipoide 39.  
**Aldehydgruppe** 6.  
**Aldehydhydrat** 101.  
**Aldehydmutasen** 268.  
**Aldehydoxydase** 264.  
**Aldehydzucker** 71.  
**Aldohexosen** 72 ff.  
**Aldol** 36.  
**Aldolase** 29, 36, 100.  
**Aldolkondensation** 105.  
**Aldosen** 71.  
**Alimentäre Glukosurie** 86.  
**Alkali als Transportmittel für  $\text{CO}_2$**  195.  
**Alkalisalze** 283.  
**Alkaliseifen** 14.  
**Alkaptonurie** 164, 312.  
**Alkohol aus Aldehyd** 6.  
 — Bedeutung als Nahrungsstoff 331.  
 — Übergang in Aldehyd bzw. Keton 6.  
**Alkoholdehydrase** 262.  
**Alkoholgruppe** 6.  
**Allantoin** 185.  
**Allantoinase** 185.  
**Allantoisflüssigkeit** 185.  
**Alloiomorphe Zucker** 76.  
**Alloisoleuzin** 113.  
**Alloxazin** 227.  
**Alloxazinproteide** 260 ff.  
**Alloxazinribose-phosphorsäure** 260.  
**Alter, Einfluß auf Wassergehalt der Gewebe** 276.  
 — — — Stoffwechsel 313 ff.  
 — — — Energiebedarf 313 ff.  
**Aluminium** 290.  
**Amiaurische Idiotie** 41.  
**Ameisensäure** 13.  
**Ameisensäuredehydrase** 262.  
**Amidasen** 255.  
**Amine aus Aminosäuren** 7, 157.  
**Aminierung dehydrierende** 151.  
 — hydrierende 151.  
 — von  $\alpha$ -Ketosäuren 149.  
**Aminoäthansulfosäure, Baustein von Gallensäuren** 48.  
**Aminoäthylalkohol** 37.  
**o-Aminoazetophenon** 176.  
**Aminoazidurie** 161.  
**p-Aminobenzoësäure** 231.  
 **$\alpha$ -Aminobenzoylbrenztraubensäure** 336.

- $\alpha$ -Aminobernsteinsäure 115.  
 $n$ - $\alpha$ -Aminobuttersäure 112.  
 $\gamma$ -Aminobuttersäure 178.  
 Aminoessigsäure 111.  
 — Baustein von Gallensäuren 18.  
 Aminogalaktose 136.  
 $\alpha$ -Aminoglutarsäure 115.  
 — Desaminierung 150.  
 $\alpha$ -Amino- $\delta$ -guanidino- $n$ -valeriansäure 115.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -imidazolylpropionsäure 114.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -indolpropionsäure 114.  
 $\alpha$ -Aminoisobutyllessigsäure 112.  
 — Abbau 160.  
 $\alpha$ -Aminoisokapronsäure 112.  
 $\alpha$ -Aminoisovaleriansäure 112.  
 $n$ - $\alpha$ -Aminokapronsäure 112.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -methyl- $\beta$ -äthylpropionsäure 112.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -methyl-valeriansäure 112.  
 $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -methyl-thiobuttersäure 115.  
 Aminooxydase 159.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -oxy- $n$ -buttersäure 115.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -oxyglutarsäure 116.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -oxypropionsäure 37, 113.  
 $\gamma$ -Amino- $\beta$ -oxybuttersäure, Betain der 177.  
 2-Amino-6-oxypurin 185.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -para-oxyphenylpropionsäure 114.  
 Aminophenazylaminoessigsäure 175.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -phenylpropionsäure 114.  
 Aminopherasen 264.  
 Aminopolyptidasen 140, 249.  
 $\alpha$ -Aminopropionsäure 112.  
 $\beta$ -Aminopropionsäure 122.  
 2-Amino-6-oxypurin 185.  
 6-Aminopurin 185.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -thiobernsteinsäure 162.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -thiopropionsäure 48, 113.  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -thiopropionsäure, Beziehung zu Taurin 48.  
 Aminosäure 7.  
 $\alpha$ -Aminosäuren 110 ff.  
 — aketogene 160.  
 — als Puffer 111.  
 — Aminbildung aus 7, 157 ff.  
 — antiketogene 160.  
 — Abbau zu Azetonkörpern 160.  
 — — durch Dekarboxylierung 157.  
 — amphotere 111.  
 — azetylierte, Bild. v. 149.  
 — Bildung von Hormonen aus 166 ff.  
 — — im Zellstoffwechsel 160 ff.  
 — Dehydrierung 148 ff.  
 — Desaminierung durch Hydrolyse 157.  
 — — — Reduktion 157.  
 — — oxydative 148 ff.  
 — Einfluß auf Adrenalinwirkung 169.  
 — — auf Wachstum 182.  
 — Ersetzbarkeit 181 ff.  
 — entbehrliche und unentbehrliche 181.  
 — glukoplastische 160.  
 — ketogene 160.  
 — kotoplastische 160.  
 — mit isotopen Elementen 156.  
 $\alpha$ -Aminosäuren, Pufferwirkung 111.  
 — Quelle für Zucker 94 ff.  
 — — für Azetonkörper 95.  
 — Resorption und Transport 141 ff.  
 — Salze von 111.  
 — Schicksal in den Geweben 145 ff.  
 — spezifisch-dynamische Wirkung 145.  
 $d$ - $\alpha$ -Aminosäuren, Abbau 148 ff.  
 $dl$ - $\alpha$ -Aminosäuren 112.  
 $l$ - $\alpha$ -Aminosäuren, Abbau 148 ff.  
 $d$ -Aminosäuredehydrase 148, 264.  
 $d$ - und  $l$ -Aminosäuredehydrase 148 ff., 264.  
 $d$ -Aminosäureoxydase 148, 264.  
 — ihre mögliche Bedeutung 156.  
 Aminosäureoxyhydrase 264.  
 Aminosäurestoffwechsel 144 ff.  
 $n$ - $\alpha$ -Aminovaleriansäure 112.  
 Ammoniak, Bildung aus Aminosäuren 145 ff.  
 — Bildung aus Eiweiß 117.  
 — — in der Leber und Niere 180.  
 — Funktion 180.  
 Ammoniumkarbonat, Bildung von Harnstoff aus 146.  
 Ampholyte 111.  
 Amphotere Verbindungen 111.  
 $\alpha$ -Amylase 248.  
 — und Kochsalz 284.  
 $\beta$ -Amylase 248.  
 Amylopektin 81.  
 Amylose 81.  
 Amylum 81.  
 Anaerobe Phase des Abbaus 30.  
 — — d. Zuckerabbaus 99.  
 Anämie, experimentelle 289.  
 — perniziöse 204.  
 Anämien, hypochrome 231.  
 Anaphylaktischer Schock und Histamin 159.  
 Anaphylaxie 141.  
 Anastomosen, portocavale 86.  
 Androgamone 271 ff.  
 Androsteron 55.  
 Androsterongruppe 55.  
 Androtermone 271.  
 Aneurin 221.  
 — Disulfidform 222.  
 Aneurinpyrophosphorsäure, Funktion 223.  
 — Struktur 223.  
 Aneurinthiol 222.  
 Angiostomie 3.  
 Animalische Nahrung, Ausnutzung 303.  
 Anorganische Nahrungstoffe 275 ff.

- Anserin 123.  
 Antagonistische Ionenwirkung 284.  
 Anthranilsäure 176.  
 Anthropodesoxycholsäure 48.  
 Anthropoide Affen, Harnsäure 185.  
 Antianämische Wirkstoffe 231.  
 Antianämischer Faktor 204, 231.  
 Antigene 273.  
 Anti-Grau-Haarfaktor 230.  
 Antihämorrhagisches Vitamin 216.  
 Antihormone 237.  
 Antiketogene Wirkung 33.  
 Antikörper 273.  
 Antirachitisch. Vitamin 65.  
 Antisterilitätsvitamin 213.  
 Äpfelsäure 35, 266.  
 Apoferment 240.  
 Äquilibrierte Lösungen 280.  
 Arabinose 78.  
 Arachidonsäure 15, 39.  
 Arachin 133.  
 Arbacia 272.  
 Arbeit, Energieausgabe bei 322 ff.  
 — Erholung 328.  
 — geistige 326.  
 — Nutzeffekt 325.  
 — Wärmeäquivalent 325.  
 Arbeitsleistung und Energiebedarf 322 ff.  
 — Kohlenhydrate als Energiequelle 87.  
 Arbeitsphysiologie 321.  
 Arginase 146, 255.  
 — Mangan 290.  
 — Trennung in Ko- und Apofermente 337.  
 Arginin 115.  
 — Beziehung zu Purinbasen 192.  
 — Bildung aus Zitrullin + Asparagin bzw. Glutamin 336.  
 — Dekarboxylierung 158.  
 — Harnstoffbildung a. 146.  
 — Kreatin aus 179.  
 Argininphosphorsäure 178.  
 Arsen 291.  
 Arsenvergiftung 23.  
 Artcharakter der Proteine 129.  
 Arteriovenöse Anastomosen 86.  
 Arthritis urica 193.  
 Askorbinase 337.  
 Ascorbinsäure vgl. Vitamin C.  
 Asparagin 116.  
 — Rolle bei Harnstoffbildung 147.  
 Asparaginase 255.  
 Asparaginoaminopherase 264.  
 Asparaginsäure 115.  
 — Übergang in Oxalessigsäure 151.  
 Asparaginylnhistidin 122.  
 Assimilationsprodukt, erstes der Pflanze 8.  
 Äthanolamin 37.  
 Äthylalkohol, Bildung 102.  
 Äthylamine 158.  
 Äthylenbindung 13.  
 Äthylengruppe 7.  
 Äthylschwefelsäure 173.  
 Ätioporphyrine 197 ff.  
 Atmungsferment 258.  
 — gelbes 227.  
 Atmungsferment-Zytochromsystem 259 ff.  
 Ausnutzung der Fette im Darmkanal 18.  
 — der Nahrung 302 ff.  
 Auszüge aus Organen, Versuche mit 3.  
 Auxine 270.  
 Avidalbumin 231.  
 Axerophthol 208.  
 Axolotl, Einfluß von Thyroxin auf 170.  
 Azetaldehyd 34.  
 — Äthylalkohol aus 102.  
 — Bildung aus Brenztraubensäure 102, 223.  
 — und  $\beta$ -Oxybuttersäure 105.  
 Azetale 40.  
 Azetalphosphatide 39 ff.  
 Azetessigsäure aus Homogentisinsäure 165.  
 — — Tyrosin 159.  
 — beim Diabet. melit. 30.  
 — — Fettsäureabbau 30.  
 — liefert Zitronensäure 336.  
 Azetobrenztraubensäure 35.  
 Azeton, Verhalten im Stoffwechsel 30, 33.  
 Azetonkörper 30, 33.  
 — aus Aminosäuren 95, 159 ff.  
 — aus Fettsäuren 30, 35.  
 — aus Kohlenhydraten 105.  
 — Bedingungen ihres Auftretens 33.  
 — Bildung von Fett aus 29.  
 — im Harn im Hungerzustand 33.  
 Azetophenon 32.  
 O-Azetylaneurin 224.  
 Azetyl-aneurin-pyrophosphorsäure 155.  
 Azetylcholin 44.  
 — und Glykogenbildung in der Leber 93.  
 — kein Hormon 236.  
 — in Nerven 44.  
 — Parasympathicusstoff 44.  
 — seine Rolle bei der Auslösung von Erregung 43, 271.  
 — und Vitamin B<sub>1</sub> 225.  
 Azetylglukosamin 136.  
 Azetylierung, Rolle der Brenztraubensäure bei 149 ff.  
 — — Essigsäure bei 34.  
 Azylasen 250.  
 Bac. bifidus, Vitamin-B<sub>1</sub>-Synthese 220.  
 Bact. coli, Vitamin-K<sub>2</sub>-Bildung 216.  
 Bakteriophagen 273.  
 Bakteriophagie 274.  
 Barium 291.  
 Basedowsche Krankheit 171.  
 Basen-Säuregleichgewicht 195.  
 Basen- und Säurehaushalt, Einregulierung 181.  
 Bastarde, Unterscheidbarkeit mittels der Abwehrproteinase-reaktion 130.  
 Baustoffe des Organismus 291.  
 Befruchtungstoffe 271.

- Behenyl-sphingosin-glukosid 46.  
 Bence-Jonessche Eiweißkörper 132.  
 Benzamidase 255.  
 Benzoësäure, Bildung aus Phenylfettsäuren 32, 118.  
 Benzoyl-alanin 120.  
 Benzoyl-alanyl-glyzytyrosin 120.  
 Benzoyl-alanyl-glyzytyrosinamid 120.  
 Benzoyl-glukuronsäure 98.  
 Benzoyl-glycin 118.  
 Benzylbrenztraubensäure 149.  
 Benzylchlorid, Merkaptsäurebildung 163.  
 Beri-beri 220.  
 Bernsteinsäure 34, 115, 155, 266.  
 — aus  $\alpha$ -Ketoglutarinsäure 155.  
 Bernsteinsäurealdehyd 155.  
 Berufsarten, Energiebedarf 324 ff.  
 Beryllium 291.  
 Betain, Vorkommen 177.  
 Betaine 38.  
 Bienenwachs 46.  
 Bilirubin 200.  
 Bilirubinoide 199.  
 Biliverdin 200.  
 Biologische Wertigkeit der Proteine 118, 307.  
 Biologischer Versuch zur Erkennung von Strukturunterschieden bei Proteinen 129.  
 Biöse 71.  
 Biotin 231.  
 Bis-aminopropyl-aminobutan 269.  
 Black tongue 229.  
 Blattfarbstoffe 8, 197.  
 — Funktionen 197.  
 Blausäure, Wirkung auf Zellatmung 258.  
 Blut, Reaktion des, Einregulierung 195.  
 Blutersatz 281.  
 Blutfarbstoff 194 ff.  
 — und Katalase 202.  
 Blutfremde Proteine 141.  
 Blutgerinnung 256.  
 Blutgerinnung und Vitamin C 219.  
 — — Vitamin K 215.  
 Blutgruppen 274.  
 Blutgruppen-A-Substanz 137.  
 Blutgruppenzugehörigkeit 199.  
 Blutmauserung 203.  
 Blutregeneration 203.  
 Blutspender 199.  
 Blutzucker, Einregulierung 89 ff.  
 Blutzuckergehalt 86 ff.  
 Bor 291.  
 Borsäure 271.  
 Bradykardie 221.  
 Brenzkatechin-methylaminäthanol 166.  
 Brenztraubensäure 34, 101.  
 — Azetaldehyd aus 102.  
 — Essigsäure aus 104.  
 — Milchsäure aus 102.  
 — und Oxalessigsäure 105.  
 — Rolle bei Azetylierung 155.  
 — Synthese von Zitronensäure 156.  
 — Verhalten bei Vitamin B<sub>1</sub>-Avitaminose 224.  
 — Zuckerbildung aus 97.  
 Brenztraubensäurealdehyd 268.  
 Brom 285.  
 Bromessigsäure, Hemmung des Zuckerabbaus 99.  
 Bronze-Krankheit 62.  
 Brotfrage 303.  
 Bushy-Stunt-Virus, Mol.-Gew. 110.  
 Butter, Fettsäuregehalt 15.  
 — Schmelzpunkt 16.  
 Buttersäure 12.  
 Buttersäuregärung 138.  
 $\gamma$ -Butyrobetain 177.  
 Byssus 134.  
 C:N-Quotient 308.  
 C<sub>4</sub>-Verbindungen, Rolle bei Fermentwirkungen 266.  
 Cannizzarische Reaktion 101, 268.  
 Cerumen 69.  
 Chaulmoograöl 16.  
 Cheilosis 337.  
 Chemie und physiologische Chemie 1.  
 Chitin 82, 136.  
 Chitosamin 136.  
 Chlamydomonas 271.  
 Chlor 283.  
 Chlorophyll 8, 197, 203.  
 — a und b 197.  
 Cholansäure 48.  
 Choleinsäure 18.  
 Choleinsäureprinzip 18.  
 Cholesterasen 244.  
 Cholesterin 47 ff.  
 — Ausscheidung 51.  
 — Beziehung zu Nebennierenrindenhormonen 63 ff.  
 — — — Sexualhormonen 51 ff.  
 — — zur Vitamin-D-Gruppe 65 ff.  
 — Bildung im tierischen Organismus 50.  
 — Funktion bei der Fettsäureresorption 19.  
 — Sauerstoffatmung 50.  
 — Verhalten im Verdauungskanal 48.  
 — Vorkommen 50.  
 Cholesterinester 48.  
 Cholesterinesterase 244.  
 Cholesterinesterasen 19.  
 Cholesterinfettsäureester 48.  
 Cholezystokinin 236.  
 Cholin 37.  
 — Auslösung nervöser Erregung 43.  
 — Betainbildung aus 177.  
 — Einfluß auf Fettstoffwechsel 26.  
 — , evtl. Beziehung zu Kreatin 179.  
 — seine Wirkung 43.  
 — Wirkung auf Verhalten der Fette in der Leber 26.  
 Cholindehydrase 143, 177.  
 Cholinesterase 44, 244.  
 — Einfluß von Thiamin auf 225.  
 — der Leber, Verhalten in der Schwangerschaft 56.  
 — und N. vagus 244.  
 Cholinesterasen, verschiedene 337.  
 Cholinphosphatase 244.  
 Cholsäure 48.

- Cholyglyzin 49.  
 Chondroitinschwefelsäure 136.  
 Chondrosamin 136.  
 Chromomeren 295.  
 Chromoproteide 135, 194.  
 Chromosomen 183, 272, 295.  
 — Feinbau 295, 335.  
 Chymase 139.  
 Chymosin 139, 251.  
 Chymosinvorstufe 251.  
 Chymotrypsin 140, 253.  
 Chymotrypsinogen 140, 253.  
 Cobragift 43.  
 Coma diabeticum 92.  
 Cori-ester 100.  
 Corpus luteum-Hormon 59, 60.  
 Corpus luteum spurium (menstruationis) 59.  
 — — verum 59.  
 Crocetindigentiobioseester 271.  
 Crocetindimethylester 271.  
 Crocin 271.  
 Crotoxin 273.  
 — Mol.-Gew. 110.  
 Cushingsche Krankheit 234.  
 Cyprinin 131.  
  
**D<sub>2</sub>O** 277.  
 D : N-Quotient 94.  
 Darmbakterien, Bildung von Vitamin K<sub>2</sub> 216.  
 Darmfäulnis 97.  
 Darmflora, Wirkung auf Zellulose 80, 84.  
 Darminhalt, Rückfluß in den Magen bei fettreicher Nahrung 17.  
 Decidua u. Progesteron 59.  
 Dehydrase in Leber 23.  
 — zytochromotrope 267.  
 Dehydrasesysteme 260 ff.  
 Dehydrierende Desaminierung 151 ff.  
 Dehydrierung 6.  
 Dehydroandrosteron 55.  
 Dehydroaskorbinsäure 217.  
 Dehydrobilirubin 200.  
 7-Dehydrocholesterin 37.  
 Dehydrokortikosteron 63.  
 Dehydroflavinferment 265.  
 Dekarboxylase 269.  
 Dekarboxylierung 157 ff.  
  
 Denaturierung von Eiweiß 127.  
 Dentin 282.  
 Depotfett 16.  
 — der Ochsen 16.  
 Desaminierung 144 ff.  
 — durch Hydrolyse 157.  
 — oxydative 148 ff.  
 — reduktive 157.  
 — von Purinbasen 185.  
 Desmofermente 239.  
 Desmoglykogen 333.  
 Desmolasesysteme 257 ff.  
 Desoxycholsäure 48.  
 — Bedeutung für Fettsäureresorption 18 ff.  
 Desoxykortikosteron 63.  
 — Folgen sein. Fehlens 65.  
 Desoxyribose 77, 184.  
 — in Nukleinsäuren 184 ff.  
 Desulfurase 161.  
 Determinierungsstoffe 271.  
 Deuterium, Einbau in Aminosäuren 156.  
 — — — Fettsäuren 42.  
 Deuteriumpalmitinsäure 43.  
 Deuteriumstearinsäure 43.  
 Deuteroporphyrin 204.  
 Dextrine 80.  
 Dextrose 70 ff.  
 Diabetes insipidus 235, 281.  
 — melitus 30, 91 ff.  
 — — und Hypophyse 96, 233.  
 Diadenosinpentaphosphorsäure 190.  
 Diadenosintetraphosphorsäure 190.  
 Diamid der Kohlensäure 146.  
 Diamine, Desaminierung 269.  
 α, ε-Diaminokapronsäure 115.  
 Diamino-monokarbonsäuren 115 ff.  
 Diaminophosphatide 41.  
 Diaminosäuren 115.  
 α, δ-Diaminovaleriansäure 146.  
 Diaminooxyhydrase 269.  
 Diaminoxydase 159, 269.  
 Diaphorase 264.  
 Diastase 83, 248.  
  
 Diäthylstilboestrol 57.  
 Dibiose 71.  
 Dibromtyrosin 134.  
 Dickdarm, Ausscheidungsstätte für Kalzium und Phosphorsäure 287.  
 — — für Eisen 288.  
 Diglyceride 14.  
 Dihydrocholesterin 51.  
 Dihydroflavinferment 263.  
 Dihydrofollikelhormon 56.  
 Dihydrokodehydrase 262.  
 β-[3,5-Dijod-4-(3', 5'-dijod-4'-oxyphenyl)-phenyl]-α-aminopropionsäure 168.  
 3,5-Dijodtyrosin 134, 168, 232, 286.  
 — Bildung aus jodiertem Eiweiß 168.  
 — Wirkung auf Morbus Basedowi 171.  
 2,5-Diketopiperazine 123.  
 — Karbonyl- und Enolform 124.  
 6, 7-Dimethyl-alloxazin 227.  
 6, 7-Dimethyl-9-d-riboflavin-5-phosphorsäure 227.  
 Dimethylsulfon 173.  
 1, 3-Dimethyl-xanthin 186.  
 1, 7-Dimethyl-xanthin 187.  
 3, 7-Dimethylxanthin 186.  
 Diose 71.  
 2, 5-Dioxopiperazine 123.  
 — Karbonyl- und Enolform 124.  
 Dioxyazeton 71.  
 — Zuckerbildung aus 97.  
 Dioxy-azeton-phosphorsäure 100.  
 4, 8-Dioxychinolinkarbonsäure-(2) 176.  
 3, 7-Dioxycholsäure 49.  
 3, 12-Dioxycholsäure 49.  
 4, 4'-Dioxy-α, β-diaethylstilben 57.  
 Dioxy-β, β-dimethylbutyryl-β-alanin (α, γ-) 230.  
 2, 6-Dioxy-5-methylpyrimidin 184.  
 3, 4-Dioxyphenylalanin 166 ff.  
 3, 4-Dioxyphenyläthylamin 166.

- 1, 4-Dioxyphenyl-3-essigsäure 164.
- 3, 4-Dioxyphenyl-glykolaldehyd 168.
- 3, 4-Dioxyphenyl-methylaminäthanol 166.
- 17, 21-Dioxyprogesteron 63.
- 2, 6-Dioxypurin 185.
- 2, 6-Dioxypyrimidin 184.
- Dipalmitin 14.
- Dipalmito-stearin 13, 16.
- Dipeptidasen 140, 249.
- Dipeptide 118.
- Diphosphoglycerinsäure 20.
- Diphosphopyrimidinnukleotid 261.
- Diphtherietoxin, Mol.-Gew. 110.
- Dipolcharakter der Betaine 38.
- Dipolformel von Aminosäuren 111.
- Dipolstrukturen im Eiweiß 129.
- Diprotamine 132.
- Dipyrryltetrakarbonsäure 205.
- Disaccharide 70, 78 ff.
- Dismutationen 267.
- Dissoziation, elektrolytische 279.
- Distearo-palmitin 13, 15.
- Disulfid-Sulphydryl-Systeme 113, 265.
- Doppelbindungsregel 211.
- Ductus thoracicus 20.
- Dulzit 72.
- Durstgefühl 277.
- Dystrophia-adiposo-genitalis 233.
- E**chinochrom 272.
- Edestin 133.
- Mol.-Gew. 110.
- Eieralbumin 132.
- Mol.-Gew. 110.
- Folgen seiner Verfütterung 231.
- Eisen 288 ff.
- Bausteine d. Häms 196.
- Bedeutung für Zellatmung 258.
- Katalysator 258.
- Verhalten im Organismus 288 ff.
- Wertigkeit im Häm und Oxyhäm 196.
- Eisenbedarf 288.
- Eiweiß, Denaturierung 127.
- Desaggregation 139.
- Einfluß von Licht auf 274.
- Energiewert 147.
- Gesamtstruktur 127 ff.
- kombiniert mit Phosphatiden 127.
- physiologischer Energiewert 147.
- Quellung und Salzsäure 138.
- Strukturfragen 127 ff.
- Synthese aus Aminosäuren 142 ff.
- Umfang seines Abbaus im Dünndarm 140 ff.
- — — — Magen 138 ff.
- Eiweißbausteine, ihr Schicksal in den Geweben 143 ff.
- ihre Struktur 110 ff.
- Eiweißbedarf 305 ff.
- Eiweißgehalt, Berechnung aus dem Stickstoffgehalt 107, 302.
- Eiweißminimum, absolutes 306.
- hygienisches 306.
- physiologisches 306.
- relatives 310.
- Eiweißstoffe 107 ff.
- Art- usw. charakter 130.
- Eiweißstoffe, Bedeutung ihrer Feinstruktur für die Vererbung 130, 273.
- blutfremde 141.
- Einfluß d. Nahrung auf Zusammensetzung 127.
- Funktionen 107 ff.
- Molekulargewicht 109.
- Speicherung 144.
- spezifisch-dynamische Wirkung 145, 309.
- Studien ihres Verhaltens mittels Isotopen 156.
- unvollständige 181, 307.
- Verdauung 137 ff.
- Eiweißstoffwechsel 304 ff.
- Eiweißumbildung 143.
- Eiweißverdauung im Darmkanal 139 ff.
- im Magen 137 ff.
- Elastin 109.
- Elektrische Energie 275.
- Elektrolyte 279.
- Elektronenaustausch 257 ff.
- Emulsion, ihre biologische Bedeutung 12.
- Einfluß von Galle und Seifen auf 18.
- Enantio-stereomere Verbindungen 73.
- Endotoxin 273.
- Energie, Gesetz der Erhaltung 8.
- stufenweise Erschließung 29.
- Energieausgabe 319.
- Energiebedarf und Alter 313, 323.
- u. Arbeitsleistung 313 ff.
- , Berechnung 316.
- bei verschiedenen Berufsarten 322 ff.
- Energieinhalt der Eiweißstoffe 147, 301.
- der Fette 301.
- der Kohlenhydrate 97, 301.
- Energiewechsel 312 ff.
- Entwicklung, Induktion 272.
- Enolase 101.
- Enolformen von Polypeptiden usw. 125.
- Enterokinase 140, 252.
- Epiphyse 65, 172.
- Epithelschutzvitamin 208.
- Erbrechen, NaCl-Verlust 284.
- Ergosterin 66.
- Ergothionein 173.
- Erholung und Arbeit 321.
- Ernährung 8.
- Art der, Einfluß auf Reaktionsweise des Organismus 330 ff.
- Einfluß auf Hormonwirkung 330.
- Sicherstellung 299 ff.
- vollwertige 327.
- Ernährungsproblem, komplexe Natur des 9 ff., 299.
- Erregbarkeit u. Kalzium 280.
- Erreger, subvisible 273.

- Erregung, Auslösung durch Azetylcholin usw. 44, 271.
- Eruksäure 21.
- Erythropoetisches System 203.
- Erythrozytengrenzschicht, Aufbau 293.
- Essigsäure 12.
- aus Äthylalkohol 34.
- beim Fettsäureabbau 31, 334.
- ihr Schicksal 34.
- und Brenztraubensäure 104.
- Verwendung zur Azetylierung 34.
- Esocin 131.
- Ester des Glycerins 14.
- Esterasen 244.
- Esterbildung 7.
- Esterphosphatide 36, 41.
- Euglobulin 132.
- Eukeratine 134.
- Extrazucker 95.
- Extrinsic factor 204.
- F**äces, Aussehen bei Ikterus 201.
- Faktor, antianämischer 231.
- ex- und intrinsic 204.
- 6, 25 zur Berechnung der Eiweißmenge aus dem N-Gehalt 107.
- Fermente, kristallisierbare 241.
- Fermenteisen 258.
- Fermenthäm 258.
- Fermenthämmin 258.
- Fermentsysteme 238 ff.
- Bedingungen ihrer Wirkung 239.
- defekte, Vererbung 273.
- Einteilung 243.
- Zusammensetzung 240.
- Fermentvorkommen, Topographie 249.
- Zwischenverbindung 242.
- Fermentwirkung 238 ff.
- Spezifität der 240.
- Ferritin 288.
- Fett, Ablagerung von körperfremdem 21.
- als Energie- und Wasserspeicher 21.
- Fett, gehärtetes, Ausnutzung 18.
- und Kohlenhydrat in Beziehung zur Leber 22.
- mechanische Funktionen 21.
- ranziges 15.
- Transportweg 20.
- Wärmeschutz 21.
- Wasserspeicher 21.
- Fettarten, zelleigene 23.
- Fettbildung aus Kohlenhydraten 27, 87.
- in der Darmwand 20.
- Fettdepots 23.
- Fette, Ausnutzung 18.
- Bedeutung für Resorption von Vitamin A 211.
- Eigenschaften 12.
- Energieinhalt 21.
- Jodzahl 16.
- optisch-aktive 15.
- und Phosphatide 20.
- Resorption der Bausteine 17, 19.
- Schmelz- bzw. Erstarrungspunkt 16.
- ihre Struktur 14.
- synthetische mit ungerader C-Atomzahl, Ausnutzung 18.
- Verdauung 17 ff.
- als Wasserspeicher 21.
- Fette, zelleigene 23.
- Fettgewebe 21.
- Fetthärtung 18.
- Fettleber nach Pankreasextirpation 26.
- Fettmast 26.
- Fettresorption 19 ff.
- bei Ikterus 201.
- Fettsäureabbau,  $\beta$ -Oxydation 31.
- Fettsäurealdehyde 40.
- Fettsäuredehydrase 265.
- Fettsäurecholesterinester 19.
- Fettsäuren 12.
- Abbau 31.
- aus  $\alpha$ -Aminosäuren 157.
- — Kohlenhydraten 28.
- Dehydrierung von 30.
- gesättigte 12.
- Hydrierung 30.
- Fettsäuren, mit Deuterium markierte 22.
- mit verzweigter Kette, Abbau 33.
- niedere 13.
- Problem ihr. Resorpt. 19.
- Umbau in der Leber 22.
- Umwandlung in Kohlenhydrate 34.
- — Verfolgung mittels Isotopen 22.
- ungesättigte 13.
- — Vitaminwirkung 232.
- — Bedeutung für den Stoffwechsel 45, 232.
- Verstärken der Wirkung v. Testosteron 55.
- Fettsäurereihe, normale 12.
- Fettstoffwechsel, Steuerung 23 ff.
- Fettstoffwechselhormon 24, 234.
- Fettstühle bei Ikterus 19.
- Fettsucht 24.
- Anlage zur 27.
- hypophysäre 24, 234.
- Fettsynthese, fermentative 18.
- Fetttransport nach der Leber 22.
- Fettverdauung im Dünndarm 18.
- — — Umfang 18 ff.
- im Magen 17.
- Fettverteilung im Körper, Regelung 23.
- Fettzellen 21.
- Fibrin 133, 256.
- Fibrinferment 256.
- Fibrinogen 233, 256.
- Fibrinogenenaturase 256.
- Fibratfaktor 230.
- Flavin als Koferment 263.
- Flavinadenindinukleotid 263 ff.
- Flavinbestand d. Leber 262.
- Flavine 226.
- Fluor 282, 286.
- Follikelhormon 56.
- und Proliferationsphase 57.
- Follikelhormonhydrat 56.
- Follikelzellen, Bildung von Hormonen 54.
- Formaldehyd 71.

- Formaldehyd als erstes Assimilationsprodukt 8.
- Frauenmilch, Zusammensetzung ihrer Proteine 142.
- Fröhlichsche Krankheit 233.
- Fruktzucker 74.
- Fruktofuranose 77.
- Fruktopyranose 77.
- d-Fruktose, Konfiguration 74.
- Umlagerung in Glukose und Mannose 74.
- $\alpha$ -d-Fruktose 75.
- $\beta$ -d-Fruktose 75.
- 1,6-Fruktosediphosphorsäure 99.
- Fruktose-6-phosphorsäure 99.
- $\beta$ -h-Fruktosidase 247.
- Fuchsinchwefelsäure 39.
- Fumarase 266.
- Fumarsäure 34, 266.
- Furan 76.
- Furanosen 76.
- Fütterungsversuche mit Aminosäuren 181.
- mit Proteinen 181.
- G**alaktogen 80.
- Galaktonsäure 72.
- d-Galaktose 72.
- Baustein der Zerebroside 45.
- in Glukoproteiden 135.
- Konfiguration 72.
- $\beta$ -Galaktosidase 247.
- Galaktosurie, alimentäre 89.
- bei stillenden Frauen 89.
- Galakturonsäure 72.
- Galle, Bedeutung für die Resorption der fettlöslichen Vitamine 211 ff.
- Einfluß auf Emulgierbarkeit und Resorption der Fette 18.
- — auf Kalziumresorption 287.
- Gallenfarbstoffe 199 ff.
- Gallensäuren 47 ff.
- Einfluß auf Cholesterinesterase 19.
- fermentative Spaltung 255.
- gepaarte 48.
- Gallensäuren und Resorption von Fettsäuren 19.
- Gameten, Beeinflussung durch Licht 271.
- Gamone 271.
- Ganglioside 42.
- Gänsefett, Ausnutzung 18.
- Schmelzpunkt 16.
- Gastrin 159, 236.
- Gaswechsel 312 ff.
- Gaucher, Spleno-Hepatomegalie 46.
- Geistige Arbeit, Energiebedarf 326.
- Gelatinase 139.
- Gelatine 134.
- Verdauung i. Magen 139.
- Gelbsucht 19, 201.
- Gene 183, 272, 335.
- Gerüsteiweißstoffe 134.
- Gesamtschwefel i. Harn 161.
- Geschlecht und Stoffwechsel 313.
- Geschlechtsdrüsen, Beziehung zu Kreatin 178.
- und Epiphyse 172.
- — Thymus 172.
- Geschlechtshormone 51 ff.
- Geschlechtsmerkmale, Einfluß v. Hormonen a. 51 ff.
- sekundäre 54.
- Geschlechtsumkehr 60.
- Gesetz der Erhaltung des Stoffes 8.
- — Erhaltung der Energie 8.
- des Minimums bei der Eiweißsynthese 183.
- Gewebe, Wassergehalt 276.
- Gewebsauszüge, Versuche mit 3.
- Gewebsschnitte, Versuche mit 3.
- Gicht 193.
- Gingivitis, skorbutische 216.
- Glandula pinealis 65, 172.
- Glandulae parathyreoideae 236, 297.
- Gleichgewichtsester 99.
- Gliadin 134.
- Molekulargewicht 110.
- Globin 132, 196.
- Zusammensetzung 142.
- Globuline 132.
- Glotzaugenkrankheit 171.
- Gluko-furanose 76.
- Glukonsäure 72.
- Glukoplastische Aminosäuren 160.
- $\alpha$ -d-Glukopyranose 76.
- $\beta$ -d-Glukopyranose 76.
- Glukosamin 82, 135.
- Struktur 135.
- Glukose 28, 70 ff.
- aus Aminosäuren 94 ff.
- Fettbildung aus 27.
- $\alpha$ -d-Glukose 75.
- $\beta$ -d-Glukose 75.
- d-Glukose, Konfiguration 74.
- Resorption im Darmkanal 84 ff.
- Rückresorption in der Niere 95.
- und Muskelarbeit 87.
- Umlagerung in Manose und Fruktose 74.
- Glukosegehalt des Gesamtblutes 86.
- Glukose-6-monophosphorsäure aus Stärke 81.
- Glukose-1-phosphorsäure 99.
- Glukose-6-phosphorsäure 99.
- Einfluß von Kodehydrase II auf 262.
- Glukosephosphorsäure und Glykogenabbau 99.
- $\alpha$ -Glukosidase 247.
- Glukoside 70.
- Glukosurie, alimentäre 86.
- nach Zuckerstich 89.
- Glukuronsäure 72, 97, 136.
- Baustein von Mukopolysacchariden 136.
- ihre Funktion 97.
- Paarlinge 97, 175.
- verestert mit Sexualhormonen 57.
- Verhalten bei der Gärprobe 97.
- -oestriol 57.
- $\beta$ -Glukuronsidase 246.
- Glutamin 115.
- Rolle bei Harnstoffbildung 147.
- Glutaminase 255.
- Glutaminaminopherase 264.
- Glutaminsäure 36, 115.

- Glutaminsäure, Abbau 150.  
 — aus Urokaninsäure 336.  
 — Beziehung zur  $\gamma$ -Aminobuttersäure 178.  
 — Bildung aus Glutamin 153.  
 — Bildung aus Zitronensäure 153 ff.  
 — Desaminierung 151 ff.  
 — aus  $\alpha$ -Ketoglutarinsäure 150 ff.  
 — aus Prolin u. Histidin 15  
 — Quellen 153.  
 Glutaminsäuredehydrogenase 150.  
 Glutaminyl-zysteinyl-glycin 121.  
 Glutarsäure 115.  
 Glutathion, (SH)-Form 121, 177.  
 — (S-S)-Form 121.  
 — Einfluß auf Proteinase 253.  
 — Funktion 122.  
 — Hilfsstoff der Glyoxalase 268.  
 Glutathion, Rolle im Zellstoffwechsel 121, 163.  
 Gluteline 133.  
 Gluten 133.  
 Glutin 134.  
 Glykocholsäure 49.  
 Glyko-gallensäuren 48, 176.  
 Glykogen 70, 80 ff.  
 — Einfluß des Insulins auf seine Fixierung 93.  
 — Kaliumbindung 86.  
 Glykogenbildner 97.  
 Glykogenbildung in der Leber 86.  
 Glykogengehalt der Leber, Einfluß von Adrenalin auf 89.  
 — — — — von Insulin auf 93.  
 — — — — von Thyroxin auf 94.  
 Glykokoll 111.  
 — Art seiner Verwendung 176 ff.  
 — Baustein von Gallensäuren 48, 176.  
 — Baustein von Hippursäure 118, 176.  
 — Bezieh. zu Kreatin 179.  
 Glykokoll, Desaminierung durch Chinone 168.  
 — Neubildung 177.  
 Glykokollbetain aus Cholin 43.  
 Glykol 71.  
 Glykolaldehyd 71.  
 Glykolyse 71.  
 Glykoproteide 135.  
 Glykoside 70.  
 Glykozyanin 179.  
 Glyoxalase 268.  
 Glyoxylsäure 177.  
 Glyceride 13.  
 Glycerin 12, 37, 71.  
 — Bildung von Glukose 28.  
 Glycerinaldehyd 28, 73.  
 — Zuckerbildung aus 97.  
 d-Glycerinaldehyd 73.  
 — Zuckerbildung aus 97.  
 dl-Glycerinaldehyd 73.  
 l-Glycerinaldehyd 73.  
 Glycerinaldehyd-3-phosphorsäure 100.  
 d-Glycerinaldehydphosphorsäure 104.  
 Glycerinphosphatase 42.  
 $\alpha$ - und  $\beta$ -Glycerin-phosphorsäurekollaminester 40.  
 Glycerinphosphorsäure 99, 101.  
 Glycerinphosphorsäuren,  $\alpha$ - und  $\beta$ - 38.  
 Glycerophosphatase 244.  
 Glycerose 71.  
 Glyoxylsäure 177.  
 Glyzin vgl. Glykokoll.  
 — Baustein von Hippursäure 118.  
 Glyzinanhydrid 123.  
 Glyzyl-alanin 119, 124.  
 Glyzyl-alaninanhydrid 124.  
 Glyzyl-glyzin aus Glyzinanhydrid 118.  
 Glyzyl-tyrosin 119.  
 Glyzyl-tyrosinanhydrid 124.  
 Gold 290.  
 Gonadotropes Hormon 58, 234.  
 Gorgonin 134.  
 Grundenergiewechsel 312.  
 Grundstoffwechsel 312.  
 — Wirkung von Thyroxin auf 169.  
 Grundumsatz 312.  
 Guanase 185, 255.  
 Guanidierung 336.  
 $\gamma$ -Guanidinobuttersäure 179.  
 Guanidinoessigsäure 179.  
 Guanin 184 ff.  
 — Quelle von Kreatin 179.  
 Guaningicht 193.  
 Guanosin 189.  
 Guanylsäure 188.  
 Guanylsäuredesaminase 255.  
 Gynogamone 271.  
 Gynotermone 274.  
**H**ahnenkammtest 53 ff.  
 Halbazetalbildung 75.  
 Halbazetalformeln der Zucker 75.  
 Halogenbenzol, Merkapto-säurebildung 163.  
 Häm 196 ff.  
 — Herkunft 203.  
 — Neubildung 203.  
 Häm, Schicksal 199 ff.  
 Hämatin 196.  
 Hämatoporphyrin 205.  
 Hämin 196.  
 Häminprotein 259.  
 Hammeltalg, Ablagerung in Fettdepots 20.  
 — Ausnutzung 18.  
 — Schmelzpunkt 16.  
 Hämochromogen 196.  
 Hämoglobin 132, 195.  
 — Bildung 203 ff.  
 — seine Funktionen 194 ff.  
 — Mol.-Gew. 110.  
 Hämoglobine in unserem Blut 199.  
 Hämo kuprin 289.  
 Hämolysen 43.  
 Hämolysin 43.  
 — Bildung 273.  
 — — durch Cobragift 43.  
 Hämo poetisches System 203.  
 Hämo poiose 204.  
 Hämo zyanin 289.  
 Haptogenmembran 17.  
 Harden-Young-Ester 100.  
 Harnbildung 95.  
 Harnsäure 186.  
 — Herkunft bei Vögeln und Reptilien 194.

- Harnsäure, Bildung aus Arginin u. Histidin 192.  
 Harnsäuregicht 193.  
 Harnsäurenukleotid 194.  
 Harnsäuresteine 193.  
 Harnstoff 146 ff.  
 — Bildung 146 ff., 335.  
 Härten von Fett 13.  
 Haut, Wasserdepot 281.  
 Hefeadenylsäure 188.  
 Hefenukleinsäure 189 ff.  
 Hemeralopie 209.  
 Heparin 136, 256.  
 Hepen 50.  
 Heptakosan 269.  
 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-Heptaoxy-2-äthyl-naphthalin, Chinon des 272.  
 Herz, Einfluß von Adrenalin auf 167.  
 — — — Kalzium auf 280.  
 Heteroauxin 174, 270.  
 Heteroxanthin 187.  
 Hexaoxyhexahydrobenzol 82.  
 Hexokinase 99.  
 n-Hexakosensäure 46.  
 Hexonbasen 115.  
 Hexosediphosphorsäure 99.  
 Hexosemonophosphorsäure 105.  
 Hexosen 71 ff.  
 Hippurase 255.  
 Hippurikase 255.  
 Hippursäure 32, 118.  
 Hirnanhang siehe Hypophyse.  
 Histamin aus Histidin 159.  
 — Abbau 269.  
 — Vorkommen 159.  
 — Wirkungen 159 ff.  
 Histidase 153, 238.  
 Histidin 114.  
 — Aminbildung aus 158.  
 — Beziehung zu Purinbasen 192.  
 — Beziehung zu Kreatin 179.  
 — und Urochrom 336.  
 — Überführung in Glutaminsäure 153.  
 — — — Histamin 159.  
 Histone 132.  
 Histozytm 255.  
 Höhensonne, Wirkung auf Rachitis 66.  
 Holoferment 240.  
 Homarin 230.  
 Homogentisinsäure 164.  
 — Einfluß von Vitamin C auf Ausscheidung 165.  
 Homozystein 162.  
 Hordein 134.  
 — Mol.-Gew. 110.  
 Hormon, gonadotropes 58, 234.  
 — kontrainsuläres 96, 233.  
 — kortikotropes 25, 234.  
 — thymotropes 172, 234.  
 — thyreotropes 25, 171, 234.  
 Hormone 24, 232 ff.  
 — Abhängigkeit ihrer Wirkung von der Art der Ernährung 330.  
 — aus  $\alpha$ -Aminosäuren 166 ff.  
 — endo- und exogene 212.  
 — glandotrope 234.  
 — und Fettstoffwechsel 23.  
 Hormone der Hypophyse als Proteine 133.  
 — und Vitamine 212.  
 Hormonwirkungen, kritische Betrachtung 236 ff.  
 Hornsubstanzen 109, 134.  
 Hühnerantidermatitisfaktor 230.  
 Hühnerfett, Schmelzpunkt 16.  
 Hundepellagra 229.  
 Hungerkot 303.  
 Hungerzustand 304.  
 — Lieferung von Material von seiten der Knochen 282.  
 Hyaluronidase 137.  
 Hyaluronsäure 137.  
 Hydratation 279.  
 Hydrierende Aminierung 151.  
 Hydrierung 6.  
 Hydrochinon, Wirkung 231.  
 Hydrochinonessigsäure 164.  
 Hydrolasen 29, 243 ff.  
 Hydrolyse 14.  
 Hydrophile und hydrophobe Gruppen im Lecithin 37.  
 Hydroxylapatit 282.  
 Hyperglukämie 89.  
 Hyperkalzämie 298.  
 Hypoglukämie 92.  
 Hypoglukämischer Zustand 92.  
 Hyperglukoplasmie 89.  
 Hypoglukoplasmie 334.  
 Hypokalzämie 298.  
 Hypophyse, gonadotropes Hormon 58, 234.  
 — Hormonorgan 232 ff.  
 — und Milchdrüse 234.  
 — u. Nebennierenrinde 25.  
 — und Niere 281.  
 — und Pankreas 234.  
 — Rolle bei Zuckerbildung 96.  
 — und Schilddrüse 171.  
 — spezifisch-dynamische Wirkung 145.  
 — und Vitamin E 214.  
 — und Wasserhaushalt 235, 281.  
 — und Zwischenhirn 234.  
 Hypophysenhinterlappen, Funktionen 235.  
 Hypophysenhormone als Proteine 133.  
 Hypophysenmittellappen 233.  
 Hypophysenvorderlappen und Fettstoffwechsel 24.  
 — Funktionen 233 ff.  
 — und Kohlenhydrathalt 96.  
 — Prolan 58.  
 — und Stoffwechsel 297.  
 — Veränderungen nach Kastration 58.  
 — und Wachstum 236.  
 Hypoxanthin 185.  
 Hypoxanthylsäure 187.  
 Idiotie, amaurotische 41.  
 Igel, Winterschlaf, Einfluß von Vitamin D<sub>2</sub> auf 67  
 Ikerus 19, 201.  
 Imbecillitas phenylpyruvica 165.  
 Imidazol 179.  
 $\beta$ -Imidazolylakrylsäure 173.  
 Imidazolyläthylamin 158.  
 $\alpha$ -Iminoglutarsäure 150.  
 $\alpha$ -Iminosäure 7, 149.  
 $\alpha$ -Iminosäurehydrat 7, 149.  
 Iminosäuren 117.  
 Immunität 129.

- Immunitätsreaktionen 273.  
 Indigo 174.  
 Indol 97, 174.  
 Indolalkrylsäure 231.  
 Indoläthylamin 158.  
 Indolazetaldehyd 174.  
 Indolazetursäure 158, 174, 177.  
 Indolazetyl-glyzin 177.  
 Indolbrenztraubensäure 173 ff.  
 Indolessigsäure, Beziehung zur Uroroseinreaktion 174.  
 $\beta$ -Indolylessigsäure 174, 270.  
 Indoxyl 98, 174.  
 Indoxylglukuronsäure 98.  
 Indoxylschwefelsäure 98.  
 Induktion der Entwicklung 272.  
 Induktoren 272.  
 Inkretstoffe 24, 232 ff.  
 Inosin 187 ff.  
 Inosinsäure 187.  
 Inosit 82.  
 Inselapparat in der Pankreasdrüse 90.  
 Insulin 90, 232.  
 — Abhängigkeit der Wirkung von der Art der Ernährung 330.  
 — Einfluß auf Phosphorsäuregehalt 282.  
 — Einfluß auf Zuckerbildung 93.  
 — u. Glykogenbildung 93.  
 — Mol.-Gew. 110.  
 — als Protein 133.  
 — seine Wirkungen 93 ff.  
 — und Vitamin B<sub>1</sub> 226.  
 Insulome 334.  
 Intrinsic factor 204.  
 Inulin 70, 80.  
 Inversion 78.  
 Invertin 78.  
 Invertzucker 78.  
 Ionen, Wirkungen der 279.  
 Isodynamie Vertretung von Nahrungsstoffen 304.  
 Isoleuzin 112.  
 Isomerase 99.  
 Isopren 210.  
 Isotope Elemente zur „Markierung“ von Verbindungen 4, 156.  
 Isovaleraldehyd 160.  
 Isovaleriansäure 160.  
 Isozitronensäure 154.  
**Jod** 283, 285 ff.  
 Jodbedarf 286.  
 Jodessigsäure, Hemmung des Zuckerabbaus 99.  
 Jodgorgosäure 169, 286.  
 Jodkreislauf 286.  
 Jodzähl von Fetten 16.  
 $\alpha$ -Jonon 210.  
 $\beta$ -Jonon 210.  
 Juglansin 133.  
<sup>42</sup>K als Indikator 283.  
 Kadaverin 158.  
 — Abbau 269.  
 Kaffein 186.  
 Kalium 283.  
 — Bindung a. Glykogen 87.  
 — Vorkommen und Funktion 283 ff.  
 Kalkstoffwechsel und Glandulae parathyreoideae 297.  
 Kalorimeter 314.  
 Kalorimetrie 314.  
 Kalorischer Quotient 319.  
 Kalorischer Wert von 1 Liter O<sub>2</sub> 317.  
 Kalziferol 67.  
 Kalzium 282, 287 ff.  
 — Art seines Vorkommens 288.  
 — Baustein v. Knochen 282.  
 — Funktionen 280 ff.  
 — Gehalt des Blutes bei Rachitis 65.  
 — Ausscheidung 287.  
 Kalziumseifen 14.  
 Kalziumstoffwechsel und Glandulae parathyreoideae 236, 298.  
 Kanzerogene Stoffe 69.  
 Kaprinsäure 15, 33.  
 Kapronsäure 15.  
 Kaprylsäure 15.  
 $\delta$ -Karbamidoornithin 146.  
 Karboanhydrase 196, 256, 290.  
 Karbohydrasen 247.  
 — Frage ihrer Spezifität 247.  
 Karbonsäuren, gesättigte, einbasische 12.  
 Karboxylase 36, 269.  
 — = Vitamin B<sub>1</sub>-pyrophosphorsäure 223.  
 Karboxylgruppe 7.  
 Karboxypolypeptidasen 140, 249.  
 — Einfluß von Entero-kinase auf 252.  
 — Bedeutung der Thio-Gruppe 253.  
 Karnin 191.  
 Karnitin 177.  
 Karnosin 122, 177.  
 $\beta$ -Karotin 210.  
 — Schicksal im Organismus 212.  
 — Struktur 210.  
 Karotinase 210.  
 Karotinoide 69, 210.  
 — und Sexualstoffe 210.  
 Kasein 17, 135.  
 Kaseinogen 17, 135.  
 — Einwirkung von Labferment auf 17, 139.  
 — Zusammensetzung 142.  
 Kastrat 54.  
 Katalase 202, 265 ff.  
 — Mol.-Gew. 110.  
 Katalysatoren 238.  
 Katalyse 238.  
 Kathepsin 180, 253.  
 — Glutathion, Beziehung zum 253.  
 Kaulquappen, Eiweißumbau bei 144.  
 — Wirkung der Schilddrüsenhormone auf 170.  
 Keimdrüsenhormone 51 ff.  
 Kepheline 37 ff.  
 —  $\alpha$ - und  $\beta$ - 38.  
 Kerasin 45.  
 Keratine 109, 134.  
 — wahre 134.  
 — Zusammensetzung 142.  
 Keratomalazie 208.  
 Kern, Struktur 295.  
 Kernsubstanzen 183 ff.  
 $\alpha$ -Keto- $\delta$ -amino-n-valeriansäure 178.  
 — aus Prolin 153.  
 Ketobernsteinsäure, Rolle bei Umaminierung 151.  
 $\alpha$ -Ketoglutar säure 150.  
 — Abbau 155.  
 —  $\beta$ -karboxylierte 154.

- Keto-hexose 74.  
 Ketogruppe 6.  
 $\alpha$ -Keto-isobutylessigsäure 160.  
 1-, 2-Ketonaldehyde 269.  
 Ketonaldehydmutase 268.  
 Ketopentose 78.  
 Ketoplastische Aminosäuren 160.  
 $\alpha$ -Ketosäuren aus Aminosäuren 148 ff.  
 — Aminierung 148.  
 Ketosen 71.  
 $\alpha$ -Ketotrikarballylsäure 154.  
 Ketoxylose 78.  
 Ketozucker 71.  
 Kind, Eiweißbedarf 305.  
 Klapperschlangengift, Mol.-Gew. 110.  
 Klebereiweiß 133.  
 Kleisterbildung 81.  
 Klimakterium 61.  
 Klupein 131.  
 Knochen, Zusammensetzung 282.  
 — Funktionen 282.  
 — Verhalten im Hungerzustand 283.  
 Knochenmark, rotes 203.  
 — phosphatase 245.  
 Kobalt 290.  
 — und  $\alpha$ -Amylase 284.  
 Kochsalzausscheidung 285.  
 Kochsalzhunger 285.  
 Kochsalzzentrum 297.  
 Kodehydrase I und II 261.  
 Kofferment 102, 227, 240.  
 Kohlenhydrat und Fett in Beziehung zur Leber 22.  
 — aus Glycerin 28.  
 — Resorption 84 ff.  
 — Verdauung 83 ff.  
 Kohlenhydrate 69 ff.  
 — und Arbeitsleistung 87.  
 — Bedeutung für Fettsäureabbau 34.  
 — Chemie 69 ff.  
 — Energieinhalt 97, 301.  
 — Herkunft 94.  
 — Umwandlung in Fett 27 ff., 87.  
 — Verdauung 83 ff.  
 Kohlenhydratgruppe von Proteinen 135.  
 Kohlenhydratstoffwechsel, Regulation 85 ff.  
 — und Vitamin B<sub>1</sub> 223.  
 Kohlenhydratstoffwechsellhormon der Hypophyse 96, 233.  
 Kohlenhydratumsatz, Einfluß von Insulin auf 93.  
 Kohlenoxyd und Hämoglobin 199.  
 — — Myoglobin 199.  
 — Wirkung auf Atmungsferment 258.  
 Kohlensäure, Anlagerung an Oxalessigsäure 103, 223.  
 — ihre Funktionen 207.  
 — Transport der — im Blute 195.  
 Kohlensäureanhydrase 196, 256, 290.  
 Kohlensäureanhydratase 196, 256, 290.  
 Kohlensäureassimilation 8, 10.  
 Kohlensäuredehydratase 196, 256, 290.  
 Kohlensäuretransport im Blute 195.  
 Kohlenstoffkreislauf 9.  
 Kohlenstoffatom, asymmetrisches 72.  
 Kokarboxylase 268.  
 Kolamin 37, 177.  
 — Beziehung zu Serin 177.  
 Kollagene 134.  
 Kolpokeratose 208.  
 Kompensationskalorimeter 317.  
 Konfigurationsproblem 74.  
 Kontrainsuläres Hormon 96, 233.  
 Koproporphyrine 204.  
 Koprosterin 51.  
 Körperflüssigkeit, Wassergehalt 276.  
 Körpergewicht und Stoffwechsel 313.  
 Körpergröße und Stoffwechsel 313.  
 Körperoberfläche als Maß für Stoffwechsel 313.  
 Kortikosteron 63.  
 — Funktionen 25, 63.  
 Kortikotropes Hormon 26, 234.  
 Kot, Aussehen bei Ikterus 201.  
 Kotabgrenzung 302.  
 Kozymase 261.  
 Kreatin 178.  
 — Beziehung zu den Funktionen der Geschlechtsdrüsen 178.  
 — Herkunft 178 ff.  
 Kreatinin 178.  
 Kreatinphosphorsäure 178.  
 — Rolle beim Kohlenhydratabbau 98 ff.  
 Kreatinurie 179.  
 — b. Vitam.-E-Mangel 214.  
 Kreislauf des Kohlen- und Stickstoffs 9.  
 Kresolglukuronsäure 98.  
 Kresolschwefelsäure 98.  
 Kretinismus 170.  
 Kristallin 133.  
 Kropf, Funktion 84.  
 — endemischer 170.  
 Kükendermatitisfaktor 230.  
 Kupfer 289.  
 — -koproporphyrin III 289.  
 Kupferproteide 289.  
 Kupfersche Zellen, Gehalt an Vitamin A 209.  
 Kynurenin 175, 336.  
 — Pigmentbildg. aus 336.  
 Kynureninase 176, 336.  
 Kynurensäure 175, 336.  
**I**abferment 139, 251.  
 Lachs, Bildung von Protaminen 143.  
 — Neubildung von Purinbasen 192.  
 Laktase 247.  
 Laktation, Vitamin-A-Bedarf 212.  
 Laktoflavin 226.  
 Laktoflavinphosphorsäure 227.  
 — Bestandteil des gelben Oxydationsferments 263.  
 Laktolformeln v. Zucker 75.  
 Laktose 78.  
 Laktosurie bei stillenden Frauen 89.  
 Laurinsäure 15.  
 Lävulose 74.  
 Lävulosurie, alimentäre 89.

- Leber, Abbau von  
   Adrenalin 168.  
 — Azetonkörperbildung  
   30, 160.  
 — Bildung von Fibrinogen  
   256.  
 — fettige Degeneration 92.  
 — Fettsäureumbau 23.  
 — Flavinbestand 262.  
 — Glykogenbildung 86,  
   97, 104.  
 — Harnstoffbildung in 146.  
 — Heparin 136.  
 — Kuppelung von Fäul-  
   nisprodukten 98.  
 — Reserveeiweiß 144.  
 — Rhodanbildung 162.  
 — Rhythmus ihrer Tätig-  
   keit 86, 297.  
 Leber, Rolle gegenüber  
   Fett 22.  
 — Rolle im Kohlenhydrat-  
   haushalt 87 ff.  
 — überlebende 30.  
 — Umsatz von Fetten und  
   Phosphatiden 22.  
 — Vitamin A- und Karo-  
   tin-Speicher 209.  
 — Wasseraufnahme 281.  
 — Zentraldepot für Gly-  
   kogen 22, 87.  
 Leberextirpation, Folgen  
   92.  
 Leberglykogen, Einfluß  
   von Schilddrüsen-  
   hormonen auf 17.  
 — Einfluß von Adrenalin  
   auf 167.  
 — und Muskelarbeit 87.  
 — und Thymus 172.  
 Lebertran 66.  
 Legumelin 133.  
 Legumin 133.  
 Leim 134.  
 Leistungszuschlag 320.  
 Leukolaktoflavinferment  
   263.  
 Leukosin 133.  
 Leuzin 112.  
 — Abbau zu  $\beta$ -Oxybutter-  
   säure 160.  
 Leuzyl-glutaminsäure 120.  
 Lezithase A und B 244.  
 Lezithin, hydrophile und  
   hydrophobe Anteile 37,  
   293.  
 Lezithin, monomolekularer  
   Film auf Wasser 37.  
 Lezithinasen 43, 244.  
 Lezithine,  $\alpha$ - und  $\beta$ - 37, 39.  
 — Strukturformeln 38.  
 Licht, ultraviolettes und  
   Rachitis 65, 274.  
 Lignozerinsäure 41, 46.  
 Lignozeryl-sphingomyelin-  
   palmitinsäureester 41.  
 Lignozeryl-sphingosin-  
   glukosid 46.  
 Linearkolloide 81.  
 Linolensäure 39.  
 — Bedeutung der 45, 232.  
 Linolsäure 39.  
 — Bedeutung der 45, 232.  
 Linse, Zysteingehalt 163.  
 Lipämie 21.  
 Lipase 17 ff.  
 — Fettsynthese 18.  
 — in der Milch 17.  
 Lipasen 244.  
 Lipide 41.  
 Lipochrome 69, 210.  
 Lipoide 41.  
 — Aldehyde 39.  
 — Funktionen 68.  
 Lipoidosen 68.  
 Lipoproteid 337.  
 Lithium 291.  
 Lithocholsäure 48.  
 Lumichrom 227.  
 Lycopin 211.  
 Lymphweg, Transportweg  
   für Lipoide 20.  
 Lyochrome 226.  
 Lyofermente 239.  
 Lyoglykogen 333.  
 Lysin 115.  
 — Dekarboxylierung 158.  
 Lysozithin 43, 244.  
**M**agen, Gärungsvorgänge  
   im 138.  
 — Verdauung von Eiweiß  
   im 138 ff.  
 Mageninhalt, Schichtung  
   83.  
 Magensaft 138, 284.  
 Magersucht, hypophysäre  
   24, 234.  
 Magnesium 290.  
 — Chlorophyll 197.  
 — und Enolase 101.  
 — — Phosphatasen 245.  
 Magnesiumseifen 14.  
 Mahlzeiten, Zubereitung  
   328.  
 Malicodhydrase 266.  
 Maltase 247.  
 Maltose 78.  
 Malzzucker 78.  
 Mangan 290.  
 — und Arginase 290.  
 — , Bestandteil des Iso-  
   zitroneensäure-Apo-  
   dehydrasensystems 290.  
 Mannane 80.  
 Mannit 72.  
 Mannonsäure 72.  
 Mannose 72, 135.  
 — Umlagerung in Glukose  
   und Fruktose 74.  
 d-Mannose, Konfiguration  
   74.  
 Mannozyklersäure 72.  
 Mannuronsäure 72.  
 Margarine 13.  
 Maschine und Nahrungs-  
   bedarf 300.  
 Mastfettsucht 26.  
 Mastzellen, Heparinbildung  
   136.  
 Mg<sup>++</sup> und Phosphatasen 245.  
 Melanine 166, 174.  
 Melanophorenhormon 233.  
 Menschenfett, Schmelz-  
   punkt 16.  
 Menstruation 57.  
 Merkaptozyklersäure 163.  
 Merkaptozyklersäurebildung,  
   Abhängigkeit von der  
   Art der Ernährung 330.  
 Mesobilifuszin 202.  
 Mesobilirubin 200.  
 Mesobilirubinogen 200.  
 Metamorphose, Einfluß von  
   Schilddrüsenhormonen  
   auf 170.  
 Methämoglobin 196.  
 Methan 84.  
 Methanol 71.  
 Methingruppe 196.  
 Methionin 115.  
 — Methylierung mitt. 337.  
 — Quelle für Zystin 162.  
 Methylalkohol 71.  
 2-Methyl-4-amino-5-brom-  
   methyl-pyrimidin 331.  
 2-Methyl-4-amino-5-oxo-  
   methylpyrimidin 226,  
   331.

- Methylcholanthren, krebs-  
 erzeugend 69.  
 $\alpha$ -Methylglukosid 77.  
 $\beta$ -Methylglukosid 77.  
 Methylglyzin 180.  
 Methylglyoxal 268.  
 — Übergang in Milchsäure 6.  
 Methylguanidinoessigsäure 178.  
 Methylhistidin 122.  
 4-Methyl-5-hydroxy-äthylthiazol 226.  
 Methylierung 179, 337.  
 2-Methyl-naphtochinon (1,4) 216.  
 4-Methyl-5-oxyäthyl-N-[2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5)-methyl]-thiazolium 222.  
 Methyloxydation von Fettsäuren 33.  
 Methylperase 337.  
 2-Methyl-3-phtyl-1,4-naphtochinon 215.  
 5-Methylurazil 184.  
 1-Methylxanthin 187.  
 3-Methylxanthin 187.  
 7-Methylxanthin 187.  
 5-Methylzytosin 184.  
 Milch, ihre Eisenarmut 282, 289.  
 — Zusammensetzung 11, 282.  
 Milchalbumin, Mol.-Gew. 109.  
 — Zusammensetzung 142.  
 Milchdrüse und Hypophyse 234.  
 Milhfett, besonderes Verhalten 17.  
 — Zusammensetz. 15, 60.  
 Milchgerinnung im Magen 17, 139.  
 Milchglobulin, Mol.-Gew. 110.  
 Milchsäure 34.  
 — aus Alanin 157.  
 — Bildung, Rolle von Vitamin B<sub>1</sub> dabei 102, 223.  
 — aus Brenztraubensäure 102.  
 — — Methylglyoxal 268.  
 — im Muskel 98.  
 — Zuckerbildung aus 97.  
 d-Milchsäure 73.  
 l-Milchsäure 73.  
 Milchsäuredehydrase 262.  
 Milchsäuregärung 138.  
 Milchezucker 70, 78.  
 Milz, Beziehung zur Blutbildung 203.  
 Mineralstoffe 282.  
 Mineralstoffgehalt des menschlichen Organismus 291.  
 Mizellarstruktur 81.  
 Molekulargewicht von Proteinen 109.  
 Möller-Barlowsche Krankheit 216.  
 Monaminoxidase 269.  
 Monoamine 269.  
 Monoaminooxidase 269.  
 Monoaminodikarbonsäuren 110 ff., 115.  
 Monoamino-monokarbonsäuren 110 ff.  
 Monoaminophosphatide 41.  
 Monoaminooxidase 159.  
 Monoaminooxidase 159.  
 Monodisperse Proteine 109.  
 Monoglyzeride 14.  
 3-Monooxycholansäure 49.  
 Monopalmitin 14.  
 Monopeptid 118.  
 Monoprotamine 132.  
 Monosaccharide 70.  
 Monose 71.  
 Morbus Addisoni 62, 299.  
 — — Einfluß von Kochsalz auf 299.  
 — Basedowi 171.  
 Mukoitinschwefelsäure 137.  
 Mukopolysaccharide 136.  
 — saure und neutrale 136.  
 — schwefelsäurefreie 137.  
 Muskeladenylsäure 188.  
 — als Koferment 261.  
 Muskularbeit und Kohlenhydrate 87.  
 — Nutzeffekt 325.  
 Muskelatrophie, progressive 202.  
 Muskelfarbstoff 199.  
 Muskelglykogen 93.  
 Muskelkontraktion und Eiweißmoleküle 126.  
 — , die dabei stattfindenden Vorgänge 333.  
 Muskelproteine 133.  
 Mutarotation 75.  
 Mutasen 268.  
 Mutationen 273.  
 Muzine 109, 136.  
 Myoalbumin 133.  
 Myobilin 202.  
 Myogen 133.  
 Myogen A, Mol.-Gew. 110.  
 Myoglobin 199.  
 — als Sauerstoffspeicher 199, 276.  
 — Molekulargewicht 110.  
 Myosin 133.  
 — Apoferment bei Kreatinbildung 337.  
 Myricylalkohol 46.  
 Myristinsäure 15.  
 Myxoedem 171.  
<sup>15</sup>N Einbau in Aminosäuren 156.  
 N : D-Quotient 94.  
<sup>24</sup>Na als Indikator 283.  
 Nachtblindheit 209.  
 Nährlösungen 280.  
 Nahrung, 8, 301 ff.  
 — Ausnutzung 302.  
 — saure und alkalische, Einfluß auf Funktionen 330.  
 Nahrungsbedarf und Maschine 300.  
 Nahrungsmittel, Berechnung ihres Energieinhaltes 302.  
 — Verbrauch, Statistik des 301.  
 — Wirkung ihrer Fermente b. Verdauung 140.  
 — Zusammensetzung 302.  
 Nahrungsstoffe, anorganische 275 ff.  
 — Einteilung 8, 10.  
 — Herkunft 8.  
 — organische 8 ff.  
 Naphtalin, Merkaptsäurebildung 163.  
 Narkotika, Einfluß auf Zellatmung 258.  
 Natrium 283 ff.  
 Natriumfluorid, Einfluß auf Zuckerabbau 99.  
 Natrium-Ion, Austausch gegen NH<sub>4</sub>-Ion 181.  
 Nebennieren und Flavinbestand der Leber 262.

- Nebennierenmark, Adrenalinbildung 166.  
 — u. Blutzuckergehalt 89.  
 — und Zuckerstich 89.  
 Nebennierenrinde, Funktionen 62, 298 ff.  
 — Einfluß auf sekundäre Geschlechtsmerkmale 64.  
 — und Hypophyse 26.  
 Nebennierenrindenhormon, Einfluß auf Blut 298.  
 — — — Fettresorption 25.  
 — — — Fettstoffwechsel 25.  
 — — — Glykogenabbau 87.  
 — — — Glykogenbildung 93.  
 Nebennierenrindenhormon, Einfluß auf Kaliumbindung an Glykogen 87.  
 — — — Mineralstoffhaushalt 298.  
 — — — Phosphorylierung von Glukose 85.  
 — — — von Laktoflavin 228.  
 — Folgen des Funktionsausfalls 62.  
 — und Sexualhormone 63.  
 — und Stoffwechsel 25.  
 — und Vitamin B<sub>2</sub> 228.  
 — Wassergehalt des Blutes 281.  
 — Zuckerresorption 85.  
 Nebennierenrindenhormone 63.  
 Nervenerregung, Auslösung 44, 271.  
 Nervenfaser, markhaltige, Feinbau 293.  
 Nervon 45.  
 Nervonsäure 46.  
 Nervus parasympathicus und Cholinesterase 245.  
 — — und Fettstoffwechsel 26.  
 — — und Kohlenhydratstoffwechsel 89.  
 — — Wasserhaushalt 281.  
 — — Zuckerstich 89.  
 — splanchnicus und Leberglykogen 89.  
 — — und Zuckerstich 89.  
 Nervus sympathicus und Einwanderung von Fett in die Leber 23.  
 — — Fettstoffwechsel 23.  
 — — Kohlenhydratstoffwechsel 89.  
 — — spezifisch-dynamische Wirkung 145.  
 — — und Sympathin und Adrenalin 167.  
 — — — Zuckerstich 89.  
 — vagus, Beziehung zur Cholinesterase 245.  
 — — und Insulinabgabe 93.  
 — — — Leberglykogen 89.  
 — — — Wasserhaushalt 281.  
 — — — Zuckerstich 89.  
 Neuraminsäure 42.  
 Neurokeratin 134.  
 Neutralfette 15.  
 NH<sub>4</sub>-Ion, Austausch gegen Na-Ion 181.  
 Nickel 290.  
 Niemann-Picksche Krankheit 41.  
 Niere, Acetonkörperbildung 161.  
 — Bildungsstätte des Propentdyopents 203.  
 — Desaminierung in 180.  
 — Rhythmische Funktion 297.  
 — Rückresorption von Zucker 95.  
 — Verwandlung von Zitronensäure in der 153.  
 — Wasserabgabe 281.  
 Nierenfunktion und Hypophyse 236.  
 Nikotinsäure 229.  
 Nikotinsäureamid, Bedarf 229.  
 — Baustein von Kodehydrase 260.  
 — Pellagraschutzstoff 229.  
 — und Porphyrine 207.  
 — und Porphyrinurie 229.  
 — Struktur 229.  
 Nikotinsäuremethylbetain 230.  
 Nikotinursäure 230.  
 Norleuzin 112.  
 Norvalin 112.  
 Nuklease 190, 254.  
 Nuklein 183.  
 Nukleinazidase 196, 254.  
 Nukleinsäuren 184 ff.  
 — in Chromosomen 295.  
 — Verhalten im Darmkanal 187.  
 Nukleoproteide 183 ff.  
 Nukleosidasen 190.  
 Nukleoside 189.  
 5-Nukleotidase 246.  
 Nukleotidasen 190, 255.  
 Nukleotide 187 ff.  
 — als Induktionsstoffe 272.  
 — Rolle beim Kohlenhydratabbau 98 ff.  
 Nukleotid-N-ribosidasen 255.  
 Nutzeffekt körperlicher Arbeit 325.  
**O**berflächenenergie 280.  
 Oberflächenkatalysen 257.  
 Oberflächenstruktur, Einfluß auf Fermentwirkung 257.  
 Ochronose 164.  
 Ochsenfett, Zusammensetzung 16.  
 Ohrschmalz 69.  
 Oktopin 152.  
 Öle 12.  
 Oleo-dipalmitin 16.  
 Oleo-palmito-stearin 13.  
 Oligophrenia phenylpyruvica 165.  
 Oligosaccharide 70, 78.  
 — Bezeichnung 79.  
 — Konfiguration 79.  
 Olivenöl, Ausnutzung 18.  
 Ölkugeln der Retina 210.  
 Ölsäure 12, 13, 39.  
 — Umwandlung in Stearinsäure 13.  
 Ölsäurereihe 13.  
 Omegastoff 168.  
 Oporphyrin 197.  
 Optische Aktivität 72.  
 Organe, überlebende, Versuch an 2.  
 — Wassergehalt 276.  
 Organisatoren 272.  
 Organische Nahrungsstoffe 8 ff.  
 Organismus, Gehalt an Mineralstoffen 291.

- Ornithin 146, 178.  
 — Beziehung zu  $\gamma$ -Aminobuttersäure 178.  
 — Dekarboxylierung 158.  
 — aus  $\alpha$ -Keto- $\delta$ -aminovaleriansäure 153, 178.  
 — Rolle bei der Harnstoffbildung 146 ff.  
 Osmotischer Druck 280, 291.  
 Ossein 134.  
 Osteodystrophia fibrosa 298.  
 Östradiol 56, 60.  
 — Beziehung zur Cholinesterase 56.  
 Östriol 56, 60.  
 Östriolglukuronsäure 57.  
 Östron 56, 60.  
 Östrongruppe 56.  
 Östronschwefelsäure 57.  
 Oxalbernstensäure 154.  
 Oxalessigsäure 34, 105, 266, 268.  
 — aus Asparaginsäure 151.  
 — aus Brenztraubensäure 105, 223.  
 — Rolle bei Umaminierung 155.  
 Oxalogene Produkte im Harn 35.  
 Oxalsäure, Herkunft 35.  
 2-Oxy-6-aminopyrimidin 184.  
 $\beta$ -Oxy- $\alpha$ -aminosäuren, Abbau 157.  
 $\beta$ -Oxyäthylamin 37, 177.  
 — Beziehung zu Cholin 177.  
 Oxyazetylendiureidokarbonsäure 186.  
 $\beta$ -Oxybuttersäure beim Diabetes melitus 30.  
 — b. Fettsäureabbau 30.  
 — aus Azetaldehyd 36.  
 — aus Leuzin 160.  
 — aus Kohlenhydrat 105.  
 $\gamma$ -Oxychinolin- $\alpha$ -karbonsäure 176.  
 $\alpha$ -7-Oxycholesterine 68.  
 Oxydase, eingestellt auf Vitamin C 218.  
 $\beta$ -Oxydation von Fettsäuren 31.  
 — Abhängigkeit ihres Umfanges vom Geschlecht 31.  
 Abderhalden, Chemie physiol., 13.—15. Aufl.  
 $\omega$ -Oxydation von Fettsäuren 33.  
 Oxydationsferment 258.  
 — gelbes 227, 263.  
 — — Mol.-Gew. 110.  
 17-Oxydehydrokorkosteron 63.  
 p-Oxy-dijod-phenyläther des 3,5-Dijodtyrosins 169.  
 3-Oxy-4,5-di-(oxymethyl)-2-methylpyridin 229.  
 Oxydo-Reduktionssysteme 22, 121, 163, 257 ff.  
 Oxydoreduktionsvorgänge, gekoppelte 149, 257 ff.  
 Oxyfettsäuren 16.  
 — Bausteine von Zerebroside 46.  
 $\beta$ -Oxyglutaminsäure 116.  
 $\beta$ -Oxyglutaminsäure, Beziehung zu  $\gamma$ -Aminobuttersäure 178.  
 Oxyhäm 196.  
 Oxyhämoglobin, Funktionen 195.  
 17-Oxykorkosteron 63.  
 Oxynerve 45.  
 Oxynervensäure 46.  
 $\alpha$ -Oxy-n-tetrakonsansäure 46.  
 p-Oxyphenylalanin 114.  
 — Abbau 159.  
 p-Oxy-phenyläthylalkohol 158.  
 p-Oxyphenyläthylamin 158.  
 p-Oxyphenylazetaldehyd 158.  
 p-Oxyphenylazetursäure 158.  
 p-Oxyphenylazetylglyzin 158.  
 p-Oxyphenylbrenztraubensäure 164 ff.  
 p-Oxyphenylessigsäure 158, 164.  
 p-Oxyphenylmilchsäure 165.  
 17-Oxyprogesteron 63.  
 $\alpha$ -Oxypropionsäure, vgl. Milchsäure.  
 Oxyprolin 116.  
 6-Oxypurin 185.  
 $\gamma$ -Oxy-pyrrolidin- $\alpha$ -karbonsäure 116.  
 Oxyppromethene 202.  
 $\alpha$ -Oxysäuren aus Aminosäuren 157.  
 Oxytocin 59, 235.  
 $\alpha$ -Oxytryptophan 176, 336.  
 Oxytyramin 166.  
 $\alpha$ - und  $\beta$ -Palmitalplasmologen 40.  
 Palmitinsäure 12.  
 Palmitinsäurealdehyd 40.  
 Palmito-stearo-olein 15.  
 Palmito-diolein 16.  
 Pankreasdrüse, Insulin 90.  
 Pantothensäure 230.  
 Parasympathikusstoff 44.  
 Parathormon 133, 297.  
 Paraxanthin 187.  
 Parenterale Zufuhr 32.  
 Pars intermedia der Hypophyse 233.  
 Pausidisperse Proteine 109.  
 Pektine 80.  
 Pellagra 229.  
 Pellagraschutzstoff des Menschen 229.  
 — der Ratte 229.  
 Pentamethyldiamin 157.  
 Pentaoxykapronaldehyd 171.  
 Pentdyopent 202.  
 Pentdyopentreaktion 202.  
 Pentosane 78.  
 Pentosen 71.  
 Pentosurie 78.  
 Pepsin 138, 235.  
 — Mol.-Gew. 110.  
 Pepsinkristalle 251.  
 Pepsinogen 138, 251.  
 — Hemmungskörper 251.  
 Pepsin-Salzsäure, Hydrolyse von Eiweiß 138 ff.  
 Peptid 118.  
 Peptid-prolyl-peptid 121.  
 Peptone 138.  
 Permeabilität 68, 292.  
 Perniziöse Anämie 204.  
 Peroxydase 265.  
 Perspiratio insensibilis 277.  
 Pferdefett, Schmelzpunkt 16.  
 Pflanze und Tier in Wechselbeziehung 8 ff.  
 Pflanzennahrung, Ausnutzung 303.  
 Phäophytin 203.  
 Phäopurpurin 203.  
 Phase, refraktäre 44.

- Phenanthren 47.  
 Phenazetursäure 32, 158, 177.  
 Phenol 97.  
 Phenolglukuronsäure 97.  
 Phenolschwefelsäure 98.  
 Phenylalanin 114.  
 — Dekarboxylierung 158.  
 d-Phenylalanin, Bildung von Phenylbrenztraubensäure aus 165.  
 l-Phenylalanin, Abbau 165, 336.  
 — Bildung v. Amin 158.  
 — Homogentisinsäurebildung aus 164.  
 Phenylalaninoxidase 336.  
 Phenyläthylamin 158.  
 Phenyl- $\alpha$ -aminobuttersäure 149.  
 Phenylazetursäure 32, 158, 177.  
 Phenylazetyl-glyzin 177.  
 Phenylbrenztraubensäure, Ausscheidung von 165.  
 Phenylbuttersäure, Abbau 31.  
 Phenyllessigsäure, Verhalten im Organismus 31.  
 Phenyl- $\alpha$ -ketobuttersäure 149.  
 $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -ketopropionsäure 32.  
 $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -oxypropionsäure 32.  
 Phenylpropionsäure, Verhalten im Organismus 31.  
 Phenylvaleriansäure, Verhalten im Organismus 32.  
 Phloridzin 95.  
 Phloridzinglykosurie 89.  
 Phlorrhizin 95.  
 Phosphagen 178.  
 Phosphatase 42.  
 — Abnahme nach Nebennierenexstirpation 25.  
 — Verhalten bei Rachitis 65.  
 Phosphatasen 244 ff.  
 — ihre Bedeutung 245.  
 — Einfluß von Mg auf 245.  
 Phosphatesen 245.  
 Phosphatide 36 ff.  
 — Eigenschaften 36.  
 Phosphatide und Fett in Wechselbeziehung 20.  
 — in Kombination mit Eiweiß 127.  
 — Rolle bei Fettresorption 20.  
 — Schicksal ihrer Bausteine 43.  
 — Verdauung 42.  
 Phosphoamidase 256.  
 Phosphobrenztraubensäure 100.  
 Phosphodiesterase 246.  
 Phosphoglukomutase 99.  
 Phosphoglycerinsäure 99.  
 — Einfluß von Kodehydrase I auf 262.  
 2-Phosphoglycerinsäure 101.  
 3-Phosphoglycerinsäure 101.  
 Phosphoglyceromutase 101.  
 Phosphohexonsäure 105.  
 Phosphomonoesterase 246.  
 Phosphomutase 264.  
 Phosphoperasen 264.  
 Phosphoproteide 125, 135.  
 Phosphor, radioaktiver, als Indikator des Knochenumbaus 283.  
 — zum Studium des Verhaltens der Phosphatide im Organismus 42.  
 Phosphorolase 99.  
 Phosphorsäure 37, 287.  
 — Ausscheidung 287.  
 — Rolle bei Fettsynthese in der Darmwand 20.  
 — — — Glukoseresorption 84.  
 — und Zuckerumsatz 98.  
 Phosphorsäureakzeptoren 103.  
 Phosphorsäuredonatoren 103.  
 Phosphorsäureester 98.  
 Phosphorsäuregehalt des Blutes bei Rachitis 66.  
 Phosphorsäurestoffwechsel und Nebennierenrinde 298.  
 — und Aneurin 282.  
 — — Insulin 282.  
 Phosphorvergiftung 23.  
 Phosphorylierung von Glukose in der Niere 95.  
 — — — i. d. Darmwand 84.  
 — Rolle bei Fettresorption 20.  
 Phosphorylierungen im Muskel 99 ff.  
 Phospho-seryl-glutaminsäure 125.  
 $\alpha$ -Phyllochinon 215.  
 Phylloerythrin 203.  
 Physiologische Chemie, Stellung zu anderen Gebieten 1.  
 Phytin 135.  
 Phytohormone 270.  
 Phytol 213.  
 Phytosterine 46.  
 Pigmente 174.  
 Pigmenthormon 233.  
 Plasmal 39.  
 Plasmalogen 39.  
 $\alpha$ -Plasmalogenensäure 40.  
 $\beta$ -Plasmalogenensäure 40.  
 Polyaminooxidase 159.  
 Polyasen 248.  
 Polyenstruktur 210.  
 Polynukleotidase 190, 254.  
 Polynukleotide 190.  
 Polyoxyaldehyde 71.  
 Polyoxyketone 71.  
 Polypeptid, Schema seiner Struktur 128.  
 Polypeptidasen 140, 249 ff.  
 Polypeptide 118 ff.  
 — beim Abbau von Proteinen 119.  
 — fermentativer Abbau 119.  
 — Isomeriemöglichkeiten 118 ff.  
 — Karbonyl- und Enolform 125.  
 — Methode der Aufklärung der Struktur 120.  
 — Verfolgung der Hydrolyse von 119.  
 Polypeptidstruktur 128, 295.  
 Polyphenoloxydase 289.  
 Polysaccharide 70, 80 ff.  
 Polysaccharidsäure 136.  
 Polyurie 281.  
 Porphin 197.  
 Porphobilinogen 205.  
 Porphyrin 205.

- Porphyrine 197.  
 — optische Sensibilisatoren 206.  
 Porphyrinurie und Nikotinsäureamid 207, 229.  
 Portocav. Anastomosen 86.  
 PP-Faktor 228.  
 Prämortale Steiger. d. Stickstoffausscheidung 305.  
 Präzipitinbildung 129.  
 Pregnan 63.  
 Pregnan diol 60.  
 — gebunden an Glukuronsäure 60.  
 Δ<sub>4</sub>Pregnen 63.  
 Preßsäfte, Versuche mit 3.  
 Probleme d. Ernährung 8 ff.  
 Profermente 256.  
 Profibrin 256.  
 Progesteron 59 ff.  
 — Einfluß auf Sekretionsphase 59.  
 Prolaktin 59, 234.  
 Prolamine 133.  
 Prolan A und B 58, 233.  
 Prolidase 250.  
 Proliferationsphase der Uterusschleimhaut 57.  
 Prolin 116.  
 — Überführung in Glutaminsäure 153.  
 Prolinase 250.  
 Proliferationsphase 57.  
 Prolyl-peptid 121.  
 Propan- $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -trikarbonsäure,  $\beta$ -Oxyderivat 154.  
 Propentdyopent 202.  
 Propentdyopenturie 203.  
 Propepsin 251.  
 Propionsäure 12, 111.  
 — Bildung aus Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl 30.  
 Prothetische Gruppe 131.  
 Protaminase 250.  
 Protamine 131.  
 Proteasen 140, 248.  
 Proteide 131, 135 ff., 183 ff.  
 Proteinase 130, 250 ff.  
 — kristallisierte 251.  
 — zelleigene 180.  
 Proteine 107 ff. (vgl. auch Eiweißstoffe).  
 — art-, zell-, funktions-eigene 129 ff., 273.  
 Proteine, blutfremde 141.  
 — einfache und zusammengesetzte 131.  
 — Molekulargewicht 109.  
 — Strukturfragen 118 ff.  
 — Umfang des Abbaus im Magen 138 ff.  
 — — — — Darmkanal 141 ff.  
 Proteinoide 109, 134.  
 — Funktionen 134.  
 Proteinurie 132.  
 Proteohormone 108, 133.  
 Prothrombin und Vitamin K 215.  
 Protoplasma, Feinstruktur 292 ff.  
 Protoporphin 197, 205.  
 Provitamin für Vitamin A 210.  
 Pseudoglobulin 132.  
 Pseudohämoglobin 139.  
 Pseudokeratine 134.  
 Pteridin 336.  
 Pubertät, frühzeitige 64.  
 Puffersubstanzen 195.  
 Pufferwirkung durch Blutfarbstoff 195.  
 Punkt, toter 332.  
 Purin 184.  
 Purinbasen 184 ff.  
 — Herkunft 192 ff.  
 — methylierte 186.  
 — Neubildung 192 ff.  
 Purinstoffwechsel 193.  
 Putreszin 158.  
 — Abbau 269.  
 Pylorus, Klaffen bei fettreicher Nahrung 17.  
 Pylorusreflex 85.  
 $\alpha$ -Pyran 76.  
 Pyranose 76.  
 Pyridin als Wasserstoffakzeptor 262.  
 Pyridin-3-karbonsäureamid 229.  
 $\alpha$ -Pyridinkarbonsäuremethylbetain 239.  
 Pyridinproteide 260 ff.  
 Pyridoxin 228.  
 Pyrimidin 184.  
 Pyrimidinazin 336.  
 Pyrimidinbasen 184 ff.  
 Pyrophosphatase 246.  
 Pyrrol 117, 197.  
 Pyrrolfarbstoffe 196 ff.  
 Pyrrolidin- $\alpha$ -karbonsäure 116.  
 Pyrrolidonkarbonsäure 116.  
 Pyromethene 202.  
**Q**uecksilber 290.  
 Quellungswasser 278.  
 Querzetin 271.  
 Quotient C : N 308.  
 — D : N 94.  
 — kalorischer 319.  
 — respiratorischer 28, 88, 304.  
**R**achitis 65.  
 Radioaktivität, Bedeutung für Organismus 274.  
 Raffinose 80.  
 Ranziges Fett 15.  
 Rasseeigenheiten der Proteine 130.  
 Ratten, Homogentisinsäure bei 165.  
 — infantile, als Testobjekte für Sexualhormone 53.  
 — kastrierte, als Testobjekte für Sexualhormone 53.  
 Rattenfiltrationsfaktor 230.  
 Rattenpellagra 230.  
 Razemkörper 73.  
 Reagenzglasversuch, seine Bedeutung und Auswertung 3.  
 Reaktionsweise des Organismus gegenüber Einwirkungen in Abhängigkeit von der Ernährung 330.  
 Recklinghausensche Krankheit 298.  
 Redoxsysteme 217.  
 Refraktäre Phase 44.  
 Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels 89 ff.  
 Regulatoren von Fermentwirkungen 243.  
 Reinkalorien 318.  
 Renin 236.  
 Resorptionssterilität 214.  
 Respirationskammer 314.  
 Respiratorischer Quotient 28, 88, 304.  
 Reticulo-endotheliales System, Gallenfarbstoffbildung in 200.

- Retina und Vitamin A 209.  
 Rhodammonium, Bedeutung 138, 162.  
 Rhodanese 162.  
 Rhodanwasserstoffsäure 138, 290.  
 Rhodopsin 194, 209.  
 Rhythmus der Lebertätigkeit 86.  
 — der Arbeitsleistung 328.  
 d-2-Ribodeseose 77.  
 Riboflavin 226.  
 Riboflavin-Avitaminose 337.  
 Ribose 77, 184.  
 — in Nukleinsäuren 184.  
 Ribosephosphorsäure 187.  
 Riesenwuchs, hypophysärer 233.  
 Rindertalg, Schmelzpunkt 16.  
 Ringersche Nährlösung 280.  
 Rizin 133.  
 Robison-ester 100.  
 Rohrzucker 78.  
 Rüböl, Ablagerung in Fettdepots 21.  
 Rückresorption in der Niere 95.  
 Ruheenergiewechsel 322.  
**Saccharase** 84, 247.  
 Saccharide 70.  
 Saccharose 78.  
 Safranal 271.  
 Salmin 131.  
 Salzsäure des Magensaftes 138.  
 — — ihre Bedeutung 138.  
 — — freie und gebundene 138.  
 — — — Quellen von Eiweiß 138.  
 Saponin, Entgiftung 50.  
 Sarkosin 180.  
 Sättigungsgefühl 309, 328.  
 Säugling, besondere Proteinase im Magensaft 138.  
 — Verhalten der Darmwand 141.  
 Sauerstoff 275.  
 — als Nahrungsstoff 275.  
 — Art des Vorkommens im Blut 194.  
 Sauerstoff, kalorischer Wert 317.  
 — Transport im Blute 194.  
 Sauerstoffatmung, Einfluß von Cholesterin auf 50.  
 Sauerstoffspeicher 199, 276.  
 Säureamidartige Bindung 118 ff.  
 Säure-Basen-Gleichgewicht 195.  
 Säurebildung aus Aldehyd 6.  
 Säuren, gesättigte 12.  
 — ungesättigte 13.  
 Schardinger Ferment 264.  
 Schichtung des Mageninhaltes 83.  
 Schiffsche Base 152.  
 Schilddrüse und Fettstoffwechsel 25.  
 — Einfluß auf Hypophyse 172.  
 — Jodhaushalt 286.  
 — Hormone der 169.  
 — — — Funktionen 169 ff.  
 — Funktion bei Kastrierten und E-Vitaminmangel 214.  
 — und spezifisch-dynamische Wirkung 145.  
 — und Stoffwechsel 25.  
 — Störung ihrer Funktionen 170 ff.  
 — und Thymus 172.  
 Schilddrüsenhormone, Einfluß auf Metamorphose von Kaulquappen usw. 169.  
 Schleimsäure 72.  
 Schock, anaphylaktischer und Histamin 159.  
 Schockzustand 141.  
 Schollenstadium 59.  
 Schutzfunktion der Glukuronsäure 97.  
 Schwangere, Stoffwechsel 327.  
 Schwangerschaft, Eiweißbedarf 305.  
 — Ernährung 306.  
 — Vitamin-A-Bedarf 212.  
 Schwarzbrot 303.  
 Schwefel 290.  
 — reduzierter i. Harn 161.  
 — Vorkommen im Eiweiß 107.  
 Schwefelsäure, Baustein von Mukopolysacchariden 136.  
 — des Harnes, Herkunft 161.  
 Schwefelsäureester 98, 175.  
 Schwefelsäuren, gepaarte 98, 161, 175.  
 Schwefelstoffwechsel 290.  
 Schweinefett, Ausnutzung 18.  
 — Schmelzpunkt 16.  
 Schweiß, Kochsalzverlust durch 284.  
 Scobrins 131.  
 Sebacinsäure 33.  
 Seborrhöe 232.  
 Sedimentum lateritium 193.  
 Sehgelb 194, 209.  
 Sehorange 194, 209.  
 Sepurpur 194, 209.  
 Sehweiß 194, 209.  
 Seide, Polypeptide aus 119, 134.  
 Seidenfibroin 119, 134.  
 Seidenleim 134.  
 Seifen 14.  
 — Einfluß auf Emulgierbarkeit der Fette 18.  
 Sekrete, Wassergehalt 276.  
 Sekretine 236.  
 Sekretionsphase der Uterusschleimhaut 59.  
 Selen 291.  
 Sendboten vgl. Hormone.  
 Sensibilisatoren, optische 205.  
 Serin 37, 113.  
 — Baustein von Kephallen 37.  
 — Beziehung zu Kolamin 37, 177.  
 Serinphosphorsäure 125, 135.  
 — Rolle bei Kaseinbildung 139.  
 Serumalbumin 132.  
 — Molekulargewicht 110.  
 Serumglobulin 132.  
 — Molekulargewicht 110.  
 Seryl-alanin 125.  
 Sexualhormone 51 ff.  
 — Einfluß auf Hahnenkamm 53.  
 — — — Samenblasen 53.

- Sexualhormone, gibt es männl. u. weibl.? 56.  
 — u. Glykogenbildung 93.  
 — u. Nebennierenrinde 93.  
 Sexualstoffe und Karotinoide 210.  
 Sexualzentrum 59.  
 Sexualzyklus, Einfluß von Sexualhormonen auf 53.  
 Shiga-Kruse-Ruhrbazillen, Endotoxin 273.  
 Silizium 291.  
 Silurin 131.  
 Skatol 175.  
 Skorbut 216.  
 Sollumsatz 314.  
 Sonnenenergie, ihre Bedeutung f. Pflanze u. Tier 8.  
 Sonnenlicht als „Wirkstoff“ 274.  
 — Wirkung a. Rachitis 56.  
 Sorbit 72.  
 Sorgein 134.  
 Spermidin 269.  
 Spermin 269.  
 Spezifisch-dynamische Wirkung 145, 309.  
 Sphärokolloide 81.  
 Sphingomyeline 41.  
 Sphingosin 41.  
 Spitzenwachstum 233.  
 Spleno-Hepatomegalie Gaucher 46.  
 Spongine 134.  
 Spurenelemente 291.  
 Stachyose 80.  
 Stalagmometer 18.  
 Stärke 70, 80 ff.  
 — Funktion 70.  
 Stearinsäure 12.  
 — aus Ölsäure 13.  
 Stearinsäurealdehyd 40.  
 Stearo-diolein 16.  
 Steran 47.  
 Stereoisomerie 72.  
 Sterine 46 ff.  
 Sterkobilin 201.  
 Sterkobilinogen 201.  
 Steroide 46 ff.  
 — biochemische Umwandlung 69.  
 Stickstoff, Kreislauf 9.  
 — reduzierter 7.  
 Stickstoffbilanz 310 ff.  
 Stickstoffbindung 9.  
 Stickstoffgehalt der Proteine, durchschnittlicher 107.  
 Stickstoffminimum, absolutes 306.  
 — relatives 310.  
 Stickstoffstoffwechsel 304 ff.  
 Stillende, Stoffwechsel 327.  
 Stoffwechsel, Einfluß von Adrenalin auf 167.  
 Stoffwechsel, Einfluß von Schilddrüsenhormonen auf 169.  
 — — des Wachstums usw. auf 326.  
 — und Geschlecht 313.  
 — quantitative Betrachtung 299 ff.  
 — Wirkung der Schilddrüse auf 169.  
 Stoffwechselzentren 234, 297.  
 — im Zwischenhirn 25, 234.  
 Strontium 291.  
 Sturin 131.  
 Substratspezifität 240.  
 Succinodehydrase 266.  
 Sulfanilsäure 231.  
 Sulfatschwefel 290.  
 Sulfatasen 246.  
 Sulfhydrylgruppe, ihre biologische Bedeutung 153.  
 — und Vitamin C 218.  
 Sulfonamide 231.  
 Symbiosen und Vitamine 220.  
 Sympathin 167, 271.  
 Synapsen, Azetylcholinwirkung auf 44.  
**Tabakmosaikvirus**, Mol.-Gew. 110.  
 — Struktur 335.  
 Talg 69.  
 Talgdrüsen 69.  
 Taurin, Baustein von Gallensäuren 45.  
 — Herkunft 163.  
 — Vorkommen 173.  
 Taurocholsäure 48.  
 — und Zystin 163.  
 Taurogallensäuren 48.  
 Tay-Sachs-Formen der amaurotischen Idiotie 41.  
 Termone 271.  
 Testobjekte, ihre Bedeutung für die Gewinnung v. Wirkstoffen 53.  
 Testosteron 54 ff.  
 — Bildungsstätte 54.  
 — Fettsäuren, Einfluß auf 55.  
 — Struktur 55.  
 Tetanie 298.  
 1, 3, 5, 7-Tetraessigsäure-2, 4, 6, 8-tetrapropionsäureporphin 206.  
 Tetraketokaprinsäure 32.  
 n-Tetrakosansäure 46.  
 1, 3, 5, 8-Tetramethyl-6, 7-dipropionsäureporphin 204.  
 1, 3, 5, 8-Tetramethyl-2, 4-divinyl-6, 7-dipropionsäureporphin 197, 204.  
 1, 3, 5, 7-Tetramethyl-2, 4, 6, 8-tetrapropionsäureporphin 205.  
 2, 5, 7, 8-Tetramethyl-2-(4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl)-6-oxy-chroman 213.  
 Tetramethyldiamin 158.  
 Tetrapol 113.  
 Tetrosen 71.  
 Theobromin 186.  
 Theophyllin 186.  
 Thermorezeptoren 277.  
 Thiamin vgl. Vitamin B<sub>1</sub>.  
 Thiaminpyrophosphorsäure 223.  
 Thiasin 173.  
 Thiazol 221.  
 Thioäthylamin 163.  
 Thiochrom 221.  
 Thiogruppe, Einfluß auf Proteinase 253.  
 Thiohistidin, Trimethylbetain des 173.  
 Thiomethylpentose 78.  
 Threonin 115.  
 Thrombin 256.  
 Thrombogen 256.  
 Thrombokinase 256, 337.  
 Thrombozyten 256.  
 Thymin 184.  
 Thyminose 77, 189.  
 Thymonukleinsäure 189 ff.  
 Thyminosäure 189.

- Thymotropes Hormon 172, 234.  
 Thymusdrüse 65, 172.  
 — und Schilddrüse 172.  
 Thymin 131.  
 Thyreoglobulin 133, 171.  
 — Molekulargewicht 110.  
 Thyreotropes Hormon 25, 171, 234.  
 Thyroxin 169, 232.  
 Thyroxin, Abhängigkeit der Wirkung von der Art d. Ernährung 330.  
 — Einfluß auf Glykogengehalt der Leber 94, 170.  
 — — — Wachstum 170.  
 — Stoffwechselwirkung 169.  
 — und Vitamin A 213.  
 — — — C 218.  
 Tier und Pflanze in Wechselbeziehung 8 ff.  
 Tintan 291.  
 Tocopherol 213.  
 $\alpha$ -Tocopherol, Struktur 213.  
 Toter Punkt 332.  
 Tophi 193.  
 Topographie der Fermentverteilung 249.  
 Toxine 273.  
 — Molekulargewicht 110.  
 Traubenzucker 28, 70 ff.  
 Treibbahn 320.  
 Triglyceride 13.  
 Trigonellin 230.  
 Trikarballylsäure 154.  
 Trimethylamin 43.  
 Trimethylbetain des Histidins 173.  
 $\gamma$ -Trimethyl-amino- $\gamma$ -oxybutyrobetain 177.  
 Trimethyl-oxyäthylammoniumhydroxyd 37.  
 1, 3, 7-Trimethyl-xanthin 186.  
 Triolein 13.  
 — Raschheit seiner Spaltung durch Lipase 244.  
 Triosen 71.  
 Triosephosphatmutase 268.  
 Triosephosphorsäure 99, 103.  
 — Einfluß von Ko-dehydrase I auf 262.  
 Triosephosphorsäure-dehydrase 262.  
 3, 7, 12-Trioxycholansäure 49.  
 2, 6, 8-Trioxypurin 185.  
 Tripalmitin 13, 14.  
 Tripeptide 118.  
 Triphosphopyrimidin-nukleotid 262.  
 Triprotamine 132.  
 Tristearin 13.  
 Trypsin 140, 235.  
 — Kristalle 252.  
 — Wirkung 140.  
 Trypsin-Kinase 252.  
 Trypsinogen 140, 253.  
 — Kristalle 252.  
 Tryptamin 158.  
 Tryptophan 114.  
 — Abkömmlinge 173 ff.  
 — Dekarboxylierung 158.  
 Tryptophanpyrrolase 176.  
 Tuber cinereum, Sexualzentrum 59.  
 — — und Wasserhaushalt 281.  
 Tuberin 133.  
 Tuberkelbazillen, Antigen aus 273.  
 Tunikaten, Zellulose bei 70.  
 Turazin 289.  
 Turgor 280.  
 Tyramin 158.  
 Tyrosin 114.  
 — Abkömmlinge 167.  
 — Dekarboxylierung 158.  
 d-Tyrosin, Bildung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure aus 165.  
 l-Tyrosin, Abbau 159.  
 — Homogentisinsäure aus 164.  
 Tyrosinamid 120.  
 Tyrosinase 166, 289.  
 Tyrosinosis 165.  
 Tyrosol 158.  
 Überempfindlichkeit 141.  
 Übung, Einfluß auf Energieverbrauch 322.  
 Ultraviolette Strahlen, Einfluß auf Eiweiß 274.  
 — — — auf Steroide 274.  
 — — Wirkung auf Rachitis 66.  
 Umaminierung 151.  
 Umaminierung, Rolle von Vitamin B<sub>1</sub> dabei 224.  
 Umesterung 101.  
 Umsetzeiweiß 144.  
 Unterschied zwischen Reagenzglasversuch und Geschehen in Zellen 3.  
 Urämie 180.  
 Uran 291.  
 Urazil 184.  
 Urease 255.  
 — Mol.-Gew. 110.  
 Uridin 189.  
 Uridylsäure 189.  
 Urikase 191.  
 Urobilin 201.  
 Urobilinogen 200.  
 —, Entstehungsort 337.  
 Urochrom 176, 336.  
 Urokaninase 336.  
 Urokaninsäure 173.  
 Uronsäuren 136.  
 Uroporphyrin 204 ff.  
 Uropterin 194, 231, 267.  
 Uroroseinreaktion 174.  
 Urothion 162, 336.  
 Uterusschleimhaut, zyklische Veränderungen 58.  
 Valeriansäure 12, 112.  
 Valin 112.  
 — Abbau 160.  
 Vasopressin 235.  
 Vena anonyma 20.  
 — pancreatico-duodenalis 93.  
 Verdauung, ihre Bedeutung 11, 143.  
 — im Reagenzglas, hemmende Wirkung von Abbauprodukten 140.  
 Verdohämoglobin 199, 337.  
 Vererbung, Einfluß von Wirkstoffen auf 271.  
 — und Eiweißstruktur 130.  
 Veresterung 7.  
 Verhornung bei Vitamin-A-Mangel 208.  
 Vermännlichung 64.  
 Verseifung 14.  
 Villikinin 236.  
 Vinylgruppe 197.  
 Virusarten, Mol.-Gew. 110.  
 Virusproblem 273, 335.  
 Vitamin A 208 ff.  
 — — Bedarf 212.

- Vitamin A, Funktion 209 ff.  
 — — Provitamin 210.  
 — — und Sehpurpur 209.  
 — — Speicherung 209.  
 — — Struktur 211.  
 — — Thyroxin 213.  
 — — Verhalten im Organismus 212.  
 — — und Vitamin B<sub>1</sub> 212.  
 — — Vorkommen 211.  
 Vitamin A-Avitaminose 208 ff.  
 Vitamin A-Gruppe 208 ff.  
 Vitamin-A-palmitinsäure-ester 211.  
 Vitamin-B-Gruppe 220.  
 Vitamin B<sub>1</sub> 220 ff.  
 — — und Azetylcholin 225.  
 — — azetyliertes 155.  
 — — Bedarf 225.  
 — — Berechnung einer vollwertigen Aufnahme 329.  
 — — Disulfidform 222.  
 — — Einfluß auf Nervensystem 225.  
 — — Funktionen 222 ff.  
 — — und Hormone 226.  
 — — und Insulin 226.  
 — — und Kohlenhydratstoffwechsel 223 ff.  
 — — Problem seiner Bildung im Organismus 220.  
 — — Struktur 222.  
 — — Synthese 226.  
 — — und Vitamin A 226.  
 — — und Vitamin C, unterstützende Wirkung 218.  
 — — Vorkommen 225.  
 Vitamin-B<sub>2</sub>-pyrophosphorsäure 223.  
 — — und Brenztraubensäure 102, 104, 223.  
 — — und Insulin 226.  
 — — Kof ferment 102, 223.  
 — — Struktur 223.  
 Vitamin B<sub>2</sub> 226 ff.  
 — — Bedarf 228.  
 — — Bestandteil d. gelben Atmungsfermentes 227.  
 — — Struktur 227.  
 — — Vorkommen 227.  
 Vitamin-B<sub>2</sub>-phosphorsäure, Kof fermentfunktion 227, 268.  
 Vitamin B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> und B<sub>5</sub> 230.  
 Vitamin B<sub>6</sub> 228.  
 Vitamin C 82, 216 ff.  
 — — und Adrenalin 168.  
 — — Avitaminose 216.  
 — — Bedarf 218.  
 Vitamin C, Einfluß auf Ermüdung 219.  
 — — — — Stoffwechsel 219.  
 — — — — Einwirkung auf Aminosäuren 219, 270.  
 — — — — Funktion 217.  
 — — — — und Homogentisinsäure 165.  
 — — — — seine Synthese im Organismus 217.  
 — — — — und Sulfhydrylsysteme 217.  
 — — — — und Thyroxin 218.  
 — — — — und Vitamin B<sub>1</sub>, unterstützende Wirkung 218.  
 — — — — und Urochrom 336.  
 — — — — Vorkommen 218.  
 — — — — Zerstorbarkeit, leichte 217.  
 Vitamin D-Gruppe 67 ff., 274.  
 Vitamin D<sub>2</sub> 67.  
 Vitamin D<sub>3</sub> 67.  
 Vitamin D und Kalziumresorption 287.  
 Vitamin E 213 ff.  
 — — Folgen seines Fehlens 214.  
 — — Struktur 213.  
 — — Vorkommen 213.  
 Vitamin F 232.  
 Vitamin H 231.  
 Vitamin K 215 ff., 337.  
 Vitamin K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub>, 215.  
 Vitamine 65, 207 ff.  
 — — und Fermentwirkungen 260 ff.  
 — — fettlösliche 65 ff., 208 ff.  
 — — kurative und prophylaktische Prüfung 217.  
 — — und Hormone 212.  
 — — und Symbiose 220.  
 — — wasserlösliche 216 ff.  
 Vitelline 135.  
 Vizilin 133.  
 Volksernährung 300.  
 Vollzetalet 75.  
 Vollkornbrot 303.  
 Volumenenergie 280.  
 Vorratsfett 21.  
 Wachsarten, Aufbau 46.  
 Wachsende Gewebe, Wassergehalt 276.  
 Wachstum 326.  
 — — Einfluß von Aminosäuren auf 182.  
 — — — — Hypophyse auf 233.  
 — — Stoffwechsel bei 326.  
 — — und Schilddrüse 170.  
 — — — — Thymus 172.  
 — — — — Vitamin B<sub>2</sub> 226.  
 Wachstumshormon 226.  
 Walrat 46.  
 Wärmeäquivalent der Arbeit 325.  
 Wärmeregulation 277.  
 Wärmeschutz durch Fett 21.  
 Wärmewert des Sauerstoffes 317.  
 Wärmезentrum 277.  
 Wasser 276 ff.  
 — — als Dipol 279.  
 — — Bedeutung bei Wärmeregulation 277.  
 — — Folgen bei Minderzufuhr 276.  
 — — Funktionen 276 ff.  
 — — Herkunft 278.  
 — — hohe spezifische Wärme 278.  
 — — schweres, Verhalten im Organismus 277.  
 — — Wärmeleitung 278.  
 Wasserbilanz 278.  
 Wassergehalt von Geweben 276.  
 — — — — Abhängigkeit vom Alter 276.  
 Wassermolekül als Dipol 279.  
 Wasserstoffakzeptor 163.  
 Wasserstoffbinder 163.  
 Wasserstoffdonator 163.  
 Wasserstoffoxydation 267.  
 Wasserstoffspender 163.  
 Wassertransport 109.  
 — — in Geweben 279.  
 Weißbrot 303.

- Weizenbrot 303.  
 Wert, kalorischer von 1 Liter O., 317.  
 Wertigkeit, biologische 307.  
 Whartonsche Sulze 137, 291.  
 Wiederkäuermagen 84.  
 Williams Vitamin-B<sub>1</sub>-Zahl 329.  
 Winterschlaf, Einfluß von Vitamin D<sub>2</sub> auf 67.  
 Wirkstoffe 11, 65, 207 ff.  
 Wirkung, spezifisch-dynamische 145, 309.  
 Wirkungsspezifität des Kofermentes 240.  
 Wuchsstoffe 270.
- Xanthin** 185.  
 Xanthine, methylierte 186.  
 Xanthindehydrase 264.  
 Xanthinoxidase 264.  
 Xanthinsteine 193.  
 Xanthophyll 210.  
 Xanthopterin 194.  
 Xanthurensäure 176.  
 Xerophthalmie 208.  
 Xylose 78.
- Zahnschmelz** 282.  
 Zapfensehsubstanzen 210.  
 Zein 134.  
 — Mol.-Gew. 110.  
 Zellatmung 257.  
 — , Einfluß von Blausäure auf 258.  
 — — — Narkotika auf 258.  
 Zelleigene Proteine 130.  
 Zellen, Versuche an 3.  
 Zellfett, Zusammensetzung 23.  
 Zellgrenzschicht, Funktion 296.  
 Zellgrenzschichten, ihr Verhalten 108, 292.  
 Zellhämifermente 259.  
 Zellkern, Struktur 295.
- Zellproteinasen 253.  
 Zellteilung 295.  
 Zellobiase 247.  
 Zellobiose 78.  
 Zellulase 80, 84, 247.  
 Zellulose 80 ff.  
 — Funktion 70.  
 — Verhalten im Darmkanal 84.  
 Zentriolen 295.  
 Zerebron 45.  
 — schwefelhaltiges 46.  
 Zerebronsäure 46.  
 Zerebroside 45.  
 Zetylalkohol 46.  
 Zimtsäure 32.  
 Zink 290.  
 Zinn 290.  
 Zirbeldrüse 65.  
 Zitrikodehydrase 154.  
 Zitronensäure 36, 102, 223.  
 — Rolle von azetyliertem Aneurin bei Bildung 155.  
 — Beziehung zu Glutaminsäure 154 ff.  
 — Bildung aus Brenztraubensäure und Oxal-essigsäure 155.  
 — — Essigsäure und Oxalessigsäure 335.  
 — — — Azetessigsäure und Oxalessigsäure 336.  
 — als Lösungsmittel für Kalziumsalze 287.  
 — Umwandlung in Glutaminsäure 154.  
 — Vorkommen 153.  
 Zitronensäurezyklus 155.  
 Zitrullin 146.  
 Zoosterine 46.  
 γ-Zucker 76.  
 Zuckerharnruhr 30.  
 Zuckerresorption 84.  
 Zuckersäure 72.  
 Zuckerstich 89.  
 Zuckerumsatz und Insulin 90.  
 — — Phosphorsäure 92.
- Zuckerzentrum 89.  
 Zwergwuchs, hypophysärer 233.  
 Zwischenhirn und Hypophyse 220, 297.  
 — und Kohlenhydratstoffwechsel 89.  
 — Sexualzentrum 56.  
 — u. Stoffwechsel 23, 297.  
 Zwischenverbindung bei Fermentwirkungen 242.  
 Zwitterform der Aminosäuren 111.  
 Zwitterionen 39.  
 Zyklotheorie der Eiweißstruktur 129.  
 Zyklopentanoperhydrophenanthren 47.  
 Zyklopterin 131.  
 Zyklosen 82.  
 Zystein 113.  
 — Beziehung zu Taurin 48, 163.  
 Zystein, Schutzwirkung 168.  
 Zystin 113.  
 — Abbau unter Hydrolyse im Organismus 163.  
 — Schwefelwasserstoff aus 161.  
 — u. Taurocholsäure 163.  
 Zystin/Zystein, Rolle im Zellstoffwechsel 114, 163, 222.  
 Zystinsteine 162.  
 Zystinurie 161.  
 Zytidin 189.  
 Zytidylsäure 189.  
 Zytochrom c, Mol.-Gew. 110.  
 Zytrochrom-Atmungsfermentsystem 259.  
 Zytrochrome a, b und c 259.  
 Zytrochromotrope Dehydrase 267.  
 Zytrochromoxydase 259.  
 Zytoplasma, Feinbau 292.  
 Zytosin 184 ff.





BIBLIOTEKA  
Instytutu im. M. Nenckiego

390