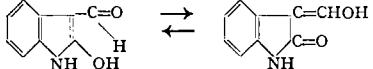


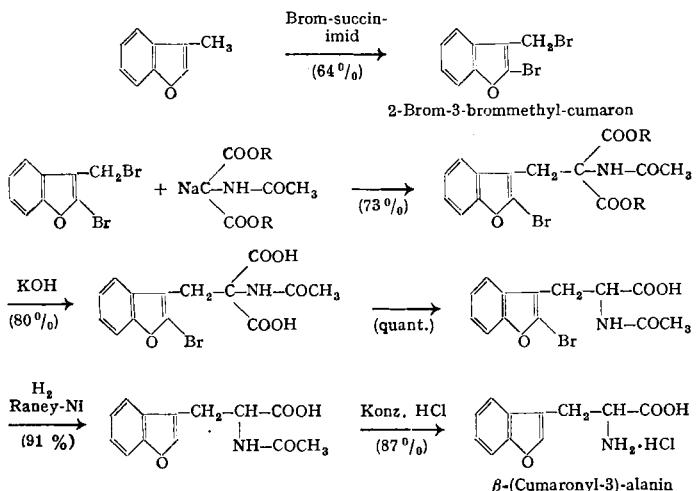
Schwierigkeiten entgegen. Versuche, den Aufbau nach der Azlacton-Methode vorzunehmen^{55, 56}), scheiterten daran, daß β -Oxindol-aldehyd vorwiegend in der Oxymethylen-Form vorliegt⁵⁷.



Das Kondensationsprodukt mit Hippursäure hat nicht die erwartete Formel; es trägt vielmehr, wie Horner⁵⁸ zeigen konnte, den Azlacton-Ring in α -Stellung. Erst nach Fixierung der aktiven H-Atome in 1- und 3-Stellung des Oxindols, nämlich vom 1,3-Dimethyl-oxindol aus, gelang Julian und Pilk⁵⁹ die Synthese des 1,3-Dimethyl-oxytryptophans. Aber auch die Einführung einer Dialkylaminomethyl-Gruppe in β -Stellung, die beim Indol so überaus glatt verläuft und dort zum Gramin führt, gelingt beim Oxindol nicht; es bildet sich ein amorphes Produkt, dessen Analyse auf ein Methylen-bis(oxindol) zutrifft, und in dem vermutlich die Methylen-Gruppe die beiden Oxindol-Reste an den Stickstoff-Atomen bindet⁶⁰). Horner hat in einer sehr gründlichen Studie auf zahlreichen Wegen versucht, durch aufbauende Synthese zum Oxytryptophan zu gelangen. Obwohl er fast alle denkbaren Möglichkeiten in den Kreis seiner experimentellen Untersuchungen einbezog, erreichte auch er nicht das Ziel.

IV. Synthese von mit Tryptophan isosteren Aminosäuren

Mit Tryptophan isostere Aminosäuren wurden dargestellt um ihren Einfluß auf das durch Tryptophan geförderte Wachstum von Mikroorganismen zu studieren. Hier sollen nur die beiden Isosteren berücksichtigt werden, die anstelle der NH-Gruppe im Fünfring ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom tragen. Erlenmeyer und Grubenmann⁶¹ stellten das β -(Cumaronyl-3)-alanin her, indem sie 3-Methyl-cumaron durch Einwirkung von



⁵⁵) H. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 2370 [1923].

⁵⁶) B. Witkop, Dissert. München 1940.

⁵⁷) Ch. Gränacher u. A. Mahal, Helv. chim. Acta 6, 467 [1923].

⁵⁸) Liebigs Ann. Chem. 548, 117 [1941].

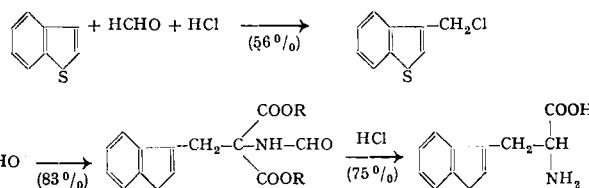
⁵⁹) J. Amer. chem. Soc. 57, 2026 [1935].

⁶⁰) H. Hellmann, unveröffentlicht.

⁶¹) Helv. chim. Acta 30, 297 [1947].

N-Brom-succinimid in das 2-Brom-3-brommethyl-cumaron überführten und dieses mit Acetamino-malonester kondensierten nach der Methode von Albertson⁶²). Verseifen zur substituierten Acetamino-malonsäure, Abspaltung von Kohlendioxyd, Entfernen des Broms durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in alkalischer Lösung und Entacetylieren mit konz. Salzsäure führte schließlich zum Hydrochlorid der gewünschten Aminosäure, die aus alkoholischer Lösung mit Pyridin frei abgeschieden wurde.

Wesentlich einfacher gestaltete sich die Synthese der β -(Benzothienyl-3)- α -amino-propionsäure, die von Avakian, Moss und Martin⁶³ beschrieben wurde, weil hier die Einführung der Halogenmethyl-Gruppe auf dem Wege der eleganten Chloromethylierung mit Formalin und Chlorwasserstoff gelingt.



Das Chlor-Produkt wurde mit Natrium-formamino-malonester kondensiert. Die Hydrolyse mit konz. Salzsäure ergab dann bereits das Benzothienyl-alanin.

Eine entsprechende Tryptophan-Synthese über das β -Chlor-methyl-indol ist nicht möglich, da Indol beim Versuch der Chloromethylierung mit Formaldehyd und Chlorwasserstoff unlösliche karmoisinrote Produkte liefert⁶⁴).

V. Gewinnung von d- und l-Tryptophan

In der Natur wird l-Tryptophan gefunden, die Synthese im Laboratorium liefert jedoch die dl-Form. Es wurde daher von verschiedenen Seiten versucht, dl-Tryptophan in seine optischen Antipoden zu spalten. du Vigneaud und Sealock⁶⁵) gelang die Racemat-Spaltung durch fraktionierte Krystallisation der Salze aus Acetyl-tryptophan mit d- α -Phenyläthylamin. Berg⁶⁶) benutzte im gleichen Verfahren als Base erfolgreich das Chinin. Ein biologisches Verfahren zur Gewinnung von d-Tryptophan wurde von Majima⁶⁷) angegeben. Er ließ Coli-Bakterien auf dl-Tryptophan wirken; sie bauen nur die l-Form zu Indol ab, lassen aber die d-Form unangegriffen. Schließlich beschrieben Brenner, Sailer und Kocher⁶⁸) eine Auftrennung des Racemats mit reinem Enzym. dl-Tryptophan-methylester wird von krystallisiertem Chymotrypsin „asymmetrisch“ verseift. Die Ausbeuten bei dieser Methode an reinem d- und l-Tryptophan betragen bezogen auf eingesetztes dl-Tryptophan, 40–60 %.

Eingeg. am 7. April 1949.

[A 214]

⁶²) J. Amer. Chem. Soc. 68, 450 [1946].

⁶³) Ebenda 70, 3075 [1948].

⁶⁴) A. Homer, Biochemic. J. 7, 114 [1913].

⁶⁵) J. biol. Chemistry 96, 515 [1932].

⁶⁶) Ebenda 100, 79 [1933].

⁶⁷) Hoppe-Seyl's Z. physiol. Chem. 243, 250 [1936].

⁶⁸) Helv. chim. Acta 31, 1908 [1948].

Biochemie des Nahrungseiweißes

Von Prof. Dr. J. KÜHNAU, Hamburg, Physiologisch-chemisches Institut der Universität

Zahlreiche neue Ergebnisse über Art, Verhalten und Aufgaben des Nahrungseiweißes und seiner Bestandteile, insbesondere im lebenden Organismus, werden mitgeteilt.

Der Bestand des tierischen Organismus an Kohlenhydraten wie an Fett dient vorwiegend der Energielieferung und -speicherung. Er weist insofern eine gewisse Unabhängigkeit von der Zufuhr gleichartigen Materials mit der Nahrung auf, als beide Baustoffgruppen im Körper aus C₂-Ketten beliebiger Herkunft synthetisiert und über diese hinweg ineinander umgewandelt werden können. Die Beziehungen zwischen dem Eiweiß des Körpers und der Nahrung sind aber sehr viel enger und spezifischer. Zwar ist auch ein Teil der Nahrungs-Aminosäuren durch reversible Vorgänge mit dem Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel verknüpft und unter geeigneten Verhältnissen der Energielieferung dienstbar; aber im wesentlichen geht das mit der Nahrung aufgenommene Eiweiß seine eigenen, unabhängigen Wege. Es

ist das Rohmaterial, aus dem die spezifischen Strukturen der lebenden Substanz, die der tierische Organismus von sich aus zu synthetisieren nicht in der Lage ist, ebenso wie die meisten der Wirkstoffe, die den Ablauf der Lebensprozesse steuern, aufgebaut werden. So ist die Entstehung der lebenden Substanz – denn „nur das Eiweiß ist lebendig“ (E. Pflüger) – und damit auch das Wesen von Wachstum, Fortpflanzung und Vererbung nur verständlich aus genauer Kenntnis der stofflichen Natur des Nahrungseiweißes und der Funktionen und Umsetzungen seiner Komponenten im Organismus. Unser Wissen auf diesem Gebiet hat in den letzten Jahren dank der Zusammenarbeit von Chemikern, Physiologen, Mikrobiologen und Medizinern entscheidende Fortschritte gemacht.

I. Die lebenswichtigen Komponenten des Nahrungseiweißes

A. „Kalorisch“ und „konstruktiv“ wirksamer Anteil

Im Gegensatz zu den anderen Hauptnährstoffen (Kohlenhydraten, Neutralfetten) sind die Eiweißkörper der Kost ernährungsphysiologisch nicht einheitlich. Normalerweise kann ein variabler Anteil von ihnen ebenso wie Kohlenhydrate und Fette der Kalorienproduktion und Energielieferung dienen. Er ist daher auch durch diese Nährstoffe vertretbar und somit im Notfall entbehrlich. Die Existenz eines solchen „kalorisch wirksamen“ Eiweißanteils in der Nahrung erklärt, daß Kohlenhydrate und Fette eiweißparend wirken¹⁾. Physiologisch ungleich wichtiger, ja letzten Endes allein bedeutsam, weil unentbehrlich und unvertretbar, ist ein zweiter Anteil der Nahrungsproteine, der dem Aufbau des Organ- und Zelleiweißes und der Lieferung spezifischer Biokatalysatoren dient („konstruktiv wirksamer Anteil“). Funktionell gesehen lassen sich beide Eiweißanteile insofern nicht scharf voneinander trennen, als stets auch ein gewisser Teil des kalorisch wirksamen Nahrungseiweißes in das Zelleiweiß eingebaut wird und andererseits in Zeiten ungenügender Nahrungszufuhr der Körper gezwungen ist, auch den konstruktiven Anteil des Nahrungseiweißes anzugreifen und teilweise zu verbrennen. Die Verfügbarkeit des Nahrungseiweißes für konstruktive Zwecke (Aufbau von Organeiweiß) bei kalorienärmer Ernährung steigt bei gleichbleibendem Eiweißangebot proportional der Gesamtkalorienzufuhr solange an, bis diese einen den Energiebedarf des Körpers voll deckenden Betrag erreicht (bei der Ratte 1240, beim Menschen 1500 Kal. pro m² Körperoberfläche und Tag, d. h. etwa 2500 Kal. pro Tag beim Erwachsenen²⁾). Eine diesen kritischen Betrag übersteigende Kalorienzufuhr vergrößert die Verwertung der Nahrungsproteine für konstruktive Zwecke nicht weiter. Er stellt also den Grenzwert dar, oberhalb dessen das Nahrungseiweiß nicht mehr zur Kalorienlieferung herangezogen werden muß, sondern voll für den Aufbau von Zellproteinen zur Verfügung steht. Die Eiweißverwertung hängt dann nur noch von der absoluten Höhe der Eiweißzufuhr ab. Lediglich in diesem „physiologischen“ Ernährungsbereich ist eine Sonderung des Nahrungseiweißes in einen unentbehrlichen (spezifischen) und entbehrlichen (ersetzbaren) Anteil sinnvoll, zugleich aber auch notwendig, da heute feststeht, daß das, was in ernährungsphysiologischem Sinne als Eiweiß bezeichnet wird, als Einheit nicht existiert und in Wahrheit nur ein je nach der Eiweißart variierender spezifischer Anteil der Nahrungsproteine als unmittelbares und unvertretbares Baumaterial für das lebende Protoplasma Verwendung findet.

B. Die essentiellen Aminosäuren

W. C. Rose erbrachte den Nachweis, daß unter den etwa 30 Aminosäuren, die als Eiweißbausteine bisher nachgewiesen sind³⁾, zehn eine Sonderstellung dadurch einnehmen, daß sie für den tierischen Organismus unentbehrlich, gleichzeitig aber in ihm nicht synthetisierbar sind. Sie gleichen hierin (und in anderen Punkten, s. u.) den Vitaminen, von denen sie sich aber durch die Größe der notwendigen Mengen unterscheiden. Diese sog. essentiellen (exogenen) Aminosäuren (s. Tabelle 1) müssen bei allen

- a) S. S. Cohen, C. B. Fowler, J. exp. Medicine 87, 274 [1948].
- b) G. W. Kidder, Ann. N. Y. Acad. Sci. 49, 99 [1947]; G. W. Kidder, V. C. Dewey, Arch. Biochem. 6, 425 [1945].
- c) H. J. Almquist, E. Mechi, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 49, 541 [1942]; H. J. Almquist, J. Nutrit. 34, 593 [1947].
- d) W. C. Rose, Physiologic. Rev. 18, 109 [1938]; J. Q. Griffiths, E. J. Faris: The Rat. London 1942.
- e) A. A. Albanese, Adv. Protein Chem. 3, 227 [1947]. Bedarfsdaten berechnet nach: Food Consumption Levels in the U. S. A., Canada and the United Kingdom. London 1944.
- f) E. W. Burroughs, H. S. Burroughs, H. H. Mitchell, J. Nutrit. 19, 271, 363 [1940].
- g) E. S. Robscheit-Robbins, L. L. Miller, G. H. Whipple, J. exp. Medicine 85, 243 [1947].
- h) E. L. Holt u. Mitarb., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 48, 726, 728 [1941]; Fed. Proc. 1, 116 [1942]. A. A. Albanese u. Mitarb., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 52, 18 [1943]. W. C. Rose u. Mitarb., J. biol. Chemistry 148, 457 [1943]; 146, 683 [1942].
- i) Nur in Anwesenheit der nicht essentiellen Aminosäuren erforderlich.

	Minimum		Optimum		
	a)	b)	a)	c)	d)
Valin . . .	3.0	3.0 (= 43 mg/kg)	5.0	3.2	3.8
Leucin . . .	3.9	4.2 (= 60 mg/kg)	6.5	9.6	9.1
Isoleucin . . .	2.7		4.5	3.1	3.3
Methionin . . .	2.1	1.8 (= 24 mg/kg) 1.4e	3.5	3.7	3.8
Threonin . . .	2.1	1.5 (= 21 mg/kg)	3.5	3.2	3.5
Phenylalanin . . .	4.2	4.2 (= 59 mg/kg)	7.0	8.1	8.3
Tryptophan . . .	0.6	0.6 (= 8 mg/kg)	1.0	0.9	1.1
Histidin . . .	0.9	1.0 (= 14 mg/kg)	1.5	1.6	2.0
Arginin . . .	1.8	1.6 (= 23 mg/kg)	3.0	4.7	3.5
Lysin . . .	3.0	2.8 (= 39 mg/kg)	5.0	4.6	5.2

Tabelle 2

Täglicher Bedarf des Menschen an essentiellen Aminosäuren (in g)

- a) Auf Grund der optimalen Mengenrelation (S. 360) und unter Zugrundelegung eines täglichen Tryptophan-Bedarfs von 0.6 g im Minimum und von 1.0 g im Optimum errechnet.
- b) Mittelwerte der aus 3 Versuchsreihen errechneten Daten von A. A. Albanese (Adv. Protein Chem. 3, 243 [1947]). Nur gültig bei ausreichender Zufuhr der nicht essentiellen Aminosäuren.
- c) Nach J. G. Macy: Nutrition and Chemical Growth in Childhood. Springfield 1942.
- d) Nach R. J. Block, D. Bolling: Amino acid composition of Proteins and Foods. Springfield 1945, 308.
- e) R. M. Johnson, M. G. Morehouse, H. J. Deuel, J. W. Mehl, J. Nutrit. 33, 371 [1947].

daraufhin untersuchten Tierarten (Protozoen, Insekten, Vögeln, Säugern) mit der Nahrung zugeführt werden. Nur die Pflanzen und viele (nicht alle) Bakterien können sie synthetisieren, wobei allerdings die Fähigkeit zu ihrer Synthese durch Mutation stufenweise verloren gehen kann⁴⁾. Das biochemische Verhalten des Nahrungseiweißes wird also im wesentlichen bestimmt von den darin enthaltenen essentiellen Aminosäuren. Das Bedürfnis nach ihrer ständigen Zufuhr ist ebenso wie das Vitaminbedürfnis eine Fundamenteigenschaft jeder tierischen Zelle. Eine Zufuhr der nicht essentiellen, in der Zelle synthetisierbaren Aminosäuren scheint nur insoweit für den Aufbau der Körperproteine notwendig zu sein, als diese Aminosäuren in der Nahrung in spezifischen, mit besonderen Funktionen begabten Bindungen vorliegen (z. B. im Strepogenin, s. u.). Im Übrigen werden sie innerhalb des Organismus umgebaut.

Der Bedarf an den einzelnen essentiellen Aminosäuren variiert je nach der Tierart (Tab. 1 und 2). So hat das Huhn einen relativ geringen Histidin- und hohen Arginin-Bedarf, die Ratte einen relativ niedrigen Bedarf an Leucin. Glykokoll ist ausschließlich für Vögel ein essentieller Nahrungsbestandteil. Der Methionin-Bedarf des erwachsenen Menschen ist wesentlich geringer als der der Ratte und des Hundes⁵⁾. Die Höhe des Bedarfs an essentiellen Aminosäuren schwankt auch bei der gleichen Tierart in Abhängigkeit vom Charakter der Leistungen, für die die Aminosäuren benötigt werden. Wie Tabelle 1 zeigt, sind die essentiellen Aminosäuren in voller Zahl eigentlich nur für den wachsenden Organismus unentbehrlich, d. h. solange als Zellneubildung in größerem Ausmaß erfolgt, während für den Erhaltungsstoffwechsel beim erwachsenen Individuum (gemessen am N-Gleichgewicht) Arginin und Histidin, beim Hund auch Leucin und Isoleucin nicht, die übrigen essentiellen Aminosäuren in geringerer Menge als im Wachstumsalter benötigt werden. Daraus resultiert eine deutliche Abhängigkeit des Bedarfs an essentiellen Aminosäuren vom Lebensalter. So benötigt der Säugling täglich 90 mg Isoleucin und 40 mg Tryptophan pro kg, der Erwachsene dagegen nur etwa 20 mg Isoleucin und 8 mg Tryptophan pro kg⁶⁾, und der Lysin-Bedarf der jungen Ratte ist mit 100 mg/kg mehr als 6 mal höher als der der erwachsenen (höchstens 16 mg/kg)⁷⁾. Eine Bedarfssteigerung

Notwendig für:	Viren (Coli-Bakteriophagen) a)	Wachstums-Stoffwechsel				Erhaltungs-Stoffwechsel		
		Protozoen (Tetrahymena gelei) b)	Huhn c)	Ratte d)	Mensch e)	Ratte f)	Hund g)	Mensch h)
Glykokoll . . .	—	—i)	+ (1.0)	—	—	—	—	—
Glutaminsäure . . .	+	—	—	—	—	—	—	—
Valin . . .	+	+	+ (0.8)	+ (0.7)	+ (0.9)	+	+	+
Leucin . . .	+	+	+ (1.4)	+ (0.9)	+ (1.5)	+	—	+
Isoleucin . . .	+	+	+ (0.6)	+ (0.5)	+ (0.8)	+	—	+
Methionin . . .	+	+	+ (0.6)	+ (0.6)	+ (0.6)	+	+	+
Threonin . . .	—	+	+ (0.6)	+ (0.6)	+ (0.6)	+	+	+
Phenylalanin . . .	+	+	+ (0.6)	+ (0.7)	+ (1.3)	+	+	+
Tryptophan . . .	+	+	+ (0.25)	+ (0.2)	+ (0.2)	+	+	+
Histidin . . .	+	+	+ (0.3)	+ (0.4)	+ (0.3)	—	—	—
Arginin . . .	—	+	+ (1.2)	+ (0.2)	+ (0.6)	—	—	—
Lysin . . .	—	+	+ (0.9)	+ (1.0)	+ (0.9)	±	±	+

Tabelle 1

Die essentiellen (unentbehrlichen) Aminosäuren

(Die Werte für den Mindestbedarf in % der Kost sind eingeklammert)

¹⁾ G. Lusk, Science of Nutrition. Philadelphia 1928. A. A. Albanese, Adv. Protein Chemistry 3, 227 [1947].

²⁾ E. P. Benditt u. Mitarb., J. Lab. clin. Med. 33, 257, 269 [1948].

³⁾ K. Felix, diese Ztschr. 60, 231 [1948].

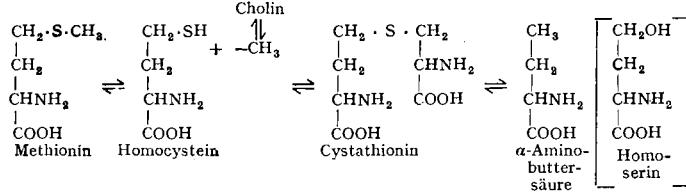
⁴⁾ N. H. Horowitz, J. biol. Chemistry 171, 255 [1947].

⁵⁾ R. M. Johnson u. Mitarb., J. Nutrit. 33, 371 [1947]; W. M. Cox u. Mitarb., ebenda 33, 437 [1947].

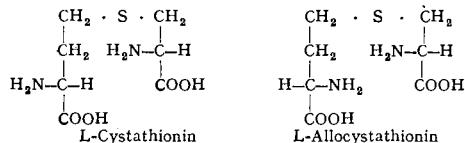
⁶⁾ A. A. Albanese u. Mitarb., Bull. Johns Hopkins Hosp. 80, 158 [1947]; J. Nutrit. 35, 177 [1948].

⁷⁾ A. Neuberger, T. A. Webster, Biochemie J. 39, 200 [1945]; H. H. Mitchell, Arch. Biochem. 12, 293 [1947].

speziell für Lysin und Tryptophan tritt in der Schwangerschaft ein⁸). Die Bezifferung des Bedarfs wird weiter dadurch erschwert, daß einzelne essentielle Aminosäuren teilweise durch andere, nicht essentielle vertreten werden können. So ist ein Teil (etwa 1/6) des in der Nahrung enthaltenen Methionins ersetzbar durch Cyst(e)in⁹), ja sogar durch Thioglykolsäure¹⁰, Dithioglycerin (BAL (British Anti-Lewisite)¹¹) und Na₂S¹²), also durch SH-Donatoren. Der nicht durch Cystin vertretbare Methionin-Anteil kann im Wachstumsstoffwechsel vollwertig durch (L- oder D-) Homocyst(e)in ersetzt werden, wenn die Nahrung gleichzeitig einen Methyl-Donator wie Cholin¹³, Betain¹⁴, Dimethylthethin¹⁵, Propiothethin¹⁶, Dimethyleolamin¹⁷ oder Coffein¹⁸ in genügender Menge enthält oder wenn eine Darmflora vorhanden ist, die „labile“ Methyl-Gruppen synthetisiert¹⁹). So erklärt sich die Tatsache, daß bei cholin-(also methyl-) freier Kost der Methionin-Bedarf der Ratte aufs Doppelte ansteigt²⁰). Homocystin kann wiederum bei der Ratte in seiner Eigenschaft als Methionin-Vorstufe durch α -Aminobuttersäure*) + Cystin (bzw. Na₂S) ersetzt werden²¹), aber nicht durch Homoserin + Cystin²²). Dies ist bemerkenswert, da der Schlauchpilz *Neurospora crassa* Homoserin als Methionin-Vorstufe verwerten kann²³). Der tierische Organismus kann also auf die Zufuhr von Methionin verzichten, wenn ihm an seiner Stelle die biologisch wirksamen Bruchstücke seiner Moleköl – Methyl-Gruppe, Sulfidschwefel und C₄-Kette – in Form getrennter Verbindungen (Cholin, Cystein, α -Aminobuttersäure) angeboten werden, wobei im Tierkörper (Rattenleber und -niere) eine Teilsynthese des Methionins aus diesen Bruchstücken erfolgt²⁴). In ihrem Verlauf tritt vermutlich dasselbe L-Cystathionin als Zwischenprodukt auf, das auch bei der Umwandlung von Methionin in Cyst(e)in in der Leber intermedier entsteht²⁵). Die Synthese des Methionins aus Methyl-Donatoren, Cyst(e)in und C₄-Ketten wäre dann nichts anderes als die Umkehr der Reaktion, durch die im Säugerorganismus Cystin aus Methionin gebildet wird. Die totale Reversibilität dieses Vorganges, also die Methionin-Synthese aus Cystein über Cystathionin, ist bisher nur bei Bakterien²⁶) und Pilzen²⁷) nachgewiesen worden, während sie beim Säuerling nur indirekt aus den Substitutionseffekt der Methionin-Bruchstücke und der Transmethylierung von Cholin zu Methionin in Säugerorganen erschlossen werden kann. Da L-Cystathionin von Rattenleber im wesentlichen zu Cystin und nicht zu Methionin abgebaut wird²⁸), ist offenbar das Gleichgewicht der Reaktion Methionin – Cystin beim Säuerling stark nach rechts verschoben und eine Umkehr des Reaktionsverlaufs nur bei reichlichem Angebot an den Endprodukten der Reaktion möglich.



In der Kost der wachsenden Ratte ist nur Cystin, nicht Methionin durch Cystathionin ersetzbar. Dagegen vermag L-Allocystathionin, welches durch Rattenleber in biologisch vollwirkliches D-Homocystin umgewandelt wird, Methionin und Cystin in der Nahrung zu vertreten, ein Befund, der möglicherweise auf eine physiologische Rolle des L-Allocystathionins hindeutet²⁹). Auch DL- (aber nicht meso-) Lanthionin und Homolanthionin können Methionin biologisch (bei der Ratte) vertreten^{29a}). Bemerkenswert ist, daß ein Überschuß von Cystin in der Kost



durch Verdrängung von Methionin schädlich wirken kann (s. Tab. 4). Das Methionin der Nahrung kann weiter vollwertig vertreten werden durch

- ⁸) A. A. Albanese, R. M. Randall, L. E. Holt, *Science [New York]* 97, 312 [1943].
- ⁹) M. Womack, W. C. Rose, *J. biol. Chemistry* 141, 375 [1941].
- ¹⁰) A. Brunschwig u. Mitarb., *Arch. Pathol.* 40, 81 [1945].
- ¹¹) W. S. Smith, *Intern. Phys. Congr. Oxford* 1947, 250.
- ¹²) R. E. Roberts, H. C. Eckstein, *J. biol. Chemistry* 154, 367 [1944].
- ¹³) V. du Vigneaud u. Mitarb., *J. biol. Chemistry* 131, 57 [1939]; W. H. Griffith, N. J. Wade, ebenda 132, 627, 639 [1939].
- ¹⁴) D. W. Stetten, ebenda 138, 437; 140, 143 [1941].
- ¹⁵) V. du Vigneaud u. Mitarb., ebenda 174, 477 [1948]; J. W. Dubnoff, H. Borsook, *Fed. Proc.* 7, 152 [1948].
- ¹⁶) G. A. Maw, V. du Vigneaud, *J. biol. Chemistry* 174, 382 [1948].
- ¹⁷) V. du Vigneaud u. Mitarb., ebenda 164, 603 [1946].
- ¹⁸) C. A. Mills, E. Cottingham, *Arch. Biochem.* 4, 171 [1944]; L. A. Heppel, T. P. Porterfield, E. G. Peake, ebenda 15, 439 [1947].
- ¹⁹) M. A. Bennett, *J. biol. Chemistry* 163, 235, 247 [1946].
- ²⁰) C. R. Treadwell, ebenda 160, 601 [1945].
- * α -Aminobuttersäure ist entgegen älterer Annahmen ein normaler Bestandteil von Tieren und Pflanzen (C. E. Dent, *Science* 105, 355 [1947]).
- ²¹) C. E. Dent, *Science [New York]* 105, 335 [1947]; C. Fromageot, H. Clauser, *Biochim. Biophys. Acta* 1, 449 [1947].
- ²²) M. D. Armstrong, F. Binkley, *J. biol. Chemistry* 174, 889 [1948].
- ²³) H. J. Teas, N. H. Horowitz, M. Flit, ebenda 172, 651 [1948].
- ²⁴) V. du Vigneaud u. Mitarb., ebenda 143, 59 [1942]; H. Borsook, J. W. Dubnoff, ebenda 169, 247 [1947].
- ²⁵) G. B. Brown, V. du Vigneaud, ebenda 137, 611 [1941]; F. Binkley u. Mitarb., ebenda 143, 559 [1942]; 144, 506 [1942]; 155, 39 [1944]; de W. Stetten, ebenda 144, 501 [1942].
- ²⁶) S. Simmonds, ebenda 174, 717 [1948].
- ²⁷) N. H. Horowitz, ebenda 171, 255 [1947].
- ²⁸) F. Binkley, W. P. Anslow, V. du Vigneaud, ebenda 143, 559 [1942].
- ²⁹) W. P. Anslow u. Mitarb., ebenda 166, 35 [1946]; 170, 245 [1947].
- ^{29a}) D. B. Jones, A. Caldwell, M. J. Horn, ebenda 176, 65 [1948]; J. A. Stekol, K. Weiß, ebenda, 175, 405 [1948].

Methioninsulfoxid³⁰), welches ein normaler Bestandteil vieler Nahrungsmittel (z. B. der Kartoffel) ist³¹), im menschlichen Organismus aus Methionin gebildet wird³²), ebenso wie dieses als Methyl-Donator fungiert³³) und als biologischer Antagonist der Glutaminsäure eine besondere Bedeutung für den Organismus besitzt (s. Tab. 4).

Phenylalanin kann während der Embryonalentwicklung nicht³⁴), im Wachstumsstoffwechsel etwa zur Hälfte³⁵), im Erhaltungsstoffwechsel vollständig³⁶) durch Tyrosin vertreten werden, welches im Säuerlingorganismus aus Phenylalanin gebildet werden kann³⁷.

Tryptophan, das im Tierkörper wie in der Pflanzen- und Bakterienzelle teilweise in Nikotinsäure übergeht (s. II B), ist in dem Umfang, wie es zu dieser Synthese verwendet wird, bei Säugetier und Mensch durch Nikotinsäure vertretbar, wobei 1 mg Nikotinsäure etwa 12–15 mg Tryptophan zu ersetzen vermag³⁸). Umgekehrt kann der Organismus bei reichlicher Tryptophan-Zufuhr auf Nikotinsäure verzichten (Heilwirkung des Tryptophans bei Pellagra! Auftreten von Pellagra bei tryptophan-armer Maisdiät!). Tryptophan ist bei der Ratte auch teilweise vertretbar durch 1-Methyltryptophan (Abrin³⁹), während 5-Methyltryptophan ein biologischer Antagonist des Tryptophans ist (Tabelle 4).

Arginin, das unter den Aminosäuren als obligates Zwischenprodukt der Harnstoffbildung eine Sonderstellung einnimmt, kann teilweise im Körper synthetisiert werden und ist somit nur bedingt als essentielle Aminosäure zu bezeichnen. Der Arginin-Bedarf der Ratte kann weitgehend durch Glykokoll, Glutaminsäure oder Prolin gedeckt werden, wobei Ornithin als Durchgangsstufe auftritt⁴⁰.

Lysin, das im Säuerlingorganismus in α -Amino adipinsäure übergeht⁴¹), kann in der Nahrung, zum mindesten bei niederen Organismen, durch diese vertreten werden⁴².

Auffällig ist, daß im Wuchstest bei der Ratte ein Ersatz von Histidin durch das nahverwandte, in der Natur als solches oder in Form des Betains Ergothionein weitverbreitete 2-Thiolhistidin nicht möglich ist⁴³.

Die essentiellen Aminosäuren der Nahrung gehören sämtlich der L-Reihe an. Die Prüfung der wichtigen Frage, inwieweit diese „natürlichen“ Aminosäuren durch ihre unnatürlichen D-Isomeren vertretbar sind, hat kein einheitliches Resultat ergeben. Wie Tabelle 3 zeigt, sind bei der Ratte nur Methionin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Histidin in der L- und D-Form gleich wirksam, während D-Leucin nur zum Teil, CH₂SH \rightleftharpoons H₂S + Cystein für die entsprechenden L-Formen einzutreten vermögen. Ganz anders liegen die Dinge beim Menschen, der, soweit bisher bekannt, nur Methionin, Cystin, Arginin und Lysin in der D-Form verwerten kann. Dies zeigt, daß im Tiersversuch gewonnene Erkenntnisse auf dem Gebiet des Aminosäure-Haushalts nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen. Die Tatsache, daß bei der Ratte diejenigen essentiellen Aminosäuren, deren biologische Leistung von der sterischen Konfiguration unabhängig ist, gleichzeitig auch durch die zugehörigen α -Ketosäuren in ihrer Wirkung vollvertretbar sind⁴⁴), legt den Schluß nahe, daß die biologisch aktiven D-Aminosäuren im Körper unter Mitwirkung von D-Aminosäureoxydase und Transaminase über α -Ketosäuren in L-Aminosäuren übergehen. Eine solche Umwandlung ist in „tracer“-Experimenten (mit N¹⁵) tatsächlich nachgewiesen worden⁴⁵). Sie scheint, zum mindesten in manchen Fällen, als „acetylierende Aminierung“ unter intermediärer Bildung von N-Acetylaminosäuren zu verlaufen⁴⁶), wobei die Fähigkeit der Organe zur Acetylierung offenbar eine beschränkte ist, da z. B. nur N-Acetyl-D-tryptophan, nicht aber D-Tryptophan selbst beim Menschen die natürliche L-Form dieser Aminosäure vertreten kann⁴⁷). Die Kenntnis der biologischen Verwertbarkeit der D-Aminosäuren ist praktisch wichtig für die Beurteilung experimenteller oder therapeutischer Maßnahmen, in deren

- ³⁰) M. A. Bennett, H. Toennies, ebenda 145, 671 [1942].
- ³¹) C. E. Dent, W. Stepka, F. C. Steward, *Nature [London]*, 160, 682 [1947].
- ³²) C. E. Dent, *Biochemic. J.* 41, 240 [1947].
- ³³) H. K. Barrenschein, T. v. Valyi-Nagy, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 283, 91 [1948]; G. Steensholt, *Acta physiol. scand.* 11, 294 [1946].
- ³⁴) C. R. Grau, *J. biol. Chemistry* 168, 485 [1947].
- ³⁵) M. Womack, W. C. Rose, ebenda 166, 429 [1946]; C. R. Grau, ebenda 170, 661 [1947].
- ³⁶) E. W. Burroughs, H. S. Burroughs, H. H. Mitchell, *J. Nutrit.* 19, 271, 363 [1949].
- ³⁷) M. Womack, W. C. Rose, *J. biol. Chemistry* 107, 449 [1934].
- ³⁸) W. A. Krehl, P. S. Sarma, C. A. Elvehjem, ebenda 162, 403 [1946]; W. A. Krehl u. Mitarb., *J. Nutrit.* 31, 85 [1946].
- ³⁹) W. M. Cahill, G. C. Katalik, *J. Nutrit.* 26, 471 [1943].
- ⁴⁰) M. Womack, W. C. Rose, *J. biol. Chemistry* 171, 37 [1947].
- ⁴¹) H. Borsook u. Mitarb., *J. biol. Chemistry* 173, 424 [1948].
- ⁴²) H. K. Mitchell, M. B. Houlahan, ebenda 174, 883 [1948].
- ⁴³) A. Neuberger, T. Webster, *Biochemic. J.* 40, 576 [1946].
- ⁴⁴) C. P. Berg, W. C. Rose, *C. Marvel, Amer. J. Physiol.* 90, 281 [1929].
- ⁴⁵) S. Ratner u. Mitarb., *J. biol. Chemistry* 134, 653 [1940]; R. Schoenheimer: *The Dynamic State of Body Constituents*. Cambridge (USA.), 1942.
- ⁴⁶) V. du Vigneaud u. Mitarb., *J. biol. Chemistry* 131, 273 [1939].
- ⁴⁷) A. A. Albanese, J. E. Frankston, V. Irby, ebenda 160, 31 [1945].

	Huhn	Ratte, Maus	Mensch
Valin	—	a)	— b) c)
Leucin	+	a)	+ d) — b) c)
Isoleucin	—	a)	— e) c)
Methionin			+
Cystin			g) + (75%) h)
Threonin			c) i)
Phenylalanin . . .	+	k)	+
Tyrosin			b) c) l)
Tryptophan	+	(40%) p)	+
Arginin			c) q)
Histidin			+ (ca. 80%) t)
Lysin			— v)
			— (Spur) u)
			— w)

Tabelle 3

Biologische Wirksamkeit der D-Isomeren der essentiellen Aminosäuren

- a) C. R. Grau, D. W. Peterson, J. Nutrit. 32, 181 [1946].
 b) W. C. Rose, Science [New York] 86, 298 [1937].
 c) C. D. Bauer, C. P. Berg, J. Nutrit. 26, 51 [1943].
 d) S. Ratner, R. Schoenheimer, D. Rittenberg, J. biol. Chemistry 134, 653 [1940].
 e) R. W. Jackson, R. J. Block, ebenda 122, 425 [1938].
 f) A. A. Albanese, Bull. Johns Hopkins Hosp. 75, 175 [1944].
 g) H. S. Loring, R. Dorfman, V. du Vigneaud, J. biol. Chemistry 103, 391 [1932]; N. R. Lawrie, Biochemic. J. 26, 435 [1932].
 h) A. A. Albanese, J. biol. Chemistry 158, 101 [1945].
 i) H. D. West, H. E. Carter, ebenda 122, 611 [1938].
 k) C. R. Grau, ebenda 170, 661 [1947].
 l) W. C. Rose, M. Womack, ebenda 166, 103 [1946].
 m) A. A. Albanese, V. Irby, M. Lein, ebenda 170, 731 [1947].
 n) E. C. Bubl, J. S. Butts, ebenda 174, 637 [1948].
 o) A. A. Albanese, V. Irby, M. Lein, ebenda 166, 513 [1946].
 p) M. C. Wilkering, B. S. Schwiger, ebenda 171, 209 [1947].
 q) C. P. Berg, M. Potgieter, ebenda 94, 661 [1932]; Y. Kotake u. Mitarb., Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 243, 353 [1936]; V. du Vigneaud u. Mitarb., J. biol. Chemistry 98, 563 [1932].
 r) A. A. Albanese, J. E. Frankston, J. biol. Chemistry 155, 101 [1944]; W. A. Perlzweig u. Mitarb., ebenda 167, 511 [1947]. C. P. Berg, ebenda 104, 373 [1934].
 s) A. A. Albanese, V. Irby, J. E. Frankston, ebenda 160, 25 [1945].
 t) G. J. Cox, C. P. Berg, ebenda 107, 497 [1934]; J. R. Totter, C. P. Berg, ebenda 127, 375 [1939].
 u) A. A. Albanese, J. E. Frankston, V. Irby, ebenda 160, 441 [1945].
 v) C. P. Berg, J. Nutrit. 12, 671 [1936]; J. R. Totter, C. P. Berg, J. biol. Chemistry 127, 375 [1939]; A. Neuberger, F. Sanger, Biochemic. J. 38, 119 [1944].
 w) A. A. Albanese, V. Irby, M. Lein, unveröff. (zit. n. Adv. Protein Chem. 3, 256 [1947]).

Verlauf synthetische (DL-)Aminosäuren oder durch Säureeinwirkung gewonnene Eiweißhydrolysate, die partiell racemisierte Aminosäuren enthalten, Verwendung finden.

Neben der Fähigkeit mancher Nahrungs-Aminosäuren, sich hinsichtlich ihrer biologischen Funktionen wechselseitig zu vertreten, trägt auch der entgegengesetzte Vorgang der biologischen Verdrängung und Inaktivierung einzelner Aminosäuren durch andere dazu bei, daß der Bedarf des Organismus an essentiellen Aminosäuren lediglich den Charakter einer relativen Größe hat. Der von Woolley⁴⁸) entdeckte und zuerst im Bereich der Vitaminlehre nachgewiesene Vorgang der „biologischen Konkurrenz“ (biological competition) zwischen chemisch nah verwandten Stoffen (Wirkstoff-Hemmstoff-Antagonismus) hat sich als Konsequenz eines Prinzips von allgemeinster Gültigkeit erwiesen, dessen Anwendung auf das biochemische Verhalten der Nahrungsaminosäuren grundlegend neue Erkenntnisse zutage gefördert hat. Mit seiner Hilfe fand die unerwartete Beobachtung, daß reichliche Zufuhr einzelner Aminosäuren, z. B. von Glykokoll⁴⁹, ⁵⁰), Cystin⁴⁹), Threonin⁵¹), Phenylalanin⁵¹), Tyrosin⁵²), Tryptophan⁴⁹), Histidin⁴⁹, ⁵³), oder inkompletter, z. B. tryptophan- oder isoleucin-freier Aminosäure-Gemische⁵⁴), Gewichtssturz, Organschädigungen und Tod herbeiführen kann, ihre Aufklärung. Es gelingt nämlich, diese Schäden weitgehend durch gleichzeitige Zufuhr anderer Aminosäuren zu verhüten. So verschwindet der toxische Effekt großer Gaben von tryptophanfreiem Caseinhydrolysat oder einzelner Aminosäuren (Threonin, Phenylalanin) bei Zufütterung von Tryptophan (oder der aus ihm im Körper gebildeten Nikotinsäure⁵¹, ⁵⁵)). Das Methionin übt die ihm eigentümliche lipotrope Wirkung (s. u.) im Organismus nur bei gleichzeitiger Zufuhr aller anderen essentiellen Aminosäuren aus⁵⁶). Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß

⁴⁸) Physiologic. Rev. 27, 308 [1947]; R. O. Roblin, Chem. Rev. 38, 255 [1946].

⁴⁹) G. J. Martin, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 63, 528 [1946].

⁵⁰) E. Pagé, R. Gingras, Trans. Roy. Soc. Canada 40 V, 119 [1946]; W. A. Krehl, J. biol. Chemistry 162, 403; 166, 531 [1946]; A. C. Groschke, G. M. Briggs, ebenda 165, 739 [1946].

⁵¹) L. H. Hankes u. Mitarb., J. biol. Chemistry 174, 873 [1948]; C. A. Elvehjem, Science [New York] 106, 510 [1947].

⁵²) W. Schweizer, J. Physiology 106, 167 [1947]; ders. u. E. A. Zeller, Experientia 2, 30 [1946].

⁵³) G. J. Martin, Exp. Medicine Surg. 5, 191 [1947].

⁵⁴) C. A. Elvehjem, W. A. Krehl, J. Amer. med. Assoc. 135, 279 [1947].

⁵⁵) G. M. Briggs u. Mitarb., J. Nutrit. 32, 659 [1946].

⁵⁶) J. M. Beveridge, C. C. Lucas, M. K. O'Grady, J. biol. Chemistry 154, 9 [1944].

die lebenswichtigen Aminosäuren in einem genau definierten Mengenverhältnis mit der Nahrung aufgenommen werden müssen und daß ebenso bei übermäßiger wie bei unzureichender Zufuhr einer Aminosäure dieses Mengenverhältnis so gestört wird, daß die Verwertbarkeit des gesamten Nahrungseiweißes beeinträchtigt oder aufgehoben wird („nutritional imbalance“⁵⁷)). Diejenige Mengenrelation, die mit unbedeutenden Abweichungen in allen für die Zwecke des Zellaufbaus geeigneten (hochwertigen) Nahrungsproteinen angetroffen wird und daher als optimal angesehen werden kann, ist – bezogen auf Tryptophan = 1 – folgende:

Valin	5	Phenylalanin + Tyro in 7
Leucin	6,5	Arginin ca. 3*)
Isoleucin	4,5	Histidin 1,5
Threonin	3,5	Lysin 5
Methionin + Cystin	3,5	Tryptophan 1

Die Konstanz des normalen Mengenverhältnisses („optimal amino acid pattern“) der essentiellen Aminosäuren ist von so fundamentaler biologischer Bedeutung, daß schon eine zeitlich getrennte Verabfolgung der einzelnen Aminosäuren deren Verwertung im ganzen unmöglich macht. Werden die 10 essentiellen Aminosäuren bei an sich ausreichender Menge und normaler Mengenrelation nicht gleichzeitig, sondern in zwei oder mehr sich qualitativ ergänzenden Anteilen im Abstand von wenigen Stunden an Ratten verfüttert oder werden nach Verfütterung unvollständiger Aminosäure-Gemische die fehlenden Komponenten einige Stunden später zugeführt, so bewirkt diese zur Veränderung der Mengenrelation im Zeitpunkt der Applikation führende fraktionierte Darreichung bereits erhebliche Störungen der Eiweißverwertung. Schon die Verabfolgung von zwei Gemischen zu je fünf verschiedenen essentiellen Aminosäuren in getrennten Freßnäpfen desselben Käfigs genügt, um bei Ratten Gewichts- und N-Verluste herbeizuführen, während die gleichzeitige Verfütterung aller 10 Aminosäuren in Form eines einheitlichen Gemisches normales Gedehnen garantiert⁵⁸). Bei der Ratte bewirkt eine tägliche Verzögerung der Tryptophan-Darreichung um 12 Stunden gegenüber dem Zeitpunkt der Verabfolgung der übrigen Aminosäuren in wenigen Wochen das Auftreten schwerer Tryptophan-Mangelsymptome selbst bei reichlichen Tryptophan-Gaben^{58a}). Die unvollständigen Aminosäure-Gemische sind für den Körper offenbar wertlos; sie werden nicht gespeichert, sondern irreversibel umgesetzt oder ausgeschieden, und die N-Verluste im Harn bei ausschließlicher Zufuhr solcher Gemische oder minderwertiger (pflanzlicher) Proteine, die eine mangelhafte Eiweißverwertung anzeigen, werden letzten Endes verursacht durch ein unphysiologisches Mischungsverhältnis der Nahrungs-Aminosäuren⁵⁷). Dieses Mengenverhältnis kann auch durch Verdauungsvorgänge beeinflußt werden, da manche Aminosäuren (z. B. Cystin) langsamer als andere im Darm aus Rohproteinen freigesetzt werden und die Geschwindigkeit der Freisetzung durch Hitzevorbehandlung des Eiweißes (Kochen, Braten) den Bedürfnissen des Körpers angeähnert werden kann. Andererseits ist auch zu beachten, daß Lysin⁵⁹) und Methionin⁶⁰) durch trocknes Erhitzen eiweißhaltiger Nahrungsstoffe auf 110–120° vor allem in Gegenwart reduzierender Zucker zerstört werden und daß daher beim Braten und Backen inkomplette, unverwertbare Aminosäuregemische entstehen können. Die bei Darreichung unvollständiger Aminosäure-Mischungen schnell eintretende Appetitosigkeit ist angesichts der Unverträglichkeit derartiger Gemische als Abwehrmaßnahme des Körpers gegen eine drohende Veränderung des Mengenverhältnisses der Nahrungsaminosäuren aufzufassen⁵⁷).

Die Analyse der Ursachen, aus denen heraus eine genau definierte Mengenrelation der zugeführten Aminosäuren für optimalen Eiweißansatz erforderlich ist, hat ergeben, daß zwischen je zwei essentiellen Aminosäuren (oder einer essentiellen und

⁵⁷) C. A. Elvehjem, J. Amer. med. Assoc. 136, 915 [1948].

* Arginin ist die einzige Aminosäure, die an der Konstanze der Mengenrelation nicht teilnimmt. Das ist für den Organismus belanglos, da Arginin im Körper nach Bedarf synthetisiert werden kann.

⁵⁸) P. R. Cannon, C. H. Steffee, L. E. Frazier, D. A. Rowley, R. C. Stepto, Fed. Proc. 6, 390 [1947]; E. Geiger, J. Nutrit. 34, 97 [1947]; R. A. Harte u. Mitarb., ebenda 35, 287 [1948].

^{58a}) A. J. Schaeffer, E. Geiger, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 66, 309 [1947].

⁵⁹) E. O. Gravells u. Mitarb., J. Nutrit. 16, 115 [1938]; R. J. Block u. Mitarb., Arch. Biochem. 10, 295 [1946]; D. R. Clandinin, Poultry Sci. 25, 399 [1946]; J. M. Steven, J. McGinnis, J. biol. Chemistry 171, 431 [1947].

⁶⁰) R. J. Evans, J. McGinnis, J. Nutrit. 31, 449 [1946].

einer nicht essentiellen) Antagonismen im Sinne einer „kompetitiven Hemmung“ bestehen, die bei Überwiegen eines Paarlings zur Unterdrückung der biologischen Effekte des anderen führen. Diese kann nur durch vermehrte Zufuhr des gehemmten Partners beseitigt werden. Meistens handelt es sich bei solchen Wirkstoff-Hemmstoff-Paaren um chemisch nahverwandte Stoffe (Leucin-Isoleucin, Threonin-Serin), doch ist dies nicht immer der Fall (Phenylalanin-Tryptophan). Die wichtigsten einander antagonistisch beeinflussenden Aminosäurepaare sind in Tabelle 4

Aminosäure	Hemmstoff	Antagonismus beobachtet bei	Lit.
Valin	Leucin Isoleucin	<i>Strept. bovis</i> , <i>B. pestis</i> <i>B. anstracis</i> , <i>Neurosp. crassa</i>	a,b)
Leucin	D-Valin D-Leucin Valin, s. d.	<i>Lactob. arabinosus</i> , <i>E. coli</i> <i>L. arabinosus</i> , <i>E. coli</i>	c)
Isoleucin	Valin, s. d.		
Threonin	Serin	<i>Lactob.-Arten</i> , <i>Strept. faecalis</i> , <i>L. mesenteroides</i>	d)
Methionin	Methionin Threonin, s. d. Cystin D-Serin Methoxinin Äthionin Norleucin	<i>Neurosp. crassa</i>	e)
Phenylalanin	Methioninsulfoxid Phenylalanin Thienylalanin Pyridylalanin Furylalanin Tryptophan, s. d.	Ratte	f)
Tryptophan	Phenylalanin Tyrosin 5-Methyltryptophan Canavanin	Ratte, Hund <i>E. coli</i> , <i>Str. aureus</i> , Ratte	g) h,i)
Arginin	Lysin	Ratte, <i>E. coli</i>	k)
Lysin	Arginin, s. d. α ^α -Diaminopimelinsäure α-Amino-ε-oxy-capronsäure	<i>Coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Lactobac.</i> <i>Lactobac.-Arten</i>	l) m)
		Hefe, Bakterien	n)
		Bakterien	o)
		Hefe, <i>E. coli</i>	p)
		<i>Strept. bovis</i> , Ratte	b,q)
		<i>Strept. bovis</i>	b)
		<i>E. coli</i> , Viren	u)
		<i>E. coli</i> , <i>Str.-u. Lactob.-Arten</i> , <i>Neurosp. crassa</i>	r)
		<i>Neurosp. crassa</i>	s)
		<i>Neurosp. crassa</i>	s)
		Ratte	t)

Tabelle 4
Wirkstoff-Hemmstoff-Antagonismen, an denen mindestens eine essentielle L-Aminosäure beteiligt ist

Nachtrag bei der Korrektur: Weitere Wirkstoff-Hemmstoff-Antagonismen bestehen zwischen folgenden Aminosäurepaaren:

- Methionin — Methionin-sulfon (Ratte); *H. H. Bénard, A. Gajdos, M. Gajdos, M. Polonovski*, C. R. Soc. Biol. Paris 142, 205 [1948].
- 2-Amino-5-heptensäure (*E. coli*; *H. L. Goering, S. J. Cristol, K. Dittmer*, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3314 [1948]).
- Cyst(e)in — Allyl-glycin (*H. L. Goering*, u. Mitarb., J. Amer. Chem. Soc. 70, 2499, 3310 [1948]).
- Tryptophan — β-2-Benzothienyl-alanin (Bakterien); *S. Avakian, J. Moss, G. J. Martin*, ebenda 70, 3075 [1948].
- D-Tryptophan (*Lactob. arabinosus*; *J. M. Prescott* u. Mitarb., J. biol. Chemistry 178, 727 [1949]).

Das Studium derartiger Aminosäure-Antimetaboliten ist für das Problem einer experimentellen Steuerung der intrazellulären Eiweiß-Synthese und für das der Tumorbekämpfung von großer Bedeutung.

- a) *G. P. Gladstone*, Brit. J. Exp. Pathol. 20, 189 [1939]; *M. Doudoroff*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 53, 73 [1943]; *D. Bonner*, J. biol. Chemistry 166, 545 [1946].
- b) *M. R. Washburn*, C. F. Niven, J. Bacteriol. 55, 769 [1948].
- c) *S. W. Fox, M. Fling, G. N. Bollenback, Y. Kobayashi*, J. biol. Chemistry 155, 465; 160, 329 [1945]; 174, 391 [1948].
- d) *E. F. Gale*, Ann. Rev. Microbiol. 1, 143 [1947].
- e) *H. J. Teas, N. H. Horowitz, M. Fling*, J. biol. Chemistry 172, 651 [1948].
- f) *P. György*, Amer. J. Clin. Path. 14, 67 [1944]; *A. Aschkenasy*, J. Migrat., C. r. Séances Soc. Biol. 141, 19 [1947].
- g) *M. Wachstein*, Arch. Pathol. 43, 515 [1947].
- h) *R. O. Roblin* u. Mitarb., J. Amer. Chem. Soc. 67, 290 [1945].
- i) *C. B. Shaffer, F. H. Critchfield*, J. biol. Chemistry 174, 489 [1948].
- k) *H. Dyer*, ebenda 124, 519 [1938].
- l) *J. S. Harris, H. I. Kohn*, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 73, 383 [1943]; *J. R. Porter, F. P. Meyers*, Arch. Biochem. 8, 169 [1945]; *J. O. Lampen, M. J. Jones*, ebenda 13, 47 [1947].
- m) *H. Waelsch, P. Owades, H. K. Miller*, B. Borek, J. biol. Chemistry 166, 273 [1946].
- n) *K. Dittmer* u. Mitarb., ebenda 159, 385 [1945]; 164, 761 [1946].
- o) *D. F. Elliott, A. T. Fuller, C. R. Harington*, J. Chem. Soc. 1948, 85.
- p) *D. A. Clark, K. Dittmer*, J. biol. Chemistry 173, 313 [1948].
- q) *V. Hankes* u. Mitarb., ebenda 174, 873 [1948].
- r) *H. N. Horowitz, A. M. Srb*, ebenda 174, 371 [1948]; *B. E. Volcani, E. E. Snell*, ebenda 174, 893 [1948].
- s) *A. H. Doermann*, Arch. Biochem. 5, 373 [1944].
- t) *R. Gingras, E. Page, R. Gaudry*, Science [New York] 105, 621 [1947].
- u) *S. S. Cohen, T. F. Anderson*, J. exp. Med. 84, 511, 525 [1946]; *T. F. Anderson*, Science [New York] 101, 565 [1947].

zusammengestellt, die auch synthetisch gewonnene Inhibitoren enthält. Wie die Tabelle zeigt, besitzen in einigen Fällen auch die optischen Antipoden der natürlichen Aminosäuren diesen gegenüber Hemmstoffwirkung. So erklärt sich die Tatsache, daß

intravenöse Einverleibung der essentiellen Aminosäuren in racemischer Form viel schlechter vertragen wird als Zufuhr eines entsprechenden Gemisches natürlicher (L)-Aminosäuren⁶¹.

Die Effekte dieser Antagonismen werden dadurch kompliziert, daß sie steuernden Einflüssen der Nahrungsvitamine unterworfen sind. So kann die Giftwirkung übermäßiger Zufuhr gewisser Aminosäuren (Glyein, Tyrosin) durch reichliche Gaben von Lactoflavin⁴⁹, Nicotinsäure^{54, 57}, Folinsäure⁶² und vor allem von Pyridoxin⁵⁰ herabgesetzt oder aufgehoben werden. Pyridoxin kann sogar (bei Bakterien) den Bedarf an einzelnen Aminosäuren (Lysin, Threonin, Arginin, Phenylalanin) auf Null herabdrücken⁶³.

Diesen spezifischen, meist auf chemischer Verwandtschaft beruhenden Antagonismen zwischen je zwei Aminosäuren überlagert sich innerhalb des Säugetierkörpers ein unspezifischer, in Verdrängungserscheinungen zum Ausdruck kommender Wettbewerb aller Aminosäuren um die den Eiweißaufbau katalysierenden Mechanismen der Zelle. Ebenso wie die Vitamine der B-Gruppe in der Zelle erst nach Phosphorylierung verankert werden, können auch die Aminosäuren mit größter Wahrscheinlichkeit nicht als solche, sondern erst nach Umwandlung in instabile, energiereiche Phosphor-Verbindungen (N-Phosphoamino-säuren⁶⁴), in der Zelle fixiert und zu Körpereiweiß aufgebaut werden, und wie die B-Vitamine konkurrieren auch die resorbierten Aminosäuren der Nahrung um die intrazellulären Phosphat-Donatoren. Die Fähigkeit der Zellen, die Aminosäuren in ihrem Innern zu konzentrieren und zu Eiweiß aufzubauen⁶⁵, ist begrenzt durch ihren Bestand an phosphorylierenden Mechanismen, um deren Beschlagnahme die Aminosäuren derart in Wettbewerb treten, daß jede einzelne von ihnen, falls im Übermaß vorhanden, die intrazelluläre Konzentration aller anderen herabdrücken und die anderen aus dem Organismus zu verdrängen sucht⁶⁶). Daher ist die Eiweiß-Synthese aus den Nahrungs-amino-säuren nur bei normaler Mengenrelation eine optimale und wird durch Überzufuhr einzelner Aminosäuren beeinträchtigt⁶⁷). Verfütterung von Methionin⁶⁸) oder Injektion von Methionin, Leucin oder Isoleucin⁶⁹) setzt die Konzentration aller anderen Aminosäuren im Blut herab. Eine Ausnahme bildet nur die Glutaminsäure, die die Anreicherung der Aminosäuren in der Zelle begünstigt, weil sie selbst am Vorgang der intrazellulären Protein-Synthese maßgebend beteiligt ist^{66, 70}).

Die Versorgung des Organismus mit essentiellen Aminosäuren ist unter diesen Umständen ein zentrales Problem der Biochemie. Es ist bekannt, daß zur Deckung des Bedarfs an ihnen tierisches Eiweiß geeigneter ist als pflanzliches. Dies erklärt sich im wesentlichen (doch nicht ausschließlich, s. u.) aus der höheren Konzentration und dem günstigeren Mengenverhältnis der essentiellen Aminosäuren im animalischen Eiweiß (s. Tabelle 5). Die diesen Unterschied zum Ausdruck bringende biologische Wertigkeit (*K. Thomas*), die bisher allein auf biologischem Wege meßbar und daher nur ungenau definiert war, kann heute durch Ermittlung des Gehaltes an essentiellen Aminosäuren und Beziehung dieses Gehaltes auf den eines als ideal angesehenen Standardproteins (z. B. Frauenmilcheiweiß⁷¹)) zahlenmäßig genau festgelegt werden, wobei allerdings der Faktor der Verdaulichkeit, der bisher in die biologische Wertigkeit einbezogen wurde, als nicht dazugehörig unberücksichtigt bleibt. Auf dieser Basis läßt sich auch die sog. Ergänzungswertigkeit beiführen, d. h. die auf einem Überschuß an bestimmten Aminosäuren beruhende Fähigkeit vieler (auch an sich unterwertiger) Proteine, andere unterwertige Eiweißkörper zu vollwertigen Gemischen zu komplementieren. Der Faktor der (je nach der Zubereitungsart stark schwankenden) Verdaulichkeit vor allem pflanzlicher Proteine bedarf dann allerdings einer gesonderten Untersuchung.

⁶¹ E. E. Howe u. Mitarb., J. biol. Chemistry 162, 295 [1946].

⁶² F. Martel, E. Pagé, R. Gingras, Rev. Canad. Biol. 6, 802 [1947].

⁶³ J. L. Stokes u. Mitarb., J. biol. Chemistry 160, 35 [1945]; C. M. Lyman u. Mitarb., ebenda 167, 177 [1947]; M. J. Boyd u. Mitarb., ebenda 174, 1013 [1948].

⁶⁴ D. Shenin, D. Rittenberg, Annu. Rev. Biochem. 15, 247 [1946]. Vgl. H. Borsook, W. Dubnoff, J. biol. Chemistry 168, 397 [1947]; W. H. Elliott, Nature [London] 161, 128 [1948].

⁶⁵ P. B. Hamilton, J. biol. Chemistry 158, 397 [1945].

⁶⁶ H. N. Christensen, J. A. Streicher, R. L. Elbinger, J. biol. Chemistry 172, 515 [1948].

⁶⁷ R. W. Jackson u. Mitarb., J. biol. Chemistry 80, 167 [1928]; S. W. Hier, C. E. Graham, D. Klein, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 56, 187 [1944].

⁶⁸ S. W. Hier, O. Bergheim, Fed. Proc. 6, 261 [1947].

⁶⁹ S. W. Hier, J. biol. Chemistry 171, 813 [1947].

⁷⁰ E. F. Gale, J. Gen. Microbiol. 1, 53 [1947]; E. S. Taylor, ebenda 1, 86 [1947].

⁷¹ L. L. Miller, E. L. Alling, J. exp. Medicine 85, 55 [1947].

C. Strepogenin und Zoopherin

Die Überlegenheit des tierischen Eiweißes über das pflanzliche in der menschlichen Ernährung ist aber nicht allein durch seine günstigere Aminosäure-Garnitur bedingt. Noch so große Mengen rein pflanzlicher Proteine sind, ebenso wie reine Aminosäure-Gemische, nicht imstande, den Eiweißbedarf von Ratte und Mensch zu decken, auch wenn sie genug Aminosäuren in ausbalancierter Mischung zuführen⁷²⁾. Die spezifische, nicht durch einen Mehrgehalt an bestimmten Aminosäuren erklärbare nutritive Leistung der animalischen Proteine beruht vielmehr auf ihrem Gehalt an charakteristischen, im Tierkörper nicht synthetisierbaren, dort aber benötigten Formen der die Aminosäuren verknüpfenden Bindung. Dies geht aus der Tatsache hervor, daß die 10 essentiellen Aminosäuren nur in Eiweißbindung oder als Peptide, nicht aber in freier Form bei sonst gleicher Dosierung imstande sind, das normale Wachstum zu unterhalten.

Schon die einfachen Peptidbindungen scheinen dann, wenn sie einzelne Aminosäuren in bestimmter Anordnung miteinander verknüpfen, für die optimale Eiweißverwertung unentbehrlich zu sein. Methionin wird im

inaktiviert⁸⁰⁾. Die NH₂-Gruppe gehört einer Glykokollmolekel an⁸¹⁾. Außer diesem bilden Glutaminsäure und Serin die Bausteine der Strepogeninmolekel⁸²⁾, das jedoch nicht einfach ein aus diesen Aminosäuren bestehendes Tripeptid darstellt, da Glycyl-seryl- und Seryl-glycyl-glutaminsäure zwar eine gewisse, aber nur sehr geringe Strepogenin-Aktivität besitzen⁸³⁾. Die Glutaminsäure ist im Strepogenin durch ihre Amino-Gruppe und ihr γ-Carboxyverankert⁸⁴⁾. Ersatz von Glutamin durch Asparaginsäure vernichtet die Strepogenin-Wirkung und führt zu Körpern, die Anti-Strepogenin-Wirksamkeit besitzen (kompetitiver Wachsstoff-Hemmstoff-Antagonismus). Ein solcher Inhibitoreffekt ist für Glycyl-seryl- und Seryl-glycyl-asparaginsäure⁸⁵⁾ und für das aus dem Pilz *Fusarium lycopersici* isolierte, bei Tomatenpflanzen als Welkstoff wirkende Plasmagift Lycomarasin, ein aus Glykokoll, Asparaginsäure, α-Oxyalanin und NH₃ zusammengesetztes Peptid^{82,84)} nachgewiesen worden. Strepogenin, das durch AgNO₃ oder Äthanol bei pH 1,5 fällbar und in Phenol löslich ist, findet sich fast ausschließlich in hochwertigem tierischem Eiweiß (Leber, Casein, Laktalbumin, Hämoglobin, Fischmehl). Lediglich Eiklar enthält wenig oder (nach Erhitzen auf 120°) kein Strepogenin. Die höchste Strepogenin-Konzentration weist krystallisiertes Insulin auf, wie überhaupt alle im Pankreas vorkommenden Proteine (Trypsinogen, Trypsin, Chymotrypsin) reich an gebundenem Strepogenin sind^{76,77,82)}. Das gleiche gilt für die antianämisch wirksamen Leberextrakte. Zwischen Strepogenin und dem perniciosawirksamen Peptid Anahämin (*Dakin*) bestehen enge, noch ungeklärte Beziehungen. Außerhalb des tierischen Organismus ist Strepogenin bisher nur in Hefe^{76,77)}, Tomatensaft⁸⁵⁾ und Tabakmosaikvirus⁸⁶⁾ nachgewiesen worden. Sein Vorkommen in tierischem Organismus, der es nicht synthetisieren kann, erklärt sich offenbar so, daß es im Darmkanal der Pflanzenfresser durch Bakterien gebildet und dann resorbiert wird. Die Folgen unzureichender Strepogenin-Zufuhr bestehen in einem Sistieren der Eiweiß-Synthese infolge Hemmung der Glutaminsäure-Verwertung, Wachstumstillstand, Anämie, Muskelschwäche und Tod^{77,87)}.

Außer dem Strepogenin ist für die Unterhaltung des Wachstums bei Bakterien⁸⁸⁾, Vögeln⁸⁹⁾ und Säugetieren⁹⁰⁾ noch mindestens ein zweiter im tierischen Eiweiß der Nahrung vorkommender und daher „animal protein factor“ (APF) oder Zoopherin genannter exogener Wirkstoff erforderlich.

	Frauen-Milch	Kuh-Milch	Ei	Fleisch	Fisch	Haferflocke	Soja-bohne	Weizenmehl	Kartoffel	Hefe
Valin . . .	9.9	6.9	7.3	5.9	6.1	5.3	5.3	4.3	4.0	5.3
Leucin . . .	10.2	9.7	9.2	8.7	9.1	7.7	7.7	6.2	10.6	6.3
Isoleucin . .	7.6	6.2	8.0	4.5	6.0	5.3	5.8	3.1		6.0
Threonin . .	5.0	4.6	5.9	5.3	5.1	3.5	4.4	2.8	3.1	5.2
Methionin . .	2.3	3.7	4.1	3.2	2.6	1.2	1.3	1.2	1.5	2.0
Cystin . . .	3.4	0.7	2.4	1.1	1.2	1.8	0.6	1.9	1.4	0.6
Phenylalanin .	5.9	5.7	7.3	4.5	4.8	4.6	5.0	4.8	6.4	4.1
Tyrosin . . .	5.1	5.3	4.5	3.1	2.5	4.5	4.1	3.8	4.3	4.2
Tryptophan .	1.9	1.6	1.5	1.2	0.8	1.3	1.3	1.3	0.6	1.3
Arginin . . .	5.0	4.3	6.5	6.5	8.1	7.4	7.3	4.5	1.4	4.3
Histidin . . .	2.7	2.5	2.1	3.0	2.6	2.0	2.5	2.0	0.6	2.8
Lysin . . .	8.5	7.5	7.9	8.6	9.5	3.0	6.9	2.5	2.6	7.1
Wertigkeit:										
Gesamt-W.*)	100	89	101	87	93	70	80	55	52	72
Reine W.**)	87	91	82	85	66	76	55	52	52	72

Tabelle 5

Gehalt der wichtigsten Nahrungsproteine an essentiellen Aminosäuren (bezogen auf 16% N)

*) = %-Gehalt an essentiellen Aminosäuren, bezogen auf Frauennmilch = 100.

**) = %-Gehalt an essentiellen Aminosäuren nach Abzug der %-Beträge, um die das betr. Protein mehr von den einzelnen Aminosäuren enthält als Frauenmilcheiweiß, bezogen auf dieses = 100. Ergänzungswertigkeit = Gesamt- minus reine Wertigkeit.

Werte nach R. J. Block, D. Bölling: The Amino Acid Composition of Proteins and Foods. Springfield 1947, 301 ff., z. T. korrigiert nach M. J. Horn u. Mitarb., J. biol. Chemistry 166, 313, 321 [1946]; 169, 71, 739 [1947]; 170, 719 [1947]; 172, 149 [1948]; E. Bränd u. Mitarb., J. Amer. Chem. Soc. 67, 1532 [1945]; C. M. Lyman u. Mitarb., J. biol. Chemistry 171, 233 [1947]; A. Z. Hodson, G. M. Krueger, Arch. Biochem. 12, 51 [1947]; ergänzt für Kartoffel nach E. B. Slack, Nature [London] 161, 211 [1947], für Fisch nach C. P. Deas, P. W. Ney u. H. L. A. Tarr, Fish. Res. Board Canada Progr. Pep. 77, 97 [1948], für Soja und Weizen nach K. A. Kuiken, C. M. Lyman, J. Nutrit. 36, 359 [1948]; J. biol. Chemistry 177, 29 [1949] u. L. W. McElroy u. Mitarb., J. Nutrit. 37, 329 [1949].

Hühnerei nur angereichert, wenn es in Peptidbindung (Casein), nicht wenn es in freier Form verfüllt wird⁷³⁾, und der Glykokollbedarf des Huhnes steigt um 50%, wenn das Glykokoll als solches und nicht in Form von Eiweiß zugeführt wird⁷⁴⁾. Auch beim Säuger ist freies Methionin dem in Peptidbindung dargereichten hinsichtlich seiner physiologischen Effekte unterlegen⁷⁵⁾. Dies beweist, daß auch ungespaltene Peptide aus dem Darm resorbiert werden können, ja in bestimmten Fällen sogar resorbiert werden müssen. Woolley hat erstmalig das Vorkommen eines solchen spezifisch wirksamen, im Darm nicht hydrolysierbaren Peptids im Nahrungseiweiß nachgewiesen und diesen Stoff, das Strepogenin, chemisch gekennzeichnet.

Das Strepogenin, ein für Bakterien⁷⁶⁾, Vögel⁷⁷⁾, Säuger⁷⁸⁾ und Mensch⁷⁹⁾ gleich unentbehrlicher Wuchsstoff von niederen Molekulargewicht (400) findet sich in der Natur nicht frei, sondern eingebaut in die Molekel tierischer (sehr selten pflanzlicher) Proteine, aus denen es durch Trypsin- oder Papainhydrolyse freigesetzt wird; durch Säuren wird es zerstört. In der Eiweißmolekel hat es seinen Platz stets am Ende einer Peptidkette mit freier NH₂-Gruppe; durch Reagenzien, die diese Gruppe binden, wird es

⁷²⁾ A. J. Carlson, F. Hoelzel, J. Nutrit. 34, 81 [1947]; A. A. Albanese, V. Irby, Science [New York] 98, 286 [1943]; J. H. Walters, Lancet 1947, 1, 861; G. F. Taylor, P. N. Chhuttani, Brit. med. J. 1945, 1, 800.

⁷³⁾ F. A. Csonka u. J. Mitarb., J. biol. Chemistry 169, 259 [1947].

⁷⁴⁾ H. J. Almquist, E. Mechi, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 49, 541 [1942].

⁷⁵⁾ C. S. Rosa u. Mitarb., ebenda 64, 352 [1947]; 67, 198 [1948].

⁷⁶⁾ E. E. Snell, J. biol. Chemistry 158, 497 [1945]; L. D. Wright, H. R. Skeggs, J. Bacteriol. 48, 117 [1944]; W. A. Krehl, J. S. Fruton, Jl. biol. Chemistry 173, 479 [1948]; H. Sprince, D. W. Woolley, ebenda 80, 213 [1944].

⁷⁷⁾ M. L. Scott, L. C. Norris, G. F. Heuser, ebenda 166, 481 [1946], 167, 261 [1947].

⁷⁸⁾ D. W. Woolley, J. biol. Chemistry 159, 753 [1945]; 162, 383 [1946]; M. Womack, W. C. Rose, ebenda 162, 735 [1946]; L. L. Miller u. Mitarb., J. exp. Medicine 85, 267 [1947].

⁷⁹⁾ A. A. Albanese u. Mitarb., Bull. Johns Hopkins Hosp. 77, 61 [1945]; 80, 149 [1947]; S. Agren, Acta paediatrica scand. 1947; Acta chem. scand. 1, 69 [1947].

Ausschließliche Zufuhr von pflanzlichem Eiweiß bei sonst vollwertiger Kost bewirkt bei Hühnern Verschlechterung der Ei-Ausbrütbarkeit und des Kükenwachstums^{89, 91)}, bei Ratten Laktationsstörungen sowie verminderde Lebensfähigkeit (Wachstumstillstand, Leukopenie, Magenblutungen, Tod) der Jungen⁹⁰⁾. Der diese Erscheinungen verhürende, von Strepogenin verschiedenen Diätfaktor findet sich in rohem Casein, in Magermilch, Leber, Fischmehl und Fischpreßsäften, in Pankreastrypsin, wenig in Eiklar, aber (im Gegensatz zu Strepogenin) nicht in Hefe^{85, 89, 92)}. Die Differenz der Zoopherin-Gehalte von rohem und gereinigtem Casein beweist, daß Zoopherin nicht wie Strepogenin ein integrierender Bestandteil, sondern ein (als Coenzym?) an Eiweiß gebundener und in dieser Form dialysabler und säurefällbarer Begleitstoff tierischer Proteine ist, der durch Hitzebehandlung oder Vorverdauung mit Papain⁹³⁾ vom Eiweiß abgetrennt werden kann. Er ist dann hitzebeständig und löslich in Wasser und 70-proz. Alkohol. Beim Huhn geht er aus der Nahrung ins Ei und in den Kükenorganismus über⁹⁴⁾. Die Verschiedenheit von Zoopherin (APF) und Strepogenin ist im biologischen Test am Huhn leicht nachweisbar⁷⁷⁾, während die Identität von Zoopherin (Testobjekt Ratte) und „animal protein factor“ (Testobjekt Huhn) zwar außerordentlich wahrscheinlich, aber nicht absolut sicher erwiesen ist. Eine besonders ergiebige Quelle für Zoopherin bzw. APF ist getrockneter Kuhkot oder ein wäßriger Auszug daraus^{89, 90, 91)}. Auch für Schweine ist der im Kuhdung vorhandene APF ein essentieller Diätfeststand⁹⁵⁾. Das gleiche Vorkommen wie Zoopherin und APF (Leber, Rohcasein, Eiklar, Fischmehl, Trypsin), die gleiche Anreicherung im Kuhkot, die gleichen Löslichkeitsverhältnisse und das gleiche Gebundensein an tierisches Eiweiß weist der die perniziöse Anämie des Menschen heilende bzw. verhüttende kobalt-haltige Wirkstoff der Leber, das sog. Vitamin B₁₂, auf⁹⁶⁾.

⁸⁰⁾ F. Sanger, Biochemic. J. 39, 507 [1945]; Nature [London] 160, 295 [1947].

⁸¹⁾ D. W. Woolley, J. biol. Chemistry 171, 443 [1947].

⁸²⁾ H. Sprince, D. W. Woolley, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1734 [1945]; D. W. Woolley, J. biol. Chemistry 166, 783 [1946].

⁸³⁾ D. W. Woolley, J. biol. Chemistry 172, 71 [1948].

⁸⁴⁾ P. A. Plattner, N. Clauson-Kaas, Helv. chim. acta 28, 188 [1945]; Experientia 1, 195 [1945]; D. W. Woolley, J. biol. Chemistry, 176, 1291, 1299 [1948].

⁸⁵⁾ L. J. Daniel u. Mitarb., J. biol. Chemistry 174, 71 [1948].

⁸⁶⁾ C. A. Knight, ebenda 171, 297 [1947].

⁸⁷⁾ J. R. Trotter, M. E. King, ebenda 165, 391 [1946]; J. Bourgeat, A. Aschenasy, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 226, 962 [1948].

⁸⁸⁾ V. H. Cheldelin, T. R. Riggs, Arch. Biochem. 10, 19 [1946]; M. S. Shorb, J. biol. Chemistry 169, 455 [1947]; J. Bacteriol. 53, 669 [1947].

⁸⁹⁾ M. Rubin, H. R. Bird, J. biol. Chemistry 163, 387, 393 [1946]; J. Nutrit. 34, 233 [1947].

⁹⁰⁾ L. M. Zucker, T. F. Zucker, Arch. Biochem. 16, 115 [1948]; J. P. Bowland u. Mitarb., ebenda 16, 257 [1948].

⁹¹⁾ D. Whitson, H. W. Titus, H. R. Bird, Poultry Sci. 25, 52, 143 [1946]; M. Rubin u. Mitarb., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 66, 36 [1947].

⁹²⁾ W. W. Cravens u. Mitarb., Poultry Sci. 24, 305 [1945]; H. R. Bird u. Mitarb., ebenda 25, 285 [1946]; C. A. Nichol u. Mitarb., J. biol. Chemistry 170, 419 [1947].

⁹³⁾ H. R. Bird, M. Rubin, A. C. Groschke, J. biol. Chemistry 174, 611 [1948].

⁹⁴⁾ Dieselben, J. Nutrit. 33, 319 [1947].

⁹⁵⁾ Editorial, Nutrit. Rev. 3, 79 [1945].

⁹⁶⁾ M. S. Shorb, Science [New York] 107, 397 [1948]; E. L. Smith, Nature [London] 162, 144 [1948]; vgl. diese Ztschr. 81, 46, 271 [1949].

Es ist seinerseits wieder identisch mit einem für Milchsäurebakterien (*Lactobac. lactis*) unentbehrlichen Wuchsstoff (LLD-Faktor⁹⁷) und vermag schon in einer Konzentration von 6% pro kg Futter das Wachstum von rein vegetabilisch ernährten Hühnern zu unterhalten, also den „animal protein factor“ zu ersetzen⁹⁸). Auch auf Ratten und Affen über perniciosa-wirksame Leberextrakte bei qualitativ unzureichender Eiweißzufuhr wachstums-, laktations- und fruchtbarkeitsfördernde Wirkungen im Sinne des Zoopherins aus, die nicht auf Folinsäure beruhen^{98a}). Der reine, durch bakterielle Synthese (s. u.) gewonnene APF ist gleichzeitig hochwirksam bei menschlicher perniziöser Anämie⁹⁹). Daraus scheint hervorzugehen, daß Zoopherin, „animal protein factor“, Vitamin B₁₂, LLD-Faktor und anti-anämischer Leberwirkstoff identisch sind. Dieser Wirkstoff von universeller Leistung bedarf aber (abgesehen von seiner funktionellen Koppelung an Strepogenin) zur vollen Aktivität der Komplettierung durch einen zweiten synergistischen Faktor, der ebenfalls in tierischem Eiweiß, aber auch in Tomatenstaft vorkommt (TJ-Faktor) und lipoidlöslich zu sein scheint^{98, 98, 100}), über dem aber sonst kaum etwas bekannt ist.

Die Frage, wieso es kommt, daß Pflanzenfresser trotz Fehlens von tierischem Eiweiß in der Kost, ja sogar bei völlig eiweißfreier Ernährung in ihren Organen reichlich essentielle Aminosäuren, Strepogenin und Zoopherin (APF) speichern, ist dahin zu beantworten, daß bei diesen Tieren die Bakterienflora des Magens und der oberen Darmabschnitte imstande ist, diese lebenswichtigen Bestandteile des Nahrungseiweißes zu synthetisieren. Die Bakterien des Pansen bei Rind und Schaf und die des Blinddarms beim Pferd vermögen Stickstoff aus der Luft zu fixieren¹⁰⁰) und essentielle Aminosäuren wie Lysin aufzubauen¹⁰¹). Auch die Synthese von Vitamin B₁₂ erfolgt anscheinend im Pansen der Kuh. Dafür spricht neben der Tatsache, daß Kobalt für die Entwicklung der normalen Pansenflora¹⁰²) und für deren Fähigkeit, B-Vitamine zu bilden¹⁰³), unentbehrlich ist, auch das Vorkommen von Vitamin B₁₂, Zoopherin und APF im Panseninhalt und Kot des Rindes^{104, 89-91}.

Daß Stoffe wie Zoopherin (APF) auch für den Menschen notwendig sind, geht aus dem Auftreten schwerer Störungen (insbesondere perniciosaähnlicher hyperchromer Anämien) bei langdauernder rein vegetarischer Ernährung hervor¹⁰⁵).

Nachtrag b. d. Korrektur: Die Unentbehrlichkeit des Strepogenins für Bakterien und Säuer ist neuerdings durch die Erkenntnis in Frage gestellt worden, daß es im Wuchstest bei Bakterien anscheinend vollwertig durch L-Glutamin vertreten werden kann (H. T. Peeler u. Mitarb., J. biol. Chemistry 177, 905 [1948]; J. L. Stokes u. Mitarb., ebenda 178, 93 [1949]; E. L. Rickes, P. J. Koch, T. R. Wood, ebenda 178, 103 [1949]). Vielleicht spielt hierbei ein noch unbekannter Wuchsfaktor mit, der das Strepogenin entbehrlich macht. Auch bei Maus und Ratte kann der Strepogenin-Effekt weitgehend nachgeahmt werden durch L-Glutamin (H. T. Peeler u. Mitarb., a. O.) oder durch ein Gemisch von Glutamin bzw. Glutaminsäure mit 4–6 anderen nichtessentiellen Aminosäuren (K. H. Maddy, C. A. Elvehjem, J. biol. Chemistry 177, 577 [1949]). Die Wachstumswirkung der 10 essentiellen Aminosäuren bei der Ratte kann durch Gaben von Glutaminsäure allein oder von Glutaminsäure und 8 anderen nicht-essentiellen Aminosäuren (darunter Glycin und Serin) deutlich verstärkt werden (W. C. Rose, M. J. Oesterling, M. Womack, J. biol. Chemistry 176, 753 [1949]). Glutaminsäure ist also offenbar eine „halb-essentielle“ Aminosäure, mit deren biologischer Leistung der Strepogenin-Effekt auf eine noch unklare Weise zusammenhängt.

II. Die biologischen Aufgaben des Nahrungseiweißes

Die Bausteine der Nahrungsproteine haben, soweit sie nicht zur Energielieferung herangezogen werden, zwei grundsätzlich verschiedene Funktionen im Organismus: sie dienen einmal dem Aufbau und der Erneuerung der Zellproteine (Baustoff-Funktion) und üben außerdem analog den Vitaminen spezifische Stoffwechseleffekte aus (Wirkstoff-Funktion).

A. Nahrungseiweiß als Baustoff der Zellproteine

Wie aus Isotopenversuchen mit S³⁵- und N¹⁴-haltigen Aminosäuren hervorgeht, werden die Nahrungsaminosäuren teilweise schon in der Darmwand zu Körpereiweiß aufgebaut; dies ist für Glykokoll¹⁰⁶), Methionin¹⁰⁷) und Tyrosin¹⁰⁸) nachgewiesen.

⁹⁷ E. L. Rickes u. Mitarb., Science [New York] 107, 396 [1948].

⁹⁸ W. H. Ott, E. L. Rickes, T. R. Wood, J. biol. Chemistry 174, 1047 [1948]. W. G. Jaffé, C. A. Elvehjem, J. biol. Chemistry 169, 287 [1947]; C. A. Cary u. Mitarb., Fed. Proc. 5, 128 [1946]; J. M. Cooperman u. Mitarb., J. Nutrit. 30, 45 [1945]; Proc. Soc. exp. Biol. Med. 61, 92 [1946]; W. Ruegamer u. Mitarb., J. biol. Chemistry 167, 861 [1947].

^{98a} J. M. Cooperman u. Mitarb., J. Nutrit. 30, 45 [1945]; R. R. Spitzer, P. H. Phillips, ebenda 32, 631 [1946]; E. M. Sporn, W. Ruegamer, C. A. Elvehjem, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 63, 5 [1947].

⁹⁹ E. L. R. Stokstad u. Mitarb., J. Lab. clin. Med. 33, 860 [1948].

¹⁰⁰ L. Toth, Experientia 4, 395 [1948].

¹⁰¹ J. W. McDonald, J. Physiology 107, 21; P. [1948].

¹⁰² J. T. Tosic, R. L. Mitchell, Nature [London] 162, 502 [1948].

¹⁰³ S. N. Ray u. Mitarb., J. Animal Sci. 7, 3 [1948].

¹⁰⁴ J. C. Hammond, Poultry Sci. 23, 471 [1944].

¹⁰⁵ G. F. Taylor, P. N. Chughtani s. 72); Townsend, Begor, Canad. Med. Assoc. J. 47, 352 [1942]; E. Koch, P. Lübbert, Dtsch. med. Wschr. 1947, 254.

¹⁰⁶ D. M. Greenberg, T. Winnick, J. biol. Chemistry 173, 199 [1948].

¹⁰⁷ H. Tarver, W. O. Reinhardt, J. biol. Chemistry 167, 395 [1947]; H. Tarver, L. M. Morse, ebenda 173, 53 [1948].

¹⁰⁸ T. Winnick u. Mitarb., ebenda 173, 189 [1948].

Mit abnehmender Geschwindigkeit beteiligen sich auch Niere, Leber und Milz (einschließlich des lymphatischen Systems) an der Eiweißsynthese aus Nahrungsaminosäuren, kaum dagegen das Gehirn und überhaupt nicht Muskulatur und Haut¹⁰⁷). Sehr schnell erfolgt diese Synthese in Tumoren¹⁰⁸). Der Vorrang der Darmschleimhaut hinsichtlich der Protein-Synthese ist nicht durch ihre Stellung als Auffangorgan bedingt, da der Darm auch bei Injektions- und Gewebebreversuchen schneller als andere Organe Aminosäuren in Eiweiß einbaut¹⁰⁷). Es ist jedoch zweifelhaft, ob die schnelle Eiweißsynthese in der Darmwand dem Gesamtorganismus zugute kommt oder nicht vielmehr nur den eigenen Bedürfnissen des Darms (Fermentproduktion) dient. Anders verhält sich die Leber, die die mit der Nahrung angebotenen Aminosäuren zwar langsamer, aber in größerem Umfang zu Eiweiß aufbaut und den gesamten Organismus damit versorgt. Whipple und seine Schüler haben gezeigt, daß die Leber aus den Nahrungsproteinen einen Eiweißvorrat („protein pool“) herstellt, aus dem alle anderen Organe, soweit sie die Nahrungsaminosäuren nicht direkt verwerten, in einem je nach der Größe ihres Bedarfs wechselnden Umfang mit „Roh“-Eiweiß beliefert werden, das erst an der Stelle seiner Verwendung die eigentliche organspezifische Ausformung erhält¹⁰⁹). Der Eiweißstrom, der so normalerweise von der Leber zu den Organen hinführt, kann aber auch seine Richtung umkehren, wenn infolge Eiweißmangels der Nahrung oder erhöhten Eigenbedarfs (bei Infektionen, Vergiftungen, Operationen) die Leber an Eiweiß verarmt, oder auch von einem Organ zum anderen hinfließen, wenn dieses besonders viel Eiweiß benötigt; Whipple vergleicht diesen Vorgang mit dem der Ebbe und Flut. Die Annahme eines „dynamischen Gleichgewichts“ zwischen allen Körperproteinen steht im Einklang mit den Ergebnissen der Isotopenversuche von Schoenheimer und seinen Schülern; nach Verfütterung oder Injektion einzelner mit N¹⁵ oder S³⁵ markierten Aminosäuren stellt sich allmählich eine gleichmäßige Verteilung des N¹⁵ und S³⁵ auf alle Körperproteine und des N¹⁵ auf alle Aminosäuren (außer Lysin) ein¹⁰⁷, 110). In diesen Verteilungsprozeß ist das Blutplasma als vermittelndes Transportorgan eingeschaltet; es bezieht die Hauptmenge seiner Eiweißkörper unmittelbar aus dem „protein pool“ der Leber und damit mittelbar aus der Nahrung. Dies gilt vor allem für die Albumine des Blutplasmas, die das Rohmaterial darstellen, aus dem die Organe des Körpers ihr Eiweiß aufbauen; die Albumine werden ausschließlich in der Leber gebildet¹¹¹) und zwar in einem Umfang, der von Art und Größe der Eiweißzufuhr abhängt¹¹²). Allerdings sind die Nahrungs-Aminosäuren nicht einfach Bausteine des Plasmaalbumins, sondern außerdem erforderlich für das Funktionieren des die Albumin-Synthese bewirkenden Mechanismus in der Leber. Dafür spricht, daß die Synthese des praktisch tryptophan-freien Plasmaalbumins in der Leber nur bei reichertryptophan-Zufuhr stattfindet¹¹³). Die Bindung der Albumin-Synthese an die intakte Leber erklärt, warum sowohl Eiweißhunger, der die Leber stets schädigt¹¹⁴), wie auch andersartig bedingte Leberkrankheiten eine Hypalbuminämie zur Folge haben¹¹⁵). Die besondere Qualifikation des Plasmaalbumins als Rohmaterial für die Synthese von Organeiweiß beruht darauf, daß seine verzweigte Moleköl aus etwa 36 kurzen Aminosäureketten („sub-units“) zusammengesetzt ist, die im Durchschnitt 16 Aminosäure-Reste enthalten und als Bausteine einer großen Zahl von Gewebsproteinen dienen können¹¹⁶). Dieses Bauprinzip wird bei anderen Eiweißkörpern nicht angetroffen. Auch die dem Lipoid-Transport, der Komplement- und Antikörperbildung (Infektionsabwehr) dienenden Globuline des Blutplasmas werden letzten Endes aus dem Nahrungseiweiß¹¹⁷) in der Leber gebildet¹¹⁸), jedoch von dort nicht direkt ans Blut

¹⁰⁹ G. H. Whipple u. Mitarb., J. exp. Med. 73, 571 [1941]; 81, 405 [1945]; Medicine 23, 215 [1944]; S. C. Madden, G. H. Whipple, Physiologic. Rev. 20, 194 [1940].

¹¹⁰ R. Schoenheimer u. Mitarb., J. biol. Chemistry 144, 541, 545, 555 [1942]; D. Shemin, D. Rittenberg, ebenda 153, 501 [1944].

¹¹¹ H. Tarver, W. O. Reinhardt s. 107; G. H. Berryman, J. L. Bollman, F. C. Mann, Amer. J. Physiol. 139, 556, 592, 596 [1943].

¹¹² J. B. McNaught u. Mitarb., J. exp. Med. 63, 277 [1936].

¹¹³ S. C. Madden u. Mitarb., ebenda 82, 77 [1945]; F. C. Robscheit-Robbins u. Mitarb., ebenda 85, 243 [1947]; A. A. Albanese u. Mitarb., Bull. Johns Hopkins Hosp. 80, 158 [1947].

¹¹⁴ E. Goettsch u. Mitarb., J. biol. Chemistry 144, 121 [1944].

¹¹⁵ Lit. bei J. Kühnau, Synopsis I, 51 [1948].

¹¹⁶ E. Brand, B. Kassell, L. J. Saidel, J. clin. Invest. 23, 437 [1944].

¹¹⁷ W. B. Cannon, J. Amer. Med. Assoc. 128, 360 [1945]; Adv. Protein Chem. 2, 135 [1945].

¹¹⁸ H. Wuhrmann, Helv. med. acta 12, 713 [1945].

abgegeben, sondern in bestimmten (daher oft als Bildungsstätten der Globuline betrachteten) Zellsystemen (Plasmazellen, Makrophagen, Lymphozyten, Retikulumzellen der Milz) gespeichert¹¹⁹). Von hier aus können sie je nach Bedarf und unabhängig vom Eiweißangebot mit der Kost auch bei Schädigung oder Ausschaltung der Leber über längere Zeit hin ans Blut abgegeben werden¹¹⁷, ¹²⁰). Das hat zur Folge, daß bei Eiweißhunger der Globulin-Gehalt des Plasmas im Gegensatz zum Albumin-Spiegel meist nicht abnimmt, sondern (vor allem in der α - und β -Fraktion) oft ansteigt, da Globuline teils als Ersatz für das fehlende Albumin (Wasserbindung!), teils als Lipoidvehikel (Fettmobilisierung!) vermehrt in Anspruch genommen werden¹²¹). Erst nach sehr langdauerndem Eiweißentzug sinkt auch der Globulin-Spiegel im Blut. Am schnellsten scheinen die γ -Globuline zu verschwinden¹²²) und damit Anlaß zu einem Erlahmen der Infektionsabwehr zu geben. Die Bedeutung des Plasmas als Transportmittels für Eiweiß geht daraus hervor, daß bei Eiweißhunger die menschlichen Organe bereits zu einer Zeit an Eiweiß verarmen, in der der Plasmaprotein-Gehalt noch normal ist¹²³). Die Aufrechterhaltung des normalen Bluteiweißspiegels rangiert an Bedeutung vor der Deckung des Eigenbedarfs einzelner Organe¹⁰⁷). Überschüssig zugeführtes Nahrungseiweiß wird in Form leicht mobilisierbarer Reserven im Cytoplasma vor allem der Leber- und Muskelzellen gespeichert¹²⁴).

Neben der Bildung der Organproteine, die das eigentliche Bauelement der Zelle darstellen, ist auch die Synthese der Wirkstoffe des Organismus, soweit die Eiweißcharakter haben, von der Eiweißzufuhr mit der Kost abhängig. Für folgende Wirkstoffe ist bekannt, daß sie aus Nahrungseiweiß entstehen und bei Eiweißhunger im Körper nicht aufgebaut werden:

1. Fermente: Pankreasamylase¹²⁵), Glukose- und D-Aminosäureoxydase¹²⁶), Xanthinhydrase¹²⁶, ¹²⁷), Desaminasen und Transaminasen¹²⁸), Cholinesterase¹²⁹), Leber- und Harnkathespins¹²⁷, ¹³⁰), oestrogen-inaktivierendes Ferment der Leber¹³¹), Leberkatalase¹²⁷) alkalische Phosphatase der Leber¹²⁷), Leberarginase¹²⁷, ¹³²).

2. Hormone: Gonadotrope Hormone¹³³), adrenotropes Hormon¹³⁴) und Wachstumshormon¹³⁴, ¹³⁵) des Hypophysenvorderlappens, Epithelkörperhormon¹⁵⁷).

Die Beeinträchtigung der Hormonproduktion in der Hypophyse bei Eiweißmangel ist wegen ihrer überragenden Bedeutung für den Stoffwechsel besonders schwerwiegend. Da ohne das Wachstumshormon kein Eiweißansatz erfolgt, kann sein Ausfall bei Eiweißhunger zu einem bedrohlichen circulus vitiosus führen.

Da ferner ein großer Teil der Vitamine nur in Bindung an Eiweiß in der Zelle fixiert wird und zur Wirkung gelangt, ist ein ausreichender Eiweißgehalt der Kost auch für die normale Funktion der Vitamine unerlässlich. Eiweißhunger kann infolge ungenügender Bildung von Trägerproteinen zu Vitaminverlusten des Körpers und zu Avitaminosen führen. Umgekehrt kann reichliche Eiweißzufuhr vitaminsparend wirken. Dies ist nachgewiesen für Vitamin A¹³⁶), Aneurin¹³⁷), Lactoflavin¹³⁸), Nicotinsäure¹³⁹), Pantothensäure¹⁴⁰), Folinsäure¹⁴¹) und den gesamten B-Komplex¹⁴²). Eine Ausnahme macht das „Vitamin des Eiweißumsatzes“ Pyridoxin (B₆), das in um so größerer Menge benötigt wird, je höher der Eiweißgehalt der Nahrung ist, so daß Überzufuhr von Eiweiß zu B₆-Mangelscheinungen Anlaß geben kann¹⁴³).

- ¹¹⁹⁾ T. F. Dougherty u. Mitarb., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 57, 295 [1944].
- ¹²⁰⁾ W. E. Ehrlich, T. N. Harris, Science [New York] 105, 28 [1945]; J. exp. Med. 76, 335 [1942]; 81, 73 [1945].
- ¹²¹⁾ L. J. Zeldis u. Mitarb., J. exp. Med. 82, 157, 411 [1945]; O. Gsell, Helv. med. acta 12, 571, 589 [1945]; 14, 608 [1947].
- ¹²²⁾ E. G. Krebs, J. Lab. clin. Med. 31, 85 [1946].
- ¹²³⁾ S. A. Locatio u. Mitarb., Surgery, Gynecol. Obstetr. 86, 107 [1948].
- ¹²⁴⁾ A. Roche, Inanition protéique. Paris 1933; H. W. Kosterlitz, J. Physiology 106, 194 [1947].
- ¹²⁵⁾ Killian u. Ingelfinger, Arch. Intern. Med. 73, 466 [1946].
- ¹²⁶⁾ K. Lang, Klin. Wschr. 1947, 868.
- ¹²⁷⁾ L. L. Miller, J. biol. Chemistry 172, 113 [1948].
- ¹²⁸⁾ S. Kaplansky u. Mitarb., Biochimija (russ.) 10, 401 [1946].
- ¹²⁹⁾ R. A. McCance u. Mitarb., Nature [London] 161, 56 [1948].
- ¹³⁰⁾ R. Merten, Klin. Wschr. 1948, 260.
- ¹³¹⁾ P. György, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 60, 344 [1945]; G. Klatskin u. Mitarb., Amer. J. med. Sci. 213, 19 [1947]; F. Trautmann, R. Karther, Z. ges. inn. Med. 2, 582 [1947].
- ¹³²⁾ E. B. McQuarrie, A. T. Venosa, Science [New York] 101, 493 [1945].
- ¹³³⁾ K. E. Mason, J. M. Wolfe, Anat. Rec. 45, 232 [1930]; V. A. Drill, M. W. Burrill, Endocrinology 35, 187 [1944]; H. R. Gilbert, H. Goss, J. Nutrit. 5, 251 [1933].
- ¹³⁴⁾ M. G. Mulinos, L. Pomerantz, Amer. J. Physiol. 132, 368 [1941]; J. Nutrit. 19, 493 [1940].
- ¹³⁵⁾ F. P. Miranda, J. Amer. Med. Assoc. 136, 542 [1948].
- ¹³⁶⁾ M. Dye, J. Bateman, T. Porter, J. Nutrit. 29, 341 [1945].
- ¹³⁷⁾ J. Kühnau, J. Erdmann, diese Ztschr. 61, 253 [1949].
- ¹³⁸⁾ W. H. Riesen u. Mitarb., Arch. Biochem. 10, 387 [1946]; A. C. Griffin, C. A. Baumann, ebenda 11, 467 [1946]; H. Oldham u. Mitarb., J. Nutrit. 34, 69 [1947].
- ¹³⁹⁾ H. P. Sarett u. Mitarb., J. Nutrit. 24, 295, 942; 25, 173 [1943].
- ¹⁴⁰⁾ M. M. Nelson, H. M. Evans, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 60, 319 [1945]; 66, 299 [1948]; J. Nutrit. 34, 189 [1947].
- ¹⁴¹⁾ L. D. Wright u. Mitarb., J. Nutrit. 29, 431 [1945]; A. Kornberg u. Mitarb., Science [New York] 103, 646 [1946]; D. Adlersberg, J. Schein, J. Amer. Med. Assoc. 134, 1459 [1947].
- ¹⁴²⁾ P. György, H. Goldblatt, Fed. Proc. 4, 154 [1945].
- ¹⁴³⁾ B. S. Schweigert u. Mitarb., J. biol. Chemistry 165, 187 [1946].

B. Spezifische Funktionen der Nahrungsaminosäuren

Unabhängig von ihrer Rolle als Eiweißbausteine üben die Aminosäuren des Nahrungseiweißes in freier Form eine Reihe spezifischer Zell- und Stoffwechseleffekte aus, die wesentlich zu der universellen biologischen Bedeutung der Proteine beitragen. Aminosäuren vereinigen also in sich Bau- und Wirkstoffcharakter und nehmen so eine Sonderstellung in der belebten Materie ein. Als Wirkstoffe stehen sie den Vitaminen nahe und werden auch mit diesen und den pflanzlichen und tierischen Wuchsstoffen als Biotika zusammengefaßt.

Allerdings ist die Abtrennung dieser spezifischen Effekte der Aminosäuren von ihrer Eiweißaufbaufunktion nicht immer leicht, da die Aminosäuren als Proteinbestandteile auch zur Synthese von Proteinen mit spezifischer Funktion herangezogen werden, wodurch ein Wirkstoffeffekt vortäuschen kann. Ein typisches Beispiel hierfür ist das Auftreten von Veränderungen der Augenlinse und Hornhaut (Keratitis, Katakt, Vaskularisation der Cornea) bei tryptophan-freier Ernährung¹⁴⁴), ein Syndrom, das man ursprünglich für eine spezifische Tryptophan-Mangelfolge hielt, bis sich herausstellte, daß auch das Fehlen von Histidin¹⁴⁵), Phenylalanin¹⁴⁶), Methionin¹⁴⁷), Lysin¹⁴⁸), Valin¹⁴⁹ und Leucin¹⁵⁰ ein damit nahezu oder völlig identisches Krankheitsbild hervorruft. Hier handelt es sich also um das Versagen der Synthese der besonders empfindlichen Spezialproteine von Linse und Hornhaut infolge Fehlens einer der dazu notwendigen essentiellen Aminosäuren.

Die bisher bekannten Spezialleistungen der einzelnen Aminosäuren sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Sie kommen

Aminosäure	Physiologische Funktion	Bei fehlender Zufuhr auftretende Mangelsymptome	Literatur
Valin . . .	Erhaltung d. Leistungsfähigkeit d. neuromuskulären Apparates	Hyperästhesie, Ataxie, Drehkrämpfe, Koordinationsstörungen, Degeneration d. Vorderhorn- und Muskelzellen	a)
Leucin . . .	Aktivierung des endokrinen Systems	Atrophie d. Leber, Hoden, Thymus, Nebennieren, Hypertrophie d. Hypophyse	b)
Methionin	Lipotroper Effekt (Leberschutzwirkg.), Hämoglobin-Synthese, Steuerung d. Schilddrüsenwirkung, Entgiftungseffekt	Leberverfettung und -cirrhose, Nierenschäden, Hoden-Degeneration, Anämie, tox. Eiweißzerfall, Blutungen, Muskelerkrankungen	c,d)
daraus im Körper entstehend:			
Cystin (Cystein)	Leberschutzwirkung, Plasmaleiweißbildung, Glutathion-Synthese	Leberatrophie und -nekrose, Hautschäden, Ödem-Bereitschaft	c)
Phenylalanin (Tyrosin)	Synthese von Adrenalin u. Thyroxin, Pigmentbildung, Förderung d. Erythrozytenreifung	Störungen d. Schilddrüsen- u. Nebennierenfunktion, Pigmentanomalien, Hypotonie	e)
Tryptophan	Erhaltung der Fortpflanzungsfähigkeit, Albuminproduktion, Synthese d. Nicotinsäure, Sicherung d. Zahnentwicklung, „Cofactor“ d. Virusvermehrung	Sterilität bei ♂ u. ♀, Augenveränderungen (z. T. unspezif.), Haarausfall, Schmelzdefekte, Zahnschäden, Pellagra	f)
Arginin . . .		Azoospermie	g)
Histidin . . .	Synthese der Folinsäure, Nucleinsäure- u. Hämoglobinaufbau (z. T. unspezif.)	Anämie, Verarmung der Muskulatur an Carnosin	h)
Lysin . . .	Förderung d. Verknöcherung u. d. Knochenwachstums, Erhaltung d. weibl. Genitalfunktion, Mitoseanregung, Nukleosid-Synthese	Zwergwuchs, Hemmung d. Epiphysenverknöcherung, Störungen des Knorpelwachstums, des weibl. Cyclus, der Laktation, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hörrötungen	i)

Tabelle 6

Die spezifischen biologischen Leistungen der essentiellen Aminosäuren

- a) W. C. Rose, Physiologic Rev. 18, 109 [1938]; A. Ferraro, L. Roizin, J. Neuropath. 6, 383 [1947].
- b) M. E. Maun, W. M. Cahill, R. M. Davis, Arch. Pathol. 40, 173 [1945].
- c) A. A. Albanese u. Mitarb., Science [New York] 95, 585 [1942]; 97, 312 [1943]; O. A. Bessey, S. B. Wolbach, J. exp. Med. 69, 1 [1939].
- d) V. L. Sydenstricker u. Mitarb., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 64, 59 [1947].
- e) L. L. Bowles u. Mitarb., ebenda 66, 585 [1947].
- f) J. L. Berg u. Mitarb., J. Nutrit. 33, 271 [1947].
- g) O. A. Bessey, S. B. Wolbach s. 144.
- h) A. Ferraro, L. Roizin, J. Neuropath. 6, 383 [1947].
- i) M. E. Maun u. Mitarb., Arch. Pathology. 40, 173 [1945].

- c) H. P. Hinsworth, L. E. Glynn, Lancet 1944, I, 457; J. Pathol. Bact., 56, 297 [1944]; L. J. Witts, Brit. Med. J. 1947, I, 1, 45. L. E. Glynn, Nutrit. Abstr. Rev. 16, 751 [1947]. F. S. Robscheit-Robbins u. Mitarb., J. Exp. Medicine 77, 375 [1943].
- d) P. B. Croft, R. A. Peters, Nature [London] 155, 175 [1945]; J. Abelin, Helv. physiol. acta 3, 481 [1945]; A. Gaidos, Rev. d'Hématol. 1, 117 [1946]; B. Kaufman, Arch. Pediatr. 63, 382 [1946]. A. Aschkenazy u. Mitarb., C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 226, 1857 [1948]; L. M. Morrison, Rev. Gastroenterol. 14, 533 [1947].
- e) M. E. Maun, W. M. Cahill, R. M. Davis, Arch. Pathol. 39, 294 [1945]; P. Plum, Acta physiol. scand. 4, 272 [1942]; S. Gurin, A. M. DellaViva, J. biol. Chemistry 170, 545 [1947]; W. Schweizer, J. Physiology 106, 167 [1947].
- f) A. A. Albanese u. Mitarb., Science [New York] 95, 585 [1942]; 97, 312 [1943]; W. F. Keller, ebenda 103, 137 [1946]. W. A. Krehl u. Mitarb., J. biol. Chemistry 162, 403 [1946]; F. Rosen u. Mitarb., ebenda 163, 343 [1946]; N. C. Turner, G. E. Crowell, Amer. J. Publ. Health 38, 525 [1948]; T. F. Anderson, J. Bacteriol. 55, 637, 651 [1948].
- g) L. E. Holt, Fed. Proc. 1, 116 [1942].
- h) G. Fontès, L. Thivolle, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 192, 63, 1395 [1932]; D. A. Hall, Biochemic. J. 41, 299 [1947]; A. T. Fuller u. Mitarb., ebenda 41, 11 [1947].
- i) A. A. Albanese u. Mitarb., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 48, 726 [1941]; 52, 209 [1943]; H. A. Harris, A. Neuberger, F. Sanger, Biochemic. J. 37, 508 [1943]; M. B. Houlahan, H. K. Mitchell, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 33, 223 [1947].

teils durch eine unmittelbare, katalysatorähnliche Wirkung auf bestimmte Zellsysteme zustande (Valin, Arginin, Lysin), teils durch chemische Umwandlung in Wirk-Stoffe von Hormon- oder Vitamincharakter. So geht Phenylalanin über Tyrosin in die Hormone Adrenalin und Thyroxin und in den Sympathikusstoff Arterenol über, während Methionin einerseits die Methyl-Gruppen für die Synthese von Cholin (Acetylcholin), Kreatin, Adrenalin und anderen biologischen Methylierungsprodukten, andererseits den zweiwertigen Schwefel für die Bildung von Cyst(e)in und Glutathion liefert (s. o.). Tryptophan endlich geht im Stoffwechsel von Bakterien, Pilzen, Vögeln, Säugern und auch des Menschen – hier ohne Mitwirkung von Darmbakte-

rien¹⁵¹⁾ → in das Vitamin Nicotinsäure über. Dieser noch nicht völlig geklärte Vorgang, in dessen Verlauf die 3-Oxyanthranilsäure^{151a)} und der für die Augenpigmentbildung verantwortliche Wirkstoff Kynurenin¹⁵²⁾, aber nicht Kynurensäure als Zwischenstufen eingeschaltet sind, untersteht der Kontrolle des Pyridoxins (Vitamin B₆)¹⁵³⁾. Zu diesen katalytischen Effekten gehört auch die Anregung der Hämoglobin-Bildung beim Hund durch Methionin¹⁵⁴⁾ und die der Plasmaalbumin-Produktion durch Tryptophan¹¹³⁾. Hier kann keine Baustoff-Funktion vorliegen, da Hämoglobin (beim Hund) praktisch methionin-frei und Plasmaalbumin praktisch tryptophan-frei ist¹⁵⁵⁾. Die spezifischen Effekte der Eiweißbausteine scheinen nur von den freien, nicht den peptidartig gebundenen Aminosäuren auszugehen; dies ist jedenfalls für das Methionin nachgewiesen¹⁵⁶⁾.

Die Erforschung der Biochemie des Nahrungseiweißes ist noch in vollem Fluß. Aber schon ihre bisherigen Ergebnisse zeigen, daß dieses Grenzgebiet zwischen Biologie und Chemie einmal als Teil der Ernährungslehre größte praktische Bedeutung besitzt, darüber hinaus aber dem experimentell arbeitenden Biologen grundlegende Einsichten in das Verhalten der lebenden Substanz zu vermitteln vermag. Eingeg. am 20. Dezember 1948. [A 190]

¹⁵¹⁾ W. A. Perlzweig u. Mitarb., J. biol. Chemistry 167, 511 [1947]; M. W. Ackermann, A. Taylor, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 67, 449 [1948]; H. Spector, J. biol. Chemistry 173, 659 [1948].

^{151a)} D. Bonner, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 34, 5 [1948]; H. K. Mitchell, J. F. Nyc, ebenda 34, 1 [1948].

¹⁵²⁾ G. W. Beadle, H. K. Mitchell, J. F. Nyc, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 33, 155 [1947].

¹⁵³⁾ B. S. Schweigert, P. B. Pearson, J. biol. Chemistry 168, 555 [1947].

¹⁵⁴⁾ F. S. Robscheit-Robbins u. Mitarb., J. exp. Med. 77, 375 [1943].

¹⁵⁵⁾ E. Brand u. Mitarb., J. clin. Invest. 23, 437 [1944]; J. Amer. Chem. Soc. 68, 724 [1946].

¹⁵⁶⁾ I. L. Chaikoff u. Mitarb., J. biol. Chemistry 160, 489 [1945]; C. H. Best, Science [New York] 103, 207 [1946].

¹⁵⁷⁾ E. L. Schäfer, Med. Klinik, 1948, 236.

Über ein hochtoxisches Kondensationsprodukt von Sulfamid und Formaldehyd

Von Dr. G. HECHT und Dr. H. HENECKA, Elberfeld

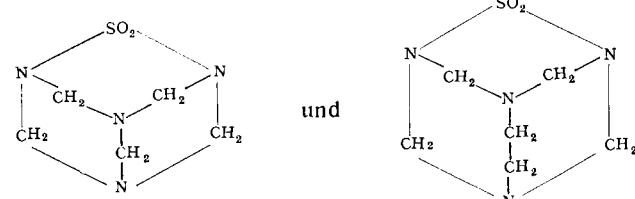
Aus dem Gewerbehygienischen Laboratorium und dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld

Ein Mol Sulfamid bildet in stark mineralsaurer Lösung mit zwei Molen Formaldehyd Tetramethylendisulfotetramin. Diese Verbindung ist ein sehr starkes Krampfgef.

Es ist bekannt, daß Sulfamid¹⁾, $\text{NH}_2 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2$, entsprechend wie Harnstoff, durch Umsetzen mit Formaldehyd zur Herstellung hochpolymerer Reaktionsprodukte benutzt werden kann, die als Kunststoffe bereits eine gewisse technische Bedeutung gewonnen haben. Daneben können auch niedermolekulare Verbindungen entstehen, worauf Paquin²⁾ kürzlich hingewiesen hat.

Durch Vergiftungsfälle, die sich in der Praxis ereignet hatten, wurden wir darauf aufmerksam, daß bei diesen Reaktionen auch ein bisher nicht beschriebenes niedermolekulares Produkt von ungewöhnlich hoher Toxizität entstehen kann. Wir halten es für notwendig, diese Befunde hier bekannt zu geben um weiteren Zwischenfällen bei Arbeiten mit diesen Produkten vorzubeugen.

Sulfamid ist physiologisch recht harmlos, z. B. vertragen Mäuse intravenöse Gaben von 5 g/kg. Es war daher nicht vorauszusehen, daß die Umsetzung mit Formaldehyd zu giftigen Produkten führen könnte. Die von Paquin beschriebenen Verbindungen:



erwiesen sich in eigenen Versuchen als physiologisch recht harmlos. Auch in der Reihe der Reaktionsprodukte von Harnstoff und Formaldehyd sind toxische Verbindungen u. W. nicht bekannt geworden. Daher waren auch die Vergiftungen, die unsere Arbeiten veranlaßten, zunächst sehr schwer aufzuklären.

Während des Krieges wurde eine auswärtige Firma beauftragt, unentflammbares Fasermaterial anzufertigen. Dazu wurde

¹⁾ Sulfamid ist nicht zu verwechseln mit Sulfonamiden oder deren Abkömmlingen.

²⁾ Diese Ztschr. 60, 316 [1948].

einmalig auch eine Versuchsmenge mit Sulfamid und Formaldehyd imprägniert und deren Restbestände nach Jahren verarbeitet. Dabei erkrankten plötzlich einige Arbeiter unter schweren Vergiftungsscheinungen. Die anfänglichen Symptome wurden nur von Laien beobachtet, es wurde mitgeteilt, daß die Leute bei der Arbeit plötzlich umfielen und krampfartige Zustände bekamen, wobei ihnen, ähnlich epileptischen Krämpfen, Schaum vor dem Munde stand. Zwei Leute erkrankten erst zu Hause nach dem Verlassen des Arbeitsplatzes. Die vier schwerst Erkrankten wurden in ein Krankenhaus eingeliefert. Sie zeigten schwere Bewußtseinsstörungen und starke motorische Unruhe, die Patienten warfen sich hin und her, stöhnten, griffen mit den Händen in die Luft und knirschten mit den Zähnen. Diese Erscheinungen klangen langsam ab, bei einem Patienten gingen sie in einen ausgesprochenen psychischen Verwirrungszustand über, aber auch die anderen zeigten Gedächtnisstörungen. Im Verlaufe von 8 Tagen bis 3 Wochen erholten sich alle Patienten, Dauerschäden blieben nicht zurück. Die sonstigen körperlichen Untersuchungen der Kranken ergaben nichts bemerkenswertes.

Der Ursache dieser Vergiftung stand man zunächst ratlos gegenüber. Erst nachdem mancher andere Verdacht ausgeschaltet war, wurde die Aufmerksamkeit auf die verarbeiteten Materialien gelenkt und diese einem hygienischen Hochschul-institut übergeben. Dort wurden Mäuseversuche so eingeleitet, daß die Tiere nichts von den untersuchten Stoffen fressen konnten, da sie durch ein Gitter davon getrennt waren. Neben den mit Sulfamid und Formaldehyd behandelten Fasern wurden auch die sonstigen an der Arbeitsstätte benutzten Materialien untersucht. Es zeigte sich, daß die Mäuse teilweise in kurzer Zeit unter krampfartigen Erscheinungen eingingen, und das Institut kam zu dem Ergebnis, daß bei der Berührung der verschiedenen Materialien giftige Ausdünstungen entstanden.

Ein Hinweis auf die chemische Natur des wirksamen Giftstoffes war aus diesen Beobachtungen nicht zu entnehmen. So