

# Über den Einfluß der wasserlöslichen Fette auf den Zellstoffwechsel

(Kurze Mitteilung)

Von

E. Schauenstein, H. Bayzer und H. Krings

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 25. Juni 1958)

In einer Reihe vorangegangener Untersuchungen ist über eine wasserlösliche Modifikation höher-ungesättigter Fette berichtet worden<sup>1,2,3</sup>.

Die Bedingungen, unter denen sich diese wasserlösliche Form bildet, sind so schonende und physiologische, daß die Annahme nahe lag, daß diese Fett-Modifikation auch im lebenden Organismus vorkommen und bestimmte Funktionen übernehmen dürfte. Diese Annahme sollte in den im folgenden kurz berichteten Versuchen überprüft werden.

Wir verwendeten für die Versuche die wasserlösliche Modifikation von  $\Delta^9,12$ -Linolsäureäthylester, deren Herstellung bereits genauer beschrieben worden ist<sup>4</sup>. Es handelt sich um das Produkt V, wenn wir hier die Bezeichnungsweise der zitierten Arbeit<sup>4</sup> übernehmen, das in völlig klarer wäßriger Lösung in einer Konzentration von 2 bis 4 g/l vorlag. Es ist im wesentlichen gekennzeichnet durch den Gehalt von rund 5% konjugierter Diene, reichlich mehrfach-hydroxylierter Moleküle und einer Säurekomponente.

---

<sup>1</sup> E. Schauenstein, O. Gold und B. Pibus, Mh. Chem. **87**, 144 (1956).

<sup>2</sup> E. Schauenstein und J. H. Biheller, Mh. Chem. **87**, 158 (1956).

<sup>3</sup> E. Schauenstein und J. H. Biheller, Mh. Chem. **88**, 132 (1957).

<sup>4</sup> H. Bayzer, J. H. Biheller, H. Gaisch und E. Schauenstein, Mh. Chem. **89**, 258 (1958).

Als biologisches Versuchsmaterial diente die Leber weiblicher Ratten, wobei eine mögliche Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch Tageszeit oder Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme möglichst ausgeschaltet wurde.

Die Atmung der Leberschnitte wurde in Krebs-Ringerlösung in einer Warburg-Apparatur, Modell V<sup>5</sup>, gemessen. Die gefundenen  $Q'_{O_2}$ -Werte lagen zwischen 0,5 und 1,1, mit einem eindeutigen Häufigkeitsmaximum zwischen 0,7 und 0,8 (das Symbol  $Q'_{O_2}$  bedeutet, daß der Berechnung des  $O_2$ -Verbrauches nicht, wie üblich, die Trockengewichte der Leberschnitte zugrunde gelegt wurden, sondern die Naßgewichte, da die Schnitte noch für die weiteren Untersuchungen benötigt wurden).

Mit Hilfe des von *Bernheim, Wilbur* u. a.<sup>6</sup> näher beschriebenen Thiobarbitursäuretestes konnte nun festgestellt werden, daß während der Sauerstoffaufnahme eine Oxydation der Gewebslipide eintritt. Die dabei entstehende Rotfärbung der vor der Anfärbung entweißten und filtrierten Ringerlösung wurde mit dem lichtelektrischen Zeiss-Spektralphotometer bei 530 m $\mu$  vermessen. Bei einem Einsatz von rund 200 mg Leberschnitten in je 2,0 ccm Ringerlösung ergaben sich  $m$ -Werte zwischen 0,3 und 0,7 ( $m$  = Extinktion, bezogen auf 1 cm Schichtdicke).

Läßt man hingegen 200 mg feuchter Leberschnitte in 2 ccm Ringerlösung atmen, die 2,4 mg Subst. V gelöst enthalten, so zeigt sich eine Hemmung der Atmung der Leberschnitte im Ausmaß von 30 bis 50%.

Gleichzeitig wird jedoch die Lipidoxydation stark erhöht und der Thiobarbitursäuretest ergibt  $m$ -Werte zwischen 1,5 und 2,5, was — unter Berücksichtigung des Eigenwertes von Subst. V — bedeutet, daß sich die Oxydation der Gewebslipide im Mittel etwa verdreifacht hat.

Das Ausmaß der Atmungshemmung einerseits und der Beschleunigung der Fettoxydation andererseits erwies sich als abhängig von der Konzentration von Subst. V im Versuchsmedium. Beide Effekte beginnen von einer Menge von etwa 1 mg Subst. V an meßbar zu werden und nehmen mit steigender Konzentration zu.

Wenn nun unter dem Einfluß von Subst. V der Gesamtsauerstoffverbrauch des Gewebes sinkt, die Oxydation der Lipide aber um ein Vielfaches zunimmt, so erschien es zunächst von Interesse, festzustellen, ob und wie stark Subst. V die Glykogenolyse der Leberschnitte beeinflussen kann. So wurde in der Folge der oxydative Glykogenabbau in den Leberschnitten mit Hilfe der Anthron-Methode nach *Dreywood*<sup>7</sup>,

<sup>5</sup> Fabrikat Firma *Braun*, Melsungen.

<sup>6</sup> *K. M. Wilbur, F. Bernheim* und *O. Shapiro*, Arch. Biochem. **24**, 305 (1949); *F. Bernheim, K. M. Wilbur* und *C. Kenaston*, Arch. Biochem. Biophys. **38**, 177 (1952); *A. Ottolenghi, F. Bernheim* und *K. M. Wilbur*, ibid., **56**, 157 (1955).

<sup>7</sup> *R. Dreywood*, Ind. Engng. Chem. (Anal. Ed.) **18**, 499 (1946).

modifiziert von *Morris*<sup>8</sup> bzw. *Seifter*, *Dayton*, *Novic* und *Muntwyle*<sup>9</sup>, quantitativ untersucht.

Es zeigte sich, daß der oxydative Glykogenabbau des Leberschnittes unter dem Einfluß von Subst. V durchschnittlich um 20 bis 30% gehemmt wird.

Die Versuche lehren, daß eine der biologischen Funktionen der wasserlöslichen Fette zweifellos in einem Eingriff in den oxydativen Zellstoffwechsel besteht, und zwar in mehrfacher Hinsicht, nämlich in der Hemmung der Atmung (Tab. 1), Hemmung der aeroben Glykogenolyse (Tab. 2), und Beschleunigung der Lipidoxydation (Tab. 3).

Auf der Suche nach einer Erklärung für die beiden zuerst genannten Effekte stellten wir fest, daß Subst. V, ebenso wie alle anderen auf diese Weise wasserlöslich gemachten Fette, Fe(III)-Ion, nicht aber Fe(II)-Ion komplexartig bindet<sup>10</sup>. Dieser Effekt geht wohl sicherlich auf die in den wasserlöslich gemachten Fetten reichlich vorhandenen Hydroxylgruppen zurück.

Er läßt sich polarographisch einwandfrei daran erkennen, daß die reversible Fe(III)-Reduktionsstufe in 1 m Kaliumoxalatlösung durch Zusatz von Subst. V von — 0,28 Volt mehr oder minder vollständig auf — 0,60 Volt verschoben wird. Bei einem Molverhältnis von Subst. V zu Fe(III) von 1:7 ist von der ursprünglichen Fe(III)-Stufe praktisch nichts mehr zu sehen.

Es wäre durchaus denkbar, daß die festgestellten Effekte mit dem Fe(III)-Bindungsvermögen der Subst. V in ursächlichem Zusammenhang stehen. Wenn auch Subst. V in den Atmungsstoffwechsel der Zelle eingreift, so wirkt sie doch ganz anders, als beispielsweise KCN: Im Gegensatz zu Subst. V vermindert KCN die Lipidoxydation und läßt keine Hemmung des Glykogenabbaues erkennen.

Die mitgeteilten Versuchsergebnisse orientieren über den Einfluß der wasserlöslichen Fette auf die normale Zelle; in welcher Weise sie den anomalen Stoffwechsel der Krebszelle zu beeinflussen vermögen, wird gegenwärtig untersucht.

Für die großzügige Subventionierung unserer Arbeiten sind wir der Nitritfabrik, Feldkirchen b. München, sowie der Rockefeller Foundation, New York, zu größtem Dank verpflichtet.

Auch der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien sei für die Gewährung eines Forschungsstipendiums unser besonderer Dank ausgesprochen. Wir danken ferner Frau *H. Rosanelli* für die sorgfältige Durchführung der Messungen mit der *Warburg*-Apparatur.

<sup>8</sup> *D. L. Morris*, *Science* [New York] **107**, 254 (1948).

<sup>9</sup> *S. Seifter*, *S. Dayton*, *B. Novic* und *E. Muntwyle*, *Arch. Biochem.* **25**, 191 (1950).

<sup>10</sup> *E. Schauenstein*, *Naturwiss.* **43**, 372 (1956).

Tabelle 1			Tabelle 2. Glykogen- bestimmung mit Anthron		Tabelle 3. Thiobarbitur- säuretest	
$Q/O_2$ - Werte ohne Subst. V	Werte mit Subst. V	Atmungs- hemmung in %	mg Glykogen/100 mg Le- berschnitt nach Atmung ohne Subst. V	mit Subst. V	Ohne Subst. V m	Mit Subst. V m
0,58	0,32	45	0,634	0,792	0,61	1,84
0,48	0,31	35	0,808	1,03	0,55	1,82
0,58	0,27	53	0,830	1,125	0,54	2,09
0,48	0,24	50	0,144	0,406	0,49	1,88
0,90	0,50	45	0,196	0,589	0,33	1,61
0,75	0,50	33	0,827	1,140	0,65	2,08
0,49	0,23	53	0,615	1,338	0,67	2,47
0,75	0,45	40				