Zeitschrift: Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern
Herausgeber: Naturforschende Gesellschaft in Bern
Band: 1 (1944)

Artikel: Zur Physiologie des Eiweissstoffwechsels
Autor: Abelin, I.
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-319418

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 12.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

I. Abelin

Zur Physiologie des Eiweissstoffwechsels

(Vortrag
gehalten in der Berner Biochemischen Vereinigung
am 25. Mai 1943)

Einleitung

Die grundlegenden Tatsachen des Eiweissumsatzes wurden in der ersten und besonders in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts aufgedeckt, zu einer Zeit also, wo man über die chemische Beschaffenheit der Proteine noch sehr wenig wusste. Es war nur bekannt, dass Eiweiss im Gegensatz zu Kohlehydrat und Fett sowohl Stickstoff wie Schwefel enthält, dass der N der Proteine in den Ausscheidungen von Mensch und Tier als Harnstoff erscheint und dass durch Verfolgung der Harnstoffabsonderung ein Urteil über die Höhe der Eiweisszerlegung gewonnen werden kann.

Erst in den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde diese vorwiegend physiologische Richtung durch eine physiologisch-chemische ergänzt. Massgebend war die Aufklärung des Eiweissaufbaues aus Aminosäuren. Man gewann damit zugleich gewisse Unterlagen für das Verständnis des verschiedenen physiologischen Verhaltens der einzelnen Eiweisskörper. Bald wurde es auch möglich, durch Zufuhr des einen oder anderen Eiweisses bezw. dieser oder jener Aminosäure den ganzen Eiweissstoffwechsel bewusst zu beeinflussen.

Diese Epoche ist neben Emil Fischer und Kossel an die Namen von Abderhalden, Hopkins, Osborne-Mendel, Graham Lusk, McCallum u. a. geknüpft.

Die gleichzeitig sich entwickelnde Lehre von den Kolloiden erweiterte unsere Vorstellungen vom Eiweiss. Die Proteine erwiesen sich nicht nur als Träger von N, S, bestimmter Aminosäuren, als Quelle von chemischer Energie, sondern zugleich als Regulatoren

des Jonenhaushaltes, des Wassertransportes, der Stoffwanderung, der Fermentaktivität usw.

Diese zum Teil physiologische und zum Teil physikalisch-chemische Aera der Lehre vom Eiweiss beherrschte die ersten 25 bis 30 Jahre unseres Jahrhunderts. Von da an beginnt sich eine weitere Vervollständigung unserer Kenntnisse abzuzeichnen: es sind dies die Versuche zur Aufklärung der Feinstruktur des Eiweisses als Makromolekül. Diese geistvollen Arbeiten können sich für die Aufklärung mancher physiologischer Aufgaben des Eiweisses als fruchtbar erweisen. Man möchte nur wünschen, dass die Probleme noch eine Zeitlang in den speziellen physikalisch-chemischen Laboratorien weiterreifen und man möchte manchmal fast warnen, diese jungen und noch zarten Pflänzchen nicht frühzeitig von ihrem Mutterboden zu entfernen und sie unmittelbar den harten Anforderungen eines physiologischen Studiums auszusetzen.

Dies schliesst natürlich nicht aus, dass wir die Entwicklung dieser Gebilde genau verfolgen und bereits jetzt den günstigen biologischen Boden für diese viel versprechenden Gewächse abtasten.

Das im Laufe der vielen Jahrzehnte angehäufte Tatsachenmaterial auf dem Gebiete des Eiweissstoffwechsels ist ganz ungewöhnlich umfangreich. Aus demselben sollen hier nur einige wenige Probleme von allgemeinerem Interesse erwähnt werden, vor allem die gegenseitigen Beziehungen zwischen

Aminosäuren und Eiweiss;
die Bildung des Körpereiweisses;
der Umsatz des Körpereiweisses und
die allgemeine Wirkung des Nahrungseiweisses.

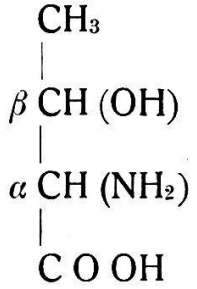
I. Aminosäuren und Eiweiss

Der feinere Aufbau des Eiweisses ist immer noch recht unvollständig bekannt.

Die ersten Aminosäuren wurden von französischen Chemikern vor rund 125 Jahren entdeckt und seitdem werden immer mehr neue Vertreter dieser Körperklasse bekannt (2). Einige der letzthin aufgedeckten Aminosäuren, wie das d-Threonin, Ergothionin und Methionin sollen dagegen hier kurz erwähnt werden (1). In bezug auf die schon seit langem bekannten Aminosäuren muss

auf die allgemeinen Angaben in den Hand- und Lehrbüchern verwiesen werden.

A. d-Threonin.



α-Amino-β-Oxy-Buttersäure

Das Threonin wird heute zu den wichtigsten wachstumsfördernden Aminosäuren gezählt.

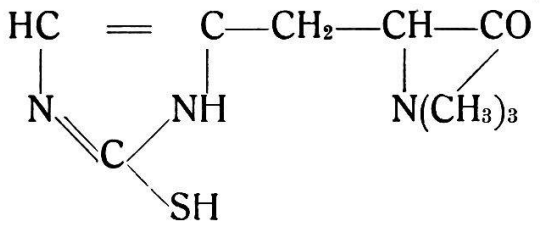
Ein Gemisch der lebensnotwendigen Aminosäuren bleibt unwirksam, solange es keinen Zusatz von Threonin enthält. Erst die Beigabe kleiner Mengen von Threonin vervollständigt den Komplex der wachstumsfördernden Aminosäuren.

McCoy, Meyer und Rose (1) berichten über folgende Versuche. Bei der Verfütterung eines Aminosäuregemisches, das die notwendigen Vitamin- und sonstigen Bestandteile enthielt, dem aber das Threonin fehlte, trat keine Gewichtszunahme der Tiere ein. Zusatz von 0,4—0,6 % Threonin zu dieser Kost bewirkte ein schnelles Wachstum der Tiere und eine Erhöhung der verzehrten Nahrungsmengen um etwa 35 %. Analoge Erfahrungen machten Burroughs, Burroughs und Mitchell (2) in bezug auf den Wiederaufbau von verlorengegangenem Organeiweiss, der sich nach dem Threoningehalt der Nahrung richtete. Die Autoren schreiben dem Threonin eine entscheidende Stellung bei der Zellregeneration zu.

Den Anstoss zur Auffindung des Threonins gaben physiologische Beobachtungen. Es wurde nämlich festgestellt, dass ein Hydrolysat von Casein besser wirkte als ein künstliches Gemisch der bis dahin bekannten Aminosäuren des Caseins. Dies liess an eine noch unerforschte Komponente im Caseinhydrolysat denken, die sich dann als Threonin erwies.

B. Ergothionin (Thionein, Thiasin).

Ergothionin ist ein Histidinderivat und zugleich schwefelhaltig. Die Aminosäure wurde zuerst durch Tanret im Mutterkorn aufgedeckt, daher auch der Name.

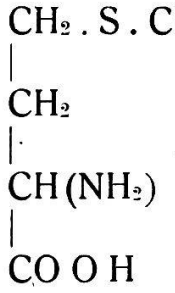


Ergothionin enthält eine freie Sulfhydrylgruppe und gehört zur Gruppe der Thiole. Was diese Aminosäure besonders auszeichnet, ist der dreifach methylierte ringförmig gebundene Stickstoff, wie er bei den Betainen angetroffen wird. Betaine galten aber bis dahin als typische Vertreter des Pflanzenreiches; die Auffindung des Ergothionins im tierischen Blute bewies nun die Unrichtigkeit dieser Annahme.

Im physiologischen Haushalt kann das Ergothionin wie das Cystein als Wasserstoffdonator auftreten und vermag ferner wie andere Aminosäuren, welche OH oder SH-Gruppen enthalten, eine Brückenverbindung zu benachbarten Molekülen zu bilden. Ergothionin enthält rund 14 % Schwefel, zudem ist der S in einer leicht verwertbaren Form vertreten, so dass dieser Aminosäure bedeutende Aufgaben im Schwefelhaushalt des Körpers zufallen dürften.

C. Methionin.

Eine der wichtigsten neu entdeckten Aminosäuren ist das Methionin. Wie das Ergothionin enthält das Methionin ebenfalls ein Schwefelatom, aber dieses ist methyliert.



Methionin = α-Amino-γ-methylthiol-Buttersäure

Die wichtigsten dieser Aminosäure zufallenden Aufgaben sind:

1. Methionin ist für das Wachstum unentbehrlich und kann nicht durch Cystein ersetzt werden.

2. Methionin verhütet die Bildung einer Fettleber und vermeidet das Auftreten von Nierenblutungen bei der Ratte. Bei einer Diät mit 40 % Fett und 48 % Glucose wird die Leber sehr fettreich und enthält im Durchschnitt 20,4 % Lipoid. Zugabe von

0,5 % Methionin zur gleichen Diät setzt den Fettgehalt der Leber auf 11,1 % herab (Tucker und Eckstein) (3). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch Best und Ridut (4).

3. Methionin ist eine wichtige Quelle von leicht abspaltbarem physiologisch unentbehrlichem Schwefel.

4. Vor allem scheint die labile Methylgruppe des Methionins massgebend zu sein. Die Bildung der beiden physiologisch wichtigen Substanzen, des Cholins und Kreatins, erfolgt wahrscheinlich durch Vermittlung des Methionins.

Man hat z. B. Tieren deuteriumhaltiges Methionin verfüttert und das Auftreten von deuteriumhaltigen Kreatin, Kreatinin und Cholin festgestellt.

Methionin steigert auch die Kreatinsynthese durch die Pflanzenzelle (Weizenkeimlinge) um das 6- bis 8-fache. Der Schwefel des Methionins wird dabei zugleich oxydiert (Barrencheen und Mitarbeiter) (5).

Der tierische Organismus bildet scheinbar nicht leicht Methylgruppen; er benötigt aber dieselben bei verschiedenen Synthesen, u. a. für die Bildung des Adrenalins. Als Quellen von Methylradikalen dienen Methionin und Cholin, wobei Cholin eventuell auf dem Wege über Methionin gebildet wird.

Das nicht weniger als drei Methylgruppen enthaltende Cholin gehört zur Gruppe der weit verbreiteten und unentbehrlichen Substanzen. Es wird ihm neuerdings Vitamincharakter zugeschrieben. Die jahrzehntealte empirische Lezithintherapie ist möglicherweise zum grossen Teil eine Cholintherapie, eine genügende Versorgung mit den leicht mobilisierbaren Methylgruppen.

Wie ersichtlich, entfaltet jede dieser Aminosäuren eine spezifische Wirkung. Es gibt heutzutage neben einer Chemie und Physiologie auch eine Pharmakologie der Aminosäuren. Therapeutisch vielfach anwendbar ist das Histidin bei Magen-Darmgeschwüren, das Glykokoll bei gewissen Muskelerkrankungen, das Thyroxin bei Hypothyreosen, das Dijodtyrosin beim Basedow, die Cysteinabkömmlinge bei Entgiftungen usw.

Diese ganz ausgeprägten Heilwirkungen mancher Aminosäuren mögen zuerst überraschen, sind wir doch meistens gewöhnt, die Aminosäuren im Zusammenhang mit der Struktur oder Wirkung des Eiweisses zu betrachten. Aber eine Aminosäure im Mosaik des Eiweissmoleküls stellt etwas anderes dar als eine Amino-

säure für sich allein genommen. Dort ist sie hauptsächlich Baustein und hier spezifische Einzelsubstanz.

Analoge Verhältnisse treffen wir bei den Nukleotiden an. Innerhalb des Nucleinsäurekomplexes sind sie bloss Bausteine. Wo sie aber frei auftreten, übernehmen sie spezifische biokatalytische Aufgaben im Rahmen der Vitamine, Hormone, Fermente. Selbst bei den Kohlehydraten lassen sich ähnliche Momente nachweisen.

Ein Beispiel möge diese Verhältnisse erläutern. Es ist hier nicht viel anders als im menschlichen Leben. Innerhalb einer bestimmten Truppe hat jeder Soldat die gleiche Ausrüstung, die gleiche Ausbildung, die gleiche Aufgabe, die nur innerhalb und im Zusammenhang mit der ganzen Körperschaft erfüllt werden kann. Ausserhalb dieses Verbandes tritt dagegen jeder derselben als Einzelperson, als Vertreter einer bestimmten sozialen Schicht, als Individuum mit einem charakteristischen, relativ eng umschriebenen Wirkungskreis auf.

Solange wir die Aminosäure von rein chemischem Standpunkt aus betrachten, erscheint sie uns hauptsächlich als Trägerin von NH_2- und COOH-Gruppen auf, unabhängig davon, ob die Kohlenstoffatome ketten- oder ringförmig vereinigt sind, ob der Ring leicht oder schwer aufspaltbar ist. Legen wir dagegen den physiologischen Massstab an, so ergibt sich eine weitgehende Differenzierung jedes einzelnen Gliedes der Aminosäurereihe.

Der nähere Mechanismus der Heilwirkungen der Aminosäuren ist noch vollkommen ungeklärt. Man wird zuerst an drei Möglichkeiten denken:

1. Die Aminosäure ist als solche wirksam.
2. Als Träger des therapeutischen Effektes tritt nicht die Aminosäure, sondern ein Abbauprodukt derselben, etwa vom Typus einer Oxy-, einer Ketosäure oder eines proteinogenen Amins auf.
3. Es ist ebenfalls vorstellbar, dass die fragliche Aminosäure quasi als „Krystallisationszentrum" für die Bildung spezifisch gebauter höherer oder niederer Eiweisskörper dient und dass die Umstellung des patho-physiologischen Geschehens erst von diesen neugebildeten Substanzen ausgeht. Eine nähere Erforschung der pharmakologischen Wirkung der Aminosäuren, besonders der schwefelhaltigen unter ihnen, verspricht auf jeden Fall viel Neues und Wertvolles zu bringen.

Bei der Einschätzung der gegenseitigen Beziehungen zwischen Aminosäuren und Eiweiss darf nicht übersehen werden, dass die Eiweissmicelle noch Vertreter der übrigen Nährstoffgruppen in

sich trägt. Viele, wenn nicht die meisten Eiweisskörper enthalten Kohlehydrate, und zwar in chemischer Bindung, nicht bloss adsorptiv. Das Serumalbumin und Serumglobulin lassen sich nicht kohlehydratfrei erhalten. Der Kohlehydratgehalt der Globuline scheint z. B. bei den Immunitätsvorgängen von Bedeutung zu sein.

Ebenso schwer ist es, innerhalb des tierischen Organismus einen fettfreien Eiweissstoff zu finden. Fett, Cholesterin, Cholesterin-Ester u. a. gehören mit zum System des Eiweisses und verleihen dem natürlichen Protein Eigenschaften, welche beim Eiweiss des Laboratoriums nicht angetroffen werden.

Bindung, Transport und Aktivierung von Mineralbestandteilen gehören zu den weiteren physiologischen Aufgaben des Eiweisses. Man denke an die Rolle des Hämoglobins, Myosins für die Bindung und Funktion des Kaliums; der Pyrrolkerne für das Eisen, Kupfer; der Serumeiweisse für das Ca etc.

Schliesslich ist ein physiologisches Eiweiss immer von den entsprechenden Enzymen und den eigenen sehr zahlreichen Abbau- und Zwischenprodukten begleitet. Dazu kommen noch viele Vitamine und Hormone.

„Gereinigtes" und „lebendiges" Eiweiss sind zwei Einzelgebilde, welche trotz ihrem ähnlichen Gehalt an Aminosäuren sehr viele verschiedene Merkmale aufweisen.

II. Biogenese des Körpereiweisses

Das Körpereiweiss hat eine andere Zusammensetzung als das Nahrungseiweiss. Die Feinstruktur des Organeiweisses, d. h. sein Gehalt an bestimmten Aminosäuren ist von der Zusammensetzung des Nahrungseiweisses weitgehend unabhängig. Diese Tatsachen wurden bis dahin durch die Annahme eines Umbaues des Nahrungseiweisses erklärt. Nach dieser Vorstellung zerfällt das Nahrungseiweiss in seine Einzelbestandteile, in die Aminosäuren. Dieses Aminosäuregemisch wird den Organen auf dem Blutwege zur Verfügung gestellt, jedes Gewebe entnimmt die ihm speziell notwendigen Aminosäuren und bildet daraus durch Polypeptidsynthese das spezifische Organeiweiss. Etwa so, wie nebeneinander arbeitende Buchdrucker aus den vor ihnen liegenden Kästchen die einzelnen Buchstaben herausholen und ein jeder daraus ganz

andere Worte und Sätze mit verschiedenem Sinn und Inhalt zusammenstellt.

Diese fast allgemein anerkannte Annahme erfuhr letzthin eine Ablehnung durch einen englischen Forscher namens Alcock (6). Er bestreitet die Vorstellung, wonach die Aminosäuren der Nahrung unmittelbar, d. h. durch blosse Verkettung und Umgruppierung zu Organeiweiss werden. Nach ihm sind die Aminosäuren der Nahrung nicht die direkte, sondern bloss die indirekte Quelle des Körpereiweisses. Alcock stellt den gesamten Vorgang so dar, dass die exogenen Aminosäuren zuerst einmal noch weiter abgebaut werden, aus diesen tieferen Abbauprodukten bilden dann die Zellen bestimmte Aminosäuren, welche sich zu einem Grundprodukt, zu einem sogenannten Urprotein kondensieren. Dieses Urprotein differenziert sich weiter je nach dem Organ und zwar durch Anlagerung bestimmter Aminosäuren, bestimmter prostetischer Gruppen und zuletzt entsteht ein Eiweiss, das für das betreffende Gebiet charakteristisch ist. Die Proteinsynthese aus den niedrigsten Baumaterialien wäre somit eine Ureigenschaft der Zelle, etwa vergleichbar mit der fast omnizellulär anzutreffenden Glykogenbildung. Auch Glykogen wird nicht bloss aus den unmittelbaren Vorstufen, den Hexosen, sondern auch aus 2- und 3-C-Ketten wie auch aus manchen Aminosäuren gebildet. Als Quellen von Glykogen treten demnach Glykol, Milchsäure, Alanin etc., etc. auf.

Bei der Entwicklung seiner Vorstellungen stützt sich Alcock auf die Tatsache, dass trotz dauerndem Fehlen bestimmter Aminosäuren in der Nahrung dieselben im Körper in fast normaler Menge angetroffen werden. Ein Beispiel dafür liefert die Glutaminsäure, die sich selbst bei glutaminsäurefreier Ernährung aus dem Körpereiweiss nicht verdrängen lässt und vom Organismus immer neu gebildet wird.

Die Unentbehrlichkeit mancher Aminosäuren, wie z. B. des Tryptophans erklärt Alcock nicht etwa so, dass in deren Abwesenheit bestimmte Eiweisskörper nicht in normaler Weise entstehen können. Diese Aminosäuren bilden nach Alcock nicht den begrenzenden oder bestimmenden Minimalfaktor beim Aufbau des Eiweisses etwa im Sinne des bekannten Minimumgesetzes von Liebig. Vielmehr sind diese unersetzbaren Aminosäuren nach Alcock als Substanzen mit speziellen physiologischen Auf-

gaben anzusehen. Als Beispiel wählt Alcock das Tryptophan, auf dessen Wirkungen der Organismus selbst während 24 Stunden ohne Schaden nicht verzichten kann. Spezifische Einflüsse des Tryptophans sind heutzutage bekannt. Bei ungenügender oder fehlender Tryptophanzufuhr treten bei jungen Ratten charakteristische Linsenkatarakte auf, die sich von den Katarakten bei Riboflavinmangel oder von den Katarakten bei Galactose- oder Xylosezufuhr unterscheiden. Haarausfall, Haardepigmentierung, Hautveränderungen, Hodenatrophien sind weitere Begleiterscheinungen einer ungenügenden Versorgung mit Tryptophan. Tryptophan wäre demnach nicht bloss Baustein, sondern eine spezifisch wirkende Aminosäure (Albanese und Buschke (7), Totter und Day (8).

Alcock bezweifelt selbst die Richtigkeit der weit verbreiteten Vorstellung über die Unfähigkeit des Körpers zur Tryptophanbildung. Bei tryptophanarmer Ernährung soll die Tryptophansynthese bloss eingeschränkt, nicht aber aufgehoben sein. Alcock injizierte tryptophanarm ernährten Ratten das Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens und erzielte eine gewisse Neubildung von Eiweiss.

Gegenüber den von Alcock geäusserten Ansichten üben manche Fachleute eine gewisse Zurückhaltung und nehmen mit Recht an, dass so radikale Vorstellungen durch das Experiment noch besser gestützt werden müssen. Trotzdem werden Alcocks Behauptungen viel beachtet, weil sie mehrere Grundlagen des Eiweissstoffwechsels zur Diskussion stellen.

Die Theorie von Alcock baut sich auf folgenden zwei wichtigen Voraussetzungen auf:

1. Auf der Annahme einer weitgehenden Aminosäuresynthese im tierischen Organismus.

2. Auf der Annahme der Bildung eines Stammeiweisses, eines Urproteins.

Betrachten wir diese beiden Voraussetzungen für sich.

ad. 1. Mit der Vorstellung, dass alle Aminosäuren zuerst zerlegt und dann vom Organismus wieder neu aufgebaut werden, steht Alcock noch vereinzelt da. Dagegen wird die Möglichkeit einer Aminosäuresynthese im Körper allgemein anerkannt. Diese Aminosäurebildung kann bald auf einfachem, bald auf komplizierterem Wege erfolgen.

a) Umaminierungen sind wahrscheinlich weit verbreitet: NH_3 wird von der einen Aminosäure abgespalten und von einer Ketosäure aufgenommen, dann resultiert bereits eine neue Aminosäure.

b) Ein Oxy-Aldehyd kann in ein Aminoaldehyd übergehen. Die Cannizzaro-Reaktion führt dann zur Aminosäure.

c) An ein Zwischenprodukt mit einer Carboxylgruppe und einer doppelten Bindung wird H_2O angelagert. Die OH-Gruppe wird durch eine NH_2-Gruppe ersetzt, es entsteht eine Aminosäure.

Es gibt noch eine ganze Reihe von anderen Wegen, welche von einfachen Verbindungen zu den Aminosäuren führen.

Die Hypothese von Alcock erscheint somit als eine kühne Verallgemeinerung mancher wohl begründeter und allgemein anerkannter Tatsachen.

ad 2. Was nun die Bildung eines Urproteins betrifft, so lässt sich auch dieser Gedanke ziemlich weit zurück verfolgen.

Vor einem halben Jahrhundert diskutierte Kossel die Annahme, ob nicht die basischen Aminosäuren, insbesondere Arginin, Ornithin, Histidin, Lysin ein Gerippe, ein Skelett der Eiweisskörper bilden.

Durch Heranziehung bestimmter Aminosäuren und Anordnung derselben würden dann nach Kossel die Eiweisskörper entstehen.

30 Jahre später wurde die gleiche Frage aufgeworfen. Ein kanadischer Forscher, namens Larmour, führte über 200 Eiweissanalysen durch und verfolgte die Beziehung zwischen dem gesamten Amino-N der Proteine und dem in ihnen in Form von Arginin und Lysin vertretenen N.

Für alle untersuchten Eiweissstoffe war der Koeffizient:

$$\frac{\text{Gesamt-Amino-N}}{\text{Arginin-N}} = 0{,}8$$

und der Koeffizient:

$$\frac{\text{Gesamt-Amino-N}}{\text{Lysin-N}} = 0{,}55.$$

Dies würde besagen, dass in den verschiedenen Eiweisskörpern Arginin und Lysin in ganz bestimmten Proportionen vertreten sind. Diese beiden Aminosäuren dürfen als mit zum Grundstock

des ganzen Gebäudes gehörend angesehen werden. Auffallend ist ferner der relativ reiche Gehalt der Eiweisskörper an Arginin. Nach einer Angabe von O. Neubauer (9) sind in den Organproteinen 12 % ihres N-Gehaltes in Form von Arginin-Stickstoff vertreten.

Der amerikanische Eiweissforscher Block (10) stellte folgendes fest. Man kann die natürlichen Eiweisskörper in einzelne Fraktionen zerlegen, diese haben dann verschiedene chemische und physikalische Eigenschaften. Das Verhältnis der basischen Aminosäuren zueinander, des Arginins, Lysins, Histidins bleibt aber bei den einzelnen Eiweissfraktionen fast unverändert. Diese Aminosäuren treten auch hier quasi als Pfeiler auf.

Block (11), wie einige andere Autoren, analysierten das Hämoglobin verschiedener Tierarten und fanden übereinstimmend gewisse konstante Beziehungen zwischen dem Eisen auf der einen und dem Arginin, Histidin und Lysin auf der anderen Seite. Das Verhältnis von Eisen zu diesen Aminosäuren war im Molekül sämtlicher Hämoglobinarten wie 1 zu 3:8:9.

Auch das Verhältnis von Eisen zum Cystein N war ziemlich konstant.

Tabelle 1.

Das gegenseitige Mengenverhältnis einzelner Aminosäuren im Molekül des Hämoglobins verschiedener Tierarten.

	beim Pferd	Schaf	Rind	Hund
Eisen	4	4	4	4
Cystein	2	3	3	6
Arginin	12	12	12	12
Histidin	32	32	32	32
Lysin	36	36	36	36

Bedenkt man nun, dass so gute Kenner des Eiweisses wie Kossel, Block, Bergmann, Alcock zu ganz verschiedenen Zeiten und von ganz verschiedenen Gesichtspunkten ausgehend, ziemlich übereinstimmend zur Annahme eines gewissen Konstitutionsprinzips der Proteine gelangten, so wird man auch physiologischerseits dieses Problem nicht aus dem wissenschaftlichen Gesichtspunkt verschwinden lassen wollen.

Man möchte sich nach alldem fragen, ob doch nicht jede Zelle

aus bestimmten Aminosäuren, besonders den basischen Aminosäuren zuerst ein Fundament legt, auf dem sie dann je nach Bedarf weiter baut. Man möchte dann noch etwas weiter gehen und sich etwa vorstellen, dass eine erkrankte Zelle vielleicht kein vollwertiges Fundament zustande bringt; dass sich das Eiweissgebäude auf einem solchen mangelhaften Untergrund nicht halten kann und in einem gewissen Stadium seiner Entwicklung einstürzt, und dass dann die Zelle genötigt wird, die Fundamentlegung wieder mit nicht vollwertigem Material fortzusetzen.

Unzweifelhaft tragen all diese Vorstellungen bis dahin einen durchaus hypothetischen Charakter. Zwei Tatsachen lassen sich aber nicht bestreiten:

1. Die hier besonders in Betracht fallenden Aminosäuren, wie Arginin, Lysin, Histidin u. a. sind spezifische Wachstumsstoffe.

2. Es sind ferner diese Aminosäuren, welche wichtige Bestandteile der Erbmasse darstellen. Und es ist diese Erbmasse, welche den Bau und die Entwicklung generationenlang bis in die feinsten Einzelheiten mitbestimmt.

War noch bis vor kurzem die Biognese des Eiweisses ein Problem, das vornehmlich im Zusammenhang mit der Immunität und der Vererbung diskutiert wurde, so ist es heute zu einem Fundamentalproblem geworden.

Rolle der Enzyme bei der Bildung von Körpereiweiss

Ob nun der Körper die ihm nötigen Aminosäuren von aussen bekommt oder ob dieselben nach Alcock im Körper selbst gebildet werden, auf jeden Fall müssen sie zu einem höheren Eiweissmolekül vereinigt werden. Dies erfolgt auf fermentativem Wege. Von vornherein muss angenommen werden, dass es sich um sehr weit verbreitete, man darf sagen omnizelluläre Enzyme handelt. Solche sind in Form der Kathepsine bekannt, welche gewissen pflanzlichen Enzymen, den Papainen und Bromelinen (aus Ananas) nahe stehen. Diese Kathepsine vermögen das Zelleiweiss weitgehend zu zerlegen und werden für die Gewebsautolyse verantwortlich gemacht. Da nun keine anderen Proteinasen in den Zellen mit Sicherheit nachweisbar sind, wird von vielen Autoren den Kathepsinen auch die Eiweisssynthese zugeschrieben. Es wird

vermutet, dass die Kathepsine je nach den äusseren Bedingungen das Eiweiss zerlegen oder aber auch aufbauen können.

Als Erklärungsmöglichkeit der bald synthetischen, bald analytischen Fähigkeiten der Kathepsine kann folgendes gelten:

1. Die Kathepsine sind auf die Mitwirkung gewisser oxydoreduktiver Katalysatoren, wie Blausäure, Sulfhydrylverbindungen, Ascorbinsäure u. a. angewiesen. Es wird angenommen, dass die reduktiven Formen dieser Katalysatoren die Zerlegung des Eiweisses fördern. Unter dem Einfluss der oxydierten Formen dieser Katalysatoren sollte dagegen Eiweiss synthetisiert werden können.

2. Einen anderen mehr chemischen Gesichtspunkt lässt Bergmann gelten. Er stellt nicht das Ferment, sondern das Substrat in den Vordergrund. Das Papain soll nach Bergmann je nach dem Substrat bald im Sinne einer Hydrolyse, bald im Sinne einer Synthese tätig sein. An Hand von Modellversuchen werden dafür Belege beigebracht, die hier nur skizzenhaft wiedergegeben werden sollen (12).

Zwei naheverwandte Polypeptide können durch das Papain einmal gespalten, das andere Mal aufgebaut werden:

a) $\underset{\text{Tripeptid}}{A - B - C} + \text{Papain} \rightarrow (A - B) + C\ (+\ \text{Papain})$

In diesem Fall zerlegt das Papain ein Tripeptid in ein Dipeptid und in eine Aminosäure.

b) $\underset{\text{Dipeptid}}{(A - B)} + C_1 + \text{Papain} \rightarrow A - B - C_1\ (+\ \text{Papain})$

Hier dagegen synthetisiert das Papain aus einem Dipeptid und einer Aminosäure ein Tripeptid.

Der relativ geringe Unterschied betrifft nur C und C_1 („C" ist in einem Fall ein Amid ($CONH_2$).

C_1 ist ein Anilid ($CO.NH - C_6H_5$), trotzdem wirkt das Papain bald in der einen, bald in der anderen Richtung.

Gegen eine Beteiligung der Kathepsine an der Eiweisssynthese wurde der Einwand erhoben, dass sie in diesem Fall ganz unspezifisch wirken müssten. Man müsste den Kathepsinen die Fähigkeit zur Bildung sehr verschiedener Eiweisskörper zuschreiben. Dazu muss folgendes bemerkt werden. Nach Bergmann (13) sind die Kathepsine nicht nur die Katalysatoren, sondern auch die Organisatoren des Eiweisses. Sie leiten die Neubildung des Ei-

weissmoleküls ein, sie prägen es nach bestimmten Vorbildern und wirken in diesem Falle hochspezifisch. Die Kathepsine der einzelnen Zellen sind als strukturell hochdifferenziert anzusehen. Die Kathepsine sind selber Eiweissstoffe und regen die Bildung ganz charakteristischer, ihnen sehr naheverwandter Eiweisskörper an, wie dies auch bei manchen anderen Eiweisskörpern angenommen wird.

Die fermentative Tätigkeit der Kathepsine verläuft nach neueren Vorstellungen nicht etwa so, dass eine Aminosäure nach der anderen vom Eiweissmolekül abgespalten oder an das Eiweissmolekül angelagert wird. Es ist vielmehr anzunehmen, dass daneben ganze Gruppen, ganze Blocks von Aminosäureketten gebunden oder freigemacht werden können. Bergmann (14) u. a. haben dafür zahlreiche Anhaltspunkte gewonnen und eine neue Klassifikation der eiweissspaltenden Enzyme vorgeschlagen.

Ein Enzym kann eine randständige Aminosäure abspalten, dieses Ferment wird dann als eine „Exopeptidase" bezeichnet.

Andere Enzyme greifen aber nicht endständige, sondern mittlere, innengelagerte Peptidbindungen an und lösen somit ganze Ketten von Polypeptiden ab. Man nennt diese Enzyme „Endopeptidasen"; sie wurden früher als Proteinasen bezeichnet.

Da die Kathepsine das Eiweiss sowohl zerlegen wie aufbauen, nehmen viele Autoren an, dass im Organismus die Proteine anders entstehen als etwa eine Perlenkette, wo jede einzelne Perle an die Nachbarperle aneinandergereiht werden muss. Vielmehr sollen auch Kombinationen von Aminosäuren an ein bereits komplexes Eiweissteilchen angelagert werden können. Zum mindesten können solche Polypeptidblocks vorübergehend derart gebunden werden .

Von Einzelheiten abgesehen, wird bei der Frage der Eiweissneubildung im Körper die Geltung des sogenannten Organisatorprinzips angenommen und zwar derart, dass das alte Eiweissmolekül das neu hinzukommende nach seinem eigenen Vorbilde entstehen lässt. Diese Ansicht wird von den massgebenden Eiweissforschern der Gegenwart vertreten (Needham (15), Bergmann (l. c.), Kunitz und Northrop (16), Rondoni (17), Stanley und Mitarbeiter (18), Marrack (19), Mudd (20), Breinl und Haurowitz (21) u. v. a.).

Es ist nun von besonderem Interesse, damit die älteren Vorstellungen zu vergleichen, und zwar ganz besonders aus jener Zeit, wo man nicht nur über die Struktur der Proteine, sondern auch über die Beschaffenheit der Aminosäuren noch ganz im unklaren war und wo die Formel des Tyrosins in folgender Weise zum Ausdruck gebracht wurde:

$$C_6H_3 \begin{cases} NH.C_2H_5 \\ OH \\ COOH \end{cases}$$

Als massgebender Vertreter dieser Epoche mag E. Pflüger (22) gelten, der sich im Jahre 1875 zu den uns hier beschäftigenden Problemen wie folgt äussert: „Die Gruppierung der neu assimilierten Moleküle ist identisch mit derjenigen der assimilierenden. Hierin liegt der Ausgangspunkt für die Erklärung der Vererbung, d. h. für den Satz: Gleiches bildet Gleiches.“ (Sperrdruck im Original.)

An einer anderen Stelle (S. 342) sagt Pflüger: „Es scheint mir, dass das Eiweiss in der Pflanze nicht anders als dadurch entsteht, dass das bereits vorhandene lebendige Eiweissmolekül auf Kosten bestimmter ihm gebotener Radikale oder Moleküle sich vergrössert, d. h. „wächst“; denn die Eiweissbildung in der Pflanze ist da, wo sie wächst, wo lebendiges Eiweiss ist“ (Sperrdruck im Original).

„Demnach würde ich sagen, dass das erste Eiweiss, welches entstand, sogleich lebendige Materie war, begabt mit der Eigenschaft, in allen seinen Radikalen mit grosser Kraft und Vorliebe besonders gleichartige Bestandteile anzuziehen, um sie dem Molekül chemisch einzufügen und so in infinitum zu wachsen.“

So lässt sich auch hier die Kette der Gedanken weit zurück verfolgen und führt schliesslich und endlich zu Vorstellungen, die bereits im Altertum geäussert wurden und die in neuer vertiefter Gestalt immer wiederkehren.

III. Die physiologischen Wirkungen des Eiweisses

Als unumgänglicher Bestandteil jedes Organgebietes nimmt das Eiweiss an fast sämtlichen physiologischen Vorgängen teil. Eiweiss ist notwendig für die Struktur und Funktion der Zelle, für den Wasser- und Elektrolythaushalt der Organe, für die Hormon- und Fermentbildung, für die Versorgung mit Stickstoff, Schwefel, Phosphor usw.

Man kann, etwas schematisierend, die vielseitigen Wirkungen des Eiweisses in spezifische und allgemeine einteilen. Spezifisch ist z. B. die Stellung des Globins innerhalb des Moleküls des Blutfarbstoffes, sie kann durch kein anderes Eiweiss ersetzt werden. Spezifisch ist auch die Aufgabe der Muskeleiweisskörper bei der mechanischen Arbeitsleistung des Körpers, ebenso die Rolle der

Eiweisskörper der Leber, der Niere, des Serums usw. Einen besonders hohen Grad von Spezifität, Aktivität, aber auch Labilität weisen die Eiweisskörper der Fermente, Hormone, Vitamine auf. Diese Proteine reagieren auf Eingriffe, welche vom sonstigen Eiweiss noch relativ schadlos ertragen werden können. Kleine Aenderungen der Lebensbedingungen, leichte Abweichungen der Blutzusammensetzung, der Blutdurchströmung, geringste Mengen zellfremder Substanzen bewirken an diesen Gebilden Schädigungen, welche mit der Zeit zur Ursache von Krankheiten werden.

Neben diesen Einzelwirkungen gibt es noch physiologische Aufgaben, welche jedem Eiweiss zukommen, z. B. die Umwandlung in Harnstoff und in andere stickstoffhaltige Produkte; der Uebergang in Kohlehydrat und Fett; die leichte Quellung und Entquellung usw. Von diesen allgemeinen Eiweisswirkungen wollen wir in diesem Zusammenhang nur eine ins Auge fassen, diejenige auf den allgemeinen Stoffwechsel. Diese Rolle des Eiweisses war bereits den älteren Physiologen gut bekannt, Liebig schenkte ihr vielfach Aufmerksamkeit, sie wurde besonders erfolgreich von Rubner studiert.

Nach Aufnahme von Eiweiss kommt es bei Mensch und Tier zu einer Reihe teils mehr, teils weniger auffallender Erscheinungen, die aber im Sinne einer Intensivierung der Einzelvorgänge ablaufen. Weniger augenfällig, aber doch nachweisbar ist eine Verstärkung der Herz- und Atemtätigkeit, eine Erhöhung der Körpertemperatur, eine gewisse allgemeine Leistungssteigerung.

Neben diesen z. T. subjektiven gibt es eine Anzahl objektiver Momente, hier vor allem das Anwachsen der Energieproduktion und die Zunahme des Sauerstoffverbrauches. Diese Veränderungen beginnen etwa 1—2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme und halten noch etwa 4—5 Stunden an. Nach dem Abklingen dieser Effekte kann eine (kompensatorische?) Erniedrigung des Ruheumsatzes eintreten.

Von Rubner stammt die Zusammenfassung all dieser Begleiterscheinungen unter der Bezeichnung „spezifisch dynamische Eiweisswirkung". Sie wird gewöhnlich durch Verfolgung des Energieumsatzes nach Eiweissaufnahme bestimmt. Dadurch wird allerdings nur ein Teil der vielfachen Begleiterscheinungen erfasst, da Eiweiss nicht bloss „spezifisch thermisch", sondern „spezifisch

dynamisch" wirkt. Doch lassen sich die sonstigen nach Eiweissaufnahme auftretenden Erscheinungen nicht mit solcher Genauigkeit und Objektivität wie der Gaswechsel verfolgen.

Nur derjenige Eiweissanteil, der dem Abbau durch die Zellen verfällt, wirkt spezifisch dynamisch. Der Eiweissanteil dagegen, der als solcher vom Organismus zurückgehalten wird, wirkt nicht stoffwechselanregend. Bei kleinen Kindern, ferner nach einer Hungerperiode, nach langdauernder Unterernährung, nach schweren toxischen Infektionen usw. ist die spezifisch dynamische Wirkung gering oder sie fehlt überhaupt.

Die Ursache dieser anregenden Wirkung des Eiweisses ist bis auf heutigen Tag nicht abgeklärt. Sehr viele rein chemische und physiologische Betrachtungen wurden hier angestellt.

Von chemischen Gesichtspunkten ausgehend, wurde auf die Verarbeitung des Kohlenstoffs und des Stickstoffs des Eiweisses hingewiesen. Der C wird zu CO_2 oder zu Glucose, der N hauptsächlich in Harnstoff umgewandelt. Das sind exotherme Vorgänge.

Auch die Mehrarbeit der Verdauungsorgane und der Niere spielt dabei eine Rolle.

Eine befriedigende Erklärung der dynamischen Eiweisswirkung erlauben all diese Vorgänge nicht.

Die chemische Arbeit bei der Zerlegung von z. B. 1 g. Eiweiss kann ziemlich genau berechnet werden, und es dürfte dann die Höhe der Stoffwechselzunahme nach Eiweisszufuhr vorausgesagt werden können. Diese Voraussetzung trifft aber nicht zu. Nicht nur, dass die gleiche Eiweissmenge bei verschiedenen Individuen verschieden grosse Stoffwechselsteigerungen bewirkt, auch beim gleichen Individuum schwankt in Einzelversuchen der Effekt der nämlichen Eiweissmenge ziemlich beträchtlich. Daraus darf geschlossen werden, dass hier neben rein chemischen auch physiologische Faktoren mitspielen.

Bei der Verfolgung dieser Probleme fiel mir vor Jahren die Bedeutung des Zustandes des vegetativen, besonders des sympathischen Nervensystems auf (23). Bei einem übermässig erregten Zustand des sympathischen Nervensystems bewirken selbst geringe Eiweissmengen eine sehr hohe Steigerung der gesamten Energieumsätze des Körpers. Gestützt auf diese experimentellen

Erfahrungen kam ich zur Annahme, dass die Höhe der spezifisch dynamischen Wirkung vom sympathischen Nervensystem mitbestimmt wird. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten dann Liebesny (24), Bahn (25), Noyons (26), Rotschild und Wolfermann (27), Schaefer, Le Breton (28) u. a. Haimovici (29) sah allerdings bei der Katze nach Entfernung der beiden sympathischen Stränge und des Plexus solaris keine Veränderung der spezifisch dynamischen Wirkung. Als Eiweissquelle benutzte er leider Witte-Pepton, dem ausser der charakteristischen Eiweisswirkungen verschiedene sekundäre Einflüsse zukommen.

Ich habe im Laufe der Jahre weiteres Material zu dieser Frage gesammelt und bin immer mehr zur Ansicht gekommen, dass wir im Eiweiss ein Anregungsmittel des sympathischen Nervensystems vor uns haben. Zur Beleuchtung des Gesagten möge der Effekt des typischen Anregungsmittels des sympatischen Nervensystems, des Adrenalins mit derjenigen des Eiweisses verglichen werden.

Tabelle 2.

Vergleich der Wirkungen des Adrenalins mit der sogenannten dynamischen Wirkung des Eiweisses.

Wirkungen des Adrenalins	Dynamische Wirkung des Eiweisses
1. Grundumsatzerhöhung.	1. Grundumsatzerhöhung.
2. Die Extrawärme ist für Arbeitsleistung nicht verwertbar.	2. Die Extrawärme ist für Arbeitsleistung nicht verwertbar.
3. Die Extrawärme kann nur für die Temperaturregulierung benutzt werden.	3. Die Extrawärme kann nur für die Temperaturregulierung benutzt werden.
4. Erhöhung der Körpertemperatur.	4. Erhöhung der Körpertemperatur.
5. Anstieg des R. Q.	5. Anstieg des R. Q.
6. Glykogenmobilisierung.	6. Glykogenmobilisierung (Pflüger).
7. Anregung der Herz- und Hirntätigkeit, Ansporn der Kräfte.	7. Die Herztätigkeit ist einige Stunden nach Eiweissaufnahme erhöht. Erfrischende, aufmunternde Wirkung einer eiweissreichen Kost.
8. Ueberempfindlichkeit bei vegetativer Uebererregbarkeit (Hyperthyreose, Diabetes).	8. Ueberempfindlichkeit bei vegetativer Uebererregbarkeit (Hyperthyreose, Diabetes).

Wie ersichtlich, beantworten verschiedene Funktionen des Organismus die Einwirkung der beiden Reizmittel, des Adrenalins und des Eiweisses, in einer ziemlich ähnlichen Art und Weise. Eine solche Uebereinstimmung kann wohl kaum auf einem blossen Zufall beruhen. Vielmehr sind Zusammenhänge recht wahrscheinlich, für welche zwei Erklärungen möglich sind.

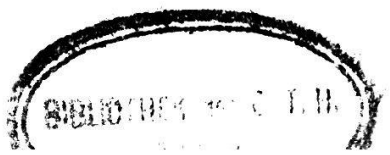
1. Es könnten durch das Eiweiss die Adrenalin und Sympathin produzierenden Organe (Nebennierenmark, Leber u. a.) zur vermehrten Abgabe dieser Stoffe veranlasst werden.

2. Oder aber könnten bei der Verarbeitung des Eiweisses sympathisch erregende Stoffe gebildet werden, z. B. durch Decarboxylierung von Tyrosin, Phenylalanin. Die Bildung solcher sympathicomimetischer Amine durch den tierischen Organismus ist nachgewiesen. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Hypothesen kann nicht erzielt werden. Wichtiger ist die Einschätzung des Eiweisses als eines physiologischen Reizmittels, als eines Stoffes, dessen sich die Natur bedient um die Leistungsfähigkeit des Körpers auf einer bestimmten Höhe zu halten. Die Anziehungskraft dieses Anregungsmittels hängt mit der Beanspruchung des vegetativen Nervensystems zusammen: der in relativ einfacher Weise beanspruchter Mensch wird darauf weniger angewiesen sein als etwa der Führer eines Expresszuges oder eines schnellen Flugzeuges. Die Ernährungsunterschiede zwischen Stadt und Land; die sehr eiweissreiche Ernährung der Armeen der ganzen Welt; die ungewöhnliche Zunahme des Eiweissverbrauches, besonders des tierischen Eiweisses in Japan während der letzten Jahrzehnte; die Apathie und Abgeschlagenheit mancher Leute bei etwas längerdauernder eiweissärmerer Ernährung, all das — würde mit diesen Voraussetzungen im Einklang stehen.

Die Bedeutung des Eiweisses als Anregungsmittel darf nicht unterschätzt werden. Das Eiweiss spendet nicht nur Kraft, sondern spornt dieselbe auch an. Das macht das Eiweiss zu einem besonders wertvollen Nähr- und Reizstoff.

IV. Umsatz des Eiweisses im Körper

Die Körperzellen zersetzen ununterbrochen Eiweiss, denn der Eiweissabbau gehört mit zu den Vorbedingungen des Lebens. Insofern erscheint die biologische Stellung des Eiweisses klar und



übersichtlich. Geht man aber etwas weiter und legt sich die Frage vor, welches Eiweiss nun vom Körper dauernd zersetzt wird, so berührt man damit ein sehr viel bearbeitetes, aber noch unabgeklärtes Gebiet.

Nach Liebig soll das Muskeleiweiss zerfallen. Liebig sah im Eiweiss die Quelle der Muskelkraft. Bei der Muskeltätigkeit wird nach Liebigs Auffassung Eiweiss verbraucht. Dieses verlorengegangene Eiweiss muss dann durch das Nahrungseiweiss ergänzt werden. Kohlehydraht und Fett vermögen nach Liebig nur Wärme, aber keine Energie für den Muskel zu liefern.

Liebigs Anschauung vom Eiweiss als Träger der Muskelarbeit hat sich nicht bestätigen lassen und wurde durch die Vorstellung von Voit ersetzt. Danach wird im Gegenteil nicht das geformte Organ- oder Muskeleiweiss, sondern das sogenannte zirkulierende Eiweiss zerlegt. Unter zirkulierendem Eiweiss versteht Voit das gelöste Eiweiss der Säfte, das die Zellen umspült. Dazu gehört auch das vom Darme in gelöster Form dem Blute zugeführte Nahrungseiweiss. Es soll nun nach Voit Aufgabe dieses gelösten Eiweisses sein, das in den Organen befindliche Eiweiss vor dem zu starken Abbau zu schützen. Organeiweiss wird nach Voit nur in geringem Masse abgebaut.

Der bekannte Physiologe Pflüger konnte sich dieser Ansicht nicht anschliessen. Die Annahme von Voit würde nach Pflüger einen Eiweissabbau innerhalb des Blutes voraussetzen. Pflüger vertrat in konsequenter Weise die auch heute geltende Lehre, dass die Zersetzungen in den Zellen stattfinden. Also muss auch das Eiweiss der Zelle und nicht des Säftestromes zerfallen. Nur organisiertes lebendes Eiweiss kann nach Pflüger zerlegt werden, also ein Eiweiss, das vorher Zellbestandteil wurde. Pflüger führte eine Reihe von Argumenten zugunsten seiner Auffassung an. Er wies auf die ganz verschiedene Zerlegbarkeit des Eiweisses in- und ausserhalb der Zelle hin. Nur der Abbau des in der lebenden Zelle befindlichen Eiweisses liefert Harnstoff, Harnsäure, — Produkte, welche niemals im Laboratorium aus einem Eiweisskörper gewonnen werden können. Er nahm auch strukturelle Unterschiede zwischen einem sich in- und ausserhalb des Körpers befindlichen Eiweisse an. Das tote Eiweiss enthält die Atomgruppierung $> CH - NH_2$, das lebendige

Eiweiss dagegen > C = NH, das Cyanradikal, das die Labilität und Aktivität des Eiweisses bedingen soll.

In dieser Form schliessen die beiden Ansichten einander aus: nach Voit wäre das Organeiweiss ein ziemlich statisches, nach Pflüger dagegen ein ungewöhnlich dynamisches System.

Aber auch die Pflüger'sche Hypothese, welche gewisse Kerne der Liebig'schen Theorie in sich trägt, konnte sich nicht behaupten, sie stiess auf Widersprüche. So führt reichliche Eiweisszufuhr in kurzer Zeit zu einer ausgedehnten Eiweisszersetzung und erhöhten N-Ausscheidung. Kann man sich etwa vorstellen, dass innerhalb von 8, 12, 16 Stunden so viel Organeiweiss neugebildet und wieder abgebaut wurde? Nach Pflügers Vorstellung hätte es ein jeder von uns in der Hand, durch erhöhte oder verminderte Eiweisszufuhr die ganze Körper- und Muskelmaschine bald sehr schnell, bald langsam laufen zu lassen. Ferner dürfte man bei einem Eskimo oder bei einem fleischfressenden Tier eine sich sehr oft wiederholende Erneuerung des ganzen Eiweissbestandes erwarten.

Heute, fast 40 Jahre nach der scharfen und ausgedehnten Polemik zwischen Pflüger und Voit, haben die Gegensätze ihrer Anschauungen an Schärfe verloren. Beide haben Richtiges gesehen, nur wollten beide, wie leider so oft in der Wissenschaft, „pars pro toto" gelten lassen. Der gegenwärtige Standpunkt ist folgender. Das Eiweiss, das zersetzt werden soll, muss Zellbestandteil werden, es muss in die Zelle eindringen und von der Zelle irgendwie gebunden oder umgeformt werden. Es ist also gewissermassen im Pflüger'schen Sinne ein „organisiertes" Eiweiss: dem Eiweissabbau muss ein Eiweissaufbau vorangehen. Auf der anderen Seite müssen wir Voits Einteilung der Eiweissbestandteile des Körpers in einzelne Gruppen mit verschieden leichter Zersetzlichkeit voll anerkennen. Nur sind die Einteilungen und Bezeichnungen der einzelnen Eiweissfraktionen heute andere. An Stelle der Begriffe „zirkulierendes Eiweiss" und „organisiertes Eiweiss" trat die Annahme eines labilen und eines stabilen Eiweisses, oder eines „Reserve"- und eines Grundeiweisses. Beide gehören zum Zelleiweiss, nur werden sie verschieden leicht gebildet und verschieden schnell abgebaut.

Nebenbei sei bemerkt, dass man auch zwischen einem labilen

und stabilen Glykogen und einem leicht mobilisierbaren „Depotfett“ und einem anders gebauten und inneren Stoffwechselvorgängen dienenden „Organfett“ unterscheidet.

Ein wichtiger Teil der physiologischen Aufgaben des Eiweisses wird von dem sogenannten Reserve-Eiweiss bestritten. Es ist daher gerechtfertigt, diesem Eiweissanteil etwas mehr Aufmerksamkeit zu schenken.

Das Reserve-Eiweiss

I.

Den Begriffen „Organ“- und „Reserve“-Eiweiss liegen vornehmlich physiologische Gesichtspunkte zugrunde, doch hat es nicht an Versuchen gefehlt, dafür auch objektive experimentelle Beweise zu erbringen.

a) Histologisch lässt sich die Einwanderung frischer Eiweissmengen in die Zellen und Bildung von Reserve-Eiweiss nicht so leicht verfolgen wie etwa die Anhäufung von Glykogen oder Fett. Trotzdem wird von manchen Autoren versucht, morphologisch zwischen einem Reserve- und einem fixen Eiweissanteil zu unterscheiden.

b) Etwas mehr aussagend ist die chemische Analyse (Wilson (30); Roche (31). Gewisse chemische Befunde deuten auf bestimmte Unterschiede zwischen dem Reserve- und dem Organeiweiss hin. Das Reserve-Eiweiss ist bedeutend schwefelärmer als das eigentliche Organeiweiss. Bei kurzdauernden Eiweissverlusten, wo hauptsächlich Reserve-Eiweiss zerlegt wird, findet man im Harn viel N, aber relativ weniger Schwefel. Bei weitgehender Einschmelzung des Eiweisses mit einem Uebergriff auf das Organeinweiss gehen sowohl die N- wie die S-Verluste stark in die Höhe. Umgekehrt dagegen beim Eiweissansatz. Der jugendliche Organismus, der noch viel Körpereiweiss bildet, hält sowohl N wie S reichlich zurück. Ein Eiweissansatz beim Erwachsenen ist gewöhnlich von einem stärkeren Gewinn an N als an S begleitet. Die oben erwähnte besondere Rolle der schwefelhaltigen Aminosäuren erscheint in diesem Zusammenhang verständlicher.

c) Die Höhe des Reserve-Eiweisses unterliegt sehr grossen individuell-konstitutionellen Schwankungen, sie hängt auch von der Ernährungsart ab. Es wird angenommen, dass der erwachsene Mensch über etwa 2 kg Reserve-Eiweiss verfügt. Diese 2 kg Eiweiss binden 10 kg Wasser. Das in den Zellen als Reserve abgelagerte Eiweiss macht somit etwa $^1/_5$ bis $^1/_6$ des Gesamtkörpergewichtes aus.

d) Sitz des Reserve-Eiweisses.

Gibt es spezielle Orte des Reserve-Eiweisses oder wird es in allen Organen angetroffen? Das letztere scheint eher wahrscheinlich. Natürlich haben die eiweissreichen Organe wie etwa die Muskeln auch mehr Reserve-Eiweiss als andere Gebiete, doch scheinen Eiweissvorräte überall verteilt zu sein. Als eine wertvolle, vielleicht besonders wichtige Form des Reserve-Eiweisses erwies sich das Serumeiweiss. Insofern nähern sich unsere gegenwärtigen Kenntnisse der Ansicht von Voit über das zirkulierende Eiweiss. Nur sah Voit im Plasmaeiweiss die einzige Quelle des Reserve-Eiweisses, während wir heute im Serumeiweiss nur einen Teil der gesamten Eiweissreserven des Körpers erblicken.

Der Reserveanteil des Serumeiweisses steht in dauerndem Austausch mit den übrigen Eiweissvorratskammern des Körpers, vornehmlich mit denjenigen der Muskulatur und der Leber. Dieses ermöglicht einen schnellen Ersatz des unter Umständen verlorengehenden Bluteiweisses. Man hat im Experiment nach starken Blutverlusten eine auffallend rasche Wiederergänzung des Plasmaeiweisses gesehen. Bereits einige Stunden nach einem Blutverlust können fast normale Plasmaproteinwerte festgestellt werden. Das neu hinzukommende Bluteiweiss entstammt grösstenteils der Leber. (Madden und Whipple (32); Beathie und Collard (33).

Eine gesunde Leber verfügt sowohl über erhebliche Glykogen- wie Eiweissreserven. Ist nun der Reservevorrat der Leber erschöpft, so wird z. B. bei Dauerblutungen kein neues Reserve-Eiweiss des Plasmas gebildet. Das eigentliche Organeiweiss der Leber (und vielleicht auch anderer Organe) kann scheinbar nicht oder sehr ungenügend in Plasmaeiweiss umgewandelt werden. Dies ist übrigens ein weiterer Anhaltspunkt für die besondere Festig-

keit oder für die strukturellen Unterschiede zwischen dem Organ- und Reserve-Eiweiss.

Die Hauptmenge des Reserveeiweisses des Blutes scheint an die Albuminfraktion geknüpft zu sein. Es ist auch das Serumalbumin, welches vermutlich hauptsächlich in der Leber gebildet wird. Bei manchen Lebererkrankungen sinken die Albuminwerte des Blutes ganz beträchtlich herab (Weech, Goetsch, Reeves (34); Goldschmidt (35); Elman und Heifetz (36). Wir dürfen daher im Plasmaeiweiss eine besonders geeignete Form und eine leicht verfügbare Proteinquelle erblicken. Daneben aber dürfen Reserveformen des Eiweisses in fast allen Organen angenommen werden.

e) Bildung des Reserve-Eiweisses.

Ebenso leicht wie das Reserveeiweiss angegriffen, wird es auch leicht gebildet, was ja zum Begriff und Wesen einer physiologischen Reserve gehört.

Es wurde früher gelehrt, dass nur der jugendliche wachsende Körper Eiweiss zum Ansatz bringt. Der erwachsene Organismus soll praktisch kein Eiweiss zurückhalten können; für ihn soll das strenge Gesetz des N-Gleichgewichtes gelten. Die ärztliche Erfahrung sowie auch das Laboratoriumexperiment beweisen, dass auch der Erwachsene Eiweiss ansetzen kann. Die Beigabe von leicht assimilierbaren Kohlehydraten, wie Traubenzucker, Fructose, Malzzucker führt selbst beim gesunden erwachsenen Menschen zu einer recht starken Eiweissretention. Durch gleichzeitige Zufuhr von Vitaminkombinationen, besonders der B-Vitamingruppe lassen sich die N-Ansätze noch weiter steigern. Dieselben bleiben erhalten, solange die Diät optimal ist, schwinden aber leicht beim Uebergang zu einer nicht ausbalancierten Kost. Das Ergebnis dieser Experimente ist aber nicht etwa so zu deuten, dass durch eine Verbesserung der Kost das Organeiweiss ganz unbeeinflusst bleibt. Es kommt auch hier zu einem lebhafteren Umsatz und zur Eiweissablagerung. Der grösste Teil des zurückgehaltenen Stickstoffs und Schwefels dürfte aber in Form eines Vorrateiweisses abgelagert werden.

In Selbstversuchen haben Cuthbertson und Munro (37) den Einfluss einer reichlichen Kohlehydratzufuhr auf die N- und S-Abgaben verfolgt. Die Standardkost von zirka 3400 Kalorien

enthielt hochwertiges Eiweiss und war rationell zusammengesetzt. Trotzdem konnte durch Beigabe von Kohlehydrat eine Retention sowohl von N wie von S erzielt werden. Einer Tabelle dieser Autoren können folgende Zahlen entnommen werden.

Tabelle 3.
Eiweissansatz beim Erwachsenen (nach Cuthbertson und Munro).

Ernährungsart	Kaloriengehalt der Kost	N-Ausscheidung im Harn	S-Ausscheidung im Harn
Grundkost	2890	10,86 g	—
id.	2890	11,01 g	0,77 g
id.	2890	11,06 g	0,82 g
id.	2890	10,55 g	0,77 g
	Mittel	10,87 g	0,79 g
Grundkost + Kohlehydratzulage	4450	8,18 g	0,54 g
id.	4450	7,08 g	0,53 g
id.		7,15 g	0,50 g
	Mittel	7,20 g	0,52 g

f) Spezifität und Unspezifität des Reserve-Eiweisses.

Lässt man den Begriff eines Reserveeiweisses gelten, so wird dann stillschweigend vorausgesetzt, dass es sich um ein mehr labiles Eiweiss handelt, das leicht abgebaut und aufgebaut werden kann. Die zweite Voraussetzung ist die einer innerhalb bestimmter Grenzen vorhandenen Unspezifität des Aufbaues. Denn ein Reserveeiweiss muss eben vielerorts und für verschiedene Zwecke gebraucht werden können. Diente in unserem früheren Beispiel das Reserveeiweiss der Leber zur Ergänzung des bei der Blutung verlorengegangenen Serumeiweisses, so kann unter anderen Umständen umgekehrt, das Serumeiweiss zur Ergänzung des verminderten Vorratseiweisses der Leber oder eines anderen Organs herangezogen werden.

Diese Labilität und Unspezifität des Reserveeiweisses ist höchstwahrscheinlich durch dessen Struktur bedingt. Entweder sind hier andere Aminosäuren vertreten oder die Polypeptidketten sind

etwas anders miteinander verbunden. Die Funktion des Reserveproteins dürfte zu einem bemerkenswerten Teil unspezifisch sein und sich vorwiegend auf die Bereitstellung von stickstoffhaltigem Material beschränken. Mitchell und Mitarbeiter (38) geben z. B. an, dass bei der erwachsenen Ratte 30 bis 50 % ihrer endogenen N-Verluste durch beliebige Aminosäuren gedeckt werden können; hier besteht keine Auswahl in den Bausteinen. Für die übrigen 70 bis 50 % der Eiweissverluste müssen aber spezifisch gebaute Aminosäuren zur Verfügung gestellt werden.

Die uncharakteristischen N-Verluste und N-Ergänzungen können auf den Ab- und Aufbau von Reserveeiweiss bezogen werden, dessen Struktur nicht streng vorbestimmt ist. Die spezifisch notwendigen Aminosäuren dienen der Regeneration des Organeiweisses. Analoge Verhältnisse weist der Eiweissstoffwechsel im Hunger auf (Roche (39).

Aufgaben des Reserveeiweisses

II.

Es möge nun eine kurze Aufzählung derjenigen physiologischen Aufgaben folgen, welche vornehmlich dem Reserveeiweiss zukommen.

1. Allgemeine Schutzwirkungen des Reserve-Eiweisses.

Der Besitz an Reserveeiweiss darf gewisse Grenzen nicht unterschreiten. Eine geringe Eiweissreserve bringt viele Gefahren mit sich. Der bekannte amerikanische Forscher Whipple (40) setzte seine Tiere zuerst auf eine eiweissarme Ernährung und verminderte damit die Höhe des Reserveeiweisses. Solche Tiere erwiesen sich überempfindlich der Chloroform-Narkose gegenüber. Es traten dabei schwere Leberschädigungen auf, während normal ernährte Hunde die gleiche Narkoseart fast schadlos ertrugen.

Im amerikanischen Gesundheitsamt haben Smith und Mitarbeiter (41) die Verträglichkeit der Sulfanilamide bei einer eiweissarmen (7 % Eiweiss enthaltenden) und einer eiweissreichen Ernährung (30 % Protein) miteinander verglichen. Die Sterblichkeit der Ratten und die Zahl der Anämien war bei den eiweissarm ernährten Tieren viel höher als bei der eiweissreichen Kost.

Die Sulfanilamidwerte im Blute waren bei eiweissarmer Ernährung höher als beim Normalfutter. Aus anderen Erfahrungen geht ebenfalls klar hervor, dass bei einer Herabsetzung oder Erschöpfung der Eiweissreserven Mensch und Tier verschiedenen endo- und exogenen Schädigungen gegenüber empfindlich werden.

Das Reserveeiweiss ist der Wächter des Lebens, ihm kommen Schutzfunktionen zu, die vom eigentlichen Organeiweiss nur teilweise und ungenügend übernommen werden können. Das Organeiweiss kann nur in beschränktem Umfange zu allgemeinen Ernährungszwecken herangezogen werden. Nach Tierversuchen führt ein Verlust von 20 % des Organeiweisses zu irreparablen Schädigungen. Nachträgliche Eiweisszufuhr erweist sich nur ungenügend wirksam, die Lebensdauer solcher Tiere ist verkürzt. Das Reserveeiweiss wirkt nach Art eines Puffers, es sucht die störenden Einflüsse abzufangen, abzuschwächen und das spezifisch funktionierende Eiweiss der Organe vor Gefahren zu schützen.

2. Zuckerbildung des Eiweisses.

Eine weitere wichtige Aufgabe des Eiweisses besteht in der Umbildung in Zucker. Es ist hauptsächlich das Reserveeiweiss, welches sehr schnell in Kohlehydrat umgewandelt werden kann. Im Tierexperiment tritt bereits wenige Stunden nach der Pankreasentfernung neben einer Erhöhung des Blut- und Harnzuckers eine starke Vermehrung der N-Ausscheidung im Harn ein. Das Eiweiss wird raschestens zwecks Zuckerneubildung mobilisiert und das Tier stirbt, wenn ihm kein Zucker und keine stickstoffhaltigen Reserven mehr zur Verfügung stehen.

Solche akuten Anstiege des Eiweissabbaues sieht man auch in vielen anderen Fällen mit hohem Zuckerbedarf, z. B. bei vollständiger Unterbrechung der Zuckerzufuhr, ferner im Hunger, bei Erfrierungen, bei schwerer erschöpfender Arbeit usw.

Wegelin und Schönholzer (42) haben durch Caseinfütterung eine erhebliche Eiweissanreicherung der Rattenleber erzielt. Nach Zufuhr von Thyroxin schwand dieses Eiweiss in kurzer Zeit. Thyroxin steigert den Zuckerumsatz, macht die Leber glykogenfrei und erhöht den Bedarf an Zucker, den der Körper hauptsächlich durch Umbildung von Vorratseiweiss zu befriedigen sucht.

Die Rolle des Reserveeiweisses tritt unter manchen klinischen und tierexperimentellen Bedingungen besonders deutlich hervor. Die Abmagerung bei Schilddrüsenkuren oder bei der Basedowschen Krankheit beruht zum Teil auf einer Einschmelzung von Fett, zum Teil auf dem Abbau von Reserveeiweiss. Die N-Ausscheidung steigt in der ersten Zeit der Schilddrüsenzufuhr stark an, wird aber dann mit der Verminderung der Eiweissvorräte geringer. Hypophysenlose Tiere können zwar ziemlich lange leben, verlieren aber die Fähigkeit des Stoffansatzes sowie der genügenden Umwandlung von Reserveeiweiss in Kohlehydrat. Solche Tiere gehen rasch ein, sobald durch schwere Muskelarbeit oder durch Abkühlung höhere Anforderungen an die Zuckerbelieferung gestellt werden. Sie verfügen einerseits über wenig Glykogen und andererseits über wenig Reserveeiweiss und sind deshalb nur unter bestimmten optimalen Bedingungen lebensfähig. Durch Injektion von Hypophysenauszügen wird ihr Retentionsvermögen für N wieder hergestellt.

* * *

Zusammenfassend kann auf Grund experimenteller Ergebnisse und theoretischer Ueberlegungen etwa folgendes angenommen werden.

Der Körper verfügt einerseits über ein spezifisch funktionierendes Eiweiss der einzelnen Organe und ausserdem über eine Reserveform des Eiweisses, welche neben dem Organeiweiss abgelagert und zu verschiedenen Zwecken verwendet werden kann.

Das Organeiweiss ist äusseren Einflüssen gegenüber ziemlich widerstandsfähig, wenn es sich nicht gerade um schwere Infektionen oder Toxikations- oder Tumorschäden handelt. Diesen Eiweissanteil sucht der Körper unter allen Umständen zu schonen.

Im Gegensatz dazu zeichnet sich das sogenannte Reserveeiweiss durch eine grosse Labilität aus, es wird leicht angesetzt, aber auch leicht abgebaut.

Man kann auch von einem scharf differenzierten und einem weniger scharf differenzierten Eiweissumsatz sprechen.

Scharf differenziert ist der Aufbau und der Umsatz des eigentlichen Organeiweisses. Dazu können nur ganz bestimmte hochwertige Eiweisskörper, welche bestimmte Aminosäuren unbedingt enthalten müssen, verwertet werden. Fehlen diese, so verläuft die Zellregeneration ungenügend, es treten funktionelle Schädigungen, Wachstumshemmungen usw. usw. ein.

Auf der anderen Seite gibt es einen Eiweissumsatz, der durch eine recht grosse Anzahl verschiedener Eiweisskörper und verschiedener Aminosäuren bestritten werden kann. Es gibt sogar Eiweisskörper, welche nur diesem unspezifischen Bedarf dienen können, welche aber für die Befriedigung des spezifischen Eiweissaufbaues ungeeignet sind. Das klassische Beispiel dafür ist die Gelatine. Der Leim ist als sogenannter Eiweisssparer längst und bestens bekannt (Voit (43). Zulage von Leim zu einer eiweisshaltigen Kost führt zu einer starken Zurückhaltung von N, wobei Körpereiweiss geschützt wird. Die Gelatine ist tatsächlich oft ein wertvolles Hilfsmittel überall da, wo eine Kräftigung, eine Gewichtszunahme erwünscht ist. Sie wurde früher in der Diätetik vielfach und mit guten Erfolgen benutzt, geriet dann etwas in Vergessenheit und findet neuerdings wieder mehr Beachtung. Es ist aber nicht möglich, mit Gelatine allein ein Wachstum oder selbst N-Gleichgewicht zu erzielen. Die Gelatine ist ein komplementäres Protein, aus dem sehr leicht nützliches Reserveeiweiss, nicht aber Organeiweiss gebildet werden kann. Zur gleichen Kategorie gehören noch manche andere Eiweissvertreter, besonders pflanzlicher Herkunft, wie Zein u. a. sowie zum Teil auch die Peptone oder, allgemeiner ausgedrückt, das anverdaute Eiweiss. Der Schutz- oder Sparwert eines leicht fermentativ hydrolysierten Eiweisses ist recht hoch.

Wie zu Beginn dieser Abhandlung erwähnt, liegen die Anfänge der Eiweissforschung weit zurück. Die Hochschätzung des Eiweisses haben Wissenschaftler in verschiedener Weise zum Ausdruck gebracht, unter anderem auch im Namen „Protein", abgeleitet vom griechischen „Protejos", der Erste, der Massgebende, der Wichtigste. Noch vor einigen Jahrzehnten waren „Leben" und „Eiweiss" eng miteinander verbundene Begriffe. „Ohne Eiweiss kein Leben." Von einer künstlichen Herstellung des Eiweisses erhoffte man eine Lichtung des Lebensrätsels. Der Träger des

Lebens sollte ein „Biogen“ sein, ein Eiweissmolekül, das befähigt ist, Bewegung und Leben in die Umgebung zu bringen.

Heute leben wir in einer nüchterneren Zeit und wir haben seitdem manches hinzugelernt. Wir wissen, dass Gesundheit und Leben auch an die Mitwirkung zahlreicher anderer, zum Teil sogar sehr einfach gebauter Stoffe geknüpft sind. Manche derselben sind ebenso unentbehrlich wie das Eiweiss. Ueberblicken wir aber, welche physiologischen Funktionen das Eiweiss übernimmt, wie es als Schutz- und Abwehrstoff, als Kraftspender, als Anregungsmittel, als Zuckerbildner, als Regulator usw. auftreten kann, so werden wir dessen besondere Beteiligung am Lebensprozess auch heute voll anerkennen.

Einer der Gründe dieser Sonderstellung des Eiweisses ist dessen sehr grosse Anpassungs- und Modellierungsfähigkeit. Innerhalb des lebenden Körpers ist das Protein mit all seinen Bindungen von Wasser, Kohlehydrat, Fett, Mineralbestandteilen kaum längere Zeit beständig. Es ist vielmehr einem ununterbrochenen Auf-, Ab- und Umbau unterworfen und es war und es ist gerade dieser ewige Wechsel, diese dauernde Gestaltänderung, welche das Interesse und die Phantasie der Forscher aller Zeiten fessselten.

Literatur

1. McCoy, Meyer und Rose, Journ. biol. Chem. **112,** 283 (1935/36).
2. Burroughs, Burroughs und Mitchell, Journ. Nutrition **19,** 385 (1940).
3. Tucker und Eckstein, Journ. biol. Chem. **121,** 479 (1937).
4. Best und Ridout, Journ. Physiol. (London), **97,** 489 (1939/40).
5. Barrenscheen und T. v. Vàlyi-Nagy, Hoppe Seyler's Zeitschrift **277,** 97 (1942).
6. Alcock, Physiological Rev. **16,** 1 (1936).
7. Albanese und Buschke, Science **95,** 584 (1942).
8. Totter und Day, Journ. Nutrition **24,** 159 (1942).
9. Neubauer, Bethe's Handb. d. Physiologie **5,** 958 (1930).
10. Block, Journ. biol. Chem. **93,** 113 (1931); **104,** 339 (1934); **105,** 663 (1934).
11. Block, Journ. biol. Chem. **118,** 301 (1937).
12. Bergmann und Niemann, Science **86,** 187 (1937).
13. Bergmann und Mitarbeiter, Journ. biol. Chem. **118,** 301, 407 (1937); **117,** 189, 198 (1937); **111,** 659 (1935).
14. Bergmann, Journ. biol. Chem. **118,** 783 (1937).
15. Needham, Ann. Rev. Biochem. **2,** 337 (1933); **4,** 449 (1936).
16. Kunitz und Northrop, Journ. gen. Physiol. **18,** 433 (1935).
17. Rondoni, Klin. Wschr. **1938,** 1601.
18. Stanley, Ergebn. d. Physiologie **39,** 294 (1937).
19. Marrack, The Chemistry of antigens and antibodies, London 1938.
20. Mudd, Journ. of Immunol. **23,** 423 (1932).
21. Breinl und Haurowitz, Hoppe Seyler's Ztschr. **205,** 259 (1932); **214,** 211 (1933).
22. Pflüger, Pflüger's Archiv **10,** 308 (1875).
23. Abelin, Biochem. Ztschr. **129,** 1 (1922); **137,** 273 (1923); **146,** 5 (1924).
24. Liebesny, Biochem. Ztschr. **144,** 308 (1924).
25. Bahn, Münch. med. Wschr. **73,** 315 (1926).
26. Noyons, Annal. de Physiol. et de physico-chim. Biol. **8,** 327 (1932).
27. Rotschild und Wolfermann, Pflüger's Arch. **239,** 767 (1937/38).
28. Schaeffer, Le Breton, Action dynamic specifique, Paris 1938.
29. Haimovici, Amer. Journ. Physiol. **127,** 642 (1939).
30. Wilson, Journ. Physiol. (London) **72,** 327 (1931).
31. Roche, Skandinav. Arch. Physiol. **69,** 75 (1934).
32. Madden und Whipple, Physiolog. Rev. **20,** 194 (1940).
33. Beathie und Collard, Brit. Med. Journ. 1942, II., 507.
34. Weech, Goetsch, Reeves, Journ. Exper. Med. **61,** 299 (1935).
35. Goldschmidt und Mitarbeiter, Journ. Clin. Investig. **18,** 277 (1939).

36. Elman und Heifetz, Journ. Exper. Med. **73,** 417 (1941).
37. Guthbertson und Munro, Biochem. Journ. 31/I, 694 (1937).
38. Burroughs, Burroughs und Mitchell, Journ. Nutr. **19,** 363, 385 (1940).
39. Roche, Skandin. Arch. Physiol. **69,** 75 (1934).
40. Miller und Whipple, Amer. Journ. Med. Sci. **199,** 204 (1940).
41. Smith, Lillie und Stohlman, Publ. Health Rep. Washington **56,** 24 (1941).
42. Schönholzer (bei Wegelin), Beitr. Pathol. Anatomie **97,** 526 (1926).
43. Voit, Hermann's Hdb. d. Physiol. **6,** 119, 305, 319 (1881).