

# Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel.

## II. Mitteilung.

### Stoffwechselversuche mit Adenosin und Guanosen.

Von

**S. J. Thannhauser und A. Bommers.**

(Aus der II. Medizinischen Klinik zu München.)

(Der Redaktion zugegangen am 9. Mai 1914.)

In der ersten Mitteilung «Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel» wurden von dem einen von uns Hefenucleinsäure mit menschlichem Duodenalsaft verdaut. Es konnte gezeigt werden, daß dieses Polynucleotid durch den Duodenalsaft nicht vollständig aufgespalten wird; es wurde vielmehr ein hochmolekulares Spaltstück der Hefenucleinsäure aus der Verdauungsflüssigkeit isoliert, von dem durch die Elementaranalyse und durch hydrolytische Aufspaltung *in vitro* gezeigt werden konnte, daß es noch ein Polynucleotid ist. Diese Substanz enthält im Gegensatz zu der nach den Untersuchungen von Levene 4 Phosphoratome aufweisenden Hefenucleinsäure nur mehr 3 Phosphoratome. Es wurde ihr daher der Name «Triphosphonucleinsäure» gegeben. Die Triphosphonucleinsäure macht es durch ihre überaus große Wasserlöslichkeit und ihre Dialysierfähigkeit wahrscheinlich, daß die Polynucleotide zu einem Teil als nicht tiefgehend zersetzte Nucleinsäuren zur Resorption gelangen.

Von dieser Erwägung ausgehend haben wir Stoffwechselversuche mit den Nucleosiden Guanosen und Adenosin angestellt. Dies sind glykosidartige Körper, bei denen die Purinzuckerbindung noch in gleicher Weise wie im Nucleinsäuremolekül erhalten ist. Die Substanzen wurden zuerst von

Levene und Jakobs<sup>1)</sup> aus Hefenucleinsäure<sup>2)</sup> dargestellt; wir benützten für ihre präparative Herstellung die ausgezeichneten Vorschriften der Autoren. Die Löslichkeit der Nucleoside in heißem Wasser ermöglicht es, sie subcutan einzuspritzen. Die Einspritzungen selbst, besonders mit Guanosen sind schmerzhaft; doch verlaufen sie ohne weitere lokale Reizerscheinungen, manchmal mit einem geringen Temperaturanstieg. Im Gegensatz zu Adenin, das nach den Untersuchungen von Minkowski<sup>3)</sup> ein schweres Nierengift ist, erwies sich Adenosin und Guanosen als vollständig ungiftig. Nachdem wir die Ungiftigkeit beider Substanzen an Tierversuchen festgestellt hatten, injizierten wir bei unseren Stoffwechselversuchen stets 1 g Guanosen oder Adenosin in warmer wässriger Lösung. Damit die Substanzen besser in Lösung gehalten wurden, setzten wir einige Tropfen Sodalösung zu und leiteten solange CO<sub>2</sub> ein, bis die Lösung gegen Phenolphthalein farblos war.

Beim Kaninchen zeigte sich nach der Injektion innerhalb 24 Stunden eine Vermehrung der Allantoinausscheidung um das Doppelte gegenüber den Vortagen, was ca. 40% der injizierten Substanz auf Allantoin berechnet entspricht. Die Allantoinbestimmung wurde nach der Methode von Wiechowski ausgeführt. Auch die Purinbasen wurden bestimmt; doch zeigten sie nach der Injektion der Nucleoside keine wesentliche Vermehrung.

Der gesunde Mensch scheidet nach der Injektion von 1 g Guanosen oder Adenosin innerhalb 24 bis höchstens 48 Stunden nach der Injektion 0,4—0,5 g mehr Harnsäure aus als an den Vortagen. Es wird also 75—82% des injizierten Guanosins oder Adenosins als Harnsäure ausgeschieden. Der Harnsäuregehalt des Blutes ist vor und nach der Injektion gleich. Guanin und Adenin haben niemals eine solche Harnsäurevermehrung hervorgerufen. Auch haben die mit der Darreichung per os erhaltenen Werte keine sichere Beweiskraft, da die zweifelhafte

<sup>1)</sup> Levene und Jacobs, B. B., Bd. 42, S. 2469 und 2474 (1909).

<sup>2)</sup> Der Firma Böhringer möchten wir auch an dieser Stelle für die Überlassung von Hefenucleinsäure danken.

<sup>3)</sup> Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 41, S. 406 (1898).

Resorption der Aminopurine keine quantitative Schlußfolgerung zuläßt. Es dürfte durch unsere Versuche wahrscheinlich gemacht sein, daß als intermediäre Vorstufen der Harnsäure im Stoffwechsel die wasserlöslichen Purinzuckerbindungen anzusprechen sind. Man kann sich sehr wohl vorstellen, daß die Desamidierung und Oxydation der Aminopuringlykoside ohne Abspaltung des Zuckerrestes vor sich geht und daß erst nach vollendeter Oxydation des Purinkerns zur sauerstoffreichen Harnsäure die Zuckerbindung sich löst. Ein Reaktionsverlauf, der durch den Versuch *in vitro* sich erweisen läßt und durch den Nachweis von Nucleosiddesamidasen durch Jones eine weitere wichtige Stütze erhält. Gegen die andere Annahme, daß die Nucleoside zuerst in Zucker und Aminopurine gespalten werden und dann die freien Aminopurine der Desamidierung unterliegen, spricht die von Minkowski konstatierte Giftigkeit des Adenins und der Umstand, daß nach den Untersuchungen von Jones<sup>1)</sup> in den menschlichen Organen ein das Adenin desamidierendes Ferment nicht vorhanden ist, während durch unsere Versuche erwiesen ist, daß eine Desamidierung des Adenosins im intermediären Stoffwechsel statthat. Auch R. Bass,<sup>2)</sup> dem es gelungen ist, Purinbasen im Blute nachzuweisen, macht es durch seine experimentellen Befunde wahrscheinlich, daß die Purine noch als ungespaltene Komplexe im Blute vorhanden sind.

Die gleichen Injektionen mit Adenosin und Guanosin wurden auch bei Gichtkranken vorgenommen. Der schwer Gichtkranke zeigt nach der subcutanen Injektion von 1 g Adenosin oder Guanosin überhaupt keine Vermehrung der Harnsäureausscheidung gegenüber den Vortagen; der leicht Gichtkranke zeigt eine verzögerte Harnsäuremehrausscheidung. Dagegen ist der Harnsäuregehalt des Blutes bei den Gichtkranken nach der Injektion höher als vor der Injektion. Von 4 Gichtkranken bekamen 3 nach der Injektion einen Gichtanfall.

Außer diesen Versuchen mit den Nucleosiden Guanosin und Adenosin injizierten wir bei Kaninchen auch Lösungen von

<sup>1)</sup> Jones und Winternitz, Diese Zeitschrift, Bd. 60, S. 180 (1909).

Jones und Müller, Diese Zeitschrift, Bd. 61, S. 395 (1909).

<sup>2)</sup> R. Baes, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 76, S. 40 (1914).

synthetischen Methylpurinen, die mit einer längeren Seitenkette versehen waren, von der Vermutung ausgehend, daß der Purinring vielleicht durch eine längere Seitenkette einer Aufspaltung leichter zugänglich würde. Diese Annahme hat sich nicht erweisen lassen. Untersucht wurde Dioxypropyltheophyllin und Theophyllinglykosid.<sup>1)</sup>

Unsere Versuche machen es wahrscheinlich, daß als physiologische Vorstufen der Harnsäure im intermediären Stoffwechsel die Nucleoside anzusprechen sind. Sowohl der Gesunde als auch der Gichtkranke können aus den Purinzuckerverbindungen Harnsäure bilden. Der Beweis hierfür ist dadurch erbracht, daß der leicht Gichtkranke zwar ebenso wie der Gesunde nach der Injektion von Guanosin oder Adenosin die diesen Substanzen entsprechende Menge von Harnsäure ausscheidet, aber anstatt 24 Stunden viermal 24 Stunden hierzu benötigt. Daß die verlangsamte Harnsäureausscheidung nicht auf einer verlangsamten Harnsäurebildung beruht, beweist der Anstieg der Blutharnsäure innerhalb 6 Stunden. Es hieße den bisher bekannt gewordenen Tatsachen einen Zwang antun, wenn man die Störung beim Gichtiker anders als durch eine Störung der Harnsäureausscheidung erklären wollte.

## Kaninchen A.

Adenosinversuch, 1 g = 0,537 g Allantoin.

	Urinmenge in ccm	N in g	Allantoin in g	Purin-N in g
27. 12. 13	94	1,09	0,10	0,0037
28.	88	0,935	0,14	0,00336
29.	103	0,817	0,13	0,0034
29.	A. 1 g Adenosin + 0,15 g Allantoin = 35%			
30.	26 (konzentr.)	0,30	0,24	0,002804
31.	66	1,153	0,154	0,002996
1. 1. 14	25 (konzentr.)	0,913	0,13	0,002982
2.	40	1,108	0,11	0,00336

<sup>1)</sup> E. Fischer u. Helferich, B. B., Bd. 47, S. 210 (1914).



## Kaninchen B.

Guanosinversuch, 1 g = 0,495 g Allantoin.

	Urinmenge in ccm	N in g	Allantoin in g	Purin-N in g
27. 12. 13	130	0,912	0,17	0,0048
28.	200	1,36	0,16	0,00224
29.	106	0,84	0,11	0,00298
29.	B. 1 g Guanosen + 0,20 g Allantoin = 40%			
30.	152	0,795	<b>0,339</b>	0,007448
31.	135	1,276	0,12	0,004116
1. 1. 14	103	1,28	0,17	0,001876
2.	148	1,68	0,143	0,00336

Die gleichen Versuche wurden bei zwei anderen Kaninchen mit den gleichen Resultaten ausgeführt.

## Gesunder Mensch.

Guanosinversuch. 1 g Guanosen = 0,529 g Harnsäure.

	Urinmenge in ccm	Spezifisches Gewicht	N in g	U in g	Purin-N in g
30. 1. 14	610	1026	10,45	0,17	0,0081
31.	640	1025	9,13	0,17	0,0121
1. 2.	680	1027	9,169	0,29	0,012
2.	600	1027	9,65	—	—
3.	600	1029	8,62	0,135	0,0109
4.	780	1023	10,18	0,25	0,0139
4	1 g Guanosen + 0,4 g U = 75,6%				
5.	880	1027	11,18	<b>0,60</b>	0,023
6.	560	1030	9,61	0,194	0,012
7.	530	1030	11,38	0,27	0,009

Harnsäure in 100 ccm Blut: Vor der Injektion 2,2 mg      6 Std. nach der Injektion 2,1 mg

Für die Harnsäurebestimmungen wurden ca. 30 ccm Plasma verwendet. Die Enteiweißung geschah durch  $\frac{1}{100}$ -n-Essigsäure in der Siedehitze. Die Harnsäure wurde als Silbersalz gefällt, mit  $H_2S$  zerlegt und im Filtrat nach Folin-Denis kolorimetriert.

Gesunder Mensch.

Adenosinversuch, 1 g Adenosin = 0,575 g Harnsäure.

	Urin- menge in ccm	Spezifisches Gewicht	N in g	$\bar{U}$ in g	Purin-N in g
31. 1. 14	1410	1016	10,59	0,38	0,0148
1. 2.	1060	1013	7,4	0,25	0,013
2.	1330	1018	11,21	0,31	0,0075
3.	960	1022	10,71	0,249	0,018
4.	1060	1016	8,58	0,218	0,0138
4.	1 g Adenosin + 0,47 g $\bar{U}$ = 81,7%				
5.	1240	1021	14,69	0,516	0,018
6.	1480	1013	12,05	0,369	0,009
7.	800	1022	9,79	0,21	0,005

Harnsäure in 100 ccm Blut: Vor der Injektion 1,7 mg      6 Std. nach der Injektion 1,8 mg.

Gesunder Mensch.

Guanosinversuch, 1 g Guanosin = 0,529 g Harnsäure.

	Urin- menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Gesamt- N in g	$\bar{U}$ in g	Purin-N in g
21. 3. 14	1360	1014	11,30	0,29	0,0076
22.	1800	1016	13,40	0,36	0,0084
23.	1440	1013	9,96	0,22	0,009
23.	1 g Guanosin + 0,64 g $\bar{U}$ mehr als 100%				
24.	1550	1018	12,0	0,56	0,016
25.	1360	1020	15,0	0,688	0,0066 → leichte Temperat.
26.	700	1025	13,11	0,285	0,0137
27.	620	1019	6,37	0,21	0,0076



