

mammals mesomucinase? FAVILLI¹) (method of KOLLER and FRITSCHY²); further we have noted the following facts:

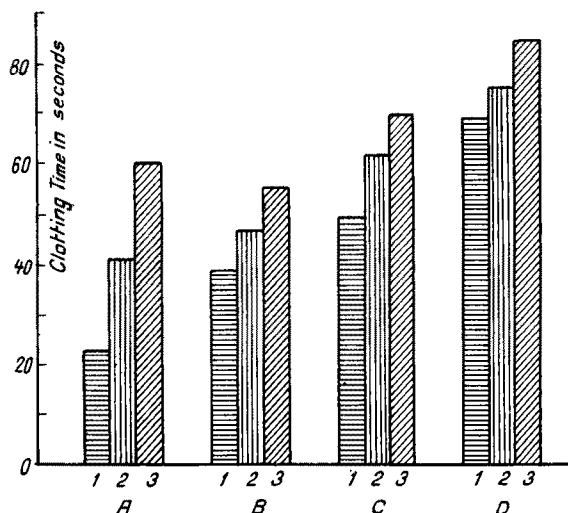


Fig. 2. – Prothrombin time in serum obtained by means of centrifugation of the blood 15' after the formation of a solid clot; determinations of the prothrombin time³ were carried out 15' (1), 30' (2), 60' (3) after the coagulation; A, control; B, C, D, addition of resp. $12\frac{1}{2}$, $2\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$ v. u. of hyaluronidase to normal human blood.

(1) By adding *in vitro* respectively $12\frac{1}{2}$, $2\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$ viscosimetric hyaluronidase units per cm³ of normal human blood, we have observed that the consumption of prothrombin determined according to the technique of QUICK and FAVRE-GILLY⁴ is increased (Fig. 2) (diminution of the residual prothrombin: see⁵);

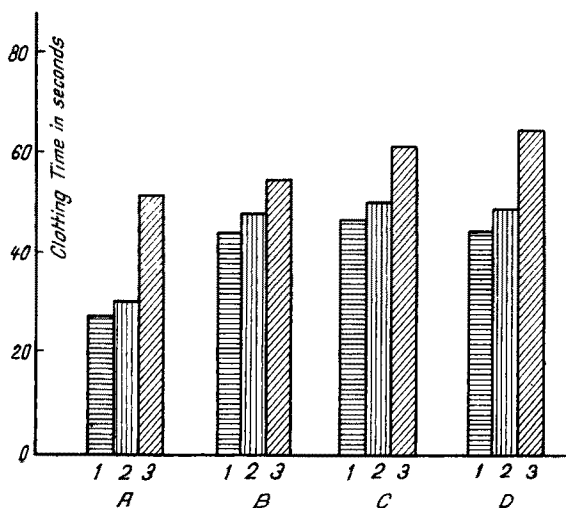


Fig. 3. – Prothrombin time in serum obtained by means of centrifugation of the blood 15' (1), 30' (2), 60' (3) after the formation of a solid clot; determinations of the prothrombin time³ were carried out 60' after the coagulation: A, before; B, C, D, 15, 30, 45' after the injection in the blood stream of a rabbit of 125 v. u./kg of hyaluronidase.

¹ G. FAVILLI, Relaz. Giornate Med. Svizzera-Italiane, Venezia, 1950.

² F. KOLLER and W. FRITSCHY, Helv. med. acta 14, 263 (1947).

³ Prothrombin-free plasma has been used as source of fibrinogen according to the technique of QUICK and FAVRE-GILLY (*l. c.*).

⁴ A. J. QUICK and J. FAVRE-GILLY, Blood 4, 1281 (1949).

⁵ A. J. QUICK, Amer. J. Med. Sci. 214, 272 (1947). – A. BASERGA and P. DE NICOLA, Schweiz. med. Wschr. 79, 801 (1949); *Le malattie emorragiche*, Soc. Editrice Libreria, Milano, 1950.

(2) Hyaluronidase injected in the blood stream of a rabbit at the quantity of 125 v.u./kg has also produced an increase of prothrombin consumption (Fig. 3).

A. BASERGA, P. DE NICOLA, and R. VAHÍ

Medical Department of the University of Pavia, Italy, August 4, 1950.

Zusammenfassung

Testikularhyaluronidase bewirkt *in vivo* und *in vitro* eine Vermehrung des Prothrombinverbrauches bestimmt mit dem «Consumption-Test» nach QUICK und FAVRE-GILLY.

Über den Abbau von Kynurenin, Oxykynurenin und verwandten Substanzen durch Rattenleberenzym

In einer früheren Arbeit haben wir den Nachweis erbracht, daß das Kynurenin im Wachstumsversuch beim Nikotinsäuremangeltier die Nikotinsäure bzw. das Tryptophan ersetzen kann¹. Kynurenin ist bei parenteraler Zufuhr wirksam, woraus hervorgeht, daß die Umwandlung nicht durch die Darmflora bedingt ist. Da das Kynurenin als normales Abbauprodukt des Tryptophans entsteht², ist aus dieser Beobachtung zu schließen, daß die Nikotinsäure über Kynurenin als Zwischenstufe in Tryptophan umgewandelt wird. Aus Untersuchungen von BEADLE und Mitarbeitern³ war schon früher bekannt, daß bei einer *Neurospora crassa* Mutanten Kynurenin in analoger Weise die Nicotinsäure ersetzen kann. Sowohl beim *Neurospora* als auch bei der Ratte hat die 3-Oxyanthranilsäure Wachstumswirkung⁴. Im tierischen Organismus kann aus Kynurenin durch Abspaltung von Alanin Anthranilsäure entstehen⁵. Da jedoch diese Substanz beim Nikotinsäuremangeltier keine Wachstumswirkung besitzt⁶, ist anzunehmen, daß Kynurenin vor der Abspaltung von Alanin in Oxykynurenin übergeführt und so die Oxyanthranilsäure gebildet wird. Das Oxykynurenin ist von BUTENANDT und Mitarbeitern⁷ aus biologischem Material (*Calliphora*-Frischgruppen) isoliert und anschließend synthetisiert worden. Untersuchungen an *Neurospora* haben ergeben, daß Oxykynurenin die Nicotinsäure ersetzen kann⁷. Wir haben geprüft, ob 1-Oxykynurenin⁸ durch die sogenannte Kynureninase ebenfalls gespalten wird und, wie aus Tabelle I hervorgeht, festgestellt, daß das tatsächlich der Fall ist. Diese Beobachtung scheint uns eine wesentliche Stütze zu sein für die Annahme, daß das Oxykynurenin auch im Tier als Zwischenprodukt bei der Nicotinsäuresynthese entsteht und so die unmittelbare Vorstufe der Oxyanthranilsäure ist.

Schon früher haben wir mitgeteilt, daß α -Amino- β -benzoyl-propionsäure analog zum Kynureninabbau

¹ O. WISS, G. VIOLIER und M. MÜLLER, Helv. chim. acta 33, 771 (1950).

² Y. KOTAKE, Z. phys. Chem. 195, 139 (1931). – CH. HEIDELBERGER, M. E. GULLBERG, A. F. MORGAN und S. LEPKOVSKY, J. Biol. Chem. 179, 143 (1949). – CH. HEIDELBERGER, E. P. ABRAHAM und S. LEPKOVSKY, J. Biol. Chem. 179, 151 (1949).

³ G. W. BEADLE, H. K. MITCHELL und J. F. NYC, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 33, 155 (1947).

⁴ H. K. MITCHELL und J. F. NYC, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 34, (1948). – H. K. MITCHELL, J. F. NYC und R. D. OWEN, J. Biol. Chem. 175, 433 (1948).

⁵ O. WISS und F. HATZ, Helv. chim. acta 32, 532 (1949). – O. WISS, Helv. chim. acta 32, 1694 (1949).

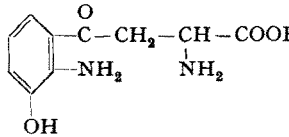
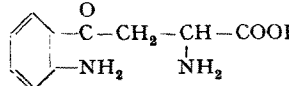
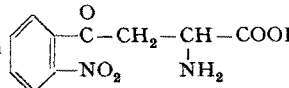
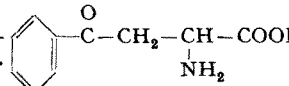
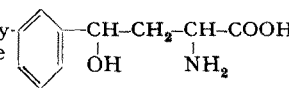
⁶ W. A. KREHL, L. M. HENDERSON, J. DELAHUERTA und C. A. ELVEHJEM, J. Biol. Chem. 166, 531 (1946).

⁷ Vgl. A. BUTENANDT, W. WEIDEL und H. SCHLOSSBERGER, Z. Naturforsch. 4b, 242 (1949).

⁸ Das Oxykynurenin verdanken wir Herrn Prof. BUTENANDT.

durch Abspaltung von Alanin im Tier zerlegt wird¹. Zur genaueren Charakterisierung des Fermentes wurde

Tabelle I

Substrat	Alanin-bildung
1-Oxykynurenin 	+++
dl-Kynurenin 	++
dl-Nitrokynurenin 	—
dl-α-Amino-β-benzoyl-propionsäure 	++
dl-α-Amino-β-acetyl-propionsäure $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—CH(NH}_2\text{)—COOH}$	+
dl-α-Amino-γγ-oxyphenylbuttersäure 	++
dl-α-Amino-γ-oxyvaleriansäure $\text{CH}_3\text{—CH(OH)—CH}_2\text{—CH(NH}_2\text{)—COOH}$	+

eine Anzahl weiterer Verbindungen mit α-Amino-γγ-Ketokonfiguration hergestellt² und festgestellt, daß diese zum Teil auch gespalten werden. Es erscheint somit nicht ausgeschlossen, daß außer dem Kynurenin und Oxykynurenin noch andere natürlich vorkommende Verbindungen zerlegt werden und somit dieser Reaktion allgemeine Bedeutung zukommt. Die α-Amino-γγ-oxyphenylbuttersäure und die α-Amino-γ-oxy-valeriansäure bilden ebenfalls Alanin. Es bleibt hier abzuklären, ob vor der Spaltung die Dehydrierung zur Ketosäure stattfindet oder ob die unveränderte Molekel zerlegt wird.

Mit Unterstützung der Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung.

O. WISS und H. FUCHS

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel, den 13. Juli 1950.

Summary

Rat liver extract does not only split Kynurenine and α-Amino-β-benzoyl-propionic acid but also 3-Hydroxykynurenine and similar substances such as α-Amino-β-acetyl-propionic acid, α-Amino-γγ-oxyphenylbutyric acid and α-Amino-γ-oxyvaleric acid. No evidence for splitting o-Nitro-phenacylaminoacetic acid has been showed.

¹ O. WISS und H. FUCHS, Helv. chim. acta 32, 2553 (1949).

² Über die Herstellung wird an anderer Stelle berichtet.

« Corps rouge » (Red Body) et Hallachrome

Le développement d'une coloration rouge pendant l'oxydation enzymatique de la tyrosine et de l'o-dihydroxyphénylalanine (Dopa) présente un intérêt, non seulement parce qu'il correspond à une étape de la mélanogénèse, mais aussi pour sa relation étroite avec l'adrénochrome. En fait, ce problème est grevé, et cela depuis longtemps, d'un curieux malentendu et mérite certainement revision.

D'après RAPER¹ la coloration rouge est dû exclusivement à la 2-carboxy-2,3-dihydroindole-5,6-quinone, qu'il a dénommée « corps rouge », précurseur hypothétique du 2-carboxy-5,6-dihydroxyindole et du 5,6-dihydroxyindole, les diméthoxy-dérivés des lesquels il a isolé en 1927. La structure de ces dérivés a été confirmée par synthèse².

Quelques années après, MAZZA et STOLFI³ ont isolé le pigment d'*Halla Parthenopea*, qu'ils ont dénommé hallachrome et à qu'ils ont attribué exactement la même structure, que celle du « corps rouge » de RAPER. Depuis lors l'identité de ces deux substances, pourtant manifestement différentes, a été si fermement admise dans tous les esprits, que les noms d'hallachrome est de « corps rouge » sont devenus des synonymes, même pour les spécialistes de la question.

A ma connaissance, FRIEDHEIM seul, après avoir tout d'abord admis leur identité⁴, l'a déclaré ensuite impossible⁵. Son opinion est basée, d'une part sur la solubilité de l'hallachrome dans les alcools amyliques et butyliques, où le « corps rouge » est strictement insoluble, et, d'autre part, sur le changement de couleur de l'hallachrome, rouge à p_H 8,5 et vert émeraude en solution plus alcaline, virage que les solutions du « corps rouge » ne présentent pas. Il est juste de se rappeler, que MAZZA et STOLFI³ ont non seulement décrit ces propriétés de l'hallachrome, mais ont en outre observé que le pigment est soluble dans l'acide acétique glacial, l'acétone, l'alcool, la pyridine, etc., dans lesquels le « corps rouge » est insoluble. D'ailleurs, l'extraordinaire stabilité de leur pigment rend son identité avec le « corps rouge » absolument impossible.

Il est dès lors évident, que si les propriétés décrites par MAZZA et STOLFI sont exactes, l'une des deux substances, hallachrome et « corps rouge », ne peut pas être la 2-carboxy-2,3-dihydroindole-5,6-quinone.

En janvier dernier, grâce à la courtoisie de M. R. DOHRN, directeur de la Station Zoologique de Naples, j'ai eu l'occasion de préparer l'hallachrome d'après MAZZA et STOLFI³ et d'après FRIEDHEIM⁴ et j'ai pu constater que les propriétés physiques rappelées plus haut et indiquées par ces auteurs sont exactes⁶.

L'identité si longtemps et si légèrement admise du « corps rouge » et du « Hallachrome » nous place maintenant dans une situation extrêmement curieuse. Le premier est une substance instable, qui n'a jamais été isolée, mais dont la structure a été établie par le syn-

¹ S. H. RAPER, Biochem. J. 21, 89 (1927).

² A. E. OXFORD et S. H. RAPER, J. chem. Soc. 417 (1927).

³ F. P. MAZZA et G. STOLFI, Arch. Sci. Biol. 16, 185 (1931).

⁴ E. A. H. FRIEDHEIM, Biochem. Z. 259, 257 (1933).

⁵ E. A. H. FRIEDHEIM, Schweiz. med. Wschr. 65, 256 (1935).

⁶ MAZZA et STOLFI, et FRIEDHEIM ont extrait le pigment en plaçant les vers vivants dans l'alcool à 95° ou dans l'eau distillée. J'ai constaté que le pigment peut être obtenu avec un rendement très supérieur en plaçant les vers vivants directement dans l'alcool amylique acidifié par l'acide acétique.