

Acta Medica Okayama

Volume 3, Issue 2

1932

Article 4

AUGUST 1932

Die Bedeutung der Gallensaure im
Kohlehydratstoffwechsel. : XX. Die
Glykogenbildung in der Leber durch
Gallensaure bei Zufuhr von verschiedenen
Aminosäuren.

Sei Fuzita*

*Okayama University,

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

Die Bedeutung der Gallensaure im Kohlehydratstoffwechsel. : XX. Die Glykogenbildung in der Leber durch Gallensaure bei Zufuhr von verschiedenen Aminosäuren.*

Sei Fuzita

Abstract

1. Die Glykogenbildung der Leber von hungernden Kaninchen wird durch Zufuhr von Cholsäure gefordert. Dies weist darauf hin, dass die Glykogenbildung der Leber aus anderen Materialien, wie z. B. Aminosäure, durch Cholsäure gefordert wird. 2. Das Glykogen der Leber wird aus d-Alanin, l-Leucin und Glykokoll gebildet, wie schon von vielen Autoren anerkannt wurde. 3. Diese Glykogenbildung der Leber aus d-Alanin und l-Leucin wird durch Zufuhr von Cholsäure gefordert während die aus Glykokoll dadurch herabgesetzt wird. Diese durch Cholsäure herabgesetzte Glykogenbildung der Leber aus Glykokoll beruht höchst wahrscheinlich darauf, dass das Glykokoll für die Paarung der Cholsäure verwendet wird.

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

**Die Bedeutung der Gallensäure im Kohlehydratstoffwechsel.
XX.**

**Die Glykogenbildung in der Leber durch Gallensäure
bei Zufuhr von verschiedenen Aminosäuren.**

Von

Sei Fuzita.

Eingegangen am 19. Dez. 1931.

In den vorigen Mitteilungen (1930, 1931) wurde schon bewiesen, dass die Glykogenbildung der Leber aus verschiedenen Zuckerarten durch Zufuhr von Cholsäure stark gesteigert und diese die Glykogenbildung der Leber fördernde Wirkung der Cholsäure durch weitere Zufuhr von adäquaten Mengen des sekundären Natriumphosphates oder des *Sörensen'schen* Phosphatgemisches von bestimmtem pH verstärkt wird, was bei letzterem sowohl bei dessen peroraler wie auch parenteraler Zufuhr auftritt.

Auf Grund dieses Befundes lässt sich behaupten, dass die die Glykogenbildung der Leber fördernde Wirkung der Cholsäure zum Teil auf der Verschiebung der Phosphatpufferung in der Leber nach der alkalischen Seite hin beruht, und zwar unter der Voraussetzung, dass 1. die Gallensäure unter vermehrter Spaltung der Phosphorsäure die Nuclease der Leber fördert und 2. die Alkalireserve des Blutes und der Hundegalle durch Zufuhr der Gallensäure sich vermehrt, wie schon bezügl. 1 von *Okamura* (1928, 1930) und bezügl. 2 von *Ito* (1930, 1931) bewiesen wurde.

Es ist eine feststehende Tatsache, dass das Glykogen im Organismus nicht nur aus Zucker, sondern auch aus den Eiweissbausteinen, Aminosäuren, gebildet wird.

Nach *Lüthje* (1905), *Emden* und *Kraus* (1912) werden die Milchsäure und der Zucker im durchbluteten Blute vermehrt, wenn die glykogenfreie Hundeleber mit normalem Blute durchblutet wird.

Dass Glykogen oder Zucker aus Alanin gebildet wird, haben *Neuberg* und *Langstein* (1903) bei hungernden Kaninchen, *Almagia* und *Emden* (1906) bei pankreaslosen Hunden, *Dakin* und *Dudley* (1914) bei Phloridzinhunden beobachtet.

Weiter soll nach der Behauptung vieler Autoren, wie z. B. *Lusk*

S. Fuzita : Die Bedeutung der Gallensäure im Kohlehydratstoffwechsel. XX. 193

(1912) und *Neubauer* (1912), die Glykogenbildung aus Alanin über Milchsäure stattfinden, woraus bekanntlich das Glykogen im Muskel und in der Leber bereitet wird.

Was die Glykogenbildung der Leber aus Leucin und Glykokoll anbetrifft, so wurde von *Dakin* (1913) die Zuckerbildung aus dl-Leucin bei Durchblutung der mit Phloridzin vergifteten Hundeleber, von *Emlden* und *Salmon* (1906), *Ringer* und *Lusk* (1910) sowie *Csonka* (1915) die Zuckerbildung aus Glykokoll bei den mit Phloridzin vergifteten Hunden beobachtet.

Neuerdings wurde von *Shiba* (1929) der Einfluss des Insulins auf die Glykogenbildung der Leber aus Aminosäuren beobachtet und gefunden, dass sie durch Insulin gefördert wird, wobei Glykogenbildung über Milchsäure stattfindet.

Vor kurzem hat *Teraoka* (1932) gefunden, dass bei hungernden Kaninchen die Glykogenbildung der Leber aus dl-Milchsäure durch Zufuhr von Cholsäure deutlich gefördert wird.

Die Glykogenbildung aus Aminosäuren ist somit höchst wahrscheinlich, obwohl mit Ausnahme des Alanins noch nicht sicher feststeht, über welche Zwischenstufe der Zucker aus Aminosäuren gebildet wird.

Im oben angeführten Sinne habe ich den Einfluss der Gallensäure auf die Glykogenbildung der Leber aus verschiedenen Aminosäuren untersucht.

Experimenteller Teil.

Es wurden einige Wochen lang mit Okara gezüchtete, kräftige männliche Kaninchen von möglichst gleichem Körpergewichte zum Versuche verwendet.

Den 4 Tage lang hungernden Kaninchen wurden zuerst die verschiedenen Aminosäuren wie d-Alanin, l-Leucin und Glykokoll je in 0.3–0.5 g pro Kg Körpergewicht per os verabreicht.

Weiter erhielten einige dieser Kaninchen mit der Aminosäure peroral ein Cholat in 0.3 g pro Kg Körpergewicht.

Als Kontrolle wurde andern Kaninchen nur ein Cholat in 0.3 g pro Kg Körpergewicht oder nichts gegeben.

Diese so behandelten Kaninchen wurden alle nach 4 Stunden unter Verblutung getötet und der Glykogengehalt der Leber nach der in den vorigen Mitteilungen angegebenen Methode bestimmt.

Die Resultate sind in Tabelle 1–5 zusammengestellt.

1. Der Glykogengehalt der Leber von hungernden Kaninchen und der bei Zufuhr von Cholsäure.

Bei diesem Versuche wurde der Glykogengehalt der Leber nach

4 Tage langem Hunger bestimmt und der Einfluss der Cholsäure auf den Glykogenzustand in der Leber von hungrigen Kaninchen beobachtet, um zu sehen, ob das Glykogen in der Leber aus anderen Materialien, wie z. B. aus Eiweissbausteinen, gebildet werden kann.

Aus Tabelle 1 AB ist ersichtlich, dass der Glykogengehalt der Leber nach 4 tägigem Hunger durchschnittlich 0.415% beträgt, während er bei Zufuhr von Cholsäure durchschnittlich mit 1.657% angegeben wird.

Der Glykogengehalt der Leber von hungrigen Kaninchen hat sich also durch Zufuhr von Cholsäure um 1.242% vermehrt, und zwar wird die Glykogenbildung der Leber beim Hunger durch die Wirkung der Cholsäure um etwa 300% gesteigert.

Aus diesem Ergebnis lässt sich wohl schliessen, dass das Glykogen der Leber aus irgend einem Material gebildet worden ist, weil der Glykogengehalt der Leber durch Hunger ganz minimal abgenommen hat und den hungrigen Kaninchen kein Zucker mehr verabreicht wurde.

Es scheint mir also, dass die Gallensäure die Glykogenbildung der Leber aus anderen Materialien, wie z. B. aus Aminosäuren, fördert.

Hier kommt als Quelle der Zuckerbildner das Fett bzw. das Eiweiss der Leber in Betracht. Es steht fest, dass Zucker aus Eiweissbausteinen, wie z. B. aus Alanin, gebildet wird.

In diesem Sinne habe ich den Einfluss der Cholsäure auf die Glykogenbildung der Leber aus verschiedenen Aminosäuren bei hungrigen Kaninchen untersucht.

Tabelle 1. Kontrolle.

(A)

Datum	Körpergewicht vor, nach dem Hungern	Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
9/März	1830 1550	34	0.211	Hunger 4 Tage.
"	1850 1570	42	0.326	
"	1910 1600	38	0.526	
"	1860 1580	36	0.243	
12	1890 1620	36	0.588	
"	1740 1560	34	0.482	
"	1830 1500	32	0.563	
Durchschnittswert			0.418	

(B)

Datum	Körpergewicht vor, nach dem Hungern		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
14/März	1970	1700	42	1.600	Na-Cholat 0.3 g, pro Kg
"	1860	1550	36	1.475	
"	1820	1540	32	1.663	
"	2100	1790	41	1.800	
17	1960	1690	39	1.800	
"	1810	1530	36	1.538	
"	1930	1600	38	1.725	
Durchschnittswert				1.657	

2. Versuch mit d-Alanin.

Bei diesem Versuche wurde den 4 Tage lang hungernden Kaninchen 0.5 g d-Alanin mit oder ohne 0.3 g Cholat pro Kg Körpergewicht per os verabreicht.

Aus Tabelle 2 AB lässt sich ersehen, dass der Glykogengehalt der Leber bei Zufuhr von d-Alanin durchschnittlich 1.564% beträgt, während er bei Mitzufuhr von Cholsäure durchschnittlich mit 1.994% angegeben wird.

Die Glykogenbildung aus d-Alanin in der Leber wird durch die Wirkung von Cholsäure also durchschnittlich um 27.49% gesteigert.

Aus den Daten geht hervor, dass das Glykogen in der Leber aus d-Alanin gebildet und diese Glykogenbildung durch Zufuhr der Cholsäure gefördert wird.

Es ist interessant, dass die Glykogenbildung der Leber von hungernden Kaninchen bei Zufuhr von Cholsäure fast beinahe gleich ist wie bei Zufuhr von d-Alanin allein oder etwas stärker (vergleiche Tabelle 1B und 2A).

Es ist wohl möglich, dass in der Leber von hungernden Kaninchen die Muttersubstanz für die Zuckerbildung reichlich vorhanden ist, indem die Eiweisszersetzung wegen des Hungers gesteigert wird.

Diese Frage muss weiter verfolgt werden.

3. Versuch mit Leucin.

Ebenso wie beim 2. Versuche wurde den Kaninchen 0.5 g l-Leucin mit oder ohne 0.3 g Cholat pro Kg Körpergewicht per os verfüttert.

Tabelle 3 AB zeigt, dass der Glykogengehalt der Leber bei Zufuhr von l-Leucin durchschnittlich 1.703% und bei seiner Zufuhr

Tabelle 2. d-Alanin.

(A)

Datum	Körpergewicht vor, nach dem Hungern		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
18/März	2530	2250	55	1.538	d-Alanin 0.5 g pro Kg
"	1890	1580	36	1.538	
"	1830	1510	32	1.725	
20	1960	1690	44	1.538	
"	1850	1530	40	1.413	
"	2390	2050	47	1.600	
"	1910	1600	42	1.663	
Durchschnittswert				1.564	

(B)

Datum	Körpergewicht vor, nach dem Hungern		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
24/März	1840	1550	34	1.975	d-Alanin 0.5 g, Na-Cholat 0.3 g pro Kg
"	2530	2190	44	1.988	
"	1820	1510	39	2.113	
"	2240	1960	48	1.800	
27	1760	1510	35	2.050	
"	1890	1590	35	2.171	
"	1970	1690	38	1.863	
Durchschnittswert				1.994	

mit Cholsäure 1.875% beträgt.

Das Glykogen in der Leber wird also aus l-Leucin gebildet und diese Glykogenbildung durch Zufuhr von Cholsäure durchschnittlich um 9.12% gesteigert.

Die Glykogenbildung der Leber aus Leucin tritt viel stärker auf als die aus Alanin (siehe Tabelle 2A und 3A), während die die Glykogenbildung fördernde Wirkung der Cholsäure in letzterem Falle viel stärker ist als im ersteren (siehe Tabelle 2 AB und 3 AB).

Durch die Untersuchung von *Hatakeyama* (1928) wurde bewiesen, dass die Cholsäure im alkalischen Medium mit Alanin sich kondensiert, um das Alanin reaktionsfähig zu machen.

In diesem Sinne scheint die Glykogenbildung der Leber aus Alanin bei Zufuhr von Cholsäure stärker zu sein als die aus Leucin.

Tabelle 3. l-Leucin.

(A)

Datum	Körpergewicht vor, nach dem Hungern		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
12/Mai	1910	1600	36	1.488	l-Leucin 0.5 g pro Kg
„	1990	1680	38	1.475	
„	2120	1750	34	1.431	
„	1820	1530	32	1.413	
16	1790	1570	36	1.663	
„	1980	1730	41	1.475	
„	1840	1530	34	1.570	
Durchschnittswert				1.703	

(B)

Datum	Körpergewicht vor, nach dem Hungern		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
20/Mai	2160	1880	40	1.863	l-Leucin 0.5 g, Na-Cholat 0.3 g pro Kg
„	2130	1810	38	1.975	
„	1790	1560	35	1.988	
22	2130	1800	42	1.725	
„	1790	1510	36	1.725	
„	1770	1550	38	2.050	
„	2120	1760	39	1.800	
Durchschnittswert				1.875	

4. Versuch mit Glykokoll.

Diesmal wurde den Kaninchen 0.3 oder 0.5 g Glykokoll mit oder ohne 0.3 g Cholsäure pro Kg Körpergewicht verfüttert.

Aus Tabelle 4 AB erhellt, dass der Glykogengehalt der Leber bei Zufuhr von 0.3 g Glykokoll durchschnittlich 0.753% und bei der von 0.5 g 1.232% beträgt, während er durch weitere Zufuhr von Cholsäure im ersteren Falle durchschnittlich mit 0.569% und im letzteren mit 0.721% angezeigt wird.

Diese Daten zeigen, dass das Glykogen in der Leber auch aus Glykokoll gebildet wird und dass diese Glykogenbildung der Leber aus Glykokoll bei Zufuhr von kleineren Mengen durchschnittlich um 24.44% und bei der von grösseren Mengen um 41.47% herabgesetzt wird.

Die Glykogenbildung der Leber aus Glykokoll wird also durch Zufuhr von Cholsäure vermindert. Es ist eine feststehende Tatsache, dass die Cholsäure mit dem Glykokoll als Glykocholsäure in der Galle ausgeschieden wird. Daher ist es wohl möglich, dass das verabreichte Glykokoll nicht nur für die Glykogenbildung der Leber, sondern auch für die Paarung der Cholsäure mit Glykokoll verbraucht wird.

In diesem Sinne muss wohl die Glykogenbildung der Leber aus Glykokoll durch Zufuhr von Cholsäure herabgesetzt werden.

Im dritten Versuche wurde bereits erwähnt, dass die Glykogenbildung der Leber aus d-Alanin bei Zufuhr von Cholsäure viel stärker ist als die aus l-Leucin.

Diese herabgesetzte Glykogenbildung der Leber aus l-Leucin scheint darauf zu beruhen, dass das verfütterte Leucin in der Leber

Tabelle 4. Glykokoll.
(A)

Datum	Körpergewicht vor, nach dem Hungern		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
20/Juli	2210	1850	46	1.106	Glykokoll 0.5 g pro Kg
"	1950	1650	39	1.315	
"	2110	1780	40	0.974	
25	2070	1750	41	1.288	
"	2030	1720	38	1.415	
"	1980	1760	36	1.350	
"	1990	1760	36	1.175	
Durchschnittswert				1.232	

(B)

Datum	Körpergewicht vor, nach dem Hungern		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
28/Juli	1820	1560	32	0.588	Glykokoll 0.5 g, Na-Cholat 0.3 g pro Kg
"	1860	1550	34	0.588	
"	2110	1800	43	0.974	
"	1960	1680	34	0.738	
30	2050	1730	36	0.738	
"	1990	1740	40	0.763	
"	2060	1820	41	0.658	
Durchschnittswert				0.721	

Die Bedeutung der Gallensäure im Kohlehydratstoffwechsel. XX. 199

von Kaninchen für die Paarung mit Cholsäure verwendet werden dürfte, obwohl eine Leucocholsäure in der Galle noch nicht bekannt ist.

Weiter geht aus dem Ergebnis hervor, dass die gepaarte Gallensäure sowohl aus dem exogenen Glykokoll als auch aus dem endogenen bereitet wird und dass die Eiweissnahrung die Gallensäuresekretion fördert, wie schon von *Foster, Hooper* und *Whipple* (1919) nachgewiesen wurde.

Tabelle 5. Glykokoll.

(A)

Datum	Körpergewicht vor, nach dem Hungern		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
1/Aug.	1760	1470	34	0.738	Glykokoll 0.3 g pro Kg
"	1820	1530	36	0.738	
"	2120	1800	41	0.738	
"	2100	1820	38	0.700	
2	2130	1840	42	0.763	
"	2140	1880	44	0.658	
"	2160	1880	42	0.700	
Durchschnittswert				0.753	

(B)

Datum	Körpergewicht vor, nach dem Hungern		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
4/Aug.	1770	1550	36	0.675	Glykokoll 0.3 g. Na-Cholat 0.3 g pro Kg
"	1810	1530	33	0.518	
"	2070	1750	38	0.449	
7	2100	1820	41	0.588	
"	2120	1840	38	0.518	
"	1900	1640	38	0.658	
"	2140	1870	40	0.588	
Durchschnittswert				0.569	

Zusammenfassung.

1. Die Glykogenbildung der Leber von hungernden Kaninchen wird durch Zufuhr von Cholsäure gefördert. Dies weist darauf hin,

dass die Glykogenbildung der Leber aus anderen Materialien, wie z. B. Aminosäure, durch Cholsäure gefördert wird.

2. Das Glykogen der Leber wird aus d-Alanin, l-Leucin und Glykokoll gebildet, wie schon von vielen Autoren anerkannt wurde.

3. Diese Glykogenbildung der Leber aus d-Alanin und l-Leucin wird durch Zufuhr von Cholsäure gefördert, während die aus Glykokoll dadurch herabgesetzt wird.

Diese durch Cholsäure herabgesetzte Glykogenbildung der Leber aus Glykokoll beruht höchst wahrscheinlich darauf, dass das Glykokoll für die Paarung der Cholsäure verwendet wird.

Literatur.

- Almagia, M.* u. *Embden, G.*, Hofmeister's Beiträge, 7, 298, 1906. — *Csonka, F. A.*, Journ. of biol. Chem. 20, 543, 1915. — *Dağin, H. D.*, Journ. of biol. Chem. 14, 330, 1913. — *Dağin, H. D.* u. *Dudley, H. W.*, Journ. of biol. Chem. 17, 451, 1914. — *Embden, G.* u. *Kraus, F.*, Biochem. Zeitschr. 45, 1, 1912. — *Foster, M. G.*, *Hooper, C. W.* u. *Whipple, G. H.*, Journ. of biol. Chem. 38, 367, 379, 393, 413, 421, 1919. — *Fuzita, S.*, Journ. of Bioch. 12, 383, 1930. — *Fuzita, S.*, Arb. med. Univ. Okayama 2, 151, 1930. — *Fuzita, S.*, Journ. of Bioch. 13, 219, 1931. — *Fuzita, S.*, Journ. of Bioch. 13, 219, 1931. — *Hatakeyama, T.*, Journ. of Bioch. 8, 371, 1928. — *Ito, T.*, Arb. med. Univ. Okayama 2, 103, 1930. — *Ito, T.*, Arb. med. Univ. Okayama 2, 572, 1931. — *Lüthje, H.*, Pflüger's Arch. 106, 160, 1905. — *Lusk, G.*, Erg. d. Physiol. 12, 382, 1912. — *Neuberg, C.* u. *Langstein, L.*, Arch. f. physiol. Sup. Bd. 1903 Jg. 514, 1903. — *Neubauer*, Journ. of Bioch., 8, 391, 1928. — *Ringer, A. T.* u. *Lusk, G.*, Zeitschr. f. Physiol. 66, 106, 1910. — *Shiba, G.*, Igakukenkui, 3, 659, 1929. — *Teraoka, M.*, Bioch. Z. 249, Nr. 1, 1932.