

Die Entstehung von Homogentisinsäure aus Phenylalanin.

Von

W. Falta und Leo Langstein.

Aus der medicinischen Klinik in Basel und dem I. chemischen Institut der
Universität Berlin.

(Der Redaction zugegangen am 10. März 1903.)

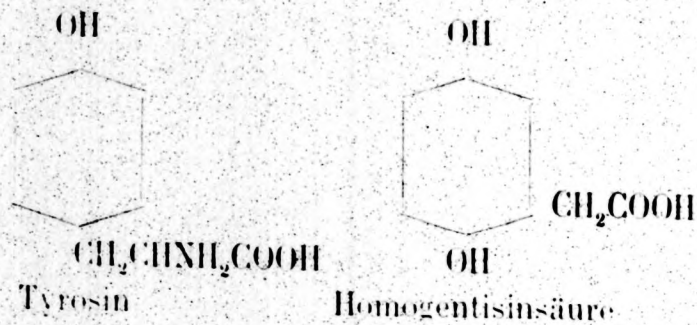
Die Alkaptonurie, jene seltene interessante Stoffwechselstörung, deren genaue Erforschung wir Baumann¹⁾ und seinen Schülern verdanken, ist durch die Ausscheidung einer aromatischen Dioxysäure, der Homogentisinsäure, bedingt. In seltenen Fällen scheint auch Uroleucinsäure, die wir auf Grund der Untersuchungen Huppert's als Dioxyphenylmilchsäure auffassen dürfen, mit dem Harn entleert zu werden.

Durch diese Erkenntniss ist zugleich die Thatsache sichergestellt, dass wir es bei der Alkaptonurie mit einem abnormalen Verhalten im Stickstoffkreislauf zu thun haben, denn die Homogentisinsäure kann, da sie der aromatischen Reihe angehört, nur ein Eiweissabbauprodukt sein.

Die durch Baumann gemachte Entdeckung, dass dem Alkaptonproduzenten per os zugeführtes Tyrosin in Homogentisinsäure übergehe, die durch zahlreiche Nachuntersucher, von denen wir Embden und Mittelbach erwähnen, ihre Bestätigung fand, hat ein Eindringen in das Verständniss dieser Stoffwechselstörung mehr gehemmt als gefördert. Denn da

¹⁾ Litteratur siehe bei Erich Meyer, Deutsches Archiv für klin. Medicin 1899.

Tyrosin, die Paraoxyphenylpropionsäure, einer ganz anderen Reihe angehört, als die Homogentisinsäure (Dioxyphenylessigsäuren).



scheute sich Baumann ebenso wie andere Forscher, eine solche Umwandlung in die Gewebe des Körpers zu verlegen, und schrieb eine solche hypothetischen, im obersten Darmabschnitt hausenden Mikroorganismen zu. Huppert hält es sogar für möglich, dass die dem Organismus zugeführte Tyrosinmenge dadurch zu einer Steigerung der Homogentisinsäureausscheidung führt, dass sie einen sonst zerstörten Theil der Homogentisinsäure vor der Zerstörung schützt.

Naturgemäss wurden auch andere der aromatischen Reihe angehörende Substanzen daraufhin untersucht, ob sie als directe oder indirecte Homogentisinsäurebildner in Betracht kommen. Embden fand, dass Einfuhr von Phenylessigsäure und Phenylamidoessigsäure die Alkaptonausscheidung in keiner Weise beeinflusst. Es scheint, sagt Embden, aus diesem Versuche hervorzugehen, dass die Reduction der Parahydroxylgruppe ein integrirendes Moment des zur Homogentisinsäurebildung führenden Processes darstellt. Deshalb liegt die Vermuthung nahe, dass Versuche mit der Amidophenylpropionsäure ebenfalls ein negatives Ergebniss haben würden.

Durch Resultate von Stoffwechselversuchen bei einem Fall von Alkaptonurie, der an der medicinischen Klinik in Basel zur Beobachtung kam, war mit Sicherheit hervorgegangen, dass die Menge des in verschiedenen Eiweisskörpern enthaltenen Tyrosins unmöglich zur Bildung der pro die ausgeschiedenen Homogentisinsäuremenge ausreichen könne. Diese Thatsache zwang uns, auch unter anderen Eiweisspaltungsproducten aromatischer Natur die Muttersubstanz des Alkaptons zu suchen.

Sehen wir von den heterocyclischen Kernen im Eiweiss-

molekül ab, so kommt ausser dem Tyrosin nur noch das Phenylalanin in Betracht.



Auf die Bedeutung des Phenylalanins als integrierenden Bestandtheil des Eiweissmoleküls sind wir erst durch die Untersuchungen Emil Fischer's und seiner Schüler hingewiesen worden. Es ist bisher in sämtlichen nach E. Fischer's Methode hydrolysierten Eiweissstoffen thierischen und pflanzlichen Ursprungs gefunden worden, und seine Menge überragt in den meisten Fällen beträchtlich die des Tyrosins. Bei seiner nahen chemischen Verwandtschaft mit dem Tyrosin lag der Gedanke sehr nahe, dass in ihm die zweite auf Grund der Stoffwechselversuche postulierte Muttersubstanz des Alkaptons zu suchen ist, und wir sind an die experimentelle Prüfung der Frage herangetreten.

Wir verabreichten dem auf Stickstoffgleichgewicht gebrachten Patienten, der, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, eine auffallend constante Menge von Homogentisinsäure täglich ausschied, 5 g Phenylalanin, das nach der hydrolytischen Methode E. Fischer's aus Blutglobulin¹⁾ gewonnen war. Die Substanz zersetzte sich bei 283° (uncorr.) und gab bei der Analyse folgende Zahlen:

0.1815 g Subst. gaben 0.4349 g CO₂ und 0.1090 g H₂O

C₉H₁₁O₂N berechnet: 65.54% C und 6.66% H

gefunden: 65.55% C > 6.66% H.

Das Präparat bestand fast ganz aus activem l-Phenylalanin mit einer kleinen Beimengung von Racemkörper.

Die 5 g wurden nicht auf einmal gegeben, sondern in 10 Portionen à 0.5 g auf den ganzen Tag vertheilt. Das Resultat des Versuches geht aus folgender Tabelle hervor:

¹⁾ Phenylalanin ist bisher als Spaltungsproduct des Blutglobulins noch nicht gefunden worden. Ueber seine im Blutglobulin enthaltene Menge soll bei der Mittheilung der Versuche über die Hydrolyse dieses Eiweisskörpers aus dem Laboratorium Emil Fischer's durch L. Langstein Mittheilung gemacht werden.

I. Versuch.

Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	Homogentisinsäure (H)		N
			in Proc.	in Gramm	
30. 31. XII.	2260	1014	0.237	5.359	13.795
31. 1. I.	1970	1019	0.299	5.890	13.873
1. 2.	1620	1019	0.320	5.178	13.381
2. 3.	2240	1017	0.258	5.782	14.488
3./4. 5 g					
Phenylalanin	1910	1018	0.443	8.468	13.105
4. 5.	1760	1019	0.361	6.351	13.552
5. 6.	1540	1020	0.402	6.192	13.669
6. 7.	1960	1017	0.278	5.456	13.775
7. 8.	1500	1022	0.361	5.413	13.818

Die durchschnittliche Ausscheidung an Homogentisinsäure betrug 5,515 g, die Vermehrung an dem Tag, da Phenylalanin verabreicht wurde und an den beiden folgenden, 4,466 g.

5 g Phenylalanin waren demnach in 4,466 g Homogentisinsäure übergegangen, somit kamen 89,32 % 1-Phenylalanin als Homogentisinsäure zur Ausscheidung.

Durch diesen Versuch ist mit Sicherheit erwiesen, dass wir nicht nur im Tyrosin, sondern auch im Phenylalanin die Muttersubstanz des Alkaptons zu sehen haben: es ist aber auch dadurch das erste Mal die Möglichkeit gegeben, das Verhalten stereoisomerer Aminosäuren im thierischen Organismus zu studiren.

Unter diesem Gesichtspunkt haben wir einen Versuch mit der Verabreichung von nach Erlmeyer's jun. Methode dargestelltem racem. Phenylalanin gemacht, von dem 4 g in 8 Portionen unserem Patienten verabreicht wurden.

II. Versuch.

Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	Homogentisinsäure		N
			in Proc.	in Gramm	
14./15. II.	1930	1018	0.309	5.969	13.439
15. 16.	1699	1020	0.330	5.581	12.632
16. 17.	1970	1017	0.268	5.281	13.003
17. 18. 4 g					
Phenylalanin	2700	1016	0.258	6.959	13.091
18. 19.	2120	1016	0.258	5.464	12.186
19. 20.	1799	1019	0.299	5.083	14.059

Aus diesem Versuch geht hervor, dass das dargereichte racem. Phenylalanin ungefähr zu 50 % in Homogentisinsäure übergegangen ist. So verlockend es nun wäre, die Verschiedenheit der beiden Versuchsergebnisse durch die verschiedene sterische Configuration der verabreichten Phenylalanine zu erklären, halten wir doch, bevor wir dies definitiv aussprechen, einen Fütterungsversuch mit d-Phenylalanin für nöthig, wobei gleichzeitig die Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäuren berücksichtigt werden muss.

Wir behalten uns diesen Versuch vor, ebenso wie das Studium der Veränderungen, welche das Phenylalanin im normalen thierischen Organismus wie auch durch pflanzliche Enzyme erfährt. Da wir einerseits durch Untersuchungen von Blendermann¹⁾ über das Schicksal des Tyrosins im normalen thierischen Organismus unterrichtet sind, andererseits Gonnermann²⁾ und Bertel³⁾ gezeigt haben, dass der Abbau des Tyrosins bei der Pflanze normaler Weise den Weg über die Homogentisinsäure nimmt, dürfen wir von einem solchen Studium eine Vertiefung unserer Kenntnisse vom intermediären Stoffwechsel erhoffen.

1) Blendermann, H., Diese Zeitschrift, Bd. VI, S. 234.

2) Gonnermann, M., Pflüger's Archiv, Bd. 82, S. 289—302.

3) Bertel, R., Ber. d. D. Botan. Ges., 1902, XX, 8, 454.