

(Aus dem chem. Laboratorium des physiol. Instituts der Universität Breslau.)

Die Ueberführung von Nucleinbasen in Harnsäure durch die sauerstoffübertragende Wirkung von Gewebsauszügen.

Von

Dr. **W. Spitzer**, Breslau-Karlsbad (i. B.).

Für die Entstehung der Harnsäure im thierischen Organismus kommen bekanntlich zwei Möglichkeiten in Betracht, die synthetische Bildung aus Endproducten des Eiweissstoffwechsels und die Entstehung aus gewissen Bestandtheilen der Zellkerne, den Nucleoproteiden.

Die erste Art der Entstehung ist bisher nur für den Organismus der Vögel erwiesen, für den der Säugethiere aber nicht ausgeschlossen, während die zweite sowohl für den Organismus der Vögel wie der Säugethiere mit Sicherheit festgestellt ist.

In welcher Weise jedoch die Bildung der Harnsäure aus den Nucleoproteiden im Thierkörper erfolgt, darüber konnte man sich bis vor Kurzem kaum eine Vorstellung machen.

Die von Kossel gemachte Beobachtung, dass aus den Nucleinsäuren beim Kochen mit Säuren Nucleinbasen, Hypoxanthin, Xanthin, Adenin und Guanin abgespalten werden, deutete im Verein mit der von Mach¹⁾ gefundenen Thatsache, dass Hypoxanthin sich im Organismus der Vögel in Harnsäure verwandelt, darauf hin, dass auch im Körper der Säugethiere die Nucleinbasen die Muttersubstanzen der Harnsäure sind. Aber einestheils erschien den Chemikern die Verwandtschaft der Harnsäure zu den Nucleinbasen geringer, als sie der Physiologe anzunehmen geneigt war, anderentheils schienen die Beobachtungen Horbaczewski's, auf die wir sehr bald zurückkommen werden, direct gegen eine solche Annahme zu sprechen.

1) Arch. f. exper. Path. Bd. 24 S. 389. 1888.

Nachdem nun aber durch die Untersuchungen Emil Fischer's die Konstitution der Harnsäure und der Nucleinbasen aufgeklärt worden ist, ergab sich eine sehr einfache Beziehung zwischen diesen Körpern, die auch für die Frage nach der Entstehung der Harnsäure im Thierkörper nicht ohne Bedeutung bleiben konnte.

Die Harnsäure kann als ein Oxydationsproduct des Hypoxanthins aufgefasst werden.

Hypoxanthin $C_5H_4N_4O$ (6-Oxypurin) geht unter Ersatz von H durch OH in Xanthin $C_5H_4N_4O_2$ (2-6 Dioxypurin) und dieses unter Ersatz eines weiteren H durch OH in Harnsäure $C_5H_4N_4O_3$ (2-6-8 Trioxypurin) über.

Diese Oxydation ist auf directem chemischen Wege bisher noch nicht mit Erfolg ausgeführt worden. Zwar glaubte seiner Zeit Strecker durch Einwirkung von Salpetersäure auf Hypoxanthin Xanthin erhalten zu haben, doch konnte sich Kossel¹⁾ von der Richtigkeit dieser Angabe nicht überzeugen.

Dass jedoch im thierischen Organismus eine derartige Oxydation möglich ist, hatte der bereits erwähnte Versuch von Mach bewiesen. Es schien desshalb nicht ohne Interesse, zu untersuchen, ob sich nicht diese Oxydation erzielen liesse mit Hülfe von Gewebsextracten, mit deren oxydativen Wirkungen ich mich wiederholt beschäftigt hatte.

Ich knüpfte zunächst an die bekannten Untersuchungen Horbaczewski's.

Horbaczewski²⁾ macht folgende grundlegende Beobachtungen. Er unterwirft eine zerkleinerte Milzpulpa mit dem acht- bis zehnfachen Wasser etwa achtstündiger Digestion auf dem Wasserbade bei 50 ° C, bis gelinde Fäulniss eintritt. Aus dem filtrirten und durch Fällen mit Bleiessig gereinigten Auszuge erhält er eine Lösung, die nach der Entfernung der Eiweisskörper durch Aufkochen Xanthin und Hypoxanthin in reichlicher Menge liefert. In dem frischen, nicht gefaulten Milzauszuge sind Xanthin und Hypoxanthin nicht vorhanden. Bringt er einen bis zur Fäulniss digerirten Auszug vor dem Aufkochen unter Bedingungen, die eine Oxydation ermöglichen — wozu Schütteln mit Luft, Zusatz von Blut oder einer

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 6 S. 428. 1882.

2) Sitzungsber. d. Wiener Akademie d. Wissenschaften. Mathem.-naturw. Classe Bd. 100 Abthl. 3. 1891.

verdünnten H_2O_2 -Lösung genügen —, so erhält er nunmehr Harnsäure in ausgiebiger Menge, aber keine Xanthinbasen mehr.

Das gleiche Resultat bekommt er mit einem aus der Milzpulpa durch Pepsin-HCl hergestellten reinen Nuclein, ebenso wie aus einer Reihe anderer Organe, Leber, Thymus, Pancreas, Haut, Sehnen, Knorpel etc.

Die Ausbeute an Harnsäure ist von dem grösseren oder geringeren Gehalt dieser Organe an Zellen, beziehentlich Nuclein abhängig.

Horbaczewski schliesst aus diesen Versuchen, dass in der Pulpa der Milz, sowie in dem Nuclein aller anderen untersuchten Gewebe gemeinsame Vorstufen für Harnsäure und Xanthinkörper vorhanden sind, aus denen unter geeigneten Bedingungen entweder die erstere oder letztere entstehen, je nachdem das durch die Fäulniss aufgeschlossene und gespaltene Nuclein, beziehentlich seine Spaltungsproducte der nachfolgenden Oxydation zugänglich gemacht wurden oder nicht.

Er betont ausdrücklich, dass er einen directen Uebergang des Xanthins und Hypoxanthins in Harnsäure nicht nachzuweisen vermag. Das einmal abgespaltene Xanthin konnte er nicht in Harnsäure überführen.

Es ist jedoch Horbaczewski trotz darauf hing gerichteter Versuche nicht gelungen, jene angenommenen „gemeinsamen Vorstufen“ in den digerirten Milzauszügen nachzuweisen.

Schon vor Horbaczewski hatte G. Salomon¹⁾ gefunden, dass bei der Digestion von Muskel, Leber und Pancreas Hypoxanthin in die Auszüge übergeht, das vorher in unbekannten Muttersubstanzen enthalten war, eine Angabe, welche von E. Salkowski²⁾ bestätigt und dahin erweitert worden war, dass die Nucleinbasen auch „manifest“ werden, wenn man die Organe mit Chloroformwasser, also unter Ausschluss von Fäulniss digerirt. E. Salkowski sieht hierin, ebenso wie G. Salomon, die Wirkung eines in den Organen enthaltenen Enzyms, das nach Salkowski's Beobachtungen durch Kochen abgetödtet wird.

Wenn aber schon bei alleiniger Digestion der Organe Hypoxanthin und Xanthin entstehen, so war es im Hinblick auf die chemischen

1) Arch. f. Physiol. S. 361. 1881.

2) Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. 17. Suppl.

Beziehungen der drei Oxyपुरine zu einander wahrscheinlich, dass sie und nicht etwaige durch Fäulniss entstandene, unbekannte Producte unter der vereinten Wirkung des Sauerstoffs der Luft und der Wirkung der in den Gewebsauszügen enthaltenen Sauerstoffüberträger zu Harnsäure oxydirt wurden.

I. Die Einwirkung von Organauszügen auf Xanthin und Hypoxanthin.

Ehe ich an die beabsichtigte Versuchsreihe heranging, prüfte ich zunächst die Versuche Horbaczewski's nach, um mir ein eigenes Urtheil über den auf solchem Wege überhaupt erreichbaren Umfang der Harnsäurebildung zu verschaffen. Ich konnte in der That nur bestätigen, dass bei der bis zur beginnenden Fäulniss ausgeführten Digestion von Milzpulpa und nachfolgendem Zusatz von Blut zu der filtrirten und durch Fällung mit Bleiessig gereinigten Lösung Harnsäure entstand, während durch blossige Digestion ohne nachherige Oxydation sich nur Xanthinbasen und keine Spur von Harnsäure nachweisen liessen. Eine Bildung von Harnsäure erhielt ich in gleicher Weise durch analoge Behandlung eines durch Säurefällung aus einem Milzpulpauszug gewonnenen Nucleoproteids.

1. 200 g Milzpulpa in $2\frac{1}{2}$ Liter Wasser vertheilt werden 7 Stunden auf dem Wasserbade bei 50° C. digerirt. Es tritt deutlicher Fäulnisgeruch auf. Das Filtrat wird mit Bleiessig gefällt, filtrirt, und die erzielte Lösung mit 300 g Blut versetzt und weitere 24 Stunden bei 50° C. belassen, nachher behufs Entfernung des Eiweisses unter Zusatz von Essigsäure coagulirt; die Coagula werden mehrfach (3 mal) mit heissem Wasser gewaschen und ausgepresst, das Filtrat wird mit den vereinigten Waschwässern bis auf 300 ccm eingengt und nunmehr mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. Die Ag-Fällung in bekannter Weise mit Schwefelnatrium zerlegt, das mit HCl angesäuerte Filtrat schliesslich eingengt auf ca. 15–20 ccm, wobei sich ein reichlicher krystallinischer Harnsäureniederschlag abschied. Die so nach mehrstündigem Stehen erhaltene Harnsäure wurde von beigemengten Xanthinbasen gereinigt nach Horbaczewski's Vorgang¹⁾: nachdem sie säurefrei gewaschen und getrocknet und durch Waschen mit CS_2 von anhaftendem S befreit worden war, wurde sie in concentrirter H_2SO_4 gelöst, wobei auf 100 mg Substanz 2 ccm derselben verwendet wurden und schliesslich mit dem 4 fachen Volumen Wassers gefällt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden nunmehr in

1) Vgl. Wulff, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 17 S. 634 (1893); Bd. 18 S. 107 (1894).

NaOH (ex natrio) gelöst, mit HCl gefällt, mit Alkohol und Aether behandelt, getrocknet und gewogen. Dieses Verfahren wurde bei allen folgenden Versuchen strict durchgeführt. — Identificirt wurde die Harnsäure als solche schliesslich durch die typische Murexidreaction, die direct oder nach dem Auskrystallisiren erhältlichen charakteristischen Krystallformen (Wetzsteine, hexagonale Tafelchen) und schliesslich in den meisten Fällen durch die Bestimmung ihres N-Gehaltes nach Kjeldahl. In diesem Versuche wurden gefunden 159 mg Harnsäure.

2. 400 g Milz werden in der Kälte mit 2¹/₂ Liter Chloroformwassers extrahirt; aus dem abgehobenen Auszuge durch Zusatz von 16 ccm Normal-H₂SO₄ das Nucleoproteid gefällt, in der äquivalenten Menge Soda gelöst und in analoger Weise wie oben mit Blut (300 g) versetzt und verarbeitet. Gefunden 79,8 mg Harnsäure.

Nummehr stellte ich dieselben Versuche unter Ausschluss der Fäulniss an. Dieselben erstreckten sich zunächst auf Leber und Milz. Letztere wurden in der Fleischmühle gemahlen und entweder in der 5—10fachen Menge einer 2 ‰igen Thymollösung aufgeschwemmt zu den Versuchen verwendet oder aber zunächst bei niedriger oder Zimmertemperatur durch 24 Stunden mit einer gleichen Lösung extrahirt und dann die abgehobenen, mehrfach filtrirten und möglichst zellfreien Extracte den zu beschreibenden Versuchen ausgesetzt.

Die zu prüfenden Organe bezw. Extracte wurden in zwei gleiche Theile getheilt und der eine zur Controle sofort auf Harnsäure verarbeitet, der andere, nachdem er 10—24—36 Stunden ohne Zusatz von Blut auf dem Wasserbade bei 40—50 ° C. unter Durchleitung eines continuirlichen Luftstromes digerirt worden war. Die digerirten Extracte blieben stets, auch selbst nach mehreren Tagen, frei von jeder Fäulniss und liessen noch starken Geruch nach Thymol erkennen.

Es ergaben sich folgende Resultate:

3. a) 100 g Kalbsleber mit 1 Liter 2 ‰ Thymollösung durch 72 Stunden bei 40 ° C. auf dem Wasserbade gehalten liefern 87,5 mg Harnsäure.

b) Controlprobe liefert eine unwägbare geringe Spur von wetzsteinförmigen Krystallen, welche Murexidreaction geben.

4. a) 1 Liter Rindsleberauszug (gewonnen durch Extraction von 500 g Leber mit 4 Litern Chloroformwassers in der Kälte) 7 Stunden auf dem Wasserbade behandelt, ergibt 42 mg Harnsäure.

b) Controlprobe unwägbare Spur von wetzsteinförmigen Krystallen; Murexidprobe undeutlich.

5. a) 1 Liter wässriger Milzauszug (gewonnen durch Extraction von 250 g Milz mit 2,5 Liter Wasser durch 24 Stunden in der Kälte) gibt nach 24 Stunden Digestion bei 40 ° C. 32,8 mg Harnsäure.

b) Controlprobe gibt keine Spur Harnsäure.

Es hatte somit bei der Digestion von Milz- und Leberauszügen unter Luftdruckleitung und Ausschluss der Fäulniss eine Bildung von Harnsäure stattgefunden. Dass letztere von vornherein nicht in Organen in wägbaren Mengen vorhanden ist, stimmt mit den Angaben von Stadthagen¹⁾ überein, der die Harnsäure in Milz und Leber des Rindes wie auch in diesen Organen bei der Leukaemie vermisste.

Mit der Zunahme der Harnsäure ging eine Abnahme der nachweisbaren freien Nucleinbasen, wie sie nach Salkowski's Angaben bei der Autodigestion, d. h. der aseptischen Digestion ohne Luftdurchleiten sich abspalten, Hand in Hand. Je länger die Versuche ausgedehnt wurden, desto geringer wurde die Menge des betreffenden Silberniederschlags in der Mutterlauge, aus der die Harnsäure auskrystallisirt war.

Die Basen, welche sich bei der Autodigestion von Milz und Leber abspalten, sind überwiegend Hypoxanthin und Xanthin. In dieser Beziehung kann ich die Angaben von Stadthagen und Horbaczewski bestätigen.

Um nun zu zeigen, dass in den geschilderten Versuchen die Harnsäure aus diesen beiden Körpern entstehen kann und dass nicht etwaige „Vorstufen“ hierzu nöthig sind, wurden abgewogene Mengen von Hypoxanthin und Xanthin zu den chloroform- bzw. thymolhaltigen Leber- und Milzauszügen hinzugesetzt. Die Extracte wurden dann unter Durchleiten eines Luftstromes in der Wärme digerirt und auf Harnsäure untersucht. Zum Vergleich wurden in jedem einzelnen Falle dieselben Mengen von Extracten ohne Zusatz der Xanthinbasen digerirt, die Menge der auf diesem Wege gebildeten Harnsäure festgestellt und in Abzug gebracht.

Ich verwendete zunächst ein Präparat, das aus einer leukaemischen Milz von Herrn Prof. Röhm ann hergestellt worden war und zum geringeren Theil aus Xanthin, grösstentheils aus Hypoxanthin bestand. Dasselbe wurde in verdünntem NH_3 gelöst, den Leber- und Milzauszügen zugesetzt und von diesen in einem grossen Umfange in Harnsäure umgewandelt.

So ergaben:

6. 1 Liter Milzauszug (250 g Milzpulpa in 2,5 Liter Chloroformwasser) und 300 mg des Xanthinkörpermengens nach 24 Stunden 369,8 mg Harnsäure.

1) Virchow's Arch. Bd. 109 S. 390. 1887.

Nach Abzug der im Controlversuche gebildeten 32,8 mg Harnsäure verbleiben 337 mg Harnsäure.

Die Mutterlauge ergab mit ammoniak. Silberlösung nur Spuren einer Fällung; es liessen sich keine wägbaren Mengen von Xanthinkörpern aus ihr gewinnen.

Da vom Hypoxanthin 80 Theile, vom Xanthin 90 Theile je 100 Theilen Harnsäure entsprechen, so lässt sich annehmen, dass mindestens 90% des Gemenges in Harnsäure umgewandelt worden sind.

Die Stickstoffbestimmung des gewonnenen Harnsäurepräparates ergab 33,32% N. Berechnet 33,33%.

7. a) 1 Liter Rindsleberauszug (500 g auf 4 Liter Chloroformwasser) mit 197,5 mg Xanthinkörper ergaben nach 16 Stunden 133,2 mg Harnsäure.

b) Die Controlprobe 22 mg Harnsäure.

Es waren somit gebildet 111,2 mg Harnsäure,

d. h. wenigstens 41% der zugesetzten Xanthinkörper. Die Stickstoffbestimmung ergab 33,4% N.

Nachdem die Versuche mit Milz und Leber positiv ausgefallen waren, wurden auch weitere Organe geprüft, und zwar Niere und Pancreas vom Rind, Thymus vom Kalb, sowie das frisch aus der Ader entleerte Blut vom Hunde.

Zu diesen Versuchen verwendete ich zum Theil das gleiche Präparat wie oben, zum Theil ein Hypoxanthin, das ich von E. Merck bezogen hatte. Diese Versuche lieferten niemals Harnsäure. Es schieden sich weder die für Harnsäure charakteristischen Krystalle aus, noch auch wurde eine Murexidreaction erhalten; die gewonnenen Massen entsprachen dem Ausgangsmaterial und bestanden aus Hypoxanthin, beziehentlich einem Gemenge von diesem und Xanthin, und ergaben nach Auflösung in concentrirter H_2SO_4 und Ausfällung mit dem vierfachen Volumen Wasser keine Spur einer Fällung.

Die Versuche fielen gleichmässig negativ aus, mochte ich die wässerigen Gewebsauszüge allein oder den zerkleinerten Organbrei als solchen verwenden.

Der negative Ausfall dieser Versuche beweist zugleich, dass Xanthin und Hypoxanthin durch alleinige Digestion und Luftdurchleitung sich nicht in Harnsäure verwandeln. Es ist hierzu die Anwesenheit gewisser Substanzen erforderlich, die in den Gewebsauszügen der Leber und Milz, aber nicht oder nicht in ausreichender Menge in denen der anderen Organe enthalten sind.

Einige wenige Versuche wurden auch in der Richtung unternommen, die Substanzen aufzusuchen, welche die Ueberführung des Hypoxanthins und Xanthins in Harnsäure vermitteln. Ich dachte

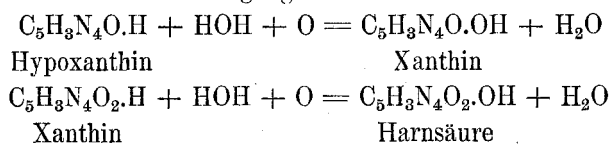
dabei zunächst nach meinen früheren¹⁾ Erfahrungen an die Nucleoproteide, so wie sie sich durch Säurefällung aus den Gewebsextracten gewinnen liessen, sowie an einen Eiweisskörper, der sich bei der Digestion von Leber- und Milzauszügen abzuscheiden beginnt, Wasserstoffsperoxyd stark zerlegt und vielleicht durch Einwirkung der von E. Salkowski bei der Autodigestion beobachteten peptischen Enzyme aus dem Nucleoproteid entstand. Hierauf deutete wenigstens der Umstand, dass die Flüssigkeiten, welche nach Abfiltriren jenes Körpers blieben, auf Säurezusatz nur minimale Fällungen gaben.

Beide Präparate lieferten, in Soda gelöst, bei der Digestion mit Hypoxanthin und Xanthin in der üblichen Weise wider Erwarten keine Spur von Harnsäure.

Mit Rücksicht auf die Angaben Minkowski's²⁾ über die Entstehung von Allantoin aus Hypoxanthin bezw. Harnsäure im Organismus des Hundes hatte ich in den positiv ausfallenden Digestionsversuchen mit Hypoxanthin und Xanthin stets neben der Harnsäure auch auf die Anwesenheit von Allantoin geachtet. Es geschah dies auch in einigen Versuchen, bei denen ich in Alkali gelöste Harnsäure längere Zeit unter Luftdurchleitung in Leberextracten digerirte. Die Untersuchung auf Allantoin geschah in folgender Weise: Nachdem die Harnsäure und Nucleinbasen durch ammoniakalische Silberlösung gefällt worden waren, wurde das Filtrat, in welchem das in Ammoniak lösliche Allantoin Silber enthalten sein konnte, durch Salzsäure vom Silber befreit, mit Alkali übersättigt, mit Essigsäure angesäuert, eingeeengt und mit Alkohol extrahirt. In keinem Falle schied sich auch bei längerem Stehen Allantoin aus dem Alkoholextracte ab. —

Durch die beschriebenen Versuche ist also in der That bewiesen, dass Hypoxanthin und Xanthin sich durch den Sauerstoff der Luft bei Anwesenheit gewisser, in den Extracten der Leber und Milz enthaltener Substanzen zu Harnsäure oxydiren.

Wir können diesen Vorgang ausdrücken durch die Gleichungen



1) Vgl. dieses Archiv Bd. 67 S. 615. 1897.

2) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 41 S. 375. 1898.

Dieselben zeigen, dass die Oxydation erfolgt unter Mitwirkung des Wassers und Activirung des molecularen Sauerstoffs.

Es würde also die Bildung der Harnsäure aus Hypoxanthin und Xanthin sich den früher beschriebenen Oxydationsvorgängen anreihen, welche nicht durch molecularen Sauerstoff erzielt werden können, sondern durch Sauerstoff, welcher durch gewisse Sauerstoffüberträger activirt worden ist. Hypoxanthin und Xanthin werden nicht zu Harnsäure oxydirt, wenn man sie unter Durchleiten von Luft mit denjenigen Organextracten digerirt, welche auch nach meinen früheren Versuchen Sauerstoffüberträger nur in erheblich geringerer Menge als Milz und Leber enthalten.

Während ich mit diesen Versuchen beschäftigt war, erschien die Arbeit Minkowski's, in welcher derselbe nachweist, dass Hypoxanthin auch beim Säugethier nach Darreichung per os im Harn zum Theil als Harnsäure beziehentlich Allantoin ausgeschieden wird.

Meine Beobachtungen zeigen, in welcher Weise vermuthlich diese Umwandlung im Organismus geschieht. Ja, man kann vielleicht sogar noch einen Schritt weiter gehen und aus ihnen schliessen, in welchen Organen vorwiegend die Bildung von Harnsäure erfolgt. Die energische Wirkung, welche die Auszüge von Leber und Milz im Gegensatz zu denen von Niere, Pancreas, Thymus, sowie zum Blute zeigen, könnten darauf hindeuten, dass erstere beiden Organe auch im Leben die hauptsächlichsten Stätten der Harnsäurebildung sind.

Freilich muss man sich bewusst bleiben, dass die Beobachtungen an todtten Substraten nicht ohne Weiteres auf die lebenden Zellen übertragen werden dürfen. Auf keinen Fall soll deswegen den zuletzt erwähnten Organen die Fähigkeit, im Leben Harnsäure zu bilden, abgesprochen werden, wenngleich sie auch dieselbe vielleicht in geringerem Maasse als Leber und Milz besitzen.

II. Ueber die Einwirkung von Organauszügen auf Adenin und Guanin.

Durch die Versuche von Weintraud und anderen Forschern war bekanntlich gezeigt worden, dass Harnsäure im Harn des Menschen nach Genuss der Thymusdrüse in erheblich vermehrter Menge auf-

tritt. [Da nun aus diesem Organ nach Versuchen von S. Schindler¹⁾ beim Kochen mit Säuren in überwiegender Menge Adenin neben nur geringen [Mengen von Hypoxanthin, Xanthin und Guanin erhalten wird, so konnte man die Frage aufwerfen, ob auch bei der Einwirkung von Gewebsauszügen auf Adenin Harnsäure entsteht. Von vornherein musste man sich hierbei darüber klar sein, dass man in diesem Falle neben der oxydativen Wirkung noch eine zweite Wirkung der Gewebsauszüge voraussetzt, die bisher unbekannt ist.

■ [Nach Emil Fischer ist Adenin 6-Aminopurin. Aus diesem lässt sich nach Kossel²⁾ Hypoxanthin, 6-Oxypurin, durch Einwirkung von salpetriger Säure erhalten. Es wird die Aminogruppe durch die Hydroxylgruppe ersetzt. Dieselbe Umwandlung erfolgt nach S. Schindler³⁾ bei der Fäulniss, also durch die Lebensthätigkeit der Bakterien.

Man hat hier einen Vorgang, der analog ist der Umwandlung der Aminosäuren in Oxyssäuren. Auch diese kann bewirkt werden durch salpetrige Säure. Diese erfolgt aber auch im thierischen Organismus. So geht z. B. beim Kaninchen Tyrosin nach Versuchen von Blendermann⁴⁾ über in Oxyphenyl α -Oxypropionsäure. Dieselbe Säure fand F. Röhm ann⁵⁾ an Stelle von Tyrosin im Harn des Menschen bei acuter Leberatrophie.

Die Abspaltung der Amidogruppe als Ammoniak ist einer der allgemeinsten Vorgänge im Organismus.

Es war desshalb sehr wohl möglich, dass auch die Gewebsauszüge die Fähigkeit hierzu besäßen.

Erfolgte aber der Uebergang von Adenin in Hypoxanthin, wenn es unter Durchlüftung mit Gewebsextracten digerirt wurde, so musste auch aus Adenin Harnsäure entstehen.

Die gleichen Ueberlegungen gelten für das Guanin, das 2 Amino-6 Oxypurin. Dieses würde zunächst in Xanthin und weiter ebenfalls in Harnsäure übergehen.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 13 S. 432. 1889.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10 S. 258. 1886.

3) a. a. O.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 6 S. 257. 1882.

5) Berl. klin. Wochenschr. Nr. 43. 1888.

Die angestellten Versuche verliefen folgendermaassen:

8. a) $\frac{1}{2}$ Liter eines Rindsleberauszuges (500 g mit 2 Liter 2% Thymolwasser) wurden mit 130 mg aus Hefe dargestelltem Adenin, das in heissem Wasser gelöst zum Leberauszuge hinzugefügt worden war, 14 Stunden in der Wärme digerirt. Es bildeten sich 69 mg Harnsäure.

b) Die Vergleichsprobe gab keine wägbaren Mengen Harnsäure.

Die Harnsäure war in diesem, wie in allen anderen Fällen zur Trennung von den Nucleinbasen ebenfalls in concentrirter Schwefelsäure gelöst und mit Wasser gefällt worden.

Der Stickstoffgehalt des Präparates betrug 33,4%.

9. $\frac{1}{2}$ Liter eines Milzauszuges lieferten

a) bei der Digestion mit 128 mg Guanin (in Salpetersäure gelöst) 41,8 mg Harnsäure.

b) bei der Digestion mit 213 mg Guanin nach 36 Stunden 36,8 mg Harnsäure¹⁾.

c) Die Controlprobe lieferte 9,5 mg „

Andere Organextracte, wie die vom Pankreas, Thymus und Niere, ergaben nach Zusatz von Adenin und Guanin — ebenso wie bei Hypoxanthin und Xanthin keine Spur von Harnsäure.

Die Versuche sind nicht zahlreich genug, um schon jetzt ein abschliessendes Urtheil über das Verhalten der Aminopurine in Gewebsextracten zu gestatten. Sie scheinen darauf hinzudeuten, dass eine Abspaltung der Aminogruppe erfolgt, aber bei Weitem schwieriger als die Einführung der Hydroxylgruppe in das Hypoxanthin und Xanthin.

Es bildete sich Harnsäure aus Adenin und Guanin in den Organextracten bei Durchleiten von Luft, aber in viel geringerem Umfange als unter gleichen Umständen aus Hypoxanthin und Xanthin.

Es ist dies nicht ohne Interesse mit Rücksicht auf das Ergebniss, welches Minkowski bei seinen Fütterungsversuchen mit Adenin erhielt. Im Gegensatz zu der so reichlichen Bildung von Harnsäure bzw. Allantoin, welche man nach Genuss von Thymus beobachtet, fehlten diese beiden Stoffe nach Darreichung von Adenin völlig. Letzteres ging, wie schon Kossel²⁾ beobachtet hatte, zum Theil unverändert in den Harn über.

Diese Resistenz des Adenins im Organismus befindet sich in Uebereinstimmung mit dem Widerstand, den seine Amidogruppe der Abspaltung bei der Digestion mit Gewebsextracten entgesetzt.

1) In diesem Versuche fand sich ausser der Harnsäure eine in Salzsäure lösliche Base, die nach Ausfällung des Guanins durch Ammoniak in Lösung blieb, vielleicht ein Oxydationsproduct der Guanins (2 Amino 6-8 Oxyurin). Zur Identificirung reichte die Menge nicht aus.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 12 S. 253. 1888.

Was aus dem Guanin im Organismus bei der Fütterung wird, weiss man bisher nicht. Nach den Versuchen von Stadthagen entsteht auch aus ihm weder Harnsäure noch Allantoin.

Der immerhin positive Ausfall meines Adeninversuches scheint mir dafür zu sprechen, dass auch der lebende Organismus unter bestimmten Bedingungen die Fähigkeit besitzt, Adenin über Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure zu oxydiren.

Der negative Ausfall der Fütterungsversuche von Kossel und Minkowski scheint mir aus Gründen, auf die ich nicht näher eingehen will, noch nicht ausreichend, um das Gegentheil zu beweisen.
