

# Vom Eyweiß zum Protein: Zur Geschichte eines Begriffes

Prof. Dr. Klaus Dieter Schwenke, Klaus-Groth-Str. 1, 14513 Teltow

Die Geschichte des „Protein“-Begriffes umfasst einen Zeitraum von etwa 200 Jahren. Sie beginnt in der ersten Hälfte des 18. Jahrhunderts und reicht bis in die 30iger Jahre des 20. Jahrhunderts. Verschiedene Eiweißkörper tierischer und pflanzlicher Herkunft miteinander zu vergleichen, Analogien in ihren Eigenschaften zu entdecken und einzelne Gruppen derselben zu definieren, wie auch zu einem Begriff dieser Stoffklasse schlechthin zu gelangen, war bereits ein Anliegen der frühen Eiweißforschung. Eine überwiegend phänomenologisch bestimmte Namensgebung widerspiegelt den jeweiligen Erkenntnisstand. Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts bestand noch eine große Unklarheit über die chemische und physikalische Natur der Eiweißstoffe, für die sich im internationalen Sprachgebrauch nach und nach der Begriff Protein durchsetzte. Es bedurfte der Ergebnisse der entstehenden Peptidchemie und der Entwicklung einer leistungsfähigen physikalischen Methodik, um mit der Erkenntnis der Proteine als chemische Individuen mit definierter Masse, Form und Raumstruktur die erste große Etappe in der Geschichte dieser Stoffklasse abzuschließen.

## Erkenntnisse und Begriffsbildung im 18. Jahrhundert

Der Name „Eiweiß“ wird in der Literatur des 18. Jahrhunderts erstmals von Caspar Neumann (1683-1737) als Bezeichnung für das Weiße des Hühnereies verwendet. In seiner postum veröffentlichten *Chymia medica dogmatico-experimentalis*<sup>1</sup> heißt es: „Das *Eyweiß* wird im Lateinischen am gebräuchlichsten *albumen ovi*, sonst aber *ovi candidum* und *liquor ovi* geheissen“<sup>2</sup>. In diesem, in deutscher Sprache abgefassten Resümee seines Lebenswerkes finden sich auch verschiedene lateinische Deklinationsformen des Wortes *albumen*, so *membrana albuminis*, *albumina cocta*, deren Wortstamm den später verwendeten Namen *Albumin* enthält.

Bemerkenswert sind die folgenden Sätze über das Wesen des „Eyweißes“:

Das Eyweiß bestehet größtentheils aus Wasser, aus erdichten ölichten und salinischen Theilen, die von saurer Art sind und bey der Fäulnis ein alcali urinosum werden. Weil aber alle diese Theile in dem Eyweiß genau miteinander vermischt und vereiniget seyn, sosind weder die salinischen noch ölichten Theile durch den Geschmack und Geruch, das Gesicht und Gefühl zu empfinden, ja eben die genaue Vereinigung der salinischen und wässerigen Theile mit den ölichten Theilen des Eyweißes macht, daß die ölichten Theile des Eyweißes und das Eyweiß selbst gantz willig sich mit dem Wasser vermischen lassen.

Mit dieser Feststellung – gleichsam einer genialen Vorahnung des Öltröpfchenmodells globulärer Proteine (hydrophob das Innere; hydrophil die Wasserlöslichkeit vermittelnde Oberfläche)<sup>3</sup> – geht Caspar Neumann über die Ansichten seiner Zeitgenossen, z.B. Boerhave (1668-1738), hinaus. Die Annahme eines salinischen, alkalischen und sauren Eigenschaften vereinigenden Prinzips ermöglicht ihm eine schlüssige Erklärung für das Auftreten flüchtiger alkalischer (ammoniakalischer) Produkte (alcali urinosum) bei der Zersetzung des Eiweißes durch Fäulnis oder trockene Destillation<sup>4</sup>. Interessant ist auch der Vergleich mit Gelatine, der er ähnliche Eigenschaften zuschreibt: „Niemand kann in einer gelatina ... die ölichten und salinischen Theile schmecken, riechen ... gleichwohl aber sind sie in Menge darin wirklich vorhanden“.

Als eigentlicher Beginn der Eiweißchemie gilt aber die erste Isolierung eines Eiweißstoffes in Gestalt des Weizenklebers durch Jacobo Bartolomeo Beccari (1682-1766). Die 1728 durchgeführte und 1745 in den Commentaren der Akademie zu Bologna unter dem Titel *De frumento (Über den Weizen)* veröffentlichte Arbeit<sup>5</sup> beschreibt die Trennung des Weizenmehles in zwei Fraktionen mit völlig verschiedenen Eigenschaften, eine den typischen Pflanzenstoffen ähnliche Stärkefraktion, („*amylaceum*“) und eine *Glutin* („*glutinosum*“, „*glutinis*“), d.h. *Kleber*, genannte, die tierischen Eiweißstoffen ähnelte<sup>6</sup>. Galt bis dahin der Satz, dass aus pflanzlichen Stoffen saure und aus tierischen Stoffen alkalische Destillationsprodukte entstehen und die ersteren zur Gärung, die letzteren zur Fäulnis neigen, so musste dies mit der Untersuchung dieses „*Klebers*“, der sich wie ein animalischer Stoff verhielt<sup>6</sup>, revidiert werden. Für die Namensgebung der folgenden Jahrzehnte brachte diese Entdeckung zwei wichtige neue Aspekte, einen phänomenologischen und einen chemischen. Ersterer reflektierte das „glutinöse“ (kleberartige) Erscheinungsbild, letzterer die Übereinstimmung prinzipieller Eigenschaften bei pflanzlichen und tierischen Eiweißstoffen.

Beccaris Arbeit ist häufig zitiert, jedoch offensichtlich wenig im Original gelesen worden, wie die auf Sekundärquellen hinweisende, häufig unkorrekte Zitierweise belegt, wobei der Entdecker des Klebers mit dem in Turin lehrenden Physiker Giacomo Battista Beccaria (1716-1781) verwechselt wird<sup>7</sup>.

Einen dem „Weizenkleber absolut ähnlichen Stoff“ glaubte Hilaire Martin Rouelle, der Jüngere, (1718-1779) 1773 im Saft grüner Pflanzen nachgewiesen zu haben<sup>8</sup>. Das sehr ähnliche Erscheinungsbild und das vergleichbare Verhalten bei der trockenen Destillation veranlassten ihn zur Annahme einer chemischen Identität des hitzeokoagulierten Pflanzeneiweißes, das er *vegeto-animalische Substanz* nannte, mit dem Weizenkleber und dem gefällten Milchcasein<sup>9</sup>. (s. dazu [10,11]). Auf die Anwesenheit einer „käseähnlichen Materie“ in „allen Gewächsen“ schloss Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) aus gewissen Analogien in der Koagulierbarkeit. Zudem sei „keine Materie dem Käse so ähnlich als gekochtes Eyweiß“, das „in der That nichts anderes als reiner Käse“ sei; jedoch sind, „was die Bestandtheile des Käses betrifft ... solche vermutlich wie die *animalischen glutinösen*, noch ganz im Dunkeln gehüllet“<sup>12</sup>.

Den ersten systematischen Vergleich von pflanzlichen und tierischen Eiweißstoffen verdanken wir Antoine de Fourcroy (1755-1809)<sup>13</sup>. 1789 definierte er die wasserlöslichen, hitzeokoagulierbaren Substanzen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, die Ammoniak bei der trockenen Destillation und Stickstoff nach Salpetersäure-Einwirkung ergeben, als neue, „für das Reich des Organischen, Belebten“ charakteristische Stoffklasse, die *Albumine*<sup>13</sup>. (Quesnay (1694-1774) hatte die Bezeichnung *albuminartige Säfte*, „*humeurs albumineuses*“, bereits 1747 für tierische Flüssigkeiten verwendet<sup>14</sup>.) Über das „*Pflanzenalbumin*“ schreibt Fourcroy im „*Système des connaissances chimiques*“: „Wenn ein Stoff bei der Pflanzenanalyse alle diese Eigenschaften zeigt, so verdient er den Namen *Albumin* zu tragen, abgeleitet vom Wort *albumen*, dem Weissen des Eies, das diese im höchsten Maße vereinigt.“<sup>15</sup> Gluten („*le glutineux*“), das „alle Eigenschaften einer animalischen Substanz besitzt“, zählte Fourcroy ebenso wenig wie Casein zu den Albuminen<sup>16</sup>. Somit ergaben sich drei unterschiedliche Typen von Eiweißstoffen, für die noch ein gemeinsamer Begriff fehlte.

In den einschlägigen deutschsprachigen Lehrbüchern des ausgehenden 18. Jahrhunderts findet man die Bezeichnung Eyweiß im Sinne der Definition von Fourcroy für Albumin, so in dem 1793 erschienenen Werk des Joseph Franz Edler von Jaquin<sup>17</sup>. Darin wird auch auf die vermutete chemische Verwandtschaft verschiedener Eiweißstoffe hingewiesen: „Das Eyweiß kommt in seinen chymischen Eigenschaften mit dem Blutwasser und dem käsigen Theile der Milch völlig überein“. Über den Kleber heißt es dort: „... der *kleistrige Mehlstoff (Gluten farinae seu Materia vegeto-animalis)* ... im Wasser und im Weingeist ist er unauflösbar, und mit ersterem gekocht gerinnt solcher gleich dem Eyweiß“. Bemerkenswert ist der Terminus *Eyweißstoff* im *Grundriß der Chemie*<sup>18</sup> von Friedrich Albrecht Carl Gren (1760 -1798), mit dem eine begriffliche Verallgemeinerung erzielt wird: „Der Eyweißstoff (*Materia albuminosa*) ... auch als Bestandtheil im Pflan-

zenreiche ... ist der hauptsächlichste Bestandtheil des Blutwassers, und der lymphatischen Flüssigkeit, und einerley mit der gerinnbaren Lymphe ... bildet den Käse der Milch; und macht den größten Theil des Eyweißes (Albumen ovi) aus“. Nicht von verschiedenen sondern von einem Eiweißstoff ist die Rede bei der Feststellung seiner chemischen Zusammensetzung aus „Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor und etwas Kalkerde“. Gleiches (ohne die Kalkerde) gelte auch für den Kleber, der nicht explizit zu den Eiweißstoffen gezählt wird.

### Das „Protein“ – Grundkörper pflanzlicher und tierischer Eiweißstoffe

Mit der aufkommenden landwirtschaftlichen Chemie tritt auch das Interesse an pflanzlichen Eiweißstoffen zu Beginn des 19. Jahrhunderts in den Vordergrund<sup>19,20</sup>. Erste Versuche zur Eiweißfraktionierung werden unternommen; die Elementaranalyse, schrittweise zu einer leistungsfähigen Methode für die Untersuchung organischer Stoffe entwickelt und zur Eiweißcharakterisierung eingesetzt, wird zur Grundlage der ersten „Proteintheorie“<sup>21</sup>.

Es war vor allem die französische Schule von Fourcroy und seines Mitarbeiters Vauquelin, in der die Untersuchung pflanzlicher Materialien, u.a. durch Forscher wie Braconnot und Thenard systematisch betrieben wurde. In Deutschland leistete Heinrich Einhof (1777-1808) im Thaerschen landwirtschaftlichen Lehrinstitut in Möglin mit seinen Untersuchungen über die Zusammensetzung von Getreidekörnern und Leguminosensamen Pionierarbeit<sup>22</sup>. Als erster wies er das generelle Vorkommen einer alkohollöslichen Eiweißfraktion in Getreidekörnern nach<sup>23</sup>. *Eyweiß* im engeren Sinne nannte er die wasserlösliche Eiweißfraktion der Samen und Getreidekörner, die im Gegensatz zum Kleber nicht „vom Alkohol aufgenommen“ sondern von demselben aus der wässrigen Auflösung niedergeschlagen wird. Eine dritte, von Einhof in Leguminosensamen nachgewiesene Eiweißfraktion war wasserunlöslich, aber im Gegensatz zum Kleber leicht in Säuren oder Alkalien auflösbar. „Ich sehe sie also als einen eigenthümlichen unmittelbaren Bestandtheil des Pflanzenreiches an ... da sie mir ein Bestandtheil aller Hülsenfrüchte zu seyn und das Charakteristische derselben hervorzubringen scheint, so bezeichne ich sie mit den Namen *thierisch-vegetabilische Materie* der Hülsenfrüchte“<sup>24</sup>. Einhof hatte damit eine neue Klasse von ubiquitären pflanzlichen Eiweißstoffen entdeckt, die später als *Pflanzenglobuline* klassifiziert wurden<sup>25,26</sup>. Einer Gepflogenheit der Eiweißforscher folgend, neue Vertreter dieser Substanzklasse nach ihrer Herkunft zu benennen, hat Braconnot (1781-1855) dieses Pflanzeiweiß 1827 nach weiterer Untersuchung *Legumin* genannt<sup>27</sup>. Liebig nannte

es später (1841) wegen gewisser Analogien im Löslichkeitsverhalten *Pflanzencasein*<sup>28</sup>, eine Bezeichnung, die sich in den Lehrbüchern der Chemie bis hinein ins 20. Jahrhundert erhalten hat<sup>29</sup>. Wie alle übrigen, damals beschriebenen pflanzlichen Eiweißstoffe war diese, in Ölsamen und Leguminosen vorkommende Fraktion keine einheitliche Substanz sondern ein Stoffgemisch, dessen Fraktionierung und weitere Untersuchung später von Ritthausen<sup>25</sup> (1826-1912) und insbesondere von Osborne<sup>26</sup> (1859-1929) erfolgreich betrieben wurde.

Über ein Jahrzehnt nach Einhof fraktionierte Taddei 1819 in Florenz den Weizenkleber in das alkohollösliche *Gliadin*, „*gloiadina*“ (vom griechischen *glia*, Kleber) und das unlösliche *Zimom*, „*zimoma*“ (vom griechischen *zime*, Sauer Teig)<sup>30</sup>. Die Bezeichnung *glutine vegetabile* behielt er sich für „die chemische Verbindung von Gliadin und Zimom“ vor. Gorham isolierte 1821 an der Harvard University in Cambridge, USA, das alkohollösliche *Zein* aus Mais (*Zea mais*)<sup>31</sup>, das nach den Befunden von Bizio (1822) aus gliadin- und zimomartigen Komponenten zusammengesetzt war<sup>32</sup>. 1817 hatte Proust durch mechanische Trennung aus dem Mehl der Gerste (*Hordeum vulgare*) eine mit Stärke verunreinigte Fraktion, das *Hordein*, erhalten<sup>33</sup>, dessen Eiweißkomponente sich später ebenfalls als alkohollöslich erwies. 1828 wiederholte Berzelius<sup>34</sup> die Versuche Taddeis, nannte den alkohollöslichen Teil des Klebers *Pflanzenleim* und den unlöslichen Rückstand, der „dem tierischen Eiweiss äußerst ähnlich war“, *Pflanzeneiweiß* – eine im Hinblick auf das Verständnis von „Eiweiss“ als wasserlösliche Albuminfraktion eher verwirrende Bezeichnung! In seiner Klassifikation der Pflanzenproteine hat Osborne dafür 1909 die Bezeichnungen *Prolamin* bzw. *Glutenin* gewählt<sup>26</sup>.

Die Charakterisierung der Eiweißstoffe krankte zunächst an einer unzureichenden Analytik. Der für diese Stoffklasse charakteristische Stickstoff wurde häufig nur qualitativ durch trockene Destillation ermittelt. Es war deshalb ein großer Fortschritt, als Gay-Lussac und Thénard 1810 eine Methode der quantitativen Elementaranalyse beschrieben, mit der sie erstmalig – neben zahlreichen organischen Stoffen – auch Fibrin, Eialbumin, Casein und Gelatine untersuchten<sup>35</sup>. Die Arbeit, von Berzelius als „the best experiments on organic substances“ bezeichnet und methodisch weiterentwickelt<sup>36</sup>, wurde in der Folgezeit Grundlage für die Untersuchung von Eiweißsubstanzen in verschiedenen Laboratorien, nachdem das ursprüngliche Oxydationsmittel Kaliumchlorat durch Kupfer(II)oxid ersetzt worden war<sup>37,38</sup>. Der Analyse des Klebers und des *Hordeins* durch Marcet<sup>38</sup> im Jahre 1827 folgte 1829 die Analyse der Kleberfraktionen (*Pflanzenleim* und *Pflanzeneiweiß* nach Berzelius) durch Zenneck<sup>39</sup>. 1836 ermittelte Boussingault (1802-1887) für Kleber und Eialbumin die gleiche Elementarzusammensetzung<sup>40</sup>.

In den Arbeiten von Gerrit Mulder (1802-1880) hat die Untersuchung von Eiweißstoffen mittels quantitativer Verbrennungsanalyse einen ersten Höhepunkt erreicht (s. dazu [21]). Mulder hatte zwischen 1836 und 1838 für die damals verfügbaren Eiweißstoffe mit Ausnahme des Fibrins der Seide, das er *Seidenfibroin* nannte, die gleiche Zusammensetzung an den Hauptelementen Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff nachgewiesen<sup>41</sup>. Bei Eliminierung des Gehaltes an Schwefel und Phosphor ergab sich eine Grundzusammensetzung, die der allgemeinen Formel  $C_{40}H_{62}N_{10}O_{12}$  entsprach. Mulder schloss daraus auf die Existenz eines Grundkörpers aller Eiweißstoffe: „Es ist ein allgemeiner Stoff im Pflanzenreich, im thierischen Eiweiß von Seide, von Eiern und Blut, im Faserstoff des Blutes anwesend, den wir *Protein* nennen wollen von *proteios* der Erste“<sup>42</sup>. Tatsächlich war es Berzelius, der diesen Namen in einem Brief an Mulder vorgeschlagen hatte<sup>43</sup> (s. dazu auch [44]):

Den Namen *Protein*, den ich für das organische Oxyd des Fibrins und Albumins vorschlage, möchte ich von *πρωτειος* ableiten, denn es scheint die ursprüngliche oder hauptsächliche Substanz der thierischen Ernährung zu sein, welche die Pflanzen den Herbivoren erzeugen und welche diese schließlich den Fleischfressern liefern ... Ich nehme es als erwiesen an, daß die unmittelbaren organischen Verbindungen entweder Oxyde von zusammengesetzten Radikalen oder Kombinationen von zwei oder mehreren Oxyden diesen Typs sind. Man muß zunächst das Radikal suchen... Ich nehme an, daß das organische Oxyd, das der Grundstoff des Fibrins und Albumins ist (und dem man einen besonderen Namen, z. B. *Protein*, geben muß) aus einem ternären Radikal zusammengesetzt ist, kombiniert mit Sauerstoff in einem dieser einfachen Verhältnisse, die die Natur uns darbietet.

Den dualistischen Strukturvorstellungen von Berzelius entsprechend sollte das „Protein“ aus einem, mit den negativen Elementen Schwefel und Phosphor verknüpften Riesenradikal der Zusammensetzung  $C_{40}H_{62}N_{10}O_{12}$  bestehen. Mulder glaubte, das „Protein“ durch Alkalibehandlung schwefel- und phosphorfrei erhalten zu haben (s. dazu auch [21]). Die *Proteinstoffe* (Eialbumin, Serumalbumin, Fibrin, Pflanzenleim, das Kristallin der Augenlinse etc.) sollten sich durch das Verhältnis des „Proteins“ zum Schwefel und Phosphor (entsprechend der Mulderschen Schreibweise  $x\text{Protein}+S_pP_q$ ) unterscheiden. Den Stoffwechsel sollte das „Protein“ unverändert durchlaufen und nur durch die Veränderung des Schwefel- und Phosphorgehaltes von dem einen in den anderen Proteinstoff des Blutes oder Gewebes (z.B. von dem pflanzlichen Nahrungsprotein in das tierische Körperprotein) übergehen<sup>42</sup>. Diese erste Proteintheorie wurde von Berzelius, auch nachdem sie bereits widerlegt worden war, tatkräftig unterstützt<sup>45</sup> und fand sowohl in Dumas<sup>46</sup> als auch zunächst in Liebig<sup>28,47</sup> überzeugte Anhänger. Mulder hat seine Lehre von der Präexistenz eines schwefelfreien „Proteins“ und dessen Rolle im Stoffwechsel ab 1844 in seiner „Physiologie“<sup>48</sup> ausführlich dar-

gelegt. Spätestens zu diesem Zeitpunkt begann Liebig an der Existenz des sogenannten Proteins als struktureller Grundkörper der Eiweißstoffe zu zweifeln und mit seinen Mitarbeitern den von Mulder beschriebenen Weg der „Protein“-Gewinnung analytisch nachzuvollziehen<sup>49</sup>. Aus diesen Untersuchungen ergab sich, dass sich der Schwefel nicht durch einfache Alkalibehandlung eliminieren ließ sondern als integraler Bestandteil der Proteinstoffe anzusehen war und dass das Muldersche Protein ein Zersetzungsprodukt und nicht die konstituierende Gruppe der Eiweißstoffe war<sup>11,21</sup>.

Damit war die Proteintheorie Mulders widerlegt worden. Mit der Bezeichnung Protein wurde aber erstmalig ein für alle Eiweißstoffe, die pflanzlichen wie die tierischen, die globulären wie die fibrillären, ein allgemeiner, über die bis dahin vorwiegend phänomenologisch bestimmten Namen hinausgehender Begriff vorgeschlagen, der sich nach und nach zu einer Bezeichnung für eine Stoffklasse entwickelte, seine endgültige Definition aber erst fast hundert Jahre später erfuhr.

## Globuline und Crystalloide

1840 begegnen wir Berzelius erneut als Wortschöpfer, als er für eine große, im Tier- und Pflanzenreich weitverbreitete Klasse von Eiweißstoffen den Namen *Globulin* vorschlug: „Den ungefärbten und reichhaltigsten Bestandteil der Blutkörperchen hat man für Albumin gehalten; aber er ist ebensowenig Albumin wie Fibrin. Ich mache den Vorschlag, ihm die eigene Benennung *Globulin*, von *Globuli sanguinis*, zu geben“<sup>50</sup>. Dieses koagulierbare, farbstoffhaltige Eiweiß schien ihm identisch zu sein mit dem Eiweiß der Kristalllinse, dem *Krystallin*. Die tierischen Globuline, die sich von den Albuminen durch ihre vom pH-Wert und der Salzkonzentration abhängige Löslichkeit unterschieden, ließen sich im Gegensatz zu diesen durch Einleiten von CO<sub>2</sub> oder durch Neutralsalze wie z.B. Magnesiumsulfat ausfällen. Sie wurden wie andere tierische Eiweißkörper in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts naturgemäß eine Forschungsdomäne der Physiologen. Dabei erfuhr das *Serumglobulin* gleichsam eine Namensodyssee<sup>51</sup>, ehe es 1877 in der Schule von Felix Hoppe-Seyler (1825-1895) durch Weyl<sup>52</sup> seinen heutigen Namen erhielt. Zunächst aber lieferten seine Eigenschaften genügend Argumente, es für ein Casein zu halten<sup>53</sup>.

„Im Blute hat man fast von jeher Casein nachzuweisen versucht ... So viel steht aber fest, dass obwohl a priori die Gegenwart von Käsestoff im Blute ... sogar höchst wahrscheinlich ist, doch die Identität des fraglichen Blutbestandtheils mit dem Casein der Milch noch keineswegs außer Zweifel gesetzt ist“, schreibt Lehmann 1853 in seinem *Lehrbuch der physiologischen Chemie*<sup>54</sup>. Immerhin bewo-

gen die Analogien im Verhalten von Globulinen und Casein den Autor, das *Vitel-  
lin* des Eidotters als ein „Gemenge von Albumin und Casein“ und die amorphen  
dunklen Körnchen des Eidotters als „reines alkalifreies Casein“ anzusehen<sup>55</sup>.

Lehmanns folgende, insgesamt kritische Einschätzung des Wissensstandes auf  
dem Eiweißgebiet hatte in wesentlichen Zügen noch ein gutes halbes Jahrhundert  
Gültigkeit.

Man ist dieser auffallenden Verschiedenheiten halber für jetzt noch gezwungen,  
anzunehmen, dass das, was man bisher Eiweiss, Casein u.s.w. genannt hat,  
sämtlich Gemenge verschiedener, obwohl sehr ähnlicher Körper sind, darf aber  
nicht außer Acht lassen, dass die Proteinkörper viel leichter wandelbare oder zer-  
setzbare Körper sind, als man bis heute geglaubt hat (Lehrbuch, S. 310) ... Bei der  
Bestimmung des Albumins müssen wir uns immer daran erinnern, dass wir es mit  
jener wissenschaftlichen Genauigkeit, mit welcher wir die meisten anderen orga-  
nischen Substanzen nachzuweisen im Stande sind, von dem ihm ähnlichen Prote-  
inkörpern zu unterscheiden nicht vermögen (S. 322) ... Es fehlt uns in der Chemie  
fast noch gänzlich an logischen Begriffen, d.h. von den meisten Körpern und Pro-  
cessen erlangen wir höchstens klare Vorstellungen, aber keine deutlichen Begriffe  
(im logischen Sinne) ... Erst wenn uns die Chemie gelehrt haben wird, die Eigen-  
schaften eines jeden Körpers in innige Beziehungen zu einander zu bringen zu ei-  
nem organischen Ganzen zu verflechten: erst dann wird sie der Physik als gleich-  
geborene Schwester zur Seite treten können, erst dann wird der Calcul auch auf  
sie in vollster Ausdehnung angewendet werden können ... (S.383-384).

Ein Fortschritt im Verständnis der Natur tierischer und pflanzlicher Eiweiße wur-  
de dann durch die Arbeiten von Hoppe-Seyler<sup>56</sup> und seines Mitarbeiters Weyl  
erzielt<sup>52</sup>. Hoppe-Seylers Beschäftigung mit den Bestandteilen des Blutes führte  
zu wesentlichen Erkenntnissen über die Rolle des roten Blutfarbstoffes, den er  
*Hämoglobin* nannte. Schließlich hat er die aktuellen Erkenntnisse auf dem Ei-  
weißgebiet zu der heute noch gültigen Definition der Globuline wie folgt zu-  
sammengefaßt<sup>57</sup>:

Gestützt auf die von Denis (... Nouvelles études chim. ,etc. sur les substances al-  
buminoides, Paris 1856, ...) hauptsächlich, ausserdem von Lieberkühn, Brücke,  
Kühne und mir und vielen Anderen ausgeführten Untersuchungen habe ich nach  
dem Verhalten gegen die einfachsten Reagentien in der Ermangelung besserer  
Untersuchungsmittel ein System der Eiweisskörper zusammenzustellen versucht,  
in welchem mit dem Namen *Globulin* Eiweissstoffe aufgeführt sind, welche un-  
löslich in Wasser, in Salzlösungen löslich sind, durch Säuren und Alkalien, be-  
sonders aber durch erstere schnell in andere, gleichfalls in Wasser unlösliche, aber  
minder veränderliche Stoffe übergeführt werden.

Die Extraktion pflanzlicher Globuline mit neutralen Salzlösungen die bis heute ein Standardverfahren geblieben ist, ermöglichte Weyl die erstmalige Fraktionierung derselben in das hitzestabilere sogenannte *Pflanzen-Vitellin* und das bei niedrigerer Temperatur koagulierende sogenannte *Pflanzen-Myosin*<sup>52</sup>, die später als leguminartige bzw. vicilinartige Pflanzenglobuline bezeichnet wurden ( s. [26]).

Die Entdeckung der Kristallisierbarkeit von Eiweißstoffen brachte eine neue Qualität in die Geschichte der Eiweißchemie, nämlich die Erkenntnis der Organisiertheit dieser zunehmend nun auch *Proteinkörper* genannten Naturstoffe. Es waren zunächst Globuline, die in kristalliner oder zumindest kristallähnlicher Form isoliert wurden.

1849 hatte Reichert auf der Oberfläche des Mutterkuchens eines fast reifen Meer-schweinchen-Fötus aus dem Blute stammende rötliche Kristalle in Form regulärer Tetraeder entdeckt, deren Eiweißnatur er nachwies und die er deshalb *Albuminat-Krystalle* nannte<sup>58</sup>. Bildung und Vorkommen derselben im Blute unterschiedlicher Tiere beschäftigten in den folgenden Jahren Funke und andere Forscher<sup>59</sup>. Dieses sogenannte *Hämatokrystallin*<sup>60</sup> hat Hoppe-Seyler eingehend untersucht und 1867 in einer zusammenfassenden Publikation als kristallisiertes Hämoglobin beschrieben<sup>61</sup>.

1855-1859 erfolgte der Nachweis organisierter, kristallartiger Körper in Pflanzensamen durch Hartig<sup>62</sup>, Maschke<sup>63</sup> und Radlkofer<sup>60</sup> und deren Vergleich mit dem *Hämatokrystallin* durch letzteren. Hartig nannte sie *Aleuron-Krystalle*, Maschke *Kleberbläschen* und *Casein-Crystalle*; Nägeli<sup>64</sup> unterschied diese „*crystallähnlichen Proteinkörper*“ von den „wahren Crystallen“ durch ihre Quellbarkeit (Imbibitionsfähigkeit), die Inkonstanz ihrer Kristallwinkel (Abhängigkeit vom Medium) und ihr Wachstum von innen (durch „Intussusception“) und nannte sie deshalb *Crystalloide*.

Eingehende chemische Analysen belegten den Eiweisscharakter dieser im Pflanzenreich weitverbreiteten partikulären Strukturelemente, die Pfeffer<sup>65</sup> *Proteinkörner* nannte (heute üblicher Name: *Proteinkörper*, engl. *protein bodies*). Maschkes Bezeichnung „Casein-Crystalle“ hatte insofern eine Berechtigung.

Nach kristallographischen Untersuchungen in der Folgezeit<sup>66-68</sup> mussten die Eiweiß-Kristalloide ihrem optischen Verhalten den echten Kristallen zugerechnet werden. Von Bedeutung war hierbei auch der Nachweis, dass sie sich wie normale Kristalle durch Umkristallisieren isolieren und reinigen ließen, wie bereits Maschke am Beispiel der Aleuronkristalle aus der Paranuss (*Bertholletia excelsior*) gezeigt hatte<sup>62</sup>. Von dieser Möglichkeit hat dann Osborne in seinen systema-

tischen Studien über *Pflanzenproteine* (*Vegetable proteins*) Gebrauch gemacht und die durch Kristallisation gereinigten Globuline aus den Samen unterschiedlicher Spezies (darunter das *Edestin* aus Hanf) mittels Elementaranalyse charakterisiert<sup>26</sup>. Das Verdienst, als erster ein anscheinend nichtkristallisierbares tierisches Eiweiß zur Kristallisation gebracht zu haben, gebührt Franz Hofmeister (1850-1922); 1889 gelang ihm die Darstellung des kristallisierten Eialbumins durch mehrfaches Umfällen aus Ammoniumsulfatlösung<sup>69</sup>. Die Übereinstimmung des Habitus von Eialbumin-, Serumalbumin- und Lactalbumin-Kristallen hat dann Wichmann 1899 festgestellt<sup>68</sup>.

Ende des 19. Jahrhunderts hatte sich die Kristallisation als überlegene Methode bei der Reinigung von Proteinen – sofern diese kristallisierbar waren – eingeführt. Allerdings schien der Einschluss von Fremdbestandteilen aus der Mutterlauge der Reproduzierbarkeit des Reinigungsprozesses gewisse Grenzen zu setzen<sup>70</sup>. Für die Gewinnung einheitlicher Eiweißstoffe war die Kristallisation jedoch der einzig gangbare Weg. „Durch Umkrystallisieren lassen sich solche Beimengungen früher oder später ganz entfernen. Aber selbst die erste krystallinische Abscheidung, falls sie von erkennbaren amorphen und syrupösen Beimengungen frei ist, bietet für die Einheitlichkeit des dargestellten Präparates eine ganz ungleich grössere Gewähr, als die übliche Darstellung amorpher Eiweißstoffe und deren 'Reinigung' durch Koagulation und beliebig lang fortgesetztes Auswaschen“, resümierte Hofmeister 1902<sup>71</sup>.

Die Kristallstrukturanalyse wurde schließlich die entscheidende Methode bei der Aufklärung der Raumstruktur der Proteine. Die Fähigkeit zur Kristallbildung lieferte ein weiteres Argument dafür, den Eiweißstoffen, deren kolloidale Eigenschaften längst zu den Charakteristiken dieser Stoffklasse gehörten, eine Übergangstellung zwischen den echten Kolloiden und den kristallinen Substanzen zuzuweisen<sup>72</sup>.

## **Albumosen und Peptone. Die Peptidbindung**

Die Entdeckung des *Glycins* („*Glykokolls*“) und *Leucins* durch Braconnot<sup>20</sup> (1820) und des Tyrosins durch Liebig<sup>21</sup> (1846) als Produkte der Säure- bzw. Alkalihydrolyse von Eiweißstoffen war bereits ein wichtiger Hinweis auf die Aminosäuren als konstituierende Bestandteile dieser Stoffklasse, ohne dass dieser Gedanke zunächst aufgenommen und in der Forschung systematisch verfolgt wurde. Schwerpunkt der von namhaften Physiologen dominierten Eiweißforschung wurde die Untersuchung des enzymatischen Abbaus von Proteinen, nachdem Theodor Schwann 1836 das *Pepsin* und Corvisart 1857 das *Trypsin* entdeckt

hatten<sup>73</sup>. Mialhe und Pressat postulierten 1851 einen „endosmotischen“, die Membranen passierenden Endzustand der enzymatischen Transformation der Albumine bei der Magenverdauung, den sie als *Albuminose* bezeichneten<sup>74</sup>. Tatsächlich hatte Bouchardat bereits 1842 diesen Namen für das Produkt der milden sauren Partialhydrolyse unterschiedlicher Eiweiße vorgeschlagen, das er als „unmittelbares“ konstituierendes Prinzip des Fibrins, Albumins und Glutens ansah<sup>75</sup>. Lehmann bezeichnete die Produkte der peptischen Verdauung als *Peptone*<sup>76</sup>.

Diese erwiesen sich in aufwendigen Untersuchungen verschiedener Laboratorien, insbesondere von Kühne und Mitarbeitern, als ein dialysierbares Endprodukt des stufenweisen peptisch / tryptischen Abbaus von Eiweißstoffen, der über ein sogenanntes *Syntonin* und verschiedene Formen von *Albumosen* mit zum Teil unterschiedlicher Zusammensetzung und noch eiweißähnlichen Eigenschaften führte, ohne dass dabei die Endstufe der Hydrolyse in Gestalt der Aminosäuren erreicht wurde<sup>72,77</sup>. Das Ergebnis dieser Forschungen war der exakte Nachweis und die allgemeine Anerkennung des komplexen Charakters der Eiweißstoffe. Von einer konkreten Vorstellung über ihren Bau war man jedoch weit entfernt; die kausalen Zusammenhänge zwischen Enzymspezifität und Art und Größe der Spaltprodukte waren noch unbekannt, und die Albumosen konnten auch nach noch so intensiver Fraktionierung als ungenügend charakterisiertes Gemisch von Spaltprodukten schwerlich dem Wunschbild rationaler Eiweißbausteine entsprechen.

Einen Schritt weiter ging Albrecht Kossel (1853-1927)<sup>78</sup>, als er einen, den Peptonen und Albumosen und damit den Eiweißkörpern gemeinsamen strukturellen „Kern“ postulierte. Als solche Kerne könnten nach seinen Vorstellungen die stark basischen argininreichen Protamine als einfachste Eiweißkörper fungieren, eine Hypothese, die sich jedoch nicht bestätigen ließ. Die Unterschiede in den Mengenverhältnissen der verschiedenen konstituierenden Gruppen und dazu mögliche Unterschiede in der „räumlichen Gruppierung der Atomgruppen“ erklärten nach der Ansicht Kossels die große Mannigfaltigkeit der Eiweißkörper, so dass es sich verbiete, das Eiweiß als „eine unveränderliche Größe, als einen Factor von feststehenden Werth in die physiologischen Betrachtungen einzuführen“<sup>79</sup>.

Als einfachste Bausteine der „typischen Eiweißkörper“ und deren Abbauprodukte Albumosen und Peptone bezeichnete Franz Hofmeister die verschiedenen *Kohlenstoffkerne*, sprich Aminosäuren, deren quantitative Verhältnisse einerseits und die Anordnung der „Zwischenstufenkomplexe“ andererseits letztendlich die

Verschiedenheit im Bau der Eiweißkörper bedingen sollten. Theoretische Überlegungen, die die chemischen Reaktionen der Eiweiße, die Kondensation von Aminosäuren und vor allem den hydrolytischen Abbau einschlossen, veranlassen ihn 1902 zu einer grundlegenden Feststellung über den Aufbau der Proteine:

Wie oben auseinandergesetzt, kann man die Eiweissstoffe (und die *Proteinstoffe überhaupt*) als der Hauptsache nach durch Kondensation von Aminosäuren entstanden ansehen, wobei die Verknüpfung durch die Gruppe -NH-CH-CO-NH- als die am häufigsten vorkommende anzusehen ist<sup>71</sup>.

Der Begriff *Proteinstoffe* umfasste dabei auch alle Vertreter dieser Stoffklasse mit einer von den normalen Albuminen und Globulinen, „den Eiweissstoffen im engeren Sinne“, abweichenden Zusammensetzung, die sogenannten *Albuminoide*. Zu diesen zählten die von Hoppe-Seyler (1877) *Proteide* genannten „zusammengesetzten oder gepaarten Eiweisskörper“ mit einer *prosthetischen Gruppe*<sup>80</sup> (Haemo-, Nucleo-, Phospho-, Gluco-Proteide etc.), ferner die sogenannten *Glutinoide* (kollagen- und leimähnliche Substanzen) und die Keratine sowie die alkohollöslichen pflanzlichen Prolamine. In der angelsächsischen Literatur wurde der Ausdruck *Proteids* zunächst für alle Eiweißkörper im weitesten Sinne gebraucht, während im Französischen die Bezeichnung *Substances albumoides* üblich war. Nach 1900 setzte sich allmählich der Name *Proteins* (*Protéines*) durch. Der Übergang in der Bezeichnung ist z. B. aus Osborne's 1909 erschienener Monographie „The vegetable Proteins“ ersichtlich<sup>81</sup>.

Hatte Hofmeister die amidartige Verknüpfung der Aminosäuren in den Proteinen postuliert, so erbrachte Emil Fischer (1852-1919)<sup>82</sup> dafür den exakten chemischen Beweis. „Die Resultate der Synthese und alle bisher bekannten Metamorphosen der *Polypeptide* führen übereinstimmend zu dem Schlusse, daß in ihnen die Aminosäuren amidartig verkuppelt sind“, schreibt er als Schlussfolgerung seiner Untersuchungen<sup>83</sup>.

1901 hatte er mit seinem Mitarbeiter Fournau durch Säurehydrolyse des Glycinanhydrids (Dioxopiperazin) Glycylglycin als erstes und einfachstes Peptid erhalten; die Krönung seiner Synthesearbeiten war 1907 die Darstellung eines Octadecapeptides (l-Leucyl-Triglycyl-l-Leucyl-Triglycyl-l-Leucyl-Octaglycyl-Glycin), das mit seinem Molekulargewicht von 1.213 wie die Eiweißkörper kolloidale Lösungen bildete<sup>84</sup>. Fischers Arbeiten stehen am Beginn einer eindrucksvollen Periode der Peptidsynthese<sup>85</sup>, die schließlich u.a. die Totalsynthese des Insulins und der Ribonuclease ermöglichte<sup>86</sup>. Auch der Name „Peptide“ stammt von Fischer:

Den Namen *Polypeptide* habe ich vorgeschlagen für die Produkte, die durch amidartige Verkettung von Aminosäuren entstehen, und deren einfachster Vertreter das Derivat des Glykocolls, das sogenannte Glycyl-glycin,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NHCH}_2\text{COOH}$ , ist. Nach der Anzahl der in ihnen enthaltenen Aminosäuren sollen sie als Di-, Tri-, Tetra-Peptide usw. unterschieden werden. Die Bezeichnung ist einerseits der Nomenklatur der Kohlenhydrate nachgebildet, andererseits ist darin das alte Wort *Pepton* verwertet, denn ich habe von Anfang an erwartet, und ich bin durch alle nachfolgenden Beobachtungen in dieser Überzeugung bestätigt worden, daß diese künstlichen Produkte den natürlichen *Peptonen* sehr nahe verwandt sind, daß diese Peptone im wesentlichen ein bisher untrennbares Gemisch von Polypeptiden sind.

Fischers systematische Untersuchungen der sauren, alkalischen und enzymatischen Hydrolyse von Proteinen und Polypeptiden führten u.a. zur Entdeckung der Aminosäuren Prolin und Hydroxyprolin<sup>87</sup>. Seine Synthesen ermöglichten ihm die Darstellung verschiedenartiger Polypeptide aus den natürlich vorkommenden optisch aktiven Aminosäuren, die als definierte Modellsubstanzen zum Studium der Wirkung der Verdauungsenzyme dienen konnten. Gemeinsam mit Emil Abderhalden (1877-1950) konnte er nachweisen, das „der Angriff des Pankreassaftes [Gemisch aus Trypsin und Chymotrypsin, der Verf.] teils von der Natur der Aminosäuren, teils von ihrer Anordnung, ferner von der Länge der Kette und endlich ganz besonders von der Konfiguration des Moleküls abhängig ist“<sup>88</sup>. Fischers Erfahrungen bei der Spaltung von Proteinen mit Pepsin und Pankreatin<sup>89</sup> ließen ihn die Versuche seiner Zeitgenossen zur Fraktionierung der Albumosen und Peptonen mit großer Skepsis sehen, da „die von ihnen angewandten Fällungsmethoden nicht imstande sind, bei so komplizierten Gemischen, wie sie durch den Zerfall der Proteine entstehen, reine Produkte zu liefern, und da deshalb die verschiedenen Sorten von Albumosen und Peptonen, mit denen die Physiologen rechnen, für den Chemiker nur unentwirrbare Gemische bedeuten können“.

Die Isolierung „chemisch definierbarer, einheitlicher Substanzen“ daraus müsse deshalb das nächste Ziel der Forschung sein, was aller Wahrscheinlichkeit nicht „ohne die Auffindung neuer wirksamer Trennmethode“ gelingen werde. Es war die Entwicklung chromatographischer und elektrophoretischer Trennmethode, die dies erst ein halbes Jahrhundert später möglich machte.

Hatte Fischer mit dem Nachweis der amidartigen Verknüpfung der Aminosäuren die Wahrheit über eine Grundstruktur der Proteine ans Licht gebracht, so schloss er das Vorkommen anderer Bindungsarten, seien es Verknüpfungen über die OH-Gruppen der Hydroxyaminosäuren, Piperazinringe oder Diketopiperazin-Strukturen, nicht aus. Letztere dienten dann Abderhalden zur Grundlage seiner

Diketopiperazin-Hypothese, welcher Vorstellungen anderer Autoren über die Existenz cyclischer Grundstrukturen in den Proteinen folgten<sup>90,91</sup>. Keine dieser Hypothesen, die den schwierigen dialektischen Wege der Wahrheitsfindung in der Geschichte der Eiweißchemie charakterisieren, hielt letztendlich der exakten experimentellen Prüfung stand.

## **Molekulargewicht und Individualität der Proteine**

Nachdem Fischer die Darstellung von Polypeptiden unterschiedlicher Zusammensetzung und Kettenlänge durch Synthese möglich gemacht hatte, lag es auf der Hand, gedanklich den Schritt zu den Proteinen zu vollziehen. So erörterte er 1916 die enorme Vielfalt von Strukturen, die sich in einem hypothetischen Protein aus den Sequenzisomeren in Abhängigkeit von der Zahl verschiedener Aminosäuren ergeben könnte<sup>92</sup>. Dabei hielt er die Existenz von Proteinen mit 30 bis 40 Aminosäuren, entsprechend einem Molekulargewicht von 4.000 bis 5.000, für möglich; größere Werte schienen ihm zweifelhaft, „weil wir nicht die geringste Garantie für die chemische Einheitlichkeit der natürlichen Proteine haben“, die Molekulargewichtsbestimmung darüber hinaus höchst unsicher sei<sup>91,92</sup>. Zudem widersprach die Existenz organischer Moleküle mit einem Molekulargewicht über 5.000 der damaligen Lehrmeinung<sup>93,94</sup>.

Allerdings hatte Franz Hofmeister bereits 1902 unter Hinweis auf eine 1899 von Vaubel veröffentlichte Zusammenstellung<sup>95</sup> festgestellt, dass die niedrigsten Schätzungen für die Molekulargewichte der Proteine, „wie sie sich auf Grund der Zusammensetzung, der Verbindungen und der Spaltungsbefunde ergeben“, kaum Werte unter 5.000 lieferten<sup>71</sup>. Für Hämoglobin müsse man sogar dreimal höhere Werte annehmen. Bei einem mittleren Wert von 120 für die „Kohlenstoffkerne“ (Aminosäuren unter Abzug eines Moleküls Wasser) käme man bei einem Molekulargewicht von 15.000 auf eine Zahl von mehr als 120 Resten.

Für die Bestimmung des Molekulargewichts von Proteinen standen praktisch nur chemische Methoden zur Verfügung, wie sie im Prinzip schon Mulder benutzt hatte, da die einzig verfügbaren physikalischen Methoden Osmometrie und Kryoskopie entweder wegen der Größe der Moleküle zu geringe, nicht verwertbare Messwerte lieferten bzw. wegen des Salzgehaltes der Lösungen, der sich nicht vollständig eliminieren ließ, zu zweifelhaften Ergebnissen führten<sup>96</sup>. So wurde die Elementarzusammensetzung der nativen oder durch Reaktion mit Säuren, Basen, Metallsalzen oder Halogenen (vorzugsweise Jod) modifizierten Eiweißkörper einer Berechnung der „Molekülgröße“ zu Grunde gelegt. Im besten Falle resultierten so „Äquivalenzgewichte“ oder Mindestmolekulargewichte, basierend

auf der kleinsten Anzahl eines bestimmten charakteristischen Elementes, z.B. Schwefel oder Eisen, die als Bezugsgröße diente.

Es sind nicht mehr als „Anhaltspunkte über die Molekulargröße“, die sich so gewinnen lassen, schreibt Schulz in seiner 1903 erschienenen Monographie über „Die Grösse des Eiweissmoleküls“<sup>96</sup>. Tatsächlich lagen die erhaltenen Molekulargewichte für alle bis dahin bestimmten Proteine z.T. wesentlich unter ihrem wirklichen Wert; ganz unterschiedliche Proteine wie Serumalbumin, Myosin, Eialbumin, Casein und Pflanzenglobuline ergaben bei starken individuellen Schwankungen Molekulargewichte um 5.500, die für die Beurteilung dieser Stoffe praktisch ohne Wert waren. Nur für das Hämoglobin wurden mittels verschiedener Methoden (Bestimmung des Eisen-, Schwefel- bzw. Hämatin-Gehaltes sowie des O- und CO-Bindungsverhaltens) Molekulargewichte bestimmt (14.800-16.700), die dem realen Wert der Hämoglobin-Untereinheit von 17.600 nahe kamen.

Nach der kritischen Analyse aller vorliegenden Daten, insbesondere auch der methodischen Mängel in der Charakterisierung der einzelnen Proteine, sah sich der Autor veranlasst, den Wert dieser Bestimmungen generell in Frage zu stellen: „Wir sind weit davon entfernt, auch nur mit einiger Sicherheit die Molekulargröße der Eiweissstoffe angeben zu können“. Allerdings sei es noch offen, ob die vielfachen Widersprüche in den experimentellen Daten allein auf die methodischen Mängel zurückzuführen seien oder auch „in der eigentlichen Natur der Eiweissstoffe die Schuld zu suchen sei“. So gebe die Kolloidnatur derselben noch zuviel Rätsel auf. Wenn nämlich die Eiweißstoffe wie andere Kolloide Gold oder Silber binden (ohne dass die entsprechenden Veränderungen sich nach stöchiometrischen Gesetzen vollziehen) so wäre es auch nicht auszuschließen, „dass z.B. das Cystin oder auch das Hämatin in gleicher Weise colloidal gehalten werden, ohne chemisch gebunden zu sein“. Folglich müssten die neuen Perspektiven der Eiweißchemie in der Erforschung dieses Kolloidcharakters liegen. „Ich will nicht sagen, dass wir jetzt schon triftigen Grund haben, an der chemischen Individualität der Eiweissstoffe, wie sie uns als Untersuchungsobjecte dienen, zu zweifeln; aber diese neueren Erfahrungen geben uns zu denken und mahnen zur Vorsicht.“ Was den Anspruch an ein natives Eiweißmolekül als Voraussetzung einer exakten Untersuchung der Proteine beträfe, so sei dieser allein durch den kristallisierten Zustand zu verwirklichen, „mag man auch daran zweifeln, ob die kristallisierten Eiweisse chemische Individuen sind“<sup>97</sup>.

Den Durchbruch zur Erkenntnis der Proteine als chemische Individuen verdanken wir der Entwicklung der analytischen Ultrazentrifuge durch Theodor Svedberg (1884-1971)<sup>98</sup>. Diese Technik ermöglichte nicht nur eine Auftrennung von

Stoffgemischen nach der Masse sondern auch die Bestimmung des Molekulargewichtes im Zentrifugalfeld. Svedberg hatte dazu 1924 eine Zentrifuge konstruiert, die das 5.000fache der Erdbeschleunigung (5.000 x g) leistete und bereits für die Untersuchung des Hämoglobins eingesetzt werden konnte<sup>99, 100</sup>. In den Jahren darauf erfolgte die Verbesserung zur Hochgeschwindigkeits-Ultrazentrifuge, die die Untersuchung von Proteinen und Proteingemischen in einem Zentrifugalfeld von 100.000 x g ermöglichte<sup>101</sup>. Im Gegensatz zu den herkömmlichen polydispersen Kolloiden erwiesen sich die Proteine dabei als monodispers und das Partikelgewicht als Molekulargewicht<sup>102</sup>. In der „Svedbergschen Gleichung“ (Gl. 1) ergibt sich das Molekulargewicht (exakt: die Molmasse in g pro Mol) aus drei experimentell bestimmbar Größen, dem Sedimentationskoeffizienten  $s$  (Einheit 1 Svedberg =  $10^{-13}$  sec), dem Diffusionskoeffizienten  $D$  und dem partiellen spezifischen Volumen  $V$ <sup>103</sup>.

$$M = s / D \times RT / (1 - V\rho) ( 1 )$$

$R$  = Gaskonstante,  $T$  = absolute Temperatur,  $\rho$  = Dichte der Lösung

Svedberg hat damit die hydrodynamische Charakterisierung von Proteinen und deren systematische physikochemische Untersuchung überhaupt eingeleitet. Die in der Ultrazentrifuge erhaltenen Messdaten lieferten durch Vergleich des experimentell bestimmten Reibungskoeffizienten  $f$  mit dem Reibungskoeffizienten  $f_0$  eines sphärischen Moleküls gleicher Masse ( $f / f_0$ ) zugleich Informationen über die Molekülform (Abweichung von der Kugelgestalt)<sup>103</sup>.

Die Untersuchung des milieuabhängigen Dissoziations- und Assoziationsvermögens von Proteinen in der Ultrazentrifuge führte zu der Erkenntnis, dass diese zur Bildung assoziierter, aus Untereinheiten (nach modernem Sprachgebrauch) zusammengesetzter Strukturen befähigt sind: die Molmasse der Untereinheit der CO-Form des Pferdehämoglobins ergab sich zu 17.600, die Molmasse des assoziierten Proteins zu 69.000<sup>102</sup>. Svedberg hatte 17.600 als mittleren Wert der Molmasse für eine Reihe kleinerer Proteine, darunter Myoglobin,  $\alpha$ -Lactalbumin, Cytochrom c, erhalten, woraus er schloss, dass dieser einer (hypothetischen) kleinsten Einheit sämtlicher globulärer Proteine entspräche, was jedoch nur für eine bestimmte Gruppe von Proteinen zutrif.

Nachdem die englische Schule der Röntgenstrukturanalytik ihre Untersuchungen auf fibrilläre und globuläre Proteine ausgedehnt hatte und die Dimensionen der Elementarzellen von Hämoglobin- und Lactoglobulin-Kristallen durch John Bernal<sup>104</sup> bzw. Dorothy Crowfoot-Hodgkin<sup>105,106</sup> bestimmt worden waren, William Thomas Astbury<sup>107</sup> darüber hinaus reguläre Strukturen in Seidenfibroin und  $\beta$ -

Keratin nachgewiesen hatte, konnte Svedberg 1939 zusammenfassend feststellen, dass Proteine chemische Individuen mit definierter Masse, Form und Raumstruktur sind<sup>102</sup>.

Diese Feststellung erscheint insofern bedeutsam, als Fritz Lieben noch 1935 in seiner sehr eingehenden Behandlung der Geschichte der physiologischen Chemie unter dem Eindruck der Mizellartheorie von Meyer und Mark<sup>94</sup> folgendes resümierte:

Wir können hier nicht näher auf die interessanten Angaben von Meyer und Mark eingehen; es sei nur erwähnt, daß die bei dem Seidenfibroin nahegelegte Sondernung in einen kristallisierten und einen amorphen Anteil darauf hindeutet, daß die Eiweißkörper (mit Ausnahme der niedermolekularen Protamine ...) überhaupt nicht als einheitliche Stoffe im chemischen Sinne anzusprechen sind. Auch ist nicht notwendigerweise anzunehmen, daß alle Moleküle eines Proteins untereinander unbedingt gleichartig sein müssen, so daß häufig verwendete Molargewichtsbestimmung aus dem in kleinster Menge nicht absolut zuverlässig erscheint<sup>108</sup>.

Die weitere Geschichte der Proteinchemie hat die Gültigkeit der Svedbergschen Definition bestätigt und gezeigt, dass sich eine Molekularmasse nicht nur für globuläre Proteine vom Typ der Albumine und Globuline, sondern auch für fibrilläre Proteine wie die Keratine oder Kollagene definieren lässt, wenn man deren Grundstruktur und konstituierende Polypeptidketten zu Grunde legt, während die Molekülform und Raumstruktur durch die Sequenz der Aminosäuren in den Polypeptidketten (Primärstruktur) bestimmt werden.

Erweiterte Fassung eines Vortrages auf der Tagung der Fachgruppe „Geschichte der Chemie“ der Gesellschaft Deutscher Chemiker GDCh in Regensburg (10.-12. März 2005) am 11. März 2005. Der Verfasser dankt Frau Heidmann, Bibliothek des Deutschen Institutes für Ernährungsforschung in Bergholz-Rehbrücke, für die freundliche Unterstützung seiner Literaturrecherche.

- 1 C. Neumann, *Chymia medica dogmatico-experimentalis* oder gründliche und mit Experimenten erwiesene medicinische Chymie, (Ch.H. Kessel, Hrsg.), 4 Bd., Züllichau 1749-55; 2. Auflage, 2 Bd., 1756.
- 2 Caspar Neumann, *Chymia medica...*, 2.Aufl., Zweyter Band, „Chymische Untersuchung des Thier- und Mineralreichs“, S. 194.
- 3 G. E. Schulz, R.H. Schirmer, *Principles of Protein Structure*, Springer-Verlag New York / Heidelberg / Berlin, 1979.

- 4 C. Neumann, *Lectiones chymicae von salibus alcalino-fixis und von camphora*, Berlin 1727.  
C. Neumann, *De albumine ovi succino-simili*, *Acta physico-medica Academiae Caesareae Leopoldiino-Carolinae naturae curiosorum*, Vol.5 (1740), S.220-233.
- 5 J. B. Beccari, *De frumento*, *De Bononensi Scientiarum et Artium Instituto atque Academia Commentarii*, Tomus II, Pars I, p.122-127.
- 6 Dazu heißt es im Originaltext, S.123: „... duo sunt illa partium genera ... quaeque ut suis nominibus distingueret, glutinosum alterum appellare solebat, alterum amylaceum ... cum enim amylacea pars suum prae se genus ferat, eaque principia ostendat, quae a vegetabilia natura duci solent; glutinosa originem quasi detrectat suam ... quasi esset ab animante quopiam profecta; ... dissimiliter vegetabilia atque animantia in digestionibus destillationibusque se praestent“. S. 124: „His rebus animantia, & vegetabilia differunt, ut communis chymicorum fert ratio, quas res si in summam conferamus, eo fere spectant, ut ex animantibus alcalina, e vegetabilibus principia acida eliciantur“. Die Bezeichnung glutinis, Kleberartiges, gebraucht Beccari bei der Darlegung seines vergeblichen Versuches, eine kleberartige Substanz aus anderen Pflanzenmehlen (Leguminosen, Getreidearten) durch analoge Behandlung mit Wasser zu erhalten. „... weder Glutin noch irgendein kompakter Stoff, der jenem Weizenglutin vergleichbar wäre, bleibt zurück“ (... neque glutinis, neque compactae ullius rei quidquam relinquat, quod fit cum illo triticeo glutine comparandum). Bereits im 19. Jahrhundert bürgerte sich Glutin als Bezeichnung für eine aus dem Kollagen gewonnene leimartige Fraktion ein. Dagegen wird Gluten synonym für Kleber gebraucht.
- 7 Basierend auf Berzelius' Lehrbuch und Jahrbüchern heißt es in der Geschichte der physiologischen Chemie von F. Lieben (Leipzig & Wien, 1935) S. 402: „Der italienische Pater Beccaria hatte im Weizen einen eigenartigen klebrigen Stoff entdeckt (1747!), den er „Gluten vegetabile“ nannte; die deutschen Chemiker gaben den Namen „Kleber“. So kommt der Ausdruck „Glutin“ wirklich von der Pflanzenchemie her.
- 8 Hilaire Martin Rouelle, „Observations sur la féculé ou la partie verte des plantes et sur la matière glutineuse ou végéto-animale“, *J. med. chirurg. pharmac.*, 39 (1773), S. 59-67.
- 9 Hilaire Martin Rouelle, „Expériences - De la matiere glutineuse, que j'appelle aussi végéto-animale“, *J. med. chirurg. pharmac.*, 39 (1773), S. 262.
- 10 K. D. Schwenke, „Nahrungsproteine in der Geschichte der Eieißchemie. I. Vom ersten isolierten Eiweißpräparat zur Erkenntnis einer neuen Substanzklasse“, *Ernährungsforsch.*, 37 (1993), S. 1-11.
- 11 K. D. Schwenke, „Liebig's Pflanzencasein“, *Mitt. der Fachgruppe Geschichte der Chemie der GDCh*, Nr. 17 (2004), S. 62-85, S.62-63ff.
- 12 C. W. Scheele, „Von der Milch und ihrer Säure“, in: C. W. Scheele: *Sämtliche physische und chemische Werke*, (hg. von S. F. Hermbstädt), Bd. 2, Berlin 1793, S. 249-260. Unveränderter Nachdruck, Niederwalluf 1971. (Originalveröffentlichung 1780)
- 13 A. F. de Fourcroy, „Mémoire sur l'existence de la matière albumineuse dans les végétaux“, *Ann. de chimie*, 3 (1789), S.252-262.
- 14 M. Quesnay, *Essai sur l'économie animale*, Paris 1747.
- 15 A. F. de Fourcroy, *Système des connaissances chimiques*, Tom. VIII, Paris 1801, S.83.

- 16 A. F. de Fourcroy, *Système des connaissances chimiques*, VII, S.295-305.
- 17 J. F. Edler von Jaquin, *Lehrbuch der allgemeinen und medicinischen Chemie*, 2. Teil, Wien 1793.
- 18 F. A. C. Gren, *Grundriß der Chemie*, Halle 1796; 2. Ausgabe 1800.
- 19 A. N. Schamin, *Istoria chimii belka (Geschichte der Eiweißchemie)*, Moskau, 1977 (russ.).
- 20 K. D. Schwenke, *Nahrungsproteine in der Geschichte der Eiweißchemie*, II. Beginn der Eiweißfraktionierung und erste Isolierung unterschiedlicher Pflanzeneiweißfraktionen, *Ernährungsforsch.*, 37 (1993), S.67-81.
- 21 K. D. Schwenke, *Nahrungsproteine in der Geschichte der Eiweißchemie*, III: Die Einführung der Elementaranalyse und die Auseinandersetzung um die erste Proteintheorie, *Ernährungsforsch.*, 38 (1993), S. 201-224.
- 22 K. D. Schwenke, *Heinrich Einhof - ein Wegbereiter der landwirtschaftlichen Chemie*, *Mitteilungen der Fachgruppe Geschichte der Chemie der GDCh*, Nr.16 (2002), S.30-46.
- 23 H. Einhof, „*Chemische Analyse des Roggens (Secale cereale)*“, *Neues allgem. J. Chemie*, 4(1805) S. 131-153; derselbe, „*Chemische Analyse der kleinen Gerste*“, *ibid.*, 6 (1806), S. 62-98.
- 24 H. Einhof, „*Chemische Analyse der Erbsen (Pisum sativum) und der reifen Saubohnen*“, *ibid.* 6 (1806) S. 115-140; derselbe, „*Chemische Analyse der Linsen (Ervum lens) und der Schminkbohnen*“ *ibid.*, 6(1806), S. 542-552.
- 25 H. Ritthausen, *Die Eiweißkörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Ölsamen*, Bonn 1870.
- 26 T. B. Osborne, *The vegetable proteins*, London 1909.
- 27 H. Braconnot, „*Memoire sur un principe particulier aux graines de la famille des légumineuses et analyse des pois et des haricotes*“, *Ann. chim. phys.*, 34 (1827) S. 68-85.
- 28 J. Liebig, „*Ueber die stickstoffhaltigen Nahrungsmittel des Pflanzenreichs*“, *Ann. Chemie u. Pharmacie*, 39 (1841), S. 129-160.
- 29 K. D. Schwenke, „*Liebig's Pflanzencasein*“, *Mitteilungen Fachgruppe Geschichte der Chemie der GDCh*, Nr. 17 (2004), S.62-85.
- 30 G. Taddei, „*Ricerche su glutine di frumento*“, *Giorn. fis. chim. et storia natur.* (2) II, (1819), S. 360-361.
- 31 J. Gorham, „*Analysis of Indian corn*“, *J. Sci. Lit. Arts*, 11 (1821), S. 206-209.
- 32 B. Bizio, „*Analisi del grano turco (zea mays)*“, *Giorn. fis. chim. et storia natur.* (2) V (1822), S.127-135.
- 33 J. L. Proust, „*Analyse de L'orge, avant et après la germination, et conséquences économiques qui en résultent*“, *Ann. chim. phys.*, (2) 5 (1817), S. 337-350.
- 34 J. J. Berzelius, *Jahresbericht über die Fortschritte der physischen Wissenschaften*, Bd. VII, (1828), S. 231-235.

- 35 L. J. Gay-Lussac, L.J. Thénard, „Recherches physico-chimiques. IV. partie, Méthode pour déterminer la proportion des principes qui constituent les substances végétales et animales, et application de cette méthode à l'analyse d'un grand nombre de ces substances“, Tome second, Paris 1810, S. 265-350. Erste Versuche zur quantitativen Bestimmung von Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff in organischen Verbindungen hatte bereits Lavoisier angestellt [Mémoire sur la combinaison du principe oxygène avec l'esprit de vin, l'huile, & différents corps combustibles, Histoire de l'académie royale des sciences [Paris] [Mémoires] Année 1784 (1787), S. 593-608]. Der Nachweis von Stickstoff in eiweißhaltigen Stoffen durch Behandlung mit Salpetersäure geht auf Berthollet zurück [Recherches sur la nature des substances animales, et sur leur rapport avec les substances végétales, ou Recherches sur l'acide du sucre, Observations et mémoires sur la physique, sur l'histoire naturelle et sur les arts et les métiers, 27 (1785), S. 88-91; Suite des Recherches sur la nature des substances animales & et sur leur rapport avec les substances végétales. *ibid.* 29 (1786), S.389-395.]
- 36 J. Berzelius, „Experiments to determine Definite Proportions in which the Elements of Organic Nature are Combined, Annals of philosophy, IV (1814), S. 401-409.
- 37 J. E. Bérard, „Essai sur l'analyse des Substances animales“, Ann. chim. phys., 5 (1817), S. 290-298.
- 38 F. Marcet, „Note sur l'Analyse de quelques Substances végétales“, Ann. chim. phys., 37 (1827), S.27-34.
- 39 L. H. Zenneck, „Ueber Kleber“, Mag. Pharm.,26 (1829), S. 328-329.
- 40 [J. B. J. D.] Boussingault, „Recherche sur la quantité d'Azote contenue dans les Fourages et sur leurs Équivalents“, Ann. chim. phys., 63, (1836), S. 225-244.
- 41 G. J. Mulder, „Untersuchungen mehrerer animalischer Stoffe wie Fibrin, Eiweiss, Gallerte u. dgl.“ Ann. Pharmacie, 24 (1837), S. 256-265; ders., „Zusammensetzung von Fibrin, Albumin, Leimzucker, Leucin usw.“, Ann. Pharmacie, 28 (1838), S. 73-82; ders., „Ueber den Käsestoff“, J. prakt. Chemie, 17 (1839), S. 333-337.
- 42 G. J. Mulder, „Over proteine en hare ontledingsproducten“, Natuur- en Scheikundig Archief, (1838), S. 87-162.
- 43 Jac. Berzelius lettres, V., correspondance entre Berzelius et G. J. Mulder (1834-1847) (hrg, H. G. Söderbaum ), Uppsala 1916. Brief von Berzelius an Mulder vom 10. Juli 1838.
- 44 Die folgende Version wird in der Wissenschaftsgeschichte häufig zitiert: „Mulder nennt den organischen Körper, der den Hauptbestandteil des Fibrins und Albumins ausmacht, Protein, abgeleitet von πρωτεῖον , ich nehme den ersten Platz ein, ... weil es das erste Material für die Verrichtungen der thierischen Prozesse ausmacht“. J. J. Berzelius, Jahresbericht über die Fortschritte der physischen Wissenschaften, 19 (1840), S. 642.
- 45 J. J. Berzelius, Jahresbericht, 27 (1848), S.571-589.
- 46 J. B. Dumas, A. Cahours, „Sur les matières azotées neutres de l'organisation“, Ann. chim. phys. 6 (1842), S. 385-448.
- 47 J. Liebig, Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie, Braunschweig, Friedrich Vieweg & Sohn, 1842.

- 48 G. J. Mulder, Versuch einer allgemeinen physiologischen Chemie, Braunschweig, Friedrich Vieweg & Sohn, 1844-1851.
- 49 J. Völlhard, Justus von Liebig, II. Band, Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1909, S. 171-185.
- 50 J. J. Berzelius, Lehrbuch der Chemie, (übersetzt von F. Wöhler), 3. Aufl., 9. Band, Dresden & Leipzig 1840, S. 62.
- 51 F. Lieben, Geschichte der physiologischen Chemie, Leipzig und Wien, 1935, S. 393-394.
- 52 Th. Weyl, „Beiträge zur Kenntnis thierischer und pflanzlicher Eweisskörper“, Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol., 12 (1876), S. 635-638; derselbe, „Zur Kenntnis thierischer und pflanzlicher Globuline“, Z. physiol. Chem., 1 (1877), S. 72-100.
- 53 P. Panum, „Ueber einen constanten, mit dem Casein übereinstimmenden Bestandtheil des Blutes, Arch. für pathol. Anat., 3 (1851), S. 251-264; „Fernerer über die bisher wenig beachtete coagulierte Proteinverbindung, die constant im Serum vorkommt“, *ibid.* 4 (1852), S. 17-28; „Neue Beobachtungen über die eiweißartigen Körper“, *ibid.* 4 (1852), S. 419- 467. J. Moleschott, Physiologie des Stoffwechsels, Erlangen 1851, S. 240-242.
- 54 C. G. Lehmann, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 2. Aufl., Leipzig 1853, S. 358-359.
- 55 C. G. Lehmann, Lehrbuch..., S. 352.
- 56 F. Hoppe-Seyler, „Beiträge zur Kenntnis des Blutes des Menschen und der Wirbelthiere“, Medicinisch-chemische Untersuchungen, Berlin 1866-1871, S. 169-208, 293-300, 366-385, 523-550. „Ueber das Vitellin, Ichthin und ihre Beziehung zu den Eiweissstoffen“, S. 215-220.
- 57 F. Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie, Berlin ,1881, daraus Teil 1, „Allgemeine Biologie“, 1877, S. 75-79; Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse 4. Aufl., Berlin 1875, S. 228.
- 58 K. B. Reichert, „Beobachtungen über eine eiweißartige Substanz in Kristallform“, Arch. Anat. Physiol., 1849, S. 197-251; Bericht über die Fortschritte der mikroskopischen Anatomie , *ibid.* 1852, S. 68-72.
- 59 O. Funke, „Ueber das Milzvenenblut“, Z. f. rat. Medicin., N. F., Bd. I, (1851), S. 184-192; derselbe, „Ueber Blutkrystallisation“, *ibid.*, Bd. II, (1852), S. 288-292; F. Kunde, „Ueber Krystallbildung im Blute“, *ibid.*, Bd. II, (1852), S. 271-287; C. G. Lehmann, „Ueber die Krystallisirbarkeit eines der Hauptbestandtheile der Blutkörperchen“, Ber. d. königl. sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, math.- phys. Klasse, (1852), S. 23-26; Review-Artikel: E. A. Sieveking, „Albuminous Crystallisation“, Brit. and Foreign Med.-Chirurg. Review, Vol. XII, July-Oct. 1853, p. 348-365.
- 60 L. Radlkofer, Ueber Krystalle proteinartiger Körper pflanzlichen und thierischen Ursprungs, Leipzig 1859.
- 61 F. Hoppe-Seyler, „Beiträge zur Kenntnis des Blutes des Menschen und der Wirbelthiere“, Medicinisch-chemische Untersuchungen , Zweites Heft , Berlin 1867, S. 169-208, darin: S. 173-190.

- 62 Th. Hartig, „Ueber das Klebermehl“, *Botan. Zeitung*, 13 (1855), S.881-882; derselbe, „Weitere Mittheilungen, das Klebermehl (Aleuron) betreffend“, *ibid.*, 14 (1856), S.257-266.
- 63 O. Maschke, „Krystallisirte Caseinverbindung“, *J. prakt. Chemie*, 74 (1858), S. 436-437; derselbe, „Ueber den Bau und die Bestandtheile der Kleberbläschen in *Bertholletia*, deren Entwicklung in *Ricinus*, nebst einigen Bemerkungen über Amylonbläschen“, *Botan. Zeitung*, 17 (1859), S. 411-413, 417- 425, 429-432, 437-447.
- 64 Nägeli, „Ueber die crystallähnlichen Proteinkörper und ihre Verschiedenheit von wahren Crystallen“, *Sitzungsber. d. königl.bayr. Akad. d. Wiss.*, Bd. II, (1862), S. 120-154.
- 65 W. Pfeffer, „Untersuchungen über die Proteinkörner und die Bedeutung der Asparagins beim Keimen der Samen“, *Pringsheim's Jahrb.f. wiss. Botanik*, Bd. VIII, (1872), S. 429-574.
- 66 A. F. W. Schimper, *Untersuchungen über die Proteinkrystalloide der Pflanzen*, Inauguraldissertation Univ. Strassburg, 1878.
- 67 M. L. Maillard, „La cristallisation des matières albuminoïdes et les cristalloïdes protéiques de la micrographie“, *Révue générale des Sciences pures et appliquées*, (1898), No. 15, p. 608-614.
- 68 A. Wichmann, „Ueber die Krystallformen der Albumine“, *Z. physiol. Chemie*, 27 (1899), S. 575-593.
- 69 F. Hofmeister, „Ueber die Darstellung von krystallisirtem Eieralbumin und die Krystallisirbarkeit kolloidaler Stoffe“, *Z.physiol. f. Chemie*, 14 (1889), S. 165-172.
- 70 F. N. Schulz, *Die Krystallisation von Eiweissstoffen und ihre Bedeutung für die Eiweisschemie*, Jena, 1901.
- 71 F. Hofmeister, „Über Bau und Gruppierung der Eiweisskörper“, *Ergebnisse der Physiologie* 1. Jahrg., I. Abt., (1902), S.759-802, 770ff.
- 72 O. Cohnheim, *Chemie der Eiweisskörper*, 3. Aufl., Braunschweig,, Friedr. Vieweg & Sohn, 1911, S. 148-152.
- 73 F. Lieben, *Geschichte der physiologischen Chemie*, Leipzig & Wien, 1935, S. 362-364.
- 74 (L.) Mialhe et Pressat, „Mémoire sur l'état physiologique de l'albumine dans l'économie“, *Compt. rend. Acad. Sc.*, 33 (1851), S. 450-454.
- 75 M. Bouchardat, „Sur la composition immédiate de la fibrine; sur le gluten, l'albumine, le caséum“, *Compt. rend. Acad. Sci.*, 14 (1842), S. 962-967.
- 76 C. G. Lehmann, *Lehrbuch der physiologischen Chemie*, Leipzig, 1853, S. 318.
- 77 O. Cohnheim, *Chemie der Eiweisskörper*, S. 98-122.
- 78 Albrecht Kossel erhielt 1910 den Nobelpreis „in Anerkennung seiner Beiträge über die Beschaffenheit der Zelle, die er durch seine Arbeit über Proteine, einschließlich der Kernsubstanzen, geleistet hat“. Zu seinen Leistungen gehören die Entdeckung und Konstitutionsaufklärung der Nucleinsäurebasen Adenin , Thymin , Guanin , Cytosin und Uracil, sowie die

Entdeckung des Histidins und des Enzyms Arginase, das Arginin in Ornithin und Harnstoff spaltet.

- 79 A. Kossel, „Ueber den gegenwärtigen Stand der Eiweisschemie“, Ber. dtsh. chem. Ges., 34 (1901), S. 3214-3245.
- 80 Der Name wurde von Kossel eingeführt (s.Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chemie 44 (1905), S. 347-352).
- 81 In den dort zitierten Publikationen der Jahre 1891 bis 1898 verwendet Osborne noch den Begriff „Proteids“ (z.B. „The Proteids or Albumoids of the Oat-Kernel“, Am.Chem. J., 13 (1891), S. 327-347, 385-413; „The Proteids of the Potato“, J. Am. Chem. Soc., 18 (1896), S. 575-582; „The Proteids of the Pea“, ibid., 20 (1898), S. 348-362), danach schreibt er „Proteins“ (z.B. „On some definite Compounds of Protein Bodies“, J. Am. Chem. Soc., 21 (1899), S. 486-493; „The Carbohydrate Group in the Protein Molecule“, ibid., 25 (1903), S. 474-478).
- 82 Emil Fischer erhielt den Nobelpreis für Chemie 1902 für „seine synthetischen Arbeiten auf dem Gebiet der Zucker und der Purine“.
- 83 E. Fischer, Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899-1906), Berlin, 1906, S. 41.
- 84 E. Fischer, „Synthese von Polypeptiden. XVII.“, Ber. dtsh. chem. Ges., 40 (1907), S. 1754-1767. Die Synthese eines 19er ( Nonadeca-) Peptides wurde 1916 von E. Abderhalden und A. Fodor beschrieben (Ber. dtsh. chem. Ges. 49 (1916), S. 561- 578).
- 85 Fischer hatte in Theodor Curtius (1857-1928) einen bedeutenden Vorläufer, der zwischen 1882 und 1904 Amidverknüpfungen N-Benzoylierter Aminosäuren durchführte. Die Peptidchemie verdankt ihm u.a. die racemisierungsfrei verlaufende Kupplungsreaktion über die „Azid-Methode“. Übersicht seiner Arbeiten s. Th. Curtius, „Verkettung von Amidosäuren. I. Abhandlung, J. f. prakt. Chem., [2] 70 (1904), S. 57-72, Abh. II bis IX ibid. S. 73-268.
- 86 H.-D. Jakubke, Peptide.Chemie und Biologie, Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1996.
- 87 E. Fischer, „Über die Hydrolyse des Caseins durch Salzsäure“, Z. physiol. Chemie, 33 (1901), S. 151-176 ; E. Fischer, „Notizen: I. Bildung von  $\alpha$ -Pyrrolidincarbonsäure bei der Hydrolyse des Caseins durch Alkali. II. Quantitative Bestimmung des Glykokolls“, Z. physiol. Chemie, 35 (1902) S. 227-230 ; E. Fischer, E. Abderhalden, „Über die Verdauung des Caseins durch Pepsinsalzsäure und Pankreasferment“, Z. physiol. Chemie, 40 (1903), S. 215-219 ; E. Fischer, „Über eine neue Aminosäure aus Leim“, Ber. dtsh. chem. Ges., 35 (1902), S. 2660-2665. Namensgebung Prolin: „Für die Benennung derartiger Kombinationen ist das Wort  $\alpha$ -Pyrrolidincarbonsäure zu lang. Wir halten es deshalb für zweckmäßig, das abgekürzte Wort Prolin, dessen Ableitung aus Pyrrolidin leicht verständlich ist, vorzuschlagen. Das oben angeführte Dipeptid erhält also den Namen „Prolylalanin“. (E. Fischer, U. Suzuki, „Synthese von Polypeptiden III. Derivate der  $\alpha$ -Pyrrolidincarbonsäure“, Ber. dtsh. chem. Ges., 37 (1904), S. 2842-2848).

- 88 E. Abderhalden, E. Fischer, „Über das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreassaft und Magensaft“, *Z. f. physiol. Chem.*, 46 (1905), 52-82; dieselben, „Über das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreassaft“, *ibid.*, 51 (1907), S. 264-268.
- 89 E. Abderhalden, E. Fischer, „Über die Verdauung einiger Eiweißkörper durch Pankreasfermente“, *Z. f. physiol. Chem.*, 39 (1903), S. 81-94; dieselben, „Über die Verdauung des Caseins durch Pepsin-salzsäure und Pankreasfermente“, *ibid.*, 40 (1903), S. 215-219.
- 90 F. Lieben, *Geschichte der physiologischen Chemie*, S. 367-372.
- 91 A. N. Schamin, *Istorija chimii belka*, Moskau, 1971, S. 154-177.
- 92 E. Fischer, „Isomerie der Polypeptide“ (1916 vor der Kgl. Preuß. Akad. der Wissenschaften gehaltener Vortrag), *Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine*, Bd. II (1907-1919) (Hrg. Max Bergman), Berlin 1923, S. 22-42.
- 93 E. Fischer, „Die Chemie der Proteine und ihre Beziehung zur Biologie“ (1907 vor der Kgl. Preuß. Akad. der Wissenschaften gehaltener Vortrag), *Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine*, Bd. II (1923), S. 1-21, S. 8ff.
- 94 Noch in den 1920er Jahren stieß Hermann Staudinger (1881-1965, Nobelpreis für Chemie 1953) mit seinem Nachweis von Makromolekülen mit Molekularmassen weit über 5.000 auf heftige Ablehnung. Nach der herrschenden Lehrmeinung, vertreten u. a. von Kurt Heinrich Meyer und Herman Mark, sollten derartige, angeblich „hochmolekulare“ Substanzen aus niedermolekularen Einheiten, den Micellen bestehen, die durch „Micellarkräfte“ oder Molekularaddition zusammengehalten werden. Die Argumentation der Autoren basierte auf Röntgendiagrammen u.a. von Seidenfibroin, dessen Struktur sie so interpretierten, dass bündelartig in Faserrichtung angeordnete Glycin-Alanin-Ketten (Mizellen oder Kristallite) in amorphe Kittsubstanzen (enthaltend die übrigen Aminosäuren) eingebettet sind.
- 95 W. Vaubel, „Ueber die Molekulargröße der Eiweisskörper“, *J. f. prakt. Chemie*, 60 (1899), S. 55-71.
- 96 Fr. N. Schulz, *Die Grösse des Eiweissmoleküls*, Jena 1903, S. 2.
- 97 Fr. N. Schulz, *ibid.*, S. 101-104.
- 98 Nobelpreis für Chemie 1926 für seine Arbeiten über disperse Systeme.
- 99 T. Svedberg, H. Rinde, „The Ultracentrifuge, a new instrument for the Determination of Size and Distribution of Size and Particle in Amicroscopic Colloids“, *J. am. chem. Soc.*, 46 (1924), S. 2677-2693.
- 100 T. Svedberg, R. Fahraeus, „A New Method for the Determination of the Molecular Weight of the Proteins“, *J. am. chem. Soc.*, 48 (1926), S. 430-438.
- 101 T. Svedberg, A. Lysholm, „An Ultracentrifuge of Oil Turbine Type for the Determination of Molecular Weights“, *Nova Acta Regiae Soc. Sci. Upsaliensis*, extra ord. (1927), S. 1-24; T. Svedberg, „Les molécules dans un champs centrifuge intense“, *J. phys. Radium*, (VII) 2 (1931), S. 227-236; T. Svedberg, L. B. Eriksson, „The Molecular Weights of Phycocyanin and Phycoerythrin III“, *J. am. chem. Soc.*, 54 (1932), S. 3998-4010; T. Svedberg, „Die Mo-

- lekulargewichtsanalyse im Zentrifugalfeld“, Kolloid Z., 67 (1934), S. 2-16; T. Svedberg, K. O. Pedersen, Die Ultrazentrifuge, Th. Steinkopf, Leipzig 1940.
- 102 T. Svedberg, Les molécules protéiques, Bibliothèque de la Soc.Philomathique de Paris, IV, Paris 1939.
- 103  $f_0$  ergibt sich aus Molmasse, partiellem spezifischem Volumen und der Viskosität  $\eta$  nach  $f_0 = 6\pi \eta N (3 M V / 4 \pi N)^{1/3}$  ( $N =$  Avogadro'sche Konstante),  $f$  aus Molmasse, partiellem spezifischem Volumen, Sedimentationskoeffizienten und Dichte nach  $f = M (1 - V\rho) / s$ . T. Svedberg, B. Sjögren, „The Molecular Weight of Bence-Jones Protein“, J. am. chem. Soc., 51 (1929), S. 3594-3605; T. Svedberg, Les molécules protéiques, S. 5-6.
- 104 J. D. Bernal, „An X-ray Study of Chymotrypsin and Haemoglobin“, Nature, 141 (1938), S. 523-524.
- 105 D. Crowfoot, D. Riley, „An X-ray Study of Palmer's Lactoglobulin“, Nature, 141 (1938), S. 521-522.
- 106 Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994) erhielt 1964 den Nobelpreis für Chemie „für die Entschlüsselung von biochemischen Molekularstrukturen mit Hilfe der Röntgenkristallographie“. Zu ihren wissenschaftlichen Leistungen gehören die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur des Penicillins, des Vitamins B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) und 1969 des Insulins. Mit ihren Arbeiten schuf sie eine Voraussetzung für die Strukturaufklärung des Hämoglobins und Myoglobins durch Kendrew und Perutz (Nobelpreis 1962).
- 107 W. T. Astbury, „Protein Structure from the view-point of X-ray analysis“, Compt. rend. du Lab. Carlsberg, (5) 22 (1938), S. 45-53.
- 108 F. Lieben, Geschichte der physiologischen Chemie, S. 373.