

Über die mögliche Bedeutung von pH-Unterschieden für den Transport von höheren Fettsäuren im Organismus

Während einer durch Heparinjektion verursachten Klärungsreaktion wird das lipolytische System des Blutes in hohem Grade aktiviert¹. Dabei entstehen unveresterte Fettsäuren (UFS), die jedoch die Blutbahn rasch wieder verlassen; ihr Abtransport erfolgt, wie aus unseren Experimenten am Hund hervorgeht, mit einer Durchschnittsgeschwindigkeit von 0,3 mÄq/l Plasma/min².

Im Blutstrom sind die UFS vollständig oder wenigstens beinahe vollständig³ an die Bluteiweißkörper gebunden, und zwar am stärksten an das Albumin. Vorläufig wurde noch nicht bewiesen, dass ein UFS-Albumin-Komplex den Blutstrom verlässt. Doch wurde schon wenige Minuten nach Verabreichung von mit I^{131} markiertem Albumin dieses in der Lymphe nachgewiesen⁴; es ist somit sicher, dass Albumin rasch aus der Blutbahn austreten kann. Neueste Arbeiten ergeben dafür eine Geschwindigkeit von 5 g Albumin/h⁵.

Da Albumin höhere Fettsäuren sehr stark bindet, kann angenommen werden, dass auch im extravasalen Teil der extrazellulären Flüssigkeit, in dem sich 60% des austauschbaren Albumins befinden⁶, die UFS an diesen Eiweißkörper gebunden sind. Auch ist bekannt, dass Fettsäuren imstande sind, aus einem Albumin enthaltenden Substrat in die Zellen einzudringen⁷. Ferner wurde für einige Farbstoffanionen bewiesen, dass sie gemeinsam mit dem Albumin in das Zellinnere eindringen⁸. Der Mechanismus, der die UFS aus ihrem Komplex mit dem Albumin wieder abtrennt, ist bis jetzt nicht bekannt. Eine Reversion der Albumin-UFS-Bindung könnte dadurch eintreten, dass die Fettsäuren an einem Eiweißkörper der Mitochondrien fester gebunden werden als an das Albumin, wie dies für einige Farbstoffe bereits bewiesen wurde⁹.

Nach SAROFF¹⁰ nimmt mit sinkendem pH die Bindungsfähigkeit des Albumins für höhere Fettsäuren ab. Während das extrazelluläre pH 7,4 beträgt, liegt das intrazelluläre pH bedeutend niedriger und kann einen Wert von 5,3 erreichen¹¹. Die Bedeutung dieser Tatsachen für den Transport von Fettsäuren wurde in einem Modellversuch geprüft. Dazu untersuchten wir die Verteilung von Oleat zwischen Albuminlösungen verschiedener Konzentration mit pH 7,4 bzw. 5,3 einerseits und Olivenöl, das in diesen Experimenten die Zellfettkomponenten repräsentierte, andererseits. Im wesentlichen handelt es sich also um eine Verteilung zwischen zwei Phasen, wie sie von KARUSH¹² für die Untersuchung der Albumin-Methylorange-Bindung verwendet wurde.

Experimenteller Teil. Das Albumin war ein elektrophoretisch einheitliches, menschliches Serumalbumin (Fraktion V) und wurde jeweils gegen den entsprechenden

¹ A. V. NICHOLS, N. K. FREEMAN, B. SHORE und L. RUBIN, *Circulation* **6**, 437 (1952). – R. K. BROWN, E. BEYLE und C. B. ANFINSEN, *J. biol. Chem.* **204**, 423 (1953).

² V. FELT, D. REICHL und D. GRAFNETTER, *Čs. Gastroenterologie* **12**, 153 (1958).

³ V. P. DOLE, *J. clin. Invest.* **35**, 150 (1956).

⁴ H. KRIEGER *et al.*, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **73**, 124 (1950).

⁵ S. A. BERSON, *Fed. Proc.* **16**, Suppl. 1 (1957).

⁶ S. A. BERSON *et al.*, *J. Clin. Invest.* **32**, 746 (1953).

⁷ I. STERN und B. SHAPIRO, *Metabolism* **3**, 539 (1954).

⁸ H. BENNHOLD, *Acta med. scand. Suppl.* **312** (1955).

⁹ E. KALLE, *Arch. Biochem. Biophys.* **60**, 265 (1956).

¹⁰ A. F. SAROFF, siehe R. S. GORDON *et al.* *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **84**, 168 (1953).

¹¹ E. J. CONWAY und P. J. FEARON, *J. Physiol.* **103**, 274 (1944).

¹² F. KARUSH, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2705 (1950).

Albuminkonzentration in %	UFS-Konzentration in mÄq/l					
	pH 7,38			pH 5,29		
	Anfang	Ende	Unterschied	Anfang	Ende	Unterschied
1	1,97	1,35	— 0,62	1,99	1,01	— 0,98
	2,00	1,35	— 0,65	1,97	0,94	— 1,03
	1,99	1,38	— 0,61	1,98	0,97	— 1,01
2	2,01	1,75	— 0,26	2,02	1,42	— 0,60
	2,01	1,79	— 0,22	2,00	1,39	— 0,61
	2,01	1,72	— 0,29	2,01	1,40	— 0,61
3	1,95	2,30	+ 0,35	1,95	1,48	— 0,47
	1,99	2,29	+ 0,30	1,98	1,52	— 0,46
	1,97	2,31	+ 0,34	1,97	1,49	— 0,47
4	1,95	2,58	+ 0,53	1,98	1,65	— 0,33
	1,99	2,61	+ 0,62	2,02	1,61	— 0,41
	1,98	2,59	+ 0,61	2,00	1,68	— 0,32

Sörensen-Puffer (0,15 M) dialysiert. Nach der Dialyse wurde die Albuminkonzentration korrigiert; die dabei benötigten Analysen wurden nach der Biuret-Methode vorgenommen. Das Oleat war ein p.A.-Präparat der Firma Merck. Die Säurezahl des Olivenöls betrug 0,323.

In einem Vorversuch wurden 4 ml einer 2,5-mÄq/l-Oleatlösung im Puffer von pH 7,4 ohne Albumin im Scheidestrichter mit 6 ml Olivenöl überschichtet. Die wässrige Phase wurde aus den einzelnen Scheidestrichtern in verschiedenen Zeitabständen entfernt, davon 1 ml abpipettiert und darin die UFS nach der Doleschen Methode³ bestimmt. Dabei fanden wir, dass sich die UFS-Konzentration einer auf pH 7,4 gepufferten, mit Olivenöl überschichteten 2,5-mÄq/l-Oleatlösung in 40 h praktisch nicht mehr ändert. Deshalb wurden die UFS-Konzentrationsunterschiede in der auf pH 7,4 bzw. 5,3 gepufferten, wässrigen Phase in Gegenwart von Albumin nach 48 h gemessen. Die UFS-Anfangskonzentration betrug durchwegs 2 mÄq/l. In der Tabelle sind die Untersuchungsergebnisse zusammengefasst. Es zeigt sich, dass die Verteilung des Oleates in Lösungen von pH 7,4 mit grösserer Albuminkonzentration als 2% zugunsten der wässrigen Phase ausfällt, während das Oleat aus Lösungen mit pH 5,3 sogar bei einer Albuminkonzentration von 4% in die Ölphase eindringt.

Wahrscheinlich macht sich bei dieser Methode auch die Adsorption an der Wasser-Öl-Grenzfläche geltend, wie sie für eine Albumin-Dodecylsulfat-Wasser-Öl-Emulsion von COCKBAIN¹³ beschrieben wurde; doch kann dies in Anbetracht der geringen Grenzfläche vernachlässigt werden.

Diese Versuche liefern ein Modellanalagon möglicher Vorgänge, wie sie sich beim Fettsäuretransport in das Zellinnere abspielen könnten. Aus den Resultaten ergibt sich, dass der Unterschied zwischen intra- und extrazellulärem pH ein Faktor sein dürfte, der den Fettsäuretransport in das Zellinnere ermöglicht.

D. REICHL

Institut für Kreislauforschung, Prag (Tschechoslowakei), 4. März 1958.

Summary

The distribution of oleate between buffered albumin solutions (albumin concentration 1, 2, 3 and 4%) pH 7.4 and 5.3, and olive oil has been investigated. The possible significance of the findings for the transport of fatty acids from the extracellular fluid (pH 7.4) into cells, where the pH is more acid, is discussed.

¹³ E. C. COCKBAIN, *Trans. Faraday Soc.* **49**, 1 (1953).