

Einiges über Wesen und Bedeutung der Eiweißstoffe.

Von Prof. Dr. F. Wessely.

Vortrag, gehalten am 2. März 1938.

Unser Wissen über diese Stoffe steht trotz eines Jahrhunderts exakter wissenschaftlicher Forschung erst am Anfang. Ein Großteil unserer heutigen Erkenntnisse sind noch keine endgültigen. Sie sind vielmehr Ausgangspunkt für weitere, immer schwieriger werdende Untersuchungen. Daß wir von der Lösung der Fragen, die uns die Eiweißstoffe in den verschiedensten Richtungen aufgeben, noch weit entfernt sind, darf uns nicht wundern. Je tiefer wir in das Geheimnis des Lebens einzudringen versuchen, desto größer werden die Schwierigkeiten. Das Eiweiß als eines der wichtigsten Substrate des Lebens kann keine Ausnahme machen.

Zunächst sei auf die wesentlichen Erkenntnisse, die der Chemiker über diese Stoffklasse gewonnen hat, eingegangen.

Die Eiweißstoffe oder Proteine, die sich im wesentlichen aus C, H, O und N in einem ziemlich konstanten Verhältnis zusammensetzen, zeichnen sich durch ein sehr großes Molekulargewicht oder Teilchengewicht aus. Da die wichtigste Methode, mit der heute die Molekelgröße der Proteine

bestimmt wird, das Verfahren nach The Svedberg, erst im letzten Jahrzehnt ausgearbeitet wurde, soll etwas näher darauf eingegangen werden. Es beruht im Prinzip auf der Tatsache, daß von einer Suspension verschieden schwerer Teilchen sich unter dem Einfluß der Schwerkraft die schwereren rascher absetzen als die leichteren. Diese verschieden große Sedimentationsgeschwindigkeit kann auch zur Bestimmung des Teilchengewichtes der Proteinmoleküle verwendet werden; nur kommt man bei diesen wegen der Kleinheit der Teilchen nicht mit dem natürlichen Schwerefeld aus, sondern man muß stärkere Schwerefelder erzeugen. Dies geschieht in den von Svedberg konstruierten Ultrazentrifugen, die Umdrehungszahlen bis zu 120.000 pro Minute haben und Schwerefelder bis zum Millionenfachen des natürlichen zu erzeugen erlauben.

Während der Zentrifugierung verfolgt man die zeitliche Änderung der Konzentration in der Lösung auf photographischem Weg. Das Prinzip der Methode ist recht einfach, der Bau der Apparate aber und die Durchführung der Messungen ist eine bewunderungswürdige Leistung, die hier in der Kürze gar nicht gewürdigt werden kann. Man kann nach dieser Methode nicht nur die Teilchengewichte feststellen, sondern auch, was für die Eiweißchemie von großer Bedeutung ist, feststellen, ob ein Eiweiß aus einheitlich großen oder verschieden großen Teilchen

besteht, ob es mono- oder polydispers ist. In der Tabelle I sind eine Reihe von monodispersen Proteinen mit den dazugehörigen Teilchengewichten eingetragen. Sie sehen bei der Betrachtung der monodispersen Proteine eine eigentümliche Regelmäßigkeit, die noch nicht befriedigend geklärt ist. Die Teilchengewichte der meisten monodispersen Proteine lassen sich als ganzzahlige Vielfache eines Einheitsgewichtes von 17.000 darstellen.

Tabelle I.

Teilchengewichte einiger Proteine nach Th. Svedberg.

Teilch. Gew.:	Proteine:
2×17.000	Ovalbumin, Pepsin, Insulin.
4×17.000	Serumalbumin, Hämoglobin.
6×17.000	Phycocyan (blauer Farbstoff aus Cyanophycacen):
12×17.000	Edestin
	Amandin
	Legumin
	Phycoerythrin (roter Farbstoff aus Meeressalgen).
48×17.000	Hämocyanin des Hummerblutes
192×17.000	Erythrocyruorin des Regenwurmblutes
384×17.000	Hämocyanin des Helixblutes

} pflanzliche Proteine.

} respiratorische Farbstoffe.

Zu erwähnen ist noch, daß in neuerer Zeit in Amerika außer den Svedberg-Zentrifugen, die ein recht kleines Fassungsvermögen (— 0,8 ccm) besitzen, solche mit größerem Inhalt (ca. 150 ccm) gebaut worden sind, die

für präparative Zwecke, bei der Trennung verschieden hochmolekularer Verbindungen, die besten Dienste geleistet haben. Bei einer derartig durchgeführten Trennung entfällt jeder energischere Eingriff, was besonders bei empfindlichen Substanzen von größter Bedeutung ist. Wir kommen am Schluß bei der Besprechung der Vira nochmals darauf zu sprechen. Auch für medizinische Fragen findet die Ultrazentrifuge Anwendung. Es läßt sich z. B. bei pathologischen Zuständen eine Änderung der Serumeiweißkörper feststellen.

Bei den Eiweißstoffen handelt es sich aber um sehr hohe Teilchen-Gew. und der Chemiker wird auf Grund dieser Tatsache und den an anderen Stoffen gewonnenen Erfahrungen erwarten, daß seine Bemühungen, in den Aufbau der Proteine einzudringen, sehr schwierig sein werden. Die Verbindungen, die bisher mit vollem Erfolg chemisch bearbeitet werden konnten, bei welchen also die Arbeit mit der Aufstellung einer Konstitutionsformel abgeschlossen wurde, sind gegen die Eiweißstoffe genommen, recht kleine Gebilde. Sie haben Mol.-Gew. bis höchstens 1000. Stoffe, die bezüglich der Mol.-Größe den Proteinen vergleichbar sind, wären manche hochmol. Kohlenhydrate, wie z. B. die Cellulose. Über die Konstitution dieser Verbindung sind wir durch chemische und physikalische Untersuchungen recht gut informiert, wengleich auch noch kein völliger Abschluß erreicht werden konnte. Die Chemie der Cellulose aber, über die schon an dieser Stelle berichtet wurde, ist gegen die der Eiweißstoffe in zahl-

reichen Punkten recht einfach. Die Unterschiede werden sich aus folgendem ergeben:

Der Chemiker geht bei der Konstitutionsaufklärung eines unbekanntes Stoffes so vor, daß er zunächst das Molekül dieser Verbindung durch bestimmte Eingriffe in kleinere Bruchstücke bekannter Konstitution zerlegt. So erhält er 1. die Bausteine, aus denen sich die unbekanntes höhermol. Verbindung zusammensetzt. Aus der Art des Eingriffes läßt sich ein Rückschluß auf die Art der Verknüpfung dieser kleineren Bausteine zum Molekül der unbekanntes Verbindung ziehen, es wird 2. das Verknüpfungsprinzip festgestellt.

Bei der Zellulose ergibt sich:

Baustein ist zu 100% Glukose,

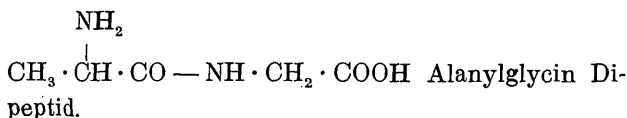
Verknüpfungsprinzip ist das glykosidische, und zwar sind die einzelnen Glukosereste in der Cellobioseanordnung aneinander gefügt, da man bei partiellen Hydrolysenversuchen dieses Disaccharid findet.

Jetzt zu den Proteinen:

Als Bausteine finden wir eine Reihe von verschiedenen Abbauprodukten des gleichen Typus der α -Aminosäuren. In der Tabelle II sind die heute sicher nachgewiesenen Bausteine zusammengestellt. Als einziges, heute mit aller Sicherheit festgestelltes Verknüpfungsprinzip dieser Aminosäuren ist die Peptidbildung¹⁾ anzu-

¹⁾ Festgestellt von den deutschen Chemikern Hofmeister und E. Fischer.

sehen. Unter Peptiden verstehen wir Verbindungen aus mehreren Aminosäuren von folgendem Typ: z. B.

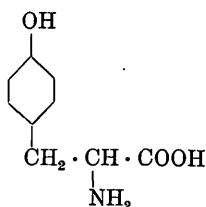


Aus dem zuletzt Gesagten sehen wir zunächst, daß gegen die Cellulose genommen, die Zahl der Bausteine bei den Proteinen wesentlich größer ist. Ferner wurde bei den meisten Bausteinanalysen nicht 100% an bekannten Spaltstücken gefunden. Erst wenn dies erreicht sein wird, ist eine der grundlegendsten Forderungen für die Konstitutionsaufklärung erfüllt.

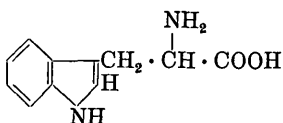
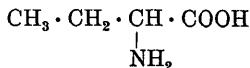
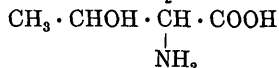
Tabelle II.

Glykokoll	$\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$
Alanin	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$
	NH_2
Cystein	$\text{HS} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$
	NH_2
Cystin	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$
	$\text{S} \quad \text{NH}_2$
	$\text{S} \quad \text{NH}_2$
	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$
Serin	$\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$
	NH_2
Phenylalanin	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$
	NH_2

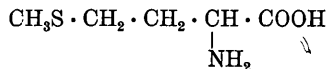
Tyrosin



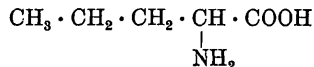
Tryptophan

 α -Aminobuttersäure α -Amino- β -oxybuttersäure

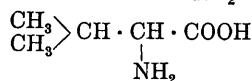
Methionin



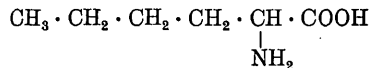
Norvalin



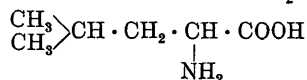
Valin



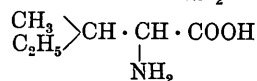
Norleucin



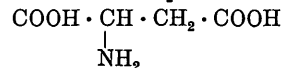
Leucin

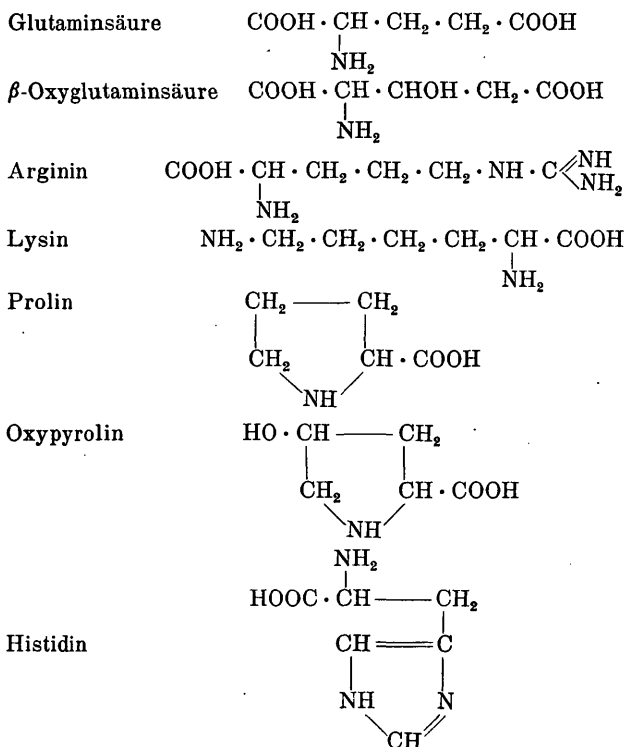


Iso-Leucin



Asparaginsäure



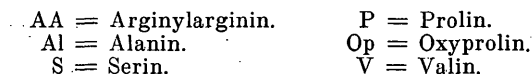
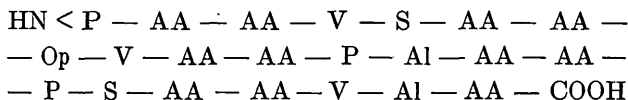


Aber wenn wir auch annehmen, daß uns ein völlig einheitliches Protein zur Verfügung steht, das quantitativ in bekannte Aminosäuren aufgelöst wurde, und daß als einziges Verknüpfungsprinzip nur die Peptidbindung in Betracht kommt, sind die Schwierigkeiten für den Chemiker noch sehr große. Denn es handelt sich bei der Konstitutionsbestim-

mung um die Feststellung der Reihenfolge der Aminosäuren im Molekül des Proteins.

Betrachten wir z. B. ein Polypeptid, das sich aus 10 verschiedenen Aminosäuren aufbaut, so gibt es theoretisch 3,628.000, bei 15 Aminosäuren 1.307.674.368.000 verschiedene Möglichkeiten. Dabei sind gewisse Komplikationen, die sich aus dem Charakter einzelner Aminosäuren ergeben, garnicht berücksichtigt. Um wieviel größer sind die Möglichkeiten bei den hochmolekularen Eiweißstoffen. Es liegen Befunde vor, die zu zeigen scheinen, daß die Mannigfaltigkeit in der Anordnung der Aminosäuren in den Proteinen die theoretisch mögliche bei weitem nicht erreicht, sondern daß bestimmte Baugruppen sich wiederholen. Wie dem auch im Einzelnen sei, so ist die Konstitutionsbestimmung auch recht niedrigmolekularer Peptide eine recht schwierige Angelegenheit. Man müßte dazu Methoden besitzen, die einen stufenweisen Abbau langer Polypeptidketten erlauben und weiterhin solche, die eine exakte Trennung der bei solchen partiellen Hydrolysen entstehenden Abbauprodukten ermöglichen würden. Dies ist eine äußerst schwierige, bei weitem noch nicht völlig gelöste Aufgabe. Als spezifisch wirkende Abbaureagentien hat man in neuerer Zeit Eiweiß abbauende Fermente in stärkerem Maß zur Konstitutionsbestimmung herangezogen und in dieser Richtung auch bei sehr einfachen Eiweißstoffen gewisse Erfolge bei der Bestimmung der Reihenfolge der

Aminosäuren, also der Konstitutionsbestimmung, erzielt. Man hat z. B. für das Clupein, einen Eiweißstoff des Heringsspermas, folgende Konstitution:



als sehr wahrscheinlich festgestellt. Wenn man sich aber das recht kleine Mol.-Gew. (zirka 5000) dieses Stoffes vor Augen hält, werden uns die noch zu überwindenden Schwierigkeiten bei den anderen Proteinen klar werden.

Bei der Erwähnung der Svedbergschen Messungen haben wir meist von Teilchengewichten gesprochen und nicht von Molekulargewichten. Das hat seinen bestimmten Grund. Unter Molekül wollen wir die Summe aller durch normale Kovalenzen miteinander verbundenen Atome verstehen. Neben diesen Kovalenzkräften gibt es auch andere Valenzkräfte schwächerer Art, die wir Nebenvalenzen nennen, die zwischen verschiedenen Molekeln herrschen und diese zu einem neuen Verband vereinigen können. Beim Aufbau der hochmolekularen Proteine spielen nun solche Valenzkräfte zweifellos eine große Rolle. Und es ist von Soerensen folgende Anschauung vom Aufbau der Proteine geäußert worden: die hauptvalenzmäßig aus einzelnen Aminosäuren sich aufbauenden Polypeptide hohen

Mol.-Gew. können sich durch Nebenvalenzkräfte untereinander zu größeren Komplexen vereinigen. Aus den Polypeptiden A und B entsteht z. B. der Komplex AB. Der Zusammenhalt dieses Komplexes ist nicht so fest wie der der einzelnen Polypeptide; er kann sich schon durch recht schonende Eingriffe in die Komponenten spalten und sich aus diesen wieder bilden. Die Proteine sind reversibel dissoziierbare Komponentensysteme. So wird es wohl zu erklären sein, daß gewisse Eiweißstoffe bei der Messung ihres Teilchengewichtes nach Svedberg bei Änderungen der Azidität des Mediums, in dem sie sich befinden, verschiedene Teilchengrößen zeigen. Im allgemeinen finden wir bei den Proteinen einen bestimmten Aziditäts-Stabilitätsbereich, außerhalb dessen meist ein Zerfall in kleinere Teilchen eintritt, der aber wieder rückgängig gemacht werden kann, sobald die ursprüngliche Azidität wieder hergestellt wird. Aber nicht nur Polypeptide miteinander, sondern auch Polypeptide mit anderen Verbindungen, z. B. mit Kohlenhydrate, Lipoiden, Nucleinsäuren u. a. können neue Komplexe mit besonderen Eigenschaften bilden. Diese Komplexe sind von verschiedener Stabilität und es ist nicht sicher, ob wir sie bei den gebräuchlichen Isolierungsverfahren nicht schon spalten. Es ist also in den meisten Fällen erst zu untersuchen, ob tatsächlich ein isoliertes Protein als solches oder nicht in komplizierterer Form als Komplex mit anderen Stoffen im natürlichen Milieu vorkommt.

Wir teilen heute die Proteine in zwei große Klassen ein:

1. einfache Eiweißkörper,
2. zusammengesetzte Eiweißkörper oder Proteide.

Unter einfachen Eiweißkörpern verstehen wir solche, an deren Aufbau sich keine Nichteiweißkomponente beteiligt, während die Proteide auch andere Bestandteile enthalten. Diese Bestandteile nennen wir die *prothetische Gruppe*. Je nach der Art dieser sprechen wir von Chromoproteiden, wenn es sich um eine Farbstoffkomponente handelt, wie z. B. beim Hämoglobin, von Glykoproteiden (Eieralbumin), wenn Kohlenhydrate, von Phosphorproteiden (Casein), wenn Phosphorsäure als prothetische Gruppe enthalten ist. In neuerer Zeit zeigt sich immer mehr und mehr, daß in den meisten Proteinen kohlenhydratartige Bestandteile enthalten sind. Vielleicht gibt es nur ganz wenig einfache Eiweißstoffe.

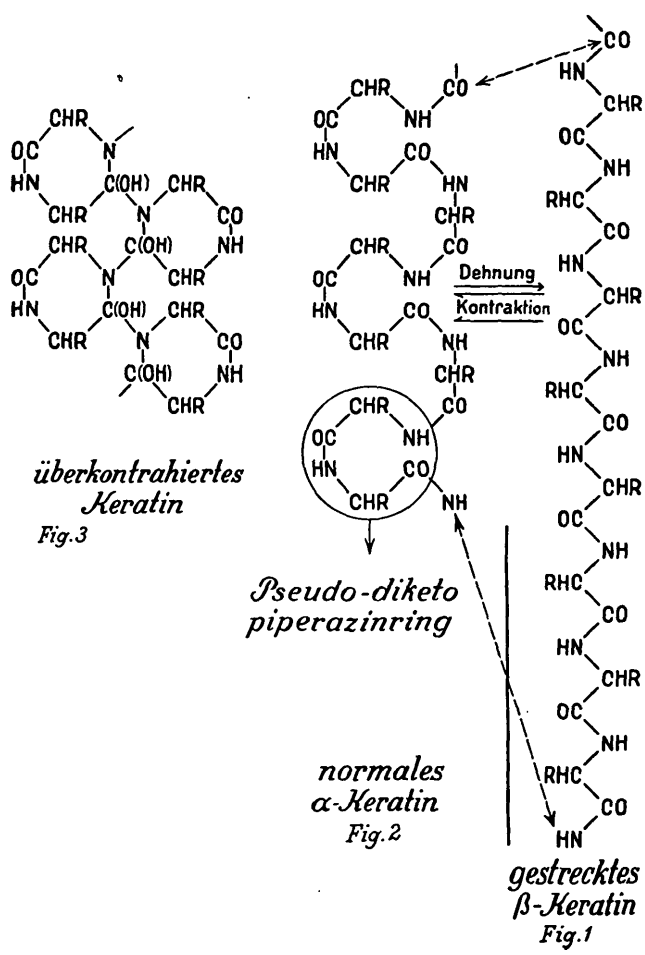
Physikalisch betrachtet zählen die verschiedenartigsten Substanzen zu den Eiweißstoffen. Betrachtet man z. B. ein wasserlösliches Protein, z. B. Eieralbumin und auf der anderen Seite ein wasserunlösliches, sog. Proteinoid, z. B. Keratin oder Seidenfibroin, so würde man auf Grund ihrer großen physikalischen Unterschiede kaum vermuten, daß diese Stoffe chemisch betrachtet in die gleiche Körperklasse gehören. Auch chemisch zeigen die Proteinoiden gewisse charakteristische Unterschiede von den wasserlöslichen Eiweißstoffen, von welchen be-

Der Hauptbestandteil der Wolle, aller Säugetierhaare, der Nägel, Hörner, Stachel, ist das Keratin. Das Röntgenogramm der Wolle und der Haare zeigte nun in natürlichem Zustand keine Ähnlichkeit mit dem des Seidenfibroins. Klärung brachten Versuche englischer Forscher, vor allem Astburys. Dieser fand, daß im Gegensatz zur unelastischen Seide Haar durch Behandlung mit Wasser bereits in der Kälte elastisch wird. Es ist etwa bis zur doppelten Länge reversibel dehnbar. Mit der Dehnung ändert sich auch das Röntgenogramm, das beim gespannten Haar die weitgehendste Ähnlichkeit mit dem Seidenfibroin zeigt. Das gespannte Haar, β -Keratin genannt, geht bei der Entspannung wieder in das natürliche Haar, α -Keratin zurück; die große Elastizität des Keratins muß ihren Sitz in den großen Eiweißmolekülen haben.

Befriedigend werden die Verhältnisse durch folgende Vorstellungen wiedergegeben:

Im gestreckten β -Keratin liegt eine gerade Polypeptidkette vor, so wie im Seidenfibroin, während in der α -Form die Kette kontrahiert, zusammengefaltet vorliegt, so wie es die folgenden Figuren 1 und 2 zeigen:

Im α -Keratin liegen die Polypeptidketten in der Form von Pseudodiketopiperazinringen gefaltet vor. Bei der Dehnung tritt Streckung dieser gefalteten Form zu der geraden Polypeptidkette ein.



*überkontrahiertes
Keratin*
Fig. 3

*Pseudo-diketo
piperazinring*

*normales
 α -Keratin*
Fig. 2

*gestrecktes
 β -Keratin*
Fig. 1

Wie schon erwähnt, ist die Dehnung des Haares in kaltem Wasser beliebig reversibel. Anders liegen die Verhältnisse, wenn man im Dampf dehnt oder in alkalischer Lösung lange gespannt hält. Dann wird die Dehnung bleibend fixiert, das Haar kontrahiert bei der Entspannung nicht mehr. Bevor dieser Zustand erreicht wird, ist das Haar eine Zeit lang in einem besonderen Zustand. Wenn man im richtigen Zeitpunkt entspannt, so kontrahiert sich das Haar nicht mehr zur Ausgangslänge, also zum α -Keratin, sondern noch darüber hinaus zur sog. überkontrahierten Form, auf ein Drittel der Länge des β -Keratins. Der Überkontraktion entspricht ein noch höherer Faltungszustand der Peptidketten, wie es Fig. 3 zeigt.

Wir kennen also im ganzen drei stereoisomere Formen des Keratins, das gestreckte β -Keratin, die normale α -Form von zirka der halben Länge und endlich das superkontrahierte von $\frac{1}{3}$ der Länge des β -Keratins.

Zur Erklärung des Dehnungsmechanismus müssen die an der Polypeptidkette gebundenen Seitenketten herangezogen werden. Wieso macht einmal die Kontraktion bei der α -Form halt, um ein andermal darüber hinauszugehen? Die Seitenketten der Polypeptidkette tragen selbst wieder teils saure Carboxylgruppen, teils basische Aminogruppen, und deshalb können Seitenketten benachbarter Moleküle Salzbindungen miteinander eingehen, die ge-

wissermaßen zwischen benachbarten Hauptketten Brücken (Salzbrücken) schlagen. Außerdem enthält gerade das Keratin noch die S-haltige Aminosäure Cystin, die an beiden Enden in benachbarte Hauptketten eintreten und Schwefelbrücken bilden kann, wie Fig. 4 zeigt.

Die Seitenketten kann man sich vorstellen wie die Sprossen einer Leiter, deren Holme die Hauptketten sind. Bei einer Dehnung der Hauptketten werden die Seitenketten mitgespannt. Durch Dampf oder Reagentien werden letztere gesprengt, und zwar umso leichter, je mehr sie gespannt sind. Die bleibende Dehnung durch Dampf oder Alkali wird nun in folgender Weise erreicht: Zunächst werden die nativen (ursprünglichen) Seitenketten gesprengt, die „Sprossen“ zerbrochen; läßt man längere Zeit nach dem Zerbrechen gespannt, dann bilden sich aber wieder andere, und zwar spannungsfreie Querverbindungen aus; die Dehnung ist jetzt fixiert, die Kette kann sich jetzt nicht mehr zur ursprünglichen Form des Keratins kontrahieren, es ist eine bleibende Verformung eingetreten. Wenn man aber das gespannte Haar in dem Augenblick, in dem die „Sprossen“ zerbrochen sind und sich noch keine neuen gebildet haben, entspannt, schnurren die Ketten wegen der Anziehungskraft der CO- und NH-
 $\quad \quad \quad \wedge \quad \quad \quad \wedge \quad \quad \quad \backslash$
 Gruppen zum Zustand der Superkontraktion zusammen.

So ist die Dauerwellung der Haare als eine bleibende Verformung des Haarkeratins zu erklären. Auch daß man Wolle nicht mit Seife und Soda waschen soll und nicht am Ofen trocknen darf, weil die Gewebe sonst einlaufen, hat seinen Grund in der Vermeidung der Seitenkettenhydrolyse.

Diese Untersuchungen an Eiweißfasern sind auch wichtig für die Frage nach dem Mechanismus der Muskelkontraktion. Für die Kontraktilität des Muskels ist ein bestimmtes Protein des Muskels, das Myosin, verantwortlich. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Kontraktion des Muskels in einer Überkontraktion der Peptidketten des Myosins begründet ist.

Bei zahlreichen wasserlöslichen Proteinen, die man in kristallisierter Form schon lange kannte, war es lange Zeit nicht gelungen, Röntgenogramme zu erhalten. Erst der Engländer Bernal konnte zeigen, daß diese Erscheinung ihren Grund in der großen Empfindlichkeit dieser Kristalle hat. Sie enthalten viel Kristallwasser, beginnen an der Luft sofort zu trocknen und mit dem Wasserverlust auch ihre Kristallstruktur zu verlieren. Nur feucht unter der Mutterlauge sind sie stabil und geben in feuchtem Zustand spezifische Kristallröntgenogramme. Diese zeigen nun keine Ähnlichkeit mit denen der Faserproteine, vielmehr folgt für die wasserlöslichen Proteine ein kugelförmiger Aufbau in Übereinstimmung mit den Befunden über die Teilchengestalt, die sich aus den Sedimentationsmessungen von Svedberg ergeben. In den wasserlöslichen Proteinen

liegen die langen Polypeptidketten zu einer komplizierten kugelförmigen Gestalt eingefaltet vor¹⁾).

Bestehen nun irgendwelche Beziehungen struktureller und genetischer Art zwischen den zuletzt genannten Proteinen und den Faserproteinen? Daß solche bestehen ergab sich aus der röntgenographischen Untersuchung der Denaturierung. Unter dieser versteht man im allgemeinen eine irreversible Veränderung des natürlichen Eiweiß, die durch Zugabe bestimmter Reagentien, durch Erhitzen, z. B. Kochen eines Eies, und andere Eingriffe eintritt. Meist sinkt durch die Denaturierung die Löslichkeit stark ab, so daß bei diesem Vorgang ursprünglich in Lösung befindliche Eiweißstoffe ausflocken oder koagulieren. Röntgenographisch äußert sich die Denaturierung in einem Verschwinden der Kristallstruktur des unveränderten Proteins. Astbury konnte zeigen, daß in den denaturierten Eiweißstoffen an Stelle der komplizierten Kugelstruktur wirr durcheinanderliegende Ketten getreten sind, die sich aber — und das ist das wesentliche — durch mechanische Eingriffe — Dehnen — orientieren lassen, so daß die so erhaltenen Präparate das typische β -Keratin-diagramm lieferten. Es sind also die Faserproteine

¹⁾ Auf die interessanten präziseren Vorstellungen über den Aufbau des Eiweißkugelmoleküls und weitere andere Folgerungen über die Struktur der Chromosomen und das Wesen der Gene, die W r i n c h entwickelt, kann hier nicht eingegangen werden.

allem Anschein nach aus kugelförmigen, wasserlöslichen Proteinen durch Denaturierung und Parallelorientierung der Polypeptidketten entstanden. Diese Ergebnisse sind natürlich noch nicht endgültig und eine ganze Reihe von Fragen sind noch nicht beantwortet worden.

Auf der Möglichkeit wasserlösliche Proteine in Faserform zu bringen, beruht die Kaseinwollerzeugung (Lanital).

Die letzten Jahre haben gezeigt, daß Fortschritte in der Erkenntnis der Fermente eng an solche der Eiweißkörper gebunden sind. Wir definieren heute allgemein die Fermente als vom lebenden Organismus erzeugte, hochmolekulare, kolloidale Katalysatoren, wobei wir unter letzteren Stoffe verstehen, die durch ihre bloße Gegenwart Reaktionen oder Reaktionsfolgen nach Richtung und Geschwindigkeit bestimmen.

Wir können heute die wichtigsten Fermente einmal unterteilen nach der Art der von ihnen katalysierten Reaktionen in:

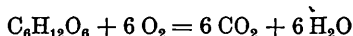
1. Hydrolasen. Dazu gehören die verschiedenen Esterasen, das sind Enzyme, die Ester vom Typus $R \cdot COOR_1 \rightarrow R \cdot COOH + R_1OH$ hydrolytisch in Säuren und Alkohol spalten. Die Spaltung der Fette in Glycerin und Fettsäuren erfolgt durch solche Fermente, die wir Lipasen nennen.

Ferner die verschiedenen Carbohydrasen, die auf die hydrolytische Sprengung der Glykosidbindung in Sacchariden eingestellt sind. Durch ein bestimmtes Enzym dieser

Type wird z. B. Rohrzucker in Glucose und Fruktose zerlegt. Die sogenannten Polyasen spalten hochmolekulare Saccharide, z. B. die Diastase das Kohlehydrat Stärke.

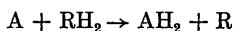
Fermente, die das komplizierte Eiweiß zerlegen, sind die sogenannten Proteasen, die wir noch weiter unterteilen in Peptidasen und Proteinasen. Letztere greifen das hochmolekulare Eiweiß an, zerlegen es in kleinere Bruchstücke vom Charakter niedriger molekularer Peptide, die jetzt durch das System der Peptidasen völlig zu den einfachsten Bausteinen, den Aminosäuren, abgebaut werden.

2. Desmolasen. Das sind Fermente, die die eigentlich energieliefernden Stoffwechselforgänge katalysieren. Wie schon der Name es ausdrückt, sind das Vorgänge, die zu einer nichthydrolytischen Verkleinerung der Substrate führen, unter Sprengung von C—C—Bindungen oder unter Oxydation, bzw. Reduktion. Hierher gehören die Redoxasen, das sind Fermente, die bei Oxydations- und Reduktionsprozessen mitwirken. Die Verbrennung der Nährstoffe im tierischen Organismus ist ein sehr verwickelter Vorgang. Der oxydative Abbau von Kohlenhydrat z. B., der sich summarisch durch die Gleichung



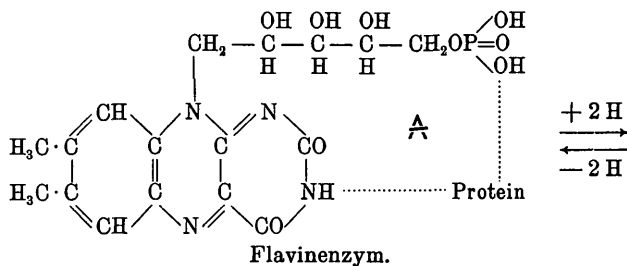
wiedergeben läßt, verläuft über zahlreiche, nacheinander geschaltete Zwischenstufen. Nicht alle diese Zwischenreaktionen sind aerobe Vorgänge, also solche, an denen Sauerstoff direkt beteiligt ist. Sondern viele dieser Reaktionen bedürfen der Mitwirkung des Sauerstoffes garnicht. Es sind Oxydo-Reduktionsprozesse. Bei diesen wird die Oxydation eines Substrates = SH₂ durch Entziehung von H₂ also Dehydrierung bewirkt. Dabei wirkt ein Wasserstoffakzeptor = A, der dabei hydriert wird, als Oxydationsmittel: z. B. SH₂ + A → S + AH₂.

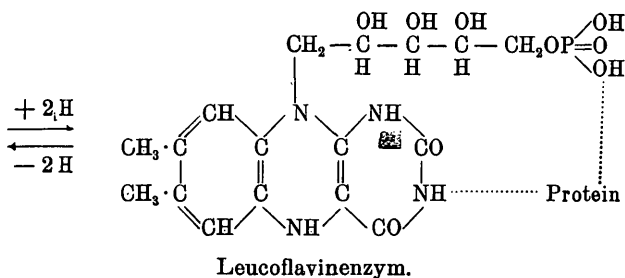
Die bei solchen Vorgängen beteiligten Katalysatoren werden Redoxasen genannt. Die Wirkungsweise dieser Fermente besteht in folgendem: Die durch die obige Gleichung wiedergegebene Reaktion besitzt in den meisten Fällen eine sehr kleine Reaktionsgeschwindigkeit, die biologisch unmöglich ist. Die Redoxase = R erhöht die Geschwindigkeit; sie schaltet sich zwischen Substrat und Akzeptor; sie reagiert in der ersten Phase sehr rasch mit dem Substrat, dehydriert dieses und wird dabei hydriert: $\text{SH}_2 + \text{R} \rightarrow \text{S} + \text{RH}_2$ (RH_2 = reduzierte Form der Redoxase). In 2. Phase reagiert spontan der Akzeptor mit der hydrierten Form der Redoxase unter Rückbildung des Fermentes und des hydrierten A.



Wir kommen später bei einem bestimmten Beispiel noch einmal darauf zurück.

Und nun zum Aufbau der Fermente. Am klarsten wird der heute gewonnene Stand über den Bau der Fermente sich an Hand einiger Beispiele entwickeln lassen. Ein zu den Redoxasen gehörendes Ferment ist das sog. gelbe Atmungsferment oder Flavinzym, das W a r b u r g entdeckt hat. Es hat folgende Konstitution:





Sie erkennen als Bausteine im Mol.-Teil A die Lactoflavinphosphorsäure, an die salzartig ein Protein gebunden ist. Die Bindung des Proteins ist keine sehr feste, sondern bei saurer oder alkalischer Reaktion findet eine Dissoziation in die Komponenten, in Lactoflavinphosphorsäure und das Protein statt. Umgekehrt treten unter bestimmten Bedingungen diese, die getrennt jedes für sich fermentativ unwirksam sind, wieder zum aktiven Ferment zusammen. Das Flavinenzym gehört also zu den Proteiden; Lactoflavinphosphorsäure ist die prosthetische Gruppe, die auch für den Chemismus der Wirkung verantwortlich ist. Der Lactoflavinanteil wird reversibel hydriert und dehydriert, entsprechend dem oben S. 23 angegebenen Schema. Diese leichte reversible Hydrierbarkeit durch bestimmte Substrate findet sich nicht beim freien Lactoflavin oder der Phosphorsäureverbindung, sondern erst dann, wenn letztere mit einem ganz bestimmten spezifischen Protein in der oben angeschriebenen Weise verknüpft ist. Er-

satz dieses Proteins durch ein anderes führt zu unwirksamen Stoffen. Es ergibt sich also folgendes: der Chemismus der Wirkung, die Wirkungsspezifität, in unserem Falle die Dehydrierung eines Substrates, wird bedingt durch eine bestimmte chemische Gruppierung im Ferment, durch eine Wirkungsgruppe, in unserem Fall das Flavin, die aber zur vollen Entfaltung ihrer Wirkung den Einbau an einen Eiweißstoff, den Träger, erfordert. An Stelle von Wirkungsgruppe wird diese auch als Coferment oder als Agon bezeichnet. Für den Ausdruck Träger werden auch die Namen Pheron oder Apoferment gebraucht. Es ist also:

Ferment = Wirkungsgruppe + Träger

Ferment = Agon + Pheron

Holoferment ¹⁾ = Coferment + Apoferment

Das Flavinenzym ist vorwiegend am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt, neben einem anderen wichtigen Redoxasesystem, der Cozymasse, deren Wirkungsgruppe der Nikotinsäureamidteil des Moleküls ist. Für den Fall der Cozymasse hat sich zeigen lassen, daß je nach der Bindung an verschiedene Proteine die Substratspezifität der so entstandenen Holofermente eine verschiedene ist.

Das Holoferment I = Coferment + Apoferment I

¹⁾ Ferment = Holoferment, d. i. das ganze (ὅλος = ganz) Ferment.

dehydriert andere Substrate als das Holoferment II = Coferment + Apoferment II.

Es kann ein und dasselbe Coferment zwischen verschiedenen Apofermenten pendeln und je nach der Bindung an das eine oder das andere verschiedene Substrate dehydrieren. Die Substratspezifität ist also eine Funktion des eiweißartigen Apofermentes, die Wirkungsspezifität hängt von der Wirkungsgruppe ab, die zum Unterschied vom Apoferment in den bis jetzt genannten Fällen niedrigmolekular ist.

Die mitgeteilten Ergebnisse sind auch von Interesse für die Frage nach der Wirkung der Vitamine. Die Wirkungsgruppe des gelben Atmungsfermentes, das Lactoflavin, ist das Vitamin B₂. Ein am Kohlehydrat-Abbau beteiligtes Coferment, die sog. Cocarboxylase, ist als Phosphat des Vitamins B₁ erkannt worden. Es liegen ferner Anhaltspunkte dafür vor, daß die Wirkungsgruppe der Leberesterase Vitamin C, Ascorbinsäure, sei. Das würde also heißen, daß die Zufuhr von Vitaminen letzten Endes notwendig ist zum Aufbau bestimmter Enzyme. Nicht das niedrig molekulare Vitamin, und vielleicht gilt ähnliches auch für die Hormone, ist der eigentliche Wirkstoff, sondern dieser entsteht erst nach der Bindung an hochmolekulares Eiweiß.

Der Aufbau des Holofermentes aus Coferment und Apoferment hat sich bei den bis jetzt erwähnten Fermenten experimentell beweisen lassen. Es gibt nun aber eine Reihe von Fermenten, und dazu gehören die Proteasen, bei welchen dies bis jetzt nicht gelungen ist. Hier scheinen die Verhältnisse etwas

anders zu liegen. In den letzten Jahren hat die amerikanische Schule von Northrop zahlreiche Proteasen in kristallisierter Form erhalten (Pepsin, Trypsin u. a.). Diese Kristalle haben Proteincharakter und Northrop vertritt die Anschauung, daß es sich bei diesen Kristallen um die reinen Enzyme handelt. Man muß zum Unterschied vom Bau der oben genannten Fermente annehmen, daß in den Proteasen die Wirkungsgruppe hauptvalenzmäßig eingebaut ist. Sie läßt sich nicht mehr reversibel aus dem übrigen Apoanteil des Fermentes abtrennen. Sie sehen also aus diesen Darlegungen, daß auch tiefere Erkenntnisse auf dem Fermentgebiet enge an Fortschritte unserer Erkenntnisse über die Proteine gebunden sind.

Zu den Eiweißstoffen, u. zw. zu den Chromoproteiden, gehört der respiratorische Farbstoff der Säugetiere, das Hämoglobin, der Hauptinhaltsstoff der roten Blutkörperchen.

Die biologische Aufgabe des Hämoglobins ist die des O_2 -Transportes im Körper. Es hat die Fähigkeit, den molekularen O_2 in leicht dissozierbarer Form zu binden und ihn ebenso leicht wieder in molekularer Form abzuspalten. Bindung und Abgabe des O_2 erfolgt in Abhängigkeit vom O_2 -Partialdruck im umgebenden Gewebe. Es hat sich gezeigt, daß die Hämoglobine der verschiedenen Tierarten bezüglich der prosthetischen Gruppe identisch — es handelt sich immer um den Farbstoff Häm 2 — und nur bezüglich der Eiweißkomponente verschieden sind. Die Unterschiede im O_2 -Bindungsvermögen sind u. a. auch durch die Verschiedenheit der Eiweißkomponente bedingt.

Auch manche Hormone gehören zu den Eiweißstoffen. Von solchen Hormonen (Proteohormonen) nenne ich hier einmal das Insulin, das wunderbare Heilmittel für den Diabetiker. Die Wirkung des Insulins wird auf eine in den näheren Einzelheiten noch nicht bekannte, hauptvalenzmäßig eingebaute Aminosäuregruppierung in dem großen Molekül des Insulins (Teilchen-Gew. 34.000) zurückgeführt. Sie sehen hier eine ähnliche Auffassung über den Aufbau wie bei den Proteasen. Auch das eigentliche Hormon der Schilddrüse ist ein Eiweißkörper. Zum Unterschied vom Insulin bleibt aber die Wirkung auch bei Verkleinerung des Moleküls erhalten. Auch die sogenannte übergeordneten weiblichen Sexualhormone, die Prolane, sind Eiweißstoffe, und noch manche andere Hormone, vor allem die der Hypophyse.

Zu den allerdings teilweise wesentlich niedriger molekularen Eiweißstoffen gehören auch gewisse pflanzliche und tierische Giftstoffe und andere Toxine. Das Schlangengift, Bienengift sind allem Anschein nach Polypeptide mit bestimmten für die Wirkung verantwortlichen Gruppierungen Mol.-Gew. 2500—4000 ¹⁾).

Es ließen sich noch zahlreiche andere biologisch wichtige Stoffe, die zu den Proteinen gehören, anführen.

¹⁾ Bestimmte Schlangengifte hat man neuerdings kristallisiert erhalten.

Ebenso wäre viel über die Wichtigkeit der Eiweißstoffe für bestimmte physikalisch-chemische Vorgänge im Organismus zu sagen, die heute auch nur zum geringsten Teil bekannt sind.

Ganz kurz sei auf den Eiweißstoffwechsel eingegangen. Der Aufbau der Eiweißkörper aus den Bausteinen, den Aminosäuren, wird durch Fermente gesteuert, ebenso wie der Abbau, bezw. Umbau. Wir wissen heute wesentlich mehr über die beiden letztgenannten Vorgänge. Über den Aufbau haben wir nur sehr allgemeine Vorstellungen. Der Hauptlieferant für Eiweiß ist die Pflanze, die aus anorganischen N- und C-Quellen, auf einem in den Einzelheiten nicht geklärten Weg, über die Aminosäuren das komplizierte Eiweiß aufbaut. Der tierische Organismus ist in der Hauptsache auf die Zufuhr von Eiweißstoffen pflanzlicher Herkunft angewiesen. Der tierische Organismus kann nur einige wenige Aminosäuren aus anderen Verbindungen aufbauen. Fehlen bestimmte Aminosäuren in dem Nahrungseiweiß, eben solche, die der tierische Organismus nicht selbst erzeugen kann, treten Mangelkrankheiten auf. Solche biologisch wichtige Aminosäuren sind: Cystin, Histidin, Lysin, Tryptophan, Prolin, Oxyprolin. Manche Proteine enthalten von diesen zu wenig oder nichts. Sie sind deshalb biologisch minderwertig, worauf die Ernährungslehre Rücksicht zu nehmen hat.

Das körperfremde Eiweiß der Nahrung muß zur

Verwertung im Verdauungstrakt zunächst abgebaut werden. Im Mund findet kein Eiweißabbau statt. Dieser beginnt im Magen, in dem bei stark salzsaurer Reaktion das Pepsin einwirkt. Der Abbau im Magen ist nicht sehr weitgehend, aber eine notwendige Vorbereitung für den weiteren Abbau im Darmtrakt, in dem durch ein System verschiedener Proteasen als letzte Abbaustoffe die Aminosäuren entstehen. Diese werden resorbiert, durch die Pfortader der Leber zugeführt, und soweit sie nicht dort noch weiter abgebaut werden, den einzelnen Organen zugeführt, wo dann die Synthese der entsprechenden Organ-eiweiße durchgeführt wird. Im Organismus gibt es noch einen inneren Eiweißstoffwechsel: Eiweiß bestimmter Organe wird teilweise, aber nicht völlig abgebaut, um an anderen Stellen im gewünschten Sinn aufgebaut zu werden. Ein Beispiel für einen derartigen Eiweißumbau ist der von Muskeleiweiß in die spezifischen Proteine der Geschlechtszellen (Spermatozoen) bei gewissen Fischen. Der Lachs lebt während der Laichzeit im Süßwasser ohne Nahrungszufuhr. Die Zunahme der Geschlechtsdrüsen während dieser Zeit beruht nicht auf einer Synthese aus der zugeführten Nahrung, sondern erfolgt durch Umbau des Muskeleiweißes. Man muß einem Organismus bei sonstiger ausreichender Zufuhr an notwendigen Nahrungsstoffen, Kohlenhydrate, Fett, Salze, Vitamine, nicht Eiweiß selbst geben, sondern man kann dieses ersetzen durch die Bruchstücke des

Eiweißes, durch die Aminosäuren. Da man theoretisch alle Aminosäuren aus anorganischem Material synthetisch erzeugen kann, wäre man also von dem natürlichen Eiweißlieferanten, der Pflanze, unabhängig; eine derartige Eiweißernährung mit synthetischen Aminosäuren würde aber auch die Mittel eines Milliarden überschreiten. Um die durch Überbevölkerung, Raummangel auftretenden Schwierigkeiten in der Eiweißernährung zu beheben, hat man andere Wege einzuschlagen versucht. Ich möchte hier einen derartigen, der in Deutschland mit Erfolg beschritten wurde, erwähnen. Im Pansen der Wiederkäuer findet sich eine reiche Mikroorganismenflora, die imstande ist, ihr Leibeseiweiß aus einfachen, aus Luftstickstoff synthetisch erhältlichen Verbindungen, z. B. Harnstoffderivaten, aufzubauen. Diese Flora wird im Darm der Wiederkäuer bis zu den Aminosäuren abgebaut, resorbiert und zum Aufbau der eigenen Leibessubstanz verwendet. Auf diesem Weg, durch Fütterung von synthetischen N-Verbindungen, läßt sich eine bedeutende Ersparung an Futtereiweiß erzielen und damit eine Einschränkung der für Futtereiweiß bisher notwendigen Anbauflächen¹⁾.

Zum Abschluß sei etwas über die Ergebnisse der chemischen Virusforschung erwähnt, die heute ein Teil der Eiweißchemie geworden ist. Unter Virus

¹⁾ Ein anderer, mit Erfolg beschrittener Weg ist die Züchtung von besonders eiweißreicher Hefe.

verstand man einen Krankheitserreger jenseits der Sichtbarkeitsgrenze der gewöhnlichen licht-optischen Mikroskope. Es ist ultrafiltrierbar, besitzt Ansteckungsvermögen und zeigt die Fähigkeit zur Mutation. Besonders die letzte Eigenschaft wurde als schwerwiegendes Argument für den Charakter der Vira als Lebewesen aufgefaßt. Es hat sich aber in den letzten Jahren für eine Reihe von Vira zeigen lassen, daß es sich bei diesen nicht um Lebewesen, sondern um Eiweißstoffe handelt. Besonders weit sind die entsprechenden Forschungen beim Tabakmosaikvirus gediehen. Ihren Namen hat die Krankheit von dem mosaikartigen Wechsel dunkler und lichter Partien auf den Blättern, der zustande kommt durch lokale Hemmung der Chlorophyllbildung in gewissen Teilen der Blätter.

In Amerika hat Stanley aus dem Saft von kranken Tabakpflanzen kristallähnliche Gebilde erhalten. Diese sind nach allen Untersuchungen Eiweißstoffe und zeigen alle Eigenschaften des Virus, sind also mit ihm identisch. Seiner chemischen Natur nach ist das Tabakmosaikvirus ein Protein, dessen Teilchengewicht bei 17,000.000 liegt. Eine Lösung von $1 \cdot 10^{-9}$ g im ccm übt unter allen Umständen, manchmal auch eine solche von $1 \cdot 10^{-14}$ g deutliche Infektionswirkung aus. Besonders augenfällig sind die Veränderungen, die im Eiweißstoffwechsel der infizierten Tabakpflanze vor sich gehen. Der Eiweißgehalt der kranken Pflanze wird verdoppelt, ja in

manchen Fällen bis auf das 5—10fache erhöht, und von diesem Eiweiß sind $\frac{9}{10}$ Virusprotein. Man kann also das Virus als einen Katalysator auffassen. Es leitet den Eiweißstoffwechsel derart um, daß es autokatalytisch seine eigene Bildung bewirkt. Es gibt verschiedene Formen der Mosaikkrankheit. Diesen scheinen in bestimmter Weise differente Proteine zugrunde zu liegen. Diese Unterschiede bilden sich spontan aus, das Virusprotein mutiert, es entsteht eine andere Modifikation der Mosaikkrankheit.

Auch für tierische Viruskrankheiten hat sich zeigen lassen, z. B. bei dem unter den wilden Kaninchen Amerikas vorkommenden Shopeschen Papillom (Warzenkrankheit) und der Pferdeschlafkrankheit, daß die entsprechenden Vira sehr hochmolekulare Eiweißstoffe darstellen. Das Teilchengewicht des Kaninchenpapillom-Virus liegt bei 20,000.000 bis 25,000.000. Die Untersuchung dieser Vira war schon wesentlich schwieriger, da sie sehr empfindlich sind. Chemische Isolierungsmethoden konnten hier nicht zum Ziel führen. Hier half die Zentrifuge. So konnten die niedriger molekularen Stoffe abgetrennt und eine weitgehende Reinigung des Virus erzielt werden. Man darf mit Spannung den weiteren Ergebnissen dieser chemischen Virusforschung entgegensehen.

An diesen Beispielen sollte gezeigt werden, wie wichtig die Eiweißstoffe im biologischen Geschehen sind. Andererseits drängen die recht beschränkten

chemischen Kenntnisse über die Proteine dringend zu einer Erweiterung unserer Kenntnisse auf diesem Gebiet. Die Erforschung der Proteine ist eine der wichtigsten Zukunftsaufgaben der Chemie, denn wir können erhoffen, mit zunehmender Erkenntnis über diese Verbindungen weitere Einblicke in die physikalisch-chemische Seite der Lebensvorgänge zu erlangen. Wie weit wir in dieser Richtung kommen werden, läßt sich nicht sagen, nur eines muß uns heute ganz klar sein: das Rätsel des Lebens, dessen Eigengesetzlichkeit oder besser Obergesetzlichkeit dem einfachen chemisch-physikalischen Geschehen gegenüber heute von jedem Wissenschaftler anerkannt wird, werden wir nie lösen können. Um ein Wort Berzelius¹⁾ zu gebrauchen:

Wie ernstlich wir uns auch bemühen, einen Blick in die Laboratorien des Lebens zu werfen, so nehmen wir doch niemals den Spiritus rector wahr, welcher die chemischen und physikalischen Kräfte bestimmt, nach einem bestimmten Plan zu arbeiten.

¹⁾ Schwede 1779—1848; Mediziner, Physiologe und Chemiker.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Schriften des Vereins zur Verbreitung naturwissenschaftlicher Kenntnisse Wien](#)

Jahr/Year: 1938

Band/Volume: [78](#)

Autor(en)/Author(s): Wessely Friedrich

Artikel/Article: [Einiges über Wesen und Bedeutung der Eiweißstoffe. 1-34](#)