

# *Acta Medica Okayama*

---

*Volume 5, Issue 2*

1936

*Article 1*

JUNI 1937

---

## Über den Einfluß der Gallensaure auf die Gewebsoxydation und den Kohlehydratstoffwechsel. II.

Tomoyasu Fukui\*

\*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

# Über den Einfluß der Gallensaure auf die Geweboxydation und den Kohlehydratstoffwechsel. II.\*

Tomoyasu Fukui

## Abstract

Unter Anwendung der Thunbergschen Methylenblau-Reduktionsmethode wurde folgendes im ganzen festgestellt. 1. Die Dehydrierungsvorgänge im Frosch- u. Kaninchenmuskel sowie in der Kaninchenleber werden durch Zusatz von Dehydrocholsäure auch gehemmt, wenn auch ihre Hemmung relativ schwach ist. Weiter hemmt die Dehydrocholsäure die Geweboxydation in der Schleimhaut des Verdauungskanals. Diese hemmenden Wirkungen gehen parallel mit der Menge der zugesetzten Dehydrocholsäure. 2. Die Dehydrocholsäure zeigt eine Hemmung auf die Methylenblau-Reduktion des Muskelbreis des Frosches und des Gewebsextraktes des Kaninchens bei gleichzeitigem Zusatz von Traubenzucker oder Mannose und Dehydrocholsäure in das Röhrchen. Diese Hemmung verläuft mit der Menge der zugesetzten Dehydrocholsäure parallel. 3. Die Dehydrocholsäure hemmt die Fruktose-, Glykogen-, Glycerinphosphorsäure-, Milchsäure- und Bernsteinsäureoxydation im Muskelbrei des Frosches sowie im Gewebsextrakt des Kaninchens. Dieser hemmende Einfluß hat einen parallelen Verlauf mit der Menge der zugesetzten Dehydrocholsäure ausnahmslos in allen Oxydationsprozessen. 4. Die Desoxycholsäure übt die stärkste Hemmung auf die Geweboxydation und Kohlehydratverbrennung durch den Muskel sowie die Leber des Kaninchens aus und dieser folgen die Cholsäure und die Dehydrocholsäure. Die Hemmung durch Dehydrocholsäure ist am schwächsten. Aus den oben erwähnten Daten steht demnach fest, daß die Gallensaure die Atmungsintensität bzw. die Kohlehydratverbrennung durch ihre direkten Wirkungen herabsetzt. Die Verschiedenheit des Wirkungsgrades der Gallensäuren scheint auch in diesen Dehydrasensystemen Shodas Anschauung zu entsprechen.

Aus dem Biochemischen Institut Okayama  
(Vorstand: Prof. Dr. T. Shimizu).

## Über den Einfluß der Gallensäure auf die Gewebsoxydation und den Kohlehydratstoffwechsel. II.

Von

Tomoyasu Fukui.

Eingegangen am 15. August 1936.

Über den Einfluß der Gallensäure auf den Umsatz von Kohlehydrat wurde bereits von vielen Autoren im hiesigen Institut mitgeteilt. Was den Einfluß der Gallensäure auf den Gaswechsel betrifft, so wurde von *Hatakeyama*<sup>1)</sup> gefunden, daß die Gallensäure unter Beschleunigung der Polymerisierung des Traubenzuckers im Organismus und unter der Sympathicuslähmung die Zuckerverbrennung hemmend beeinflusst, wobei nach *Misaki* die Adrenalinsekretion der Nebenniere durch Sympathicuslähmung vermindert wird, da die respiratorischen Quotienten der nüchternen, sogar auch der experimentell hyperglykämischen Kaninchen durch Gallensäure herabsetzt wird.

Vor kurzem hat *Uraji*<sup>2)</sup> den direkten Einfluß der Gallensäure auf die Zuckeroxydation, und zwar auf die Gewebsatmung des isolierten, überlebenden Gewebes und dessen Extraktes nach der *Thunberg*-schen Methylenblaumethode<sup>3)</sup> untersucht und gefunden, daß das Dehydrierungsvermögen des Muskels von Kaninchen sowie von Fröschen und der Kaninchenleber, und die Kohlehydratoxydation des isolierten Gewebes direkt hemmend beeinflusst werden.

Bei der Dehydrierung soll nach *Wieland*<sup>4)</sup> erst der Wasserstoff aber nach *Warburg*<sup>5)</sup> der Sauerstoff aktiviert werden, während nach *Szent-Györgyi*<sup>6)</sup> bei der Bernsteinsäureoxydation des Muskelgewebes beide Vorgänge beteiligt sein können.

Da die Dehydrocholsäure im Krötenorganismus unter Hydrierung in eine Reduktodehydrocholsäure,  $\beta$ -3-Oxy-7,12-diketochoholsäure<sup>7)</sup> verwandelt wird, so dürfte die Dehydrocholsäure, 3,7,12-Triketochoholsäure bei der Oxydation im Organismus als ein Wasserstoffakzeptor eine gewisse Rolle spielen. Somit habe ich die Dehydrocholsäure als Wasserstoffakzeptor bei der Dehydrierung im Muskel gebraucht,

um zu sehen, ob sie im Gewebe unter Förderung der Oxydation reduziert werden kann. Andererseits habe ich nicht nur den Einfluß der Dehydrocholsäure sondern auch den der Cholsäure und der Desoxycholsäure auf das Dehydrasensystem in isolierten Geweben untersucht und miteinander verglichen, um die Giftigkeit der verschiedenen Gallensäuren in der Gewebsatmung bzw. Kohlehydratverbrennung kennenzulernen.

### Methodik.

Im ganzen wurden die Versuche nach *Uraçi*<sup>2)</sup> mittelst der *Thunbergschen* Methode ausgeführt. Die verwandten Präparate waren Muskelbrei des Frosches und Fermentextrakte aus dem Muskel, der Leber und der Magendarmschleimhaut des Kaninchens. Die frisch abgetrennte zerkleinerte Magendarmschleimhaut des Kaninchens wurde 1 - 3 Stunden lang mit Wasser gewaschen, nach Pressen zwischen Filtrierpapier gewogen und mit Seesand zu Brei zerrieben. Dann wurde daraus eine 20 %ige Gewebssuspension in m/15  $K_2HPO_4$ -Lösung hergestellt.

Bei der Messung der Entfärbungszeit wurden der Muskelbrei und der Extrakt immer unmittelbar vor dem Evakuieren des *Thunbergschen* Vakuumröhrchens zugesetzt. Das Evakuieren des Röhrchens dauerte stets 1.5 Minuten und nach dem Schließen wurde das Röhrchen sofort in ein Wasserthermostat bei 37°C gelegt. Abgelesen wurde die Zeit von der Senkung des Röhrchens in das Wasserthermostat bis zum Eintritt vollständiger Entfärbung.

#### 1. Über den Einfluß der Dehydrocholsäure auf die Gewebsoxydation.

*Versuch 1.* Muskelbrei von *Rana esculenta*.

Die Muskeln der beiden Oberschenkel eines Winterfrosches (Februar) wurden fein zerschnitten und auf Eis aufbewahrt. Jedes Rohr enthielt 0.9 cc einer Mischung von 4 cc Mb-Lösung (1 : 500), 6 cc einer m/10  $K_2HPO_4$ -Lösung und 10 cc  $H_2O$  (360  $\gamma$  Mb.), 0.2 g Muskelbrei und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration (0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 u. 1.0 %).

*Versuch 2.* Muskelextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-Lösung (1 : 5000) und 10 cc  $H_2O$  (20  $\gamma$  Mb.), 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration und 0.6 cc des Extraktes.

*Versuch 3.* Leberextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr sind 0.3 cc einer Mischung von 2.5 cc Mb-Lösung (1 : 500) und 12.5 cc  $H_2O$  (100  $\gamma$  Mb.), 0.3 cc Extrakt, 0.3 cc einer m/15

$K_2HPO_4$ -lösung und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

*Versuch 4.* Dünndarmschleimhautextrakt des Kaninchens.

Jedes Rohr enthielt 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc  $H_2O$  (20  $\gamma$  Mb.), 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration und 0.6 cc des Extraktes.

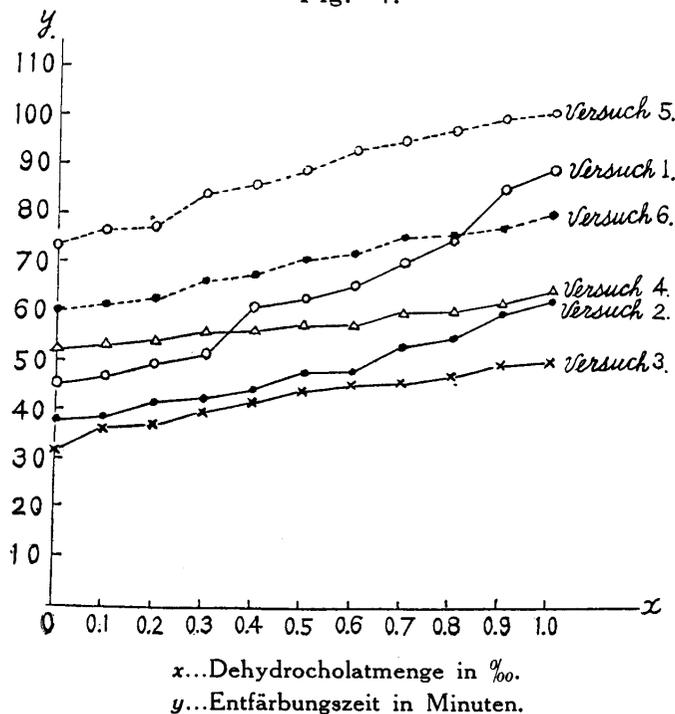
*Versuch 5.* Dickdarmschleimhautextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc  $H_2O$  (20  $\gamma$  Mb.), 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration und 0.6 cc des Extraktes.

*Versuch 6.* Magenschleimhautextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc  $H_2O$  (20  $\gamma$  Mb.), 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration und 0.6 cc des Extraktes.

Fig. 1.



Aus Fig. 1 ist ersichtlich, daß die Dehydrocholsäure auch hemmend auf die Gewebsoxydation wirkt, wenn auch ihre Hemmung schwächer als die der Cholsäure<sup>2)</sup> ist.

Über die Spezifität der physiologisch-chemischen Funktion der Verdauungsapparate-Dehydrasen hat schon *Kôsaïka*<sup>8)</sup> mitgeteilt. Die Gallensäure wird bekanntlich unter Bildung des enterohepatischen Kreislaufes von der Darmschleimhaut resorbiert. So ist es von Bedeutung, daß die Gallensäure auf die Oxydation der Darmschleimhaut hemmend einwirkt.

## 2. Über den Einfluß der Dehydrocholsäure auf die Glukoseverbrennung.

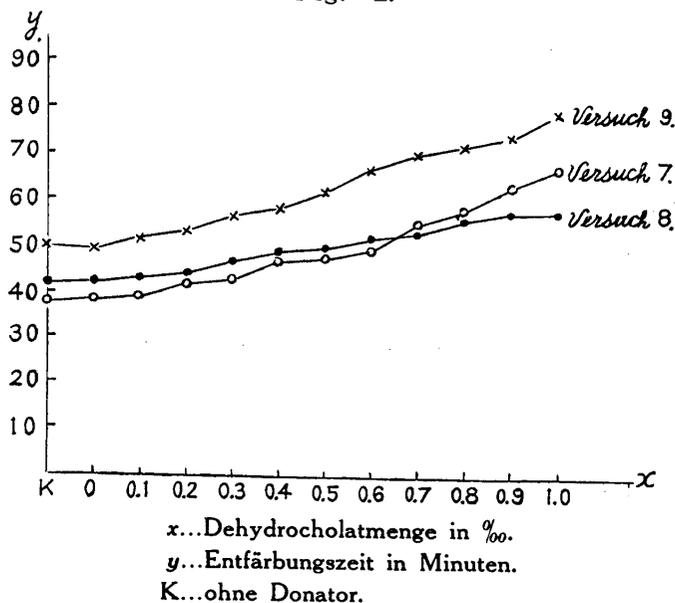
*Versuch 7.* Muskelbrei des *Rana esculenta*.

Die Muskeln der beiden Oberschenkel eines Winterfrosches (Februar) wurden fein zerschnitten und auf Eis aufbewahrt. Jedes Rohr enthielt 0.9 cc einer Mischung von 4 cc Mb-lösung (1 : 500), 6 cc m/15  $K_2HPO_4$ -lösung, 2 cc einer 0.5%igen Glukoselösung und 8 cc  $H_2O$  (360  $\gamma$  Mb.), 0.2 g Muskelbrei und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration.

*Versuch 8.* Muskelextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer 1%igen Glukoselösung (20  $\gamma$  Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

Fig. 2.



*Versuch 9.* Leberextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 2.5 cc Mb-lösung (1:500) und 12.5 cc einer 1%igen Traubenzuckerlösung (100  $\gamma$  Mb.), 0.3 cc des Extraktes, 0.3 cc einer m/15  $K_2HPO_4$ -lösung und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

Nach *Teraoka*<sup>9)</sup> soll die Glykolyse durch Gallensäure gehemmt werden. Demnach muß die Glukoseverbrennung durch Gallensäure behindert werden. Die Dehydrocholsäure wirkt tatsächlich darauf hemmend, wie sich aus Figur 2 ersehen läßt.

### 3. Über den Einfluß der Dehydrocholsäure auf die Mannoseverbrennung.

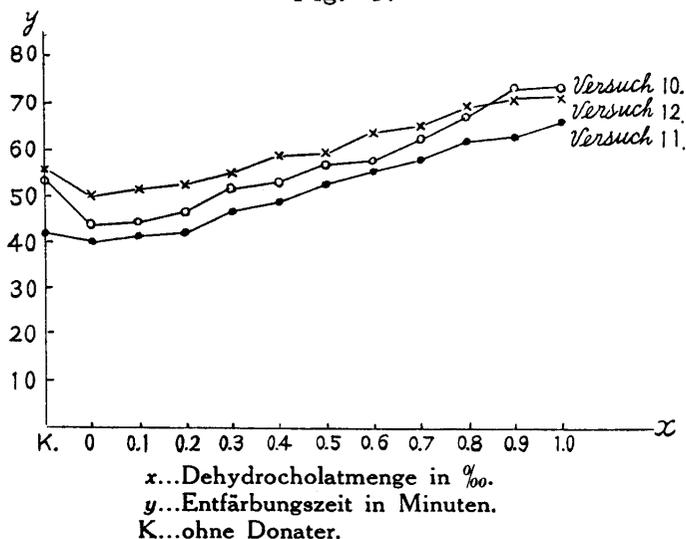
*Versuch 10.* Muskelbrei des *Rana esculenta*.

Die Muskeln der beiden Oberschenkel eines Winterfrosches (Februar) wurden fein zerschnitten und auf Eis aufbewahrt. Jedes Rohr enthielt 0.9 cc einer Mischung von 4 cc Mb-lösung (1:500), 6 cc einer m/15  $K_2HPO_4$ -lösung, 2 cc einer 0.5%igen Mannoselösung und 8 cc  $H_2O$  (360  $\gamma$  Mb.), 0.2 g Muskelbrei und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration.

*Versuch 11.* Muskelextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1:5000) und 10 cc einer 1%igen Mannoselösung (20  $\gamma$  Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

Fig. 3.



*Versuch 12.* Leberextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 2.5 cc Mb-lösung (1:500) und 12.5 cc einer 1%igen Mannoselösung (100  $\gamma$  Mb.), 0.3 cc des Extraktes, 0.3 cc einer m/15  $K_2HPO_4$ -lösung und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration.

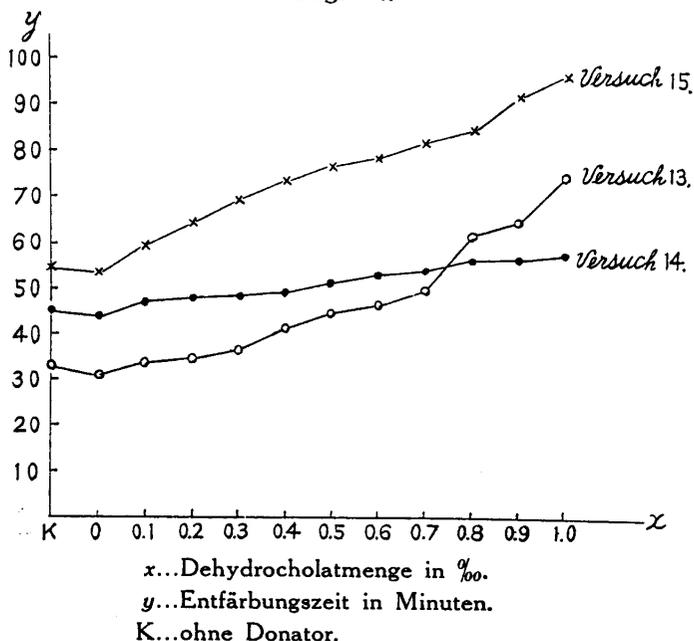
Loebel<sup>10)</sup> hat schon gezeigt, daß die Mannose auch über Milchsäure oxydiert werden kann. Daher habe ich diesmal Mannose als Donator gebraucht. Wie aus Fig. 3 ersichtlich ist, wirkt die Dehydrocholsäure behindernd auf die Mannoseverbrennung im Muskel und in der Leber.

#### 4. Über den Einfluß der Dehydrocholsäure auf die Fruktoseverbrennung.

*Versuch 13.* Muskelbrei von *Rana esculenta*.

Die Muskeln der beiden Oberschenkel eines Winterfrosches (Februar) wurden fein zerschnitten und auf Eis aufbewahrt. Jedes Rohr enthielt 0.9 cc einer Mischung von 4 cc Mb-lösung (1:500), 6 cc einer m/15  $K_2HPO_4$  lösung, 2 cc einer 0.5%igen Fruktoselösung und 8 cc  $H_2O$  (360  $\gamma$  Mb.), 0.2 g Muskelbrei und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration.

Fig. 4.



*Versuch 14.* Muskelextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer 1%igen Fruktoselösung (20  $\gamma$  Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

*Versuch 15.* Leberextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 2.5 cc Mb-lösung (1 : 500) und 12.5 cc einer 1%igen Fruktoselösung (100  $\gamma$  Mb.), 0.3 cc Kaninchenleberextrakt, 0.3 cc einer m/15  $K_2HPO_4$ -Lösung und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

Nach *Loebel*<sup>10)</sup> wird die Fruktose auch oxydiert, aber nicht über Milchsäure. Aus Fig. 4 läßt sich ersehen, daß die Dehydrocholsäure auch auf den Fruktoseabbau hemmend wirkt.

## 5. Über den Einfluß der Dehydrocholsäure auf die Glykogenoxydation.

*Versuch 16.* Muskelextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer 1%igen Glykogenlösung (20  $\gamma$  Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

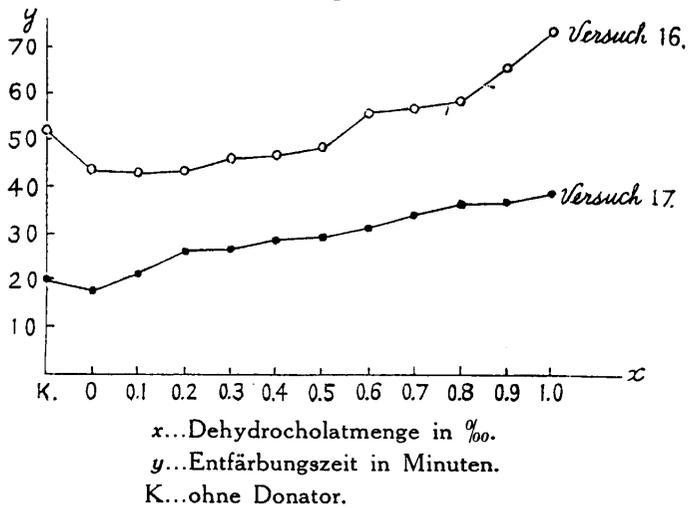
*Versuch 17.* Leberextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 2.5 cc Mb-lösung (1 : 500) und 12.5 cc einer 1%igen Glykogenlösung (100  $\gamma$  Mb.), 0.3 cc des Extraktes, 0.3 cc einer m/15  $K_2HPO_4$ -Lösung und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

Der Spaltungsprozeß des Glykogens im Gewebe ist noch nicht völlig geklärt. Er verläuft indes höchstwahrscheinlich über die anoxybiotische Phase nach der *Meyerhofschen* Reaktion. Was den Einfluß der Gallensäure auf die Glykogenolyse anbetrifft, so hat bereits *Teraoka*<sup>9)</sup> bemerkt, daß die Glykogenolyse durch Muskelferment in vitro durch den Gallensäurezusatz stark behindert wird.

Wie Fig. 5 zeigt, wird die Glykogenoxydation durch Dehydrocholsäure hemmend beeinflusst, wie *Uraiki*<sup>2)</sup> bei Cholsäure beobachtet hat.

Fig. 5.



## 6. Über den Einfluß der Dehydrocholsäure auf die Glycerinphosphorsäureoxydation.

Die Glycerinphosphorsäure wird als ein Spaltungsprodukt aus Lezithin, Kephalin und zugleich aus Zucker<sup>12)</sup> gebildet. Andererseits fanden *Hahn* und *Haarmann*<sup>13)</sup>, daß die Glycerinphosphorsäure im Muskel unter Dehydrierung zu Brenztraubensäure oxydiert wurde.

### Versuch 18. Muskelextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer m/10 glyzerinphosphorsäuren Kaliumlösung (20  $\gamma$  Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

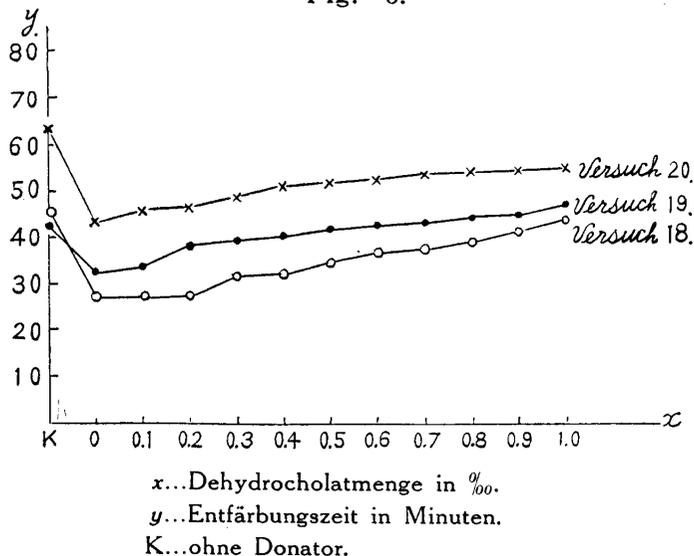
### Versuch 19. Leberextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 2.5 cc Mb-lösung (1 : 500), 10 cc einer m/10 glyzerinphosphorsäuren Kaliumlösung und 2.5 cc H<sub>2</sub>O (100  $\gamma$  Mb.), 0.3 cc einer m/15 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-lösung, 0.3 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

### Versuch 20. Dünndarmschleimhautextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer m/10 glyzerinphosphorsäuren Kaliumlösung (20  $\gamma$  Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

Fig. 6.



Figur 6 zeigt, daß die Dehydrocholsäure auch den Dehydrierungsprozeß der Glycerinphosphorsäure im Gewebe hemmt, wenn auch ihre Hemmung sehr schwach ist, während der alleinige Zusatz von Glycerinphosphorsäure einen starken Förderungseffekt auf die Gewebsoxydation in dem Muskel, der Leber und auch der Dünndarmschleimhaut des Kaninchens hat.

## 7. Über den Einfluß der Dehydrocholsäure auf die Milchsäureoxydation.

d-Laktat wurde aus Krötenmuskelextrakt hergestellt. Ich möchte Herrn *Hayashi* hierbei für seine freundliche Unterstützung herzlich danken. Nach *Hahn* und seinen Mitarbeitern<sup>14)</sup> soll die Milchsäuredehydrase durch Auswaschen mit Wasser gestört werden, was *Szent-Györgyi*<sup>15)</sup> dem Mangel an einem Co-ferment zugeschrieben hat. Ich habe daher den Muskel und die Leber direkt mit sekundärer Kaliumphosphatlösung, ohne Auswaschen mit Wasser, extrahiert.

### *Versuch 21.* Muskelbrei des *Rana esculenta*.

Die Muskeln der beiden Oberschenkel eines Winterfrosches (Februar) wurden fein zerschnitten und auf Eis aufbewahrt. Jedes Rohr enthielt 0.9 cc einer Mischung von 4 cc Mb-lösung (1 : 500), 6 cc m/15  $K_2HPO_4$ -lösung, 2 cc einer m/10 d-Laktatlösung und 8 cc  $H_2O$  (360  $\gamma$  Mb.), 0.2 g Muskelbrei und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration.

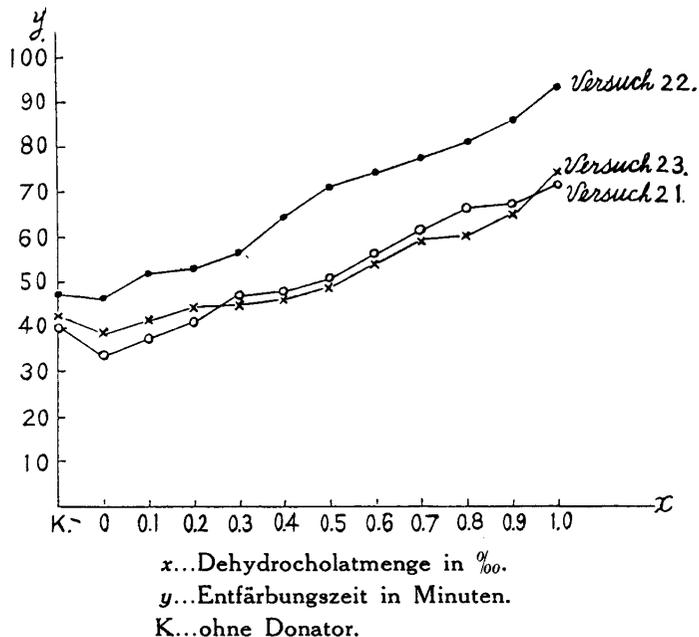
*Versuch 22.* Muskelextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer m/10 d-Laktatlösung (20  $\gamma$  Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

*Versuch 23.* Leberextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 2.5 cc Mb-lösung (1 : 500), 10 cc einer m/10 d-Laktatlösung und 2.5 cc H<sub>2</sub>O (10  $\gamma$  Mb.), 0.3 cc einer m/15 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-lösung, 0.3 cc Extrakt und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

Fig. 7.



Was den Einfluß der Cholsäure auf die Milchsäureoxydation anbetrifft, so hat *Uraiki*<sup>3)</sup> beobachtet, daß die Cholsäure beim Versuch mit dem Muskel, der nach dem Töten des Frosches 2 Stunden lang in feuchter Kammer stehen gelassen wurde, viel stärker schädlich wirkt, als beim frischen Muskel, woraus er geschlossen hat, daß diese Erscheinung auf die Milchsäureanhäufung im Muskel beruht, da die Cholsäure auf die Milchsäureoxydation im Gewebe eine sehr schädliche Wirkung hat.

Wie aus Figur 7 ersichtlich ist, beeinflußt also die Dehydrocholsäure die Milchsäureoxydation in Gewebe stark hemmend.

### 8. Über den Einfluß der Dehydrocholsäure auf die Bernsteinsäureoxydation.

Die Dehydrierung der Bernsteinsäure im Gewebe ist bei Sauerstoffzufuhr zuerst von *Thunberg*<sup>16)</sup> festgestellt worden. Nach *Batteli* u. *Stern*<sup>17)</sup> und *Einbeck*<sup>18)</sup> sollen die Fumarsäure sowie Bernsteinsäure im frischen Muskel vorkommen und die Bernsteinsäure zunächst durch Dehydrierung zu Fumarsäure oxydiert werden, um dann durch Wasserablagerung in Äpfelsäure überzugehen. Tatsächlich wird heute allgemein angenommen, daß die Sukzinodehydrase sich in fast allen Geweben befindet und diese Umwandlung der Bernsteinsäure in Fumarsäure wirklich im Stoffwechselwege liegt, sicherlich der Aminosäuren, wahrscheinlich aber auch der Fettsäuren und des Zuckers.

#### *Versuch 24.* Muskelextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer m/10 Kaliumsukzinatlösung (20  $\gamma$  Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

#### *Versuch 25.* Leberextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc Mischung von 2.5 cc Mb-lösung (1 : 500), 10 cc einer m/10 Kaliumsukzinatlösung und 2.5 cc H<sub>2</sub>O (100  $\gamma$  Mb.), 0.3 cc einer m/15 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-lösung, 0.3 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

#### *Versuch 26.* Magenschleimhautextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer m/10 Kaliumsukzinatlösung (20  $\gamma$  Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration.

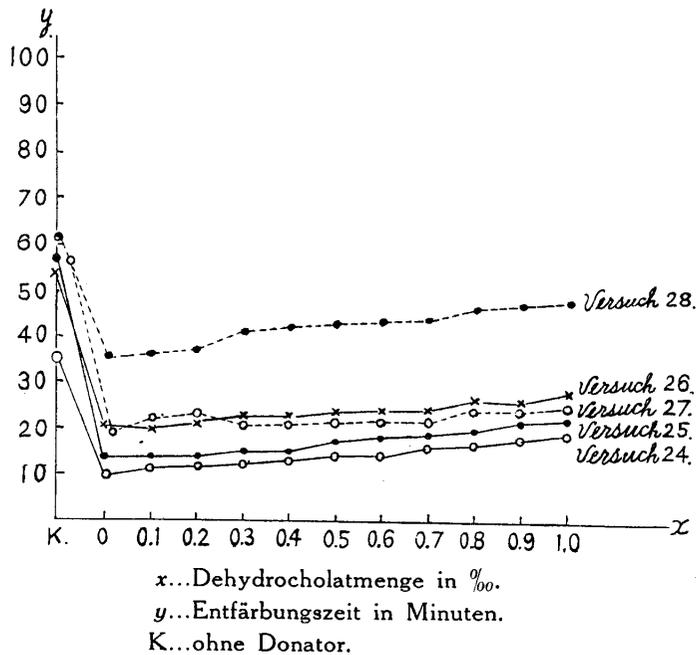
#### *Versuch 27.* Dünndarmschleimhautextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer m/10 Kaliumdehydrocholatlösung (20  $\gamma$  Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

#### *Versuch 28.* Dickdarmschleimhautextrakt des Kaninchens.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer m/10 Kaliumsukzinatlösung (20  $\gamma$  Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der Kaliumdehydrocholatlösung in variierender Konzentration enthalten.

Fig. 8.



Nach *Kôsa*<sup>8)</sup> kann die Bernsteinsäure auch in den Schleimhäuten des Verdauungskanal als starker Donator wirken. Aus Fig. 8 ist ersichtlich, daß die Dehydrocholsäure auch hemmend, wenn auch ganz schwach, auf die Sukzondehydrase im Muskel, der Leber und auch der Magendarmschleimhaut wirkt, wie *Ura*<sup>2)</sup> bei Cholsäure nachgewiesen hat.

### 9. Über die vergleichenden Untersuchungen des Einflusses von Dehydrocholsäure, Cholsäure und Desoxycholsäure auf die Geweboxydation und auf die Kohlehydratverbrennung.

Von vielen Autoren im hiesigen Institut ist bereits berichtet worden, daß die Wirkung der verschiedenen Gallensäuren auf das Ferment und die Zellen je nach ihrer Art ganz verschieden ist. Nach *Shoda*<sup>19)</sup> und *Kaziro* und *Tsuji*<sup>20)</sup> fördert die Desoxycholsäure unter den Gallensäuren die fettspaltende Wirkung der Pankreaslipase am stärksten, wobei nach *Shoda*<sup>19)</sup> die OH-Gruppe in der Stellung C<sub>12</sub> im Gallensäuremolekül für die Förderung der Lipasewirkung eine bedeutende Rolle spielt, die OH-Gruppe in Stellung C<sub>7</sub> dagegen die Wirkung der Stellung C<sub>12</sub> hemmend beeinflusst. Dagegen soll nach

*Kaziro* und *Tsuji*<sup>20)</sup> die Dehydrocholsäure, 3, 7, 12-Triketocholansäure dabei unwirksam sein.

Was die haemolytische Wirkung der Gallensäuren anbetrifft, hat nach den Versuchen von vielen Autoren im hiesigen Institut die Desoxycholsäure die stärkste haemolytische Wirkung. Andererseits hat *Teraoka*<sup>9)</sup> beobachtet, daß die hemmende Wirkung der Gallensäuren auf die Glykogenolyse und auf die Glykolyse durch Muskelferment *in vitro* bei Zusatz von Desoxycholsäure viel stärker als bei dem von Cholsäure eintreten kann.

Es besteht also eine chemisch-konstitutionelle Beziehung der Gallensäure zu ihrer physiologischen Wirkung. In diesem Zusammenhang habe ich den Einfluß der verschiedenen Gallensäuren auf die Gewebsoxydation bzw. Kohlehydratverbrennung in isoliertem Gewebe untersucht.

#### A. Beim Muskelextrakt des Kaninchens.

##### *Versuch 29.*

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc H<sub>2</sub>O (20 γ Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der 1%igen Kaliumdehydrocholatlösung bzw. -cholatlösung oder -desoxycholatlösung.

##### *Versuch 30.*

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer 1%igen Glukoselösung (20 γ Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der 1%igen Kaliumdehydrocholatlösung bzw. -cholatlösung oder -desoxycholatlösung.

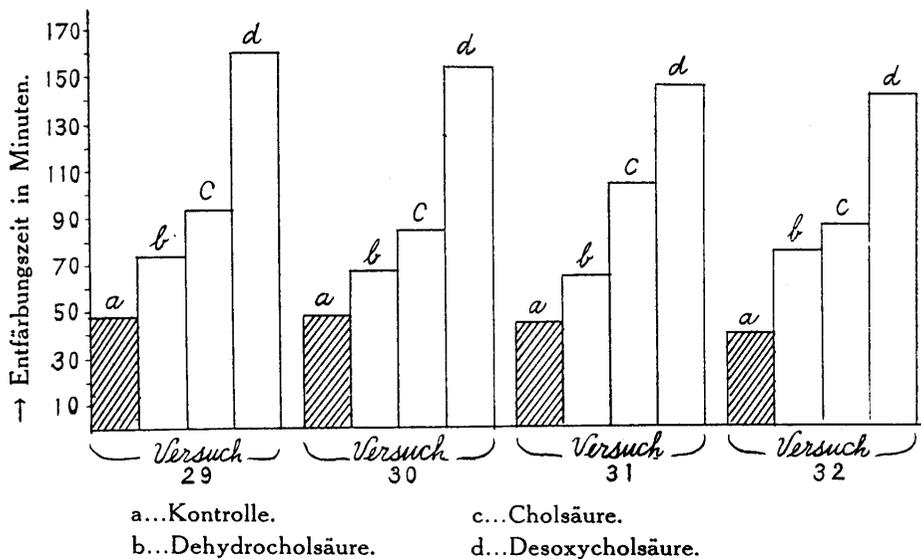
##### *Versuch 31.*

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer 1%igen Fruktoselösung (20 γ Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der 1%igen Kaliumdehydrocholatlösung bzw. -cholatlösung oder -desoxycholatlösung.

##### *Versuch 32.*

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 5 cc Mb-lösung (1 : 5000) und 10 cc einer 1%igen Glykogenlösung (20 γ Mb.), 0.6 cc des Extraktes und 0.1 cc der 1%igen Kaliumdehydrocholatlösung bzw. -cholatlösung oder -desoxycholatlösung.

Fig. 9 a.



### B. Beim Leberextrakt des Kaninchens.

#### Versuch 33.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 2.5 cc Mb-lösung (1 : 500) und 12.5 cc H<sub>2</sub>O (100 γ Mb.), 0.3 cc des Extraktes, 0.3 cc einer m/15 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-lösung und 0.1 cc der 1%igen Kaliumdehydrocholat-lösung bzw. -cholat-lösung oder -desoxycholat-lösung.

#### Versuch 34.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 2.5 cc Mb-lösung (1 : 500) und 12.5 cc einer 1%igen Glukoselösung (100 γ Mb.), 0.3 cc des Extraktes, 0.3 cc einer m/15 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-lösung und 0.1 cc der 1%igen Kaliumdehydrocholat-lösung bzw. -cholat-lösung oder -desoxycholat-lösung.

#### Versuch 35.

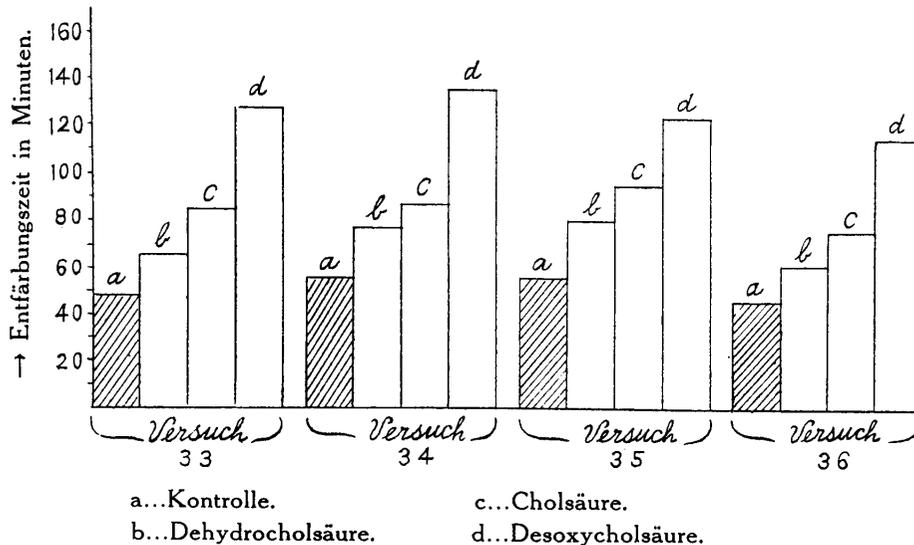
In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 2.5 cc Mb-lösung (1 : 500) und 12.5 cc einer 1%igen Fruktoselösung (100 γ Mb.), 0.3 cc des Extraktes, 0.3 cc einer m/15 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-lösung und 0.1 cc der 1%igen Kaliumdehydrocholat-lösung bzw. -cholat-lösung oder -desoxycholat-lösung.

#### Versuch 36.

In jedem Rohr waren 0.3 cc einer Mischung von 2.5 cc Mb-lösung (1 : 500) und 12.5 cc einer 1%igen Glykogenlösung (109 γ Mb.), 0.3 cc des Extraktes, 0.3 cc einer m/15 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-lösung und 0.1 cc der 1%igen

Kaliumdehydrocholatlösung bzw. -cholatlösung oder -desoxycholatlösung.

Fig. 9 b.



Aus den Figuren 9 a u. 9 b kann man wohl den Schluß ziehen, daß die Desoxycholsäure auf die Gewebsoxydation sowie Kohlehydratverbrennung im Dehydrocholsäuresystem am stärksten hemmend wirkt und dieser dem Wirkungsgrad nach die Cholsäure und die Dehydrocholsäure folgen, und daß dieser Unterschied der Gallensäuren wahrscheinlich auch auf ihren strukturellen Verschiedenheiten beruht. Die sekundäre OH-Gruppe der Gallensäure wirkt also auf die Gewebsoxydation und Kohlehydratverbrennung im Gewebe viel giftiger als die Ketongruppe.

### Zusammenfassung.

Unter Anwendung der *Thunbergschen* Methylenblau-Reduktionsmethode wurde folgendes im ganzen festgestellt.

1. Die Dehydrierungsvorgänge im Frosch- u. Kaninchenmuskel sowie in der Kaninchenleber werden durch Zusatz von Dehydrocholsäure auch gehemmt, wenn auch ihre Hemmung relativ schwach ist. Weiter hemmt die Dehydrocholsäure die Gewebsoxydation in der Schleimhaut des Verdauungskanals. Diese hemmenden Wirkungen gehen parallel mit der Menge der zugesetzten Dehydrocholsäure.

2. Die Dehydrocholsäure zeigt eine Hemmung auf die Methy-

160 T. Fukui: Über den Einfluß der Gallensäure auf die Gewebsoxydation usw.

lenblauderuktion des Muskelbreis des Frosches und des Gewebsextraktes des Kaninchens bei gleichzeitigem Zusatz von Traubenzucker oder Mannose und Dehydrocholsäure in das Röhrchen. Diese Hemmung verläuft mit der Menge der zugesetzten Dehydrocholsäure parallel.

3. Die Dehydrocholsäure hemmt die Fruktose-, Glykogen-, Glycerinphosphorsäure-, Milchsäure- und Bernsteinsäureoxydation im Muskelbrei des Frosches sowie im Gewebsextrakt des Kaninchens. Dieser hemmende Einfluß hat einen parallelen Verlauf mit der Menge der zugesetzten Dehydrocholsäure ausnahmslos in allen Oxydationsprozessen.

4. Die Desoxycholsäure übt die stärkste Hemmung auf die Gewebsoxydation und Kohlehydratverbrennung durch den Muskel sowie die Leber des Kaninchens aus und dieser folgen die Cholsäure und die Dehydrocholsäure. Die Hemmung durch Dehydrocholsäure ist am schwächsten.

Aus den oben erwähnten Daten steht demnach fest, daß die Gallensäure die Atmungsintensität bzw. die Kohlehydratverbrennung durch ihre direkten Wirkungen herabsetzt. Die Verschiedenheit des Wirkungsgrades der Gallensäuren scheint auch in diesen Dehydrasensystemen *Shodas* Anschauung zu entsprechen.

### Literatur.

- <sup>1</sup> T. Hatakeyama, J. of Bioch. 11, 273, 1929. — <sup>2</sup> Z. Urahi, J. of Bioch. 18, 207, 1933. — <sup>3</sup> T. Thunberg, Skand. Arch. Phys. 35, 163, 1916 u. 40, 1, 1920. — <sup>4</sup> H. Wieland, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 45, 484, 1912 u. 47, 2085, 1914; Ergeb. d. Physiol. Jg. 20, 477, 1922. — <sup>5</sup> O. Warburg, Bioch. Zs. 142, 518, 1923. — <sup>6</sup> A. v. Szent-Györgyi, Bioch. Zs. 150, 195, 1924 u. 157, 51, 1925. — <sup>7</sup> S. Shibuya, J. of Bioch. 17, 385, 1933 u. K. Yamasaki u. K. Kyogoku, Z. Physiol. Chem. 235, 43, 1935. — <sup>8</sup> S. Kōsaka, Fukuoka Ikadaigaku Zasshi 27, 415, 1934. — <sup>9</sup> M. Teraoka, Bioch. Zs. 249, 118, 1932. — <sup>10</sup> R. O. Loebel, Bioch. Zs. 161, 219, 1925. — <sup>11</sup> O. Myerhof, Erg. d. Physiol. Jg. 22, 328, 1923. — <sup>12</sup> G. Embden u. H. J. Deuticke, Z. Physiol. Chem. 230, 29, 1934. — <sup>13</sup> A. Hahn u. W. Haarmann, Z. f. Biol. 90, 231, 1930. — <sup>14</sup> A. Hahn, E. Fischbach u. W. Haarmann, Z. f. Biol. 88, 89 u. 516, 1929. — <sup>15</sup> A. v. Szent-Györgyi, Bioch. Zs. 157, 51, 1925. — <sup>16</sup> T. Thunberg, Skand. Arch. Phys. 22, 430, 1909. — <sup>17</sup> F. Batteli u. L. Stern, Bioch. Zs. 30, 172, 1911. <sup>18</sup> H. Einbeck, Z. Physiol. Chem. 90, 301, 1914 u. Bioch. Zs. 95, 296, 1919. — <sup>19</sup> M. Shoda, J. of Bioch. 6, 395, 1926. — <sup>20</sup> K. Kaziro u. K. Tsuji, J. of Bioch. 11, 333, 1929.