

Ein letztes Wort zu den Permanganatversuchen von Kutscher und Seemann.

Von

Richard Burian (Neapel).

(Der Redaktion zugegangen am 28. Mai 1905.)

In Band XLIV, Heft 3 und 4 dieser Zeitschrift sucht Herr Kutscher meine Einwände¹⁾ gegen die Beweiskraft seiner Permanganatversuche²⁾ durch nochmalige Anführung der Tatsache zu widerlegen, daß er unter den Oxydationsprodukten der Nucleinsäuren unverändertes Adenin und ferner Guanidin gefunden hat. Die nachfolgenden Zeilen werden den Unbefangenen davon überzeugen, daß meine Einwände durch diese Tatsache in keiner Weise berührt werden.

Ist es richtig, daß die Harnsäure im Säugetierkörper durch Oxydation von Purinbasen entsteht, so muß, da die Säugetiere weit mehr Harnsäure als Purinbasen ausscheiden, unter den im Organismus gegebenen Oxydationsbedingungen die Harnsäure das stabilere, weniger leicht oxydable Produkt sein. Zur Prüfung dieser an sich unanfechtbaren Schlußfolgerung haben Kutscher und Seemann purinbasenhaltige Nucleinsäuren mit Calciumpermanganat bei schwach alkalischer Reaktion oxydiert und in der Erwartung, daß auch unter diesen Umständen die Harnsäure sich als das stabilere Produkt erweisen werde, die Reaktionsgemische auf Harnsäure untersucht. Sie machten hierbei die keineswegs begründete Voraussetzung, daß die Oxydation einer Substanz mit Permanganat in schwach alkalischer Lösung eine Oxydation unter Bedingungen, wie sie im Tierkörper gegeben sind,³⁾ darstelle. Diese Voraussetzung ist, wie unten sub III besprochen werden wird, wenigstens für den vorliegenden Fall sicher unrichtig. Aber selbst angenommen, sie träfe zu, so war doch das ganze Verfahren von Kutscher und Seemann gar nicht geeignet, zu einer Beantwortung der aufgeworfenen Frage zu führen.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLIII, S. 494.

²⁾ Berichte d. Deutsch. chem. Ges., Jahrgang 36, Bd. III, S. 3023; Zentralbl. f. Physiolog., Bd. XVII, S. 715.

³⁾ Kutscher und Seemann, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Jahrgang 36, Bd. III, S. 3024.

I. Zunächst war es unzweckmäßig, den Versuch mit solchen Nucleinsäuren auszuführen, die von Purinbasen hauptsächlich Adenin und Guanin enthalten. Diese Basen werden im Säugetierkörper, gleichviel, ob sie als solche, oder im Verbands des Nucleinsäuremoleküls in denselben gelangen, bekanntlich zunächst durch ein besonderes Enzym zu Hypoxanthin und Xanthin desamidiert.¹⁾ Die unmittelbaren Vorstufen der Harnsäure bei der oxydativen Bildung der letzteren im Organismus können also stets nur freies Hypoxanthin und Xanthin sein. Kutscher und Seemann hätten deshalb im Sinne ihres Versuchsplanes zweckmäßig Hypoxanthin oder Xanthin oder doch wenigstens Nucleinsäuren, deren Purinbasen ganz vorwiegend aus Hypoxanthin und Xanthin bestehen, der Permanganatoxydation unterwerfen müssen.

II. Diese Oxydation hätte ferner, wie ich in meiner Widerlegung auseinandergesetzt habe, eine sehr gemäßigte sein müssen. Um durch Oxydation aus einem Ausgangsmaterial A ein bestimmtes Oxydationsprodukt B zu gewinnen, das selbst oxydabel ist, wenn auch in geringerem Maße als das Ausgangsmaterial A, wird man die Oxydation natürlich niemals zu Ende führen dürfen, um nicht auch das Oxydationsprodukt B völlig zu zerstören. In unserem konkreten Falle würde dies heißen: man hätte die Nucleinsäuren oder nach I. besser das Hypoxanthin resp. Xanthin in der Kälte oder bei Körpertemperatur mit einer **unzureichenden** Menge Permanganat zu behandeln und die Oxydationsflüssigkeiten sodann auf Harnsäure zu prüfen: auf solche Art könnte man vielleicht ein Urteil darüber gewinnen, ob aus dem Xanthin durch das Permanganat als nächste Oxydationsstufe Harnsäure hervorgeht. Statt dessen ließen Kutscher und Seemann das Permanganat (bei schwach alkalischer Reaktion) auf die Nucleinsäuren in der Siedehitze solange einwirken, bis «die Entfärbung des Permanganates während des Siedens erst nach einiger Zeit erfolgte»!²⁾ Es ist klar, daß man bei einem derartigen Vorgehen auch dann keine Harnsäure finden wird, «wenn bei der Oxydation der Nucleinsäuren (resp. des Hypoxanthins oder Xanthins) mit Permanganat intermediär Harnsäure entstehen sollte».³⁾

¹⁾ Jones und Partridge, Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 343. Schittenhelm, Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 251 und Bd. XLIII, S. 228. Vgl. hierzu auch Burian u. Walker Hall, Diese Zeitschrift, Bd. XXXVIII, S. 372 u. 382. Das in der Nucleinsäure gebundene Adenin resp. Guanin wird zuerst durch ein hydrolysierendes Ferment abgespalten und sodann gleich dem freien Adenin oder Guanin desamidiert: Schittenhelm, Diese Zeitschrift, Bd. XLIII.

²⁾ Kutscher und Seemann, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Jahrgang 36, Bd. III, S. 3024.

³⁾ Burian, Diese Zeitschrift, Bd. XLIII, S. 495.

Kutscher¹⁾ weist nun freilich darauf hin, daß er bei seinen Oxydationsversuchen unverändertes Adenin und ferner Guanidin, das Oxydationsprodukt des Guanins, erhalten habe, während bei der Oxydation intermediär gebildeter Harnsäure Harnstoff und Oxalsäure entstehen müßten. Er schließt hieraus, daß die in den Nucleinsäuren enthaltenen Purinbasen durch das Oxydationsmittel entweder nicht angegriffen oder gänzlich zerstört werden, niemals aber, auch nicht intermediär, Harnsäure bilden. Dem ist jedoch entgegen zu halten:

1. daß Kutscher und seine Mitarbeiter bei der Oxydation der Nucleinsäuren in allen Fällen neben anderen Produkten auch Harnstoff und Oxalsäure erhalten haben,²⁾ und zwar den Harnstoff in so reicher Ausbeute, daß er sich keineswegs bloß auf die Oxydation des Guanins zu Guanidin und Harnstoff beziehen ließ;³⁾

2. daß die von Kutscher und Seemann verwendeten Nucleinsäuren an Purinbasen besonders reichlich Adenin und Guanin, d. h. also Substanzen enthielten, für die es von vornherein ausgeschlossen ist, daß sie durch bloße Oxydation ohne vorhergehende Desamidierung in Harnsäure übergeführt werden können.

Daß bei den Oxydationsversuchen von Kutscher und Seemann das in den Nucleinsäuren enthaltene Guanin resp. Adenin, Guanidin resp. unverändertes Adenin geliefert hat, ist in Anbetracht des Verhaltens des freien Guanins resp. Adenins gegen Permanganat durchaus selbstverständlich. Auf der anderen Seite könnte sich aber aus dem in den Nucleinsäuren gleichfalls, wenn auch spärlicher vorhandenen Hypoxanthin resp. Xanthin⁴⁾ sehr wohl durch die Einwirkung des Oxydationsmittels zunächst Harnsäure gebildet haben, aus welcher letzterer dann weiterhin ein Teil des gefundenen Harnstoffes und der Oxalsäure hervorgegangen wäre.

III. Daß es sich wirklich so verhalten habe, d. h., daß bei der Oxydation von Hypoxanthin resp. Xanthin mit Permanganat tatsächlich

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLIV, S. 318.

²⁾ Vgl. Kutscher und Seemann, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Jahrgang 36, Bd. III, S. 3025. Zentralbl. f. Physiologie, Bd. XVII, S. 718; ferner Kutscher und Schenk, Diese Zeitschrift, Bd. XLIV, S. 310 u. 316.

³⁾ Kutscher und Seemann, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Jahrgang 36, Bd. III, S. 3026.

⁴⁾ Daß die nach den gebräuchlichen Methoden und besonders die nach dem Verfahren von Kossel und Neumann dargestellten Nucleinsäurepräparate meist Hypoxanthin und Xanthin enthalten, obgleich es noch fraglich ist, ob diese Basen im Nucleinsäuremolekül präformiert sind oder erst während der Präparation aus dem Adenin und Guanin der Nucleinsäuren entstehen, darüber vgl. meinen Artikel in den *Ergebn. d. Physiol.*, Jahrg. 3, Bd. I, S. 81 und 85.

als nächste Oxydationsstufe Harnsäure auftrete, soll hiermit durchaus nicht behauptet oder auch nur als wahrscheinlich hingestellt werden. Die Oxydation mit Permanganat in schwach alkalischer Lösung entspricht in dem vorliegenden Falle eben ganz und gar nicht den «Bedingungen, wie sie im Tierkörper gegeben sind». Für diesen letzteren ist es durch zahlreiche Organextraktversuche, insbesondere durch die von Schittenhelm¹⁾ und die von mir²⁾ ausgeführten, mit voller Sicherheit erwiesen, daß in verschiedenen Organen eine (isolierbare) Oxydase, die Xanthinoxidase, enthalten ist, welche Hypoxanthin und Xanthin, **nicht aber Harnsäure** zu oxydieren vermag. Die Unfähigkeit der Xanthinoxidase, auf die einmal gebildete Harnsäure einzuwirken, ergibt sich sowohl aus jenen Experimenten, in denen es gelang, durch Organextrakte, resp. durch die Fermentlösung eine vollständige Überführung der Purinbasen in Harnsäure zu erzielen,³⁾ wie auch aus dem ganzen quantitativen Verhalten der Reaktion.⁴⁾ Die Wirkungsweise einer solchen spezifischen Oxydase, welche zwar die (zyklischen) Amidinbindungen des Hypoxanthins resp. Xanthins, aber nicht den Trikarbonkern der Harnsäure anzugreifen imstande ist, muß natürlich gänzlich verschieden sein von der Wirkungsweise des Permanganates, dieses besten Harnsäurezerstörungsmittels!

Es dürfte deshalb auch nur von untergeordnetem Interesse sein, jenen Versuch auszuführen, der den einzigen gangbaren Weg zur Lösung der von Kutscher aufgeworfenen Frage darstellen würde: nämlich Hypoxanthin oder Xanthin in der Kälte oder höchstens bei Körpertemperatur mit einer unzureichenden Menge Permanganates zu behandeln und das Reaktionsgemisch dann auf Harnsäure zu prüfen. Für die Beurteilung der **physiologischen** Verhältnisse wenigstens ist es, in Anbetracht der völligen Sicherheit, mit der die oxydative Bildung der Harnsäure im Säugetierkörper festgestellt erscheint, ganz gleichgültig, wie sich die Purinbasen gegen Permanganat verhalten.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 251 und Bd. XLIII, S. 228.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLIII, S. 497.

³⁾ Spitzer, Pflügers Archiv, Bd. LXXVI, S. 197, Vers. 6. Schittenhelm, Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 256, Vers. 1 etc.

⁴⁾ Burian, Diese Zeitschrift, Bd. XLIV, S. 514, 522 und 528.