Zur Wirkung von Desoxyribonucleinsäure und Heparinoiden auf den Nucleinsäurestoffwechsel der Maus *

K. TEMPEL

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. K. ZIPF)

(Z. Naturforschg. **24 b**, 1550—1555 [1969]; eingegangen am 14. August 1969)

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. K. ZIPF zum 75. Geburtstag

24 Stdn. bis 6 Wochen nach 3-mal im Abstand von 24 Stdn. wiederholter i.v. Injektion von Polyvinylsulfat (PVS), Pentosanpolysulfoester (SP₅₄[®]) und Mucoitinpolysulfat (Heparin Novo[®]) in Dosen von 25,0 mg, 62,5 mg bzw. 12500 IE/kg K.-Gew. sowie 24 Stdn. nach 5-mal im Abstand von 1 Tag wiederholter i.v. Injektion von hoch- und niedrigmolekularer DNS in Dosen von 12,5–100 mg/kg wurde das Verhalten von Frischgewicht, DNS, Protein, DNase I und DNase II in Lunge, Thymus, Leber, Milz und Nieren der Maus untersucht.

Die wesentlichsten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. In Abhängigkeit von Polyanion und Dosis reagierte die Thymusdrüse hypo- oder hyperplastisch. Zu proliferativen Veränderungen kam es in Milz, Lunge, Leber und Niere.
2. Nach Heparinoidbehandlung blieb der Proteinbestand von Leber und Niere hinter dem gleichzeitig erfolgenden Zuwachs von Organgewicht und DNS-Gehalt zurück.
3. Unter dem Einfluß von PVS und SP₅₄[®] verminderte sich die DNase I-Aktivität von Leber und Niere mindestens 4 Wochen lang um durchschnittlich 30–40 Prozent. Zu Aktivitätszuwachs kam es im Verlauf der DNS-Behandlung.
4. PVS und DNS führten in allen untersuchten Organen zu einem maximal 200-proz. Aktivitätszuwachs der sauren DNase.
5. Den Untersuchungen zufolge kommen Elemente des lymphoreticulären Gewebes als gemeinsamer Angriffspunkt von anionischen Makromolekülen in Betracht. Darüber hinaus lassen sich auch in vivo Wirkungen auf den Proteinstoffwechsel nicht ausschließen.

Die antimittotische Wirkung¹ verschiedener Polyanionen wirft die Frage auf, ob ihre *in vitro* nachgewiesenen Wirkungen auf Nucleinsäuren², den Desoxyribonucleoprotein-Komplex³ und Stoffwechselvorgänge, an denen Nucleinsäuren beteiligt sind^{4, 5}, auch *in vivo* auftreten und den — vor allem an Experimentaltumoren beobachteten^{6–9} — zytostatischen Effekt erklären. Über die Wirkung von Polyvinylsulfat (PVS) auf Nucleinsäuren² und Nucleasen^{9, 10} *in vitro* wurde andernorts berichtet. Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen war der Einfluß wiederholter i.v. Injektionen von PVS, Pentosanpolysulfoester (SP₅₄[®]) und Mucoitinpolysulfat (Heparin Novo[®]) sowie von Desoxyribonuclein-

säure (DNS) unterschiedlichen Molekulargewichts auf Gewicht, DNS, Protein und Desoxyribonucleasen (DNasen) einiger Organe der *Maus*.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an 240, 20 ± 2,0 g schweren Mäusen beiderlei Geschlechts aus institutseigener, konventioneller Zucht durchgeführt. Die Tiere wurden bei Zimmertemperatur in Gruppen zu je 5 gehalten und erhielten Futter (Altromin[®]-Preßfutter) und Wasser ad libitum. 24 Stdn. bis 6 Wochen nach dreimal im Abstand von 24 Stdn. wiederholter i.v. Injektion von PVS (Serva, Heidelberg, Präparat Nr. 33426), SP₅₄[®] (Bene-Chemie, München **) und Heparin

* Teilergebnisse wurden auf der 10. Frühjahrstagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft im März 1969 vorgetragen.

¹ W. REGELSON, *Advances Chemotherap.* **3**, 303 [1968].

² K. TEMPEL, K. ZIPF u. F. WOLF, *Berliner Münchener tierärztl. Wschr.* **81**, 24 [1968].

³ M. SKALKA u. M. CEJKOVÁ: p. 201, in: *Gemeinsame Jahrestagung 1968 der Deutschen Gesellschaft für Biophysik e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für reine und angewandte Biophysik*, Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien 1968.

⁴ A. WACKER, M. ISHIMOTO, and P. CHANDRA, *Z. Naturforschg.* **22b**, 413 [1967].

⁵ M. SKALKA, J. MATYÁŠOVÁ, and M. CEJKOVÁ, *Folia biol. [Prag]* **14**, 466 [1968].

⁶ H. GASTPAR, *Thromb. Diath. Häorrh., Suppl.* **16**, 90 [1965].

⁷ D. M. GOLDENBERG, *Münchener med. Wschr.* **110**, 2960 [1968].

⁸ R. K. ZAHN, E. TIESLER, H. G. OCHS, B. HEICKE, W. HANSKE u. W. FORSTER, *Biochem. Z.* **344**, 26 [1966].

⁹ S. SHAPOT, *Acta Unio. Int. contra Cancrum* **20**, 899 [1964].

¹⁰ K. TEMPEL u. K. ZIPF, *Klin. Wschr.* **47**, 165 [1969].

** Für Überlassung der Präparate sei den Firmen an dieser Stelle recht herzlich gedankt.

rin Novo® (Novo-Industrie, Mainz**) in Dosen von 25,0 mg, 62,5 mg bzw. 12500 IE pro kg K.-Gew. in physiol. Kochsalzlösung sowie 24 Stdn. nach fünfmal im Abstand von 1 Tag wiederholter i.v. Injektion von wäßrig gelöster hochmolekularer (Desoxyribonucleinsäure, Natriumsalz, aus Kalbsthymus, mindestens 95% DNS, MG 8900000, N ca. 14,5%, P ca. 8,0%, EGA-Chemie Keppler und Reif, Steinheim am Albuch) oder niedermolekularer (Desoxyribonucleinsäure, Natriumsalz, aus Heringssamen, Dr. Th. Schuchardt GmbH, München, Hauptkatalog Nr. DE 054**) in Dosen von 12,5–100 mg pro kg K.-Gew. wurde das Verhalten von Frischgewicht, DNS- und Protein-Gehalt sowie DNase-Aktivitäten in Lunge, Thymus, Leber, Milz und Nieren der Maus untersucht.

Die Mäuse wurden in Chloroformnarkose entblutet. Zusammen mit 0,14-m. NaCl wurden die Organe in dem Messerhomogenisator der Fa. Bühler, Tübingen, bei ca. 30000 U/min unter sorgfältiger Kühlung zerkleinert und zur Bestimmung von DNS- und Proteinkonzentration im Verhältnis 1:50 bzw. 1:1000 weiterverdünnt.

Die DNase I (EC 3.1.4.5) wurde an den im Verhältnis 1:25, 1:50, 1:20, 1:20 bzw. 1:50, die DNase II (EC 3.1.4.6) an den 1:40, 1:100, 1:75, 1:250 bzw. 1:20 verdünnten Homogenaten von Lunge, Thymus, Leber, Milz bzw. Nieren gemessen.

Zur Bestimmung der DNS-Konzentration wurde die Methode von SCHNEIDER¹¹ modifiziert¹².

Die Proteinkonzentration wurde zunächst mit der Biuret-Methode¹³ am entfetteten, später mit der Methode nach LOWRY et al.¹⁴ am nicht-entfetteten Organhomogenat ermittelt.

Zur Bestimmung der DNase-Aktivitäten wurden 0,5 ml der Homogenate zusammen mit 2,0 ml Acetat-Puffer¹⁵ bzw. Tris-HCl-Puffer und 0,5 ml einer 0,25-proz., wäßrigen Lösung hochmolekularer DNS (s. o.)

60–90 min bei 30 °C und pH-Werten von 5,0 bzw. 7,1 inkubiert. Der DNase-I-Ansatz enthielt zusätzlich MgCl₂ in einer Endkonzentration von 0,0026 M. Die während der Inkubation säurelöslich gewordenen DNS-Abbauprodukte wurden mit der Dische-Reaktion erfaßt und auf Gewichtseinheit Frischgewicht, Protein und Gesamtorgan bezogen.

Ergebnisse

1. PVS

Signifikante Veränderungen zeigen sich in den untersuchten Organen auch dann, wenn – der Kürze halber – alle Werte der sechswöchigen Versuchsperiode gemittelt, und die dadurch bedingten hohen Variations-Koeffizienten der Veränderungen in Kauf genommen werden (Tab. 1).

Zu biochemischem Ausdruck proliferativer Veränderungen kam es in Lunge, Leber, Milz und Nieren bereits binnen 24 Stdn. nach der letzten Injektion. 4 Tage später waren Frischgewicht und DNS-Gehalt maximal vergrößert.

Während sich Proteingehalt und DNase-Gesamtaktivität der Lunge gewichtskonform verhielten, vergrößerte sich hier auch die DNS-Konzentration.

In Leber und Nieren lag die DNase I-Gesamtaktivität auf die Dauer von 4 Wochen durchschnittlich 30–40% unter dem Kontrolldurchschnitt. Die Proteinkonzentration der Organe verminderte sich um 10–20%, der Protein-Gehalt blieb im wesentlichen unbeeinflusst. – Die DNase II-Gesamtaktivität der

Organ	rel. Gewicht	DNase I	DNase II	DNS
Lunge	+31,5 ± 10,7 (+10,7)***	+40,3 ± 6,9 (+14,0)	+32,3 ± 7,8 (+7,5)	+49,9 ± 11,9 (+21,8)
Thymus	–24,1 ± 8,2 (+2,7)	–31,9 ± 10,6 (–1,7)	s. Text!	–35,5 ± 9,3 (–6,5)
Leber	+26,7 ± 7,6 (+10,7)	–34,1 ± 11,2 (–18,4)	+77,0 ± 32,7 (+53,5)	+30,5 ± 9,1 (+21,8)
Milz	+54,8 ± 15,4 (+29,7)	+63,0 ± 29,5 (+25,3)	+62,8 ± 13,8 (+29,7)	+43,8 ± 9,7 (+16,7)
Nieren	+11,8 ± 6,2 (–0,9)	–36,6 ± 8,7 (–14,3)	+22,5 ± 8,7 (+0,9)	+12,6 ± 8,2 (+0,6)

Tab. 1. Wirkung von PVS auf Frischgewicht, DNase I- und DNase II-Gesamtaktivität sowie DNS-Gehalt von Organen der Maus. Durchschnittliche Veränderungen während der ersten 6 Wochen in Prozent, bezogen auf die gleichzeitig verarbeiteten Kontrollen. $n=36$. Durchschnittlicher Var.-Koeffizient der Kontrollen ($n=60$): $12,5 \pm 5,4$ Prozent. *** In Klammern die durchschnittlichen prozentualen Veränderungen während der ersten 4 Wochen nach einmaliger Injektion von 50 mg PVS pro kg K.-Gew.!

¹¹ W. C. SCHNEIDER, J. biol. Chemistry **161**, 293 [1945].

¹² K. TEMPEL, Z. Naturforsch. **24b**, 1279 [1969].

¹³ G. BEISENHERZ, H. J. BOLTZE, T. BÜCHER, R. CZOK, K. J. GARBADE, E. MEYER-AHRENDT u. G. PFLEIDERER, Z. Naturforsch. **8b**, 555 [1957].

¹⁴ O. H. LOWRY, N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR, and R. J. RANDALL, J. biol. Chemistry **193**, 265 [1951].

¹⁵ V. ALLFREY and A. E. MIRSKY, J. gen. Physiol. **36**, 227 [1952].

genannten Organe vergrößerte sich — bei Maximal-effekten nach 4 Tagen — gegenüber der Norm um durchschnittlich 20% (Nieren) bis 80% (Leber).

Die DNase I-Aktivität von *Lunge* und *Milz* nahm gewichtsparell zu.

Hypoplastisch reagierte der Thymus. Unter deutlicher Bevorzugung des DNS-Gehaltes war die *Bilanz* aller untersuchten Bestandteile *negativ*. Lediglich die DNase II-Gesamtaktivität des Organs erhöhte sich 1 Tag nach der letzten PVS-Injektion vorübergehend um rd. 30% und nahm anschließend gleichfalls gewichtsproportional ab.

Der Vergleich aller Veränderungen mit früheren Untersuchungen¹⁰ verdeutlicht die Dosisabhängigkeit (Tab. 1).

2. SP₅₄[®] und Heparin Novo[®]

PVS und SP₅₄ gemeinsam waren der rd. 10–20-proz. Proteinverlust von *Leber* und *Niere* sowie langanhaltende, quantitativ ähnliche Hemmeffekte gegenüber der DNase I dieser Organe. Die Wirkung von Heparin Novo[®] gegenüber dem Enzym war kurzfristig und hielt im allgemeinen nur 5 (Leber) bzw. 2 (Niere) Tage an.

Zur signifikanten Veränderungen der DNase II-Aktivität kam es nicht. Deutlich *proliferativ* reagierten *Milz* und — im Unterschied zur Reaktion auf PVS — auch die *Thymusdrüse*.

3. PVS und intrazelluläre Permeabilität

In Dosen von 50–75 mg/kg (DL_{50/14 Tage} = 78 mg/kg — l.c.¹⁰) erhöht PVS die Permeabilität intrazellulärer Membranen*: Der durch 20 min Zentrifugation von Leberhomogenat bei 50 000 g in 0,5 M Saccharose sedimentierbare Anteil an saurer Phosphatase verminderte sich — vorläufigen Untersuchungen zufolge — binnen 2 Stdn. nach Injektion von 50–75 mg PVS pro kg K.-Gew. gegenüber den Kontrollen um rd. 50%, gefolgt von erhöhter Phosphataseaktivität im *Serum*. Der unter identischen Bedingungen sedimentierbare Anteil an alkalischer Phosphatase fiel nach 4-stdg. Latenz signifikant ab und war 4–12 Stdn. später kaum mehr nachweisbar. Beide Wirkungen waren reversibel.

Bei einem Vergleich der zur Auslösung von Phosphatase-Reaktionen und Veränderungen von DNase-

I-Aktivität und DNS-Gehalt der Leber erforderlichen Dosen (Abb. 1) erweisen sich letztere allerdings als spezifischer.

Abb. 1. DNS-Konzentration und spezifische Aktivität der DNase I der Leber der Maus 14 Tage nach dreimal im Abstand von 24 Stdn. wiederholter i.v. Injektion von PVS in Abhängigkeit von der Dosis, $n=6$. Abszisse: PVS-Dosis in mg pro kg K.-Gewicht. Ordinate positiv: Zuwachs der DNS-Konzentration in Prozent. Ordinate negativ: Abfall der spez. DNase I-Aktivität in Prozent.

4. DNS

4.1. Lunge

Die Lunge reagierte unter dem Einfluß von DNS-Injektionen hyperplastisch. Die Reaktionen traten dosisproportional ein und betrafen alle untersuchten Organbestandteile. 24 Stdn. nach der letzten von 5 i.v. Injektionen von hochpolymerer DNS in Dosen von jeweils 50,0 bzw. 100,0 mg/kg beispielsweise waren das Organgewicht um 20,0 bzw. 51,6, der DNS-Gehalt um 13,2 bzw. 37,7 und der Proteingehalt um 4,6 bzw. 21,1% gegenüber den Kontrollen vergrößert.

4.2. Thymus

Proliferative Veränderungen des Thymus unter dem Einfluß hoher Dosen niedrigpolymerer und kleiner Dosen hochpolymerer DNS fanden ihren Ausdruck in dem Anstieg von Frischgewicht, DNS- und DNasen-Bestand (Tab. 2). Der Proteingehalt des Organs blieb hinter dem Frischgewicht und den übrigen untersuchten Bestandteilen zurück (Tab. 2). Besonders auffallend war der stets deutliche Aktivitätsanstieg der DNase II.

4.3. Leber

Das Lebergewicht vergrößerte sich nur unter dem Einfluß hochpolymerer DNS in Dosen >50 mg/kg

* Noch unveröffentlicht.

Einzeldosis [mg/kg]	Gewicht	DNase I	DNase II	Protein	DNS	Organ
12,5 **	+ 66,8	+ 117,5	+ 76,1	+ 38,6	+ 56,3	Thymus
25,0 **	+ 5,4 *	— 1,3 *	+ 66,8	+ 3,4 *	+ 20,8	
50,0 **	— 26,0	— 8,3 *	+ 91,0	— 22,4	— 6,6 *	
100,0 **	— 26,6	— 26,6	+ 4,2 *	— 39,4	— 31,9	
50,0 ***	+ 49,4	+ 19,5	+ 85,3	— 1,2 *	+ 46,9	
100,0 ***	+ 47,8	+ 77,4	+ 104,0	— 2,3 *	+ 30,2	
12,5 **	+ 3,4 *	+ 40,3	+ 8,6 *	+ 12,7 *	+ 8,2 *	Leber
25,0 **	+ 9,1 *	+ 50,3	+ 39,0	+ 38,6	+ 15,7	
50,0 **	+ 23,3	+ 76,9	+ 109,2	+ 21,5	+ 37,6	
100,0 **	+ 20,8	+ 15,5 *	+ 74,8	+ 29,1	+ 79,8	
50,0 ***	— 6,2 *	+ 8,0 *	+ 18,6 *	— 7,2 *	+ 15,7 *	
100,0 ***	— 2,5 *	+ 12,5 *	+ 59,5	+ 26,0	+ 40,6	
50,0 **	+ 110,1	+ 40,1	+ 122,9	+ 53,4	+ 53,9	Milz
100,0 **	+ 112,1	+ 76,7	+ 181,9	+ 66,9	+ 72,2	
50,0 ***	+ 9,1 *	+ 19,0	+ 17,7 *	— 3,1 *	+ 9,8 *	
100,0 ***	+ 15,1 *	+ 46,5	+ 17,6 *	+ 8,9 *	+ 12,1 *	
50,0 **	+ 22,8	+ 31,5	+ 33,5	+ 0,6 *	+ 9,2 *	Nieren
100,0 **	+ 10,2 *	+ 53,5	+ 52,1	— 2,4 *	+ 15,0	
50,0 ***	— 8,9 *	+ 8,8 *	+ 4,3 *	— 8,9 *	+ 1,6 *	
100,0 ***	+ 8,9 *	— 13,0 *	+ 13,1 *	+ 7,0 *	+ 15,8	

Tab. 2. Frischgewicht, DNasen-Aktivitäten sowie DNS- und Proteingehalt von Organen der Maus 24 Stdn. nach der letzten von 5 im Abstand von 24 Stdn. wiederholten i.v. DNS-Injektionen. Veränderungen in Prozent, bezogen auf den jeweiligen Kontrolldurchschnitt. $n=5$ je Dosis. * $p > 0,05$ (Unterschiede nicht signifikant). ** Hochpolymere DNS, *** niedrigpolymere DNS.

signifikant. Demgegenüber hatte sich die DNase I-Gesamtaktivität bereits nach Dosen von 12,5 mg um rd. 40% erhöht. Reaktionsumkehr zeigte sich bei Dosen > 50 mg/kg.

Ausreichend hohe DNS-Dosen vorausgesetzt, reagierte die DNase II gegenüber hochpolymerer und niedrigpolymerer DNS mit Aktivitätszuwachs (Tab. 2).

Der Proteingehalt der Leber war bei den DNS-behandelten Tieren durchwegs größer als bei den Kontrollen.

Der 10–80-proz. Zuwachs des DNS-Gehaltes erfolgte dosisproportional.

4.4. Milz und Nieren

50 und 100 mg DNS pro kg K.-Gew. führten in der Milz zu hyperplastischen Reaktionen, von denen alle untersuchten Organbestandteile betroffen wurden. Das niedrigpolymere Präparat hatte dabei wesentlich schwächere Wirkungen als die hochmolekulare DNS.

Zu signifikanten Veränderungen in der Niere kam es nur nach fünfmaliger i.v. Injektion von DNS in Dosen von 50–100 mg/kg. Organgewicht sowie DNasen-Aktivitäten und DNS-Gehalt waren unter dem Einfluß des hochpolymeren Präparates dosisproportional vergrößert.

Diskussion

1. Gewebliche Lokalisation und Wirkungstyp der Polyanionen sind zunächst verhältnismäßig unspezifisch. Soweit nicht ausgeschieden, werden nicht oder schwer abbaubare Makromoleküle wie Dextran¹⁶, verschiedene Schwefelsäureester^{17, 18}, Polyvinylpyrrolidon¹⁹ oder Poly(2-vinylpyridin-*N*-oxid)^{20, 21} in zellulären und subzellulären Elementen des reticuloendothelialen Systems deponiert. Bei Aufnahme und Weitergabe von Nucleinsäuren spielen gleichfalls Bestandteile des lymphoreticulären Gewebes eine besondere Rolle²².

Der beispielsweise für die Ablagerung von Dextran in Organen des Meerschweinchens ermittelten

¹⁶ K. H. EBERT, G. SCHENK u. R. SCHOLZ, Z. klin. Chem. **6**, 435 [1968].

¹⁷ E. HUSEMANN, B. PFANNMÜLLER u. W. HERTLEIN, Experientia [Basel] **9**, 379 [1953].

¹⁸ E. HUSEMANN, B. PFANNMÜLLER, H. SCHILL u. W. HERTLEIN, Z. Naturforsch. **12b**, 427 [1957].

¹⁹ H. C. HEINRICH, E. E. GABBE, W. P. NASS u. K. BECKER, Klin. Wschr. **44**, 488 [1966].

²⁰ M. LIEFLAENDER u. F. J. STRECKER, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **347**, 268 [1966].

²¹ J. FETZER, Naturwissenschaften **54**, 518 [1967].

²² H. GRAU, Zbl. Veterinärmed., Reihe A, **14**, 1 [1967].

Reihenfolge Milz > Lunge > Leber > Niere¹⁶ entspricht vorliegend das Ausmaß der proliferativen Reaktion der genannten Organe bei der Maus unter dem Einfluß von PVS und DNS. Berücksichtigt man zudem noch das Verhalten von sauren Hydrolasen in einigen Organen der Maus nach Injektion von PVS²³ (vorliegende Befunde) sowie die histochemischen Befunde von BANKOWSKI et al.^{24, 25} an der DNS-behandelten, strahlengeschädigten Ratte, so wird man in Elementen des lymphoreticulären Gewebes *einen* gemeinsamen Angriffspunkt von Makromolekülen sehen.

Die Art der jeweils mitgeteilten Versuchsbedingungen schließt allerdings die Aktivierung dieses Systems als *alleinige* Ursache des Strahlenschutzeffektes²⁴⁻²⁷ oder der Wachstumshemmung von Tumortransplantaten^{7, 8, 28-30} als zu unspezifisch aus.

Das polyanionen- und dosis-abhängig unterschiedliche Verhalten der *Thymusdrüse* kann als Bestandteil der allgemeinen lymphoreticulären Reaktion gedeutet werden. Die Wirkungsäquivalenz hoher Dosen niedrigpolymerer und geringer Dosen hochpolymerer DNS überrascht angesichts der zellulären Penetrations-Unterschiede in Abhängigkeit von Mole-

külgröße und Nativität³¹⁻⁴⁰ *in vitro* und *in vivo*⁴⁰⁻⁴⁴ nicht.

Die Untersuchungen an der Leber zeigen darüber hinaus, daß die reticuläre Reaktion offenbar nicht an die mit Permeabilitäts-Defekten verschiedener Art⁴⁵⁻⁴⁷ (vorliegende Ergebnisse) einhergehende zytotoxische Wirkung hochdosiert applizierter polyanionischer Sulfate gebunden ist.

2. Die Frage nach den biologischen Wirkungen von Polyanionen ist noch nicht eindeutig zu beantworten.

Polyanionische Sulfate können *in vitro* grundsätzlich alle Stoffwechselvorgänge beeinflussen, an denen Nucleinsäuren beteiligt sind^{4, 5, 48}. Dazu gehören Replikations-,⁵ Transkriptions- und Translationsvorgänge^{4, 49-55} sowie der Nucleinsäureabbau (s. l.c.^{9, 10}, dort weitere Literatur). Auch zahlreiche *andere* Enzyme werden *in vitro* gehemmt⁵⁶. Die antimitotische Wirkung von Polyanionen^{57, 58} kann somit verhältnismäßig unspezifisch sein.

Biologische Wirkungen von Nucleinsäuren sind in besonderem Maße eine Funktion des Versuchsobjektes, der Versuchsbedingungen sowie von Herkunft und Nativität. — Die transformierende Aktivität

²³ K. TEMPEL, Arzneimittel-Forsch. **19**, 1611 [1969].

²⁴ Z. BANKOWSKI, Z. POLOWIEC, Z. STEPLEWSKI, and T. WILCZOK, Ann. Histochem. **12**, 113 [1967].

²⁵ Z. BANKOWSKI, Z. POLOWIEC, and Z. STEPLEWSKI, *ibid.* **13**, 25 [1968].

²⁶ R. E. LIBINZON, S. A. ROGACHEVA i G. G. RUSINOVA, Radiobiologiya **7**, 455 [1967].

²⁷ D. PETROVIC, Corr. Top. Radiat. Res. **4**, 251 [1968].

²⁸ H. A. CRYSTAL and J. L. GLICK, Experientia [Basel] **24**, 380 [1968].

²⁹ P. ALEXANDER, E. J. DELORME, L. D. G. HAMILTON, and J. G. HALL, Nature [London] **213**, 569 [1967].

³⁰ R. HALPERN, B. C. HALPERN, K. A. CONKLIN, and R. A. SMITH, Proc. nat. Acad. Sci. USA **61**, 207 [1968].

³¹ S. R. AYAD and M. FOX, Nature [London] **220**, 35 [1968].

³² P. GALAND, J. REMY, and L. LEDOUX, Exp. Cell Res. **43**, 381 [1966].

³³ E. R. M. KAY, Trans. New York Acad. Sci. **28**, 726 [1966].

³⁴ S. MEIZEL and E. R. M. KAY, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **103**, 431 [1965].

³⁵ S. MEIZEL and E. R. M. KAY, *ibid.* **123**, 33 [1966].

³⁶ A. B. ROBINS and D. M. TAYLOR, Nature [London] **217**, 1228 [1968].

³⁷ G. G. RUSINOVA, S. A. ROGACHEVA i R. E. LIBINZON, Vop. Med. Khim. **13**, 485 [1967].

³⁸ P. L. SCHELL, Z. Naturforschg. **22b**, 529 [1967] sowie Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **166**, 156 [1968].

³⁹ E. TIESLER and B. HEICKE, Exp. Cell Res. **50**, 524 [1968].

⁴⁰ L. LEDOUX, pp. 231 ff, in: Progr. Nucl. Acid Res. Mol. Biol., Vol. **4**, ed. by J. N. DAVIDSON and W. E. COHN, Academic Press, New York, London 1965.

⁴¹ L. LEDOUX, G. B. GERBER, P. CHARLES, J. REMY u. J. REMY-DEFRAIGNE, Experientia [Basel] **23**, 16 [1967].

⁴² L. LEDOUX, P. CHARLES, and M. SRÖGL, Nature [London] **214**, 1241 [1967].

⁴³ L. LEDOUX et P. CHARLES, Arch. Int. Physiol. Biochim. **75**, 363 [1967].

⁴⁴ L. LEDOUX and P. CHARLES, Exp. Cell Res. **45**, 498 [1967].

⁴⁵ S. W. LEVY, Canad. J. Biochem. **45**, 1145 [1967].

⁴⁶ S. W. LEVY, Canad. J. Biochem. **46**, 289 [1968].

⁴⁷ W. RÖSSNER, Berliner Münchener tierärztl. Wschr. **81**, 461 [1968].

⁴⁸ V. G. ALLFREY and A. E. MIRSKY, Proc. nat. Acad. Sci. USA **44**, 981 [1958].

⁴⁹ M. F. GULYI, F. P. MARTYENKO i A. H. SABALAYR, Ukr. Biokhim. Zh. **37**, 706 [1965].

⁵⁰ L. BERLINGUET and A. NORMAND, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **161**, 509 [1968].

⁵¹ P. CHAMBON, M. RAMUZ, P. MANDEL, and J. DOLY, *ibid.* **149**, 584 [1967].

⁵² P. CHAMBON, M. RAMUZ, P. MANDEL, and J. DOLY, *ibid.* **157**, 504 [1968].

⁵³ P. CHAMBON, H. KARON, M. RAMUZ, and P. MANDEL, *ibid.* **157**, 520 [1968].

⁵⁴ T. SHINOZAWA, J. YAHARA, and I. KAZUTOMO, J. molecular Biol. **36**, 305 [1968].

⁵⁵ G. WALTER, W. ZILLIG, P. PALM, and E. FUCHS, European J. Biochem. **3**, 194 [1967].

⁵⁶ H. GASTPAR, Thromb. Diath. Haemorrh., Suppl. **16**, 84 [1965].

⁵⁷ G. A. CURRIE, Nature [London] **215**, 164 [1967].

⁵⁸ J. J. OPPENHEIM, S. D. HANDMAKER, J. E. KAY, and H. L. COOPER, Federat. Proc. **27**, 2649 [1968].

zellfremder DNS ist nicht auf die Bakterienzelle beschränkt⁵⁹⁻⁶³. Die Mechanismen der unter geeigneten Versuchsbedingungen zu beobachtenden zytotoxischen Wirkung von Nucleinsäuren⁶⁴⁻⁶⁷ sind unbekannt. Das Gleiche gilt sinngemäß für die Hemmung von Tumortransplantaten durch DNS-Injektionen^{7, 8, 28-30}, insbesondere durch chemisch oder physikalisch modifizierte DNS^{7, 8}. — Nucleinsäuren sind antigen wirksam⁶⁸.

Im Unterschied zu polyanionischen Sulfaten können zellfremde Nucleinsäuren den Einbau von markierten Aminosäuren in Protein sowohl in zellfreien Systemen^{69, 70} als auch in Zellkulturen⁷¹ erhöhen.

Die deutlichsten Wirkungsunterschiede zwischen den polyanionischen Sulfaten und den DNS-Präparaten betrafen Proteinbestand und DNase I-Aktivität von *Leber* und *Niere*.

Unter dem Einfluß der Heparinoidbehandlung blieb der Proteinbestand der Organe deutlich hinter dem gleichzeitig erfolgenden Zuwachs von Organgewicht und DNS-Gehalt zurück.

Dem durch PVS und SP₅₄[®] auslösbaren, durchschnittlich 30–40-proz. und langanhaltenden Aktivitätsabfall der DNase I in *Leber* und *Niere* ist der deutliche und spezifische Aktivitätsanstieg des Enzyms in Lunge, Leber, Milz und Nieren im Verlauf der DNS-Behandlung gegenüberzustellen. Wirkungsumschlag deutete sich allerdings auch hier bei extrem hohen Dosen (in Thymus und Leber) an und läßt einen zytotoxischen Effekt vermuten.

Der mithin naheliegende Schluß auf einen gewissen, dosisabhängigen Wirkungsantagonismus exogener Heparinoide und Nucleinsäuren im Protein-stoffwechsel einiger Organe wird vorläufig — außer durch die zitierten in vitro-Befunde — auch durch die partielle Hemmung des Anstiegs des Proteingehaltes der Niere durch Vorbehandlung mit PVS * unter den Bedingungen der Folsäurehyperplasie⁷² gestützt.

Frau KARIN LIEDERER danke ich für die gewissenhafte Durchführung der Analysen.

⁵⁹ A. MAJUMDAR and S. K. BOSE, Brit. J. Cancer **22**, 603 [1968].

⁶⁰ E. H. SZYBALSKA and W. SZYBALSKI, Proc. nat. Acad. Sci. USA **48**, 2026 [1962].

⁶¹ D. ROTH, M. MANJON, and M. LONDON, Exp. Cell Res. **53**, 101 [1968].

⁶² J. SAMUEL, E. NASTIC, E. CIUFECU, M. LUNGU, G. BALMUS, and G. RUTTER, Rev. roum. Inframicrobiol. **1**, 297 [1964].

⁶³ J. BANKOWSKI, Z. POLOWIEC, Z. STEPLEWSKI, and T. WILCZOK, Arch. Immunol. Therap. Exp. **14**, 767 [1966].

⁶⁴ A. G. SMITH, Cancer Res. **24**, 603 [1964].

⁶⁵ A. G. SMITH and J. V. ROZWADOWSKI, Federat. Proc. **26**, No. 2750 [1967].

⁶⁶ J. E. PRIER, J. ROSZEL, P. H. GRAIG, and D. F. CAIN, Amer. J. Veterinary Res. **28**, 183 [1967].

⁶⁷ J. L. GLICK, Cancer Res. **27 A**, 175 [1957].

⁶⁸ O. J. PLESCIA and W. BRAUN, Nucleic acids in immunology, Springer-Verlag, Berlin 1968.

⁶⁹ G. GALLING, Z. Naturforschg. **22 b**, 348 [1967].

⁷⁰ J. J. HOLLAND and B. J. MCCARTHY, Proc. nat. Acad. Sci. USA **52**, 1554 [1964].

⁷¹ P. GALAND and L. LEDOUX, Exp. Cell Res. **43**, 391 [1966].

⁷² R. BASERGA, D. THATCHER, and D. MARZI, Lab. Invest. **19**, 92 [1968].

* Noch unveröffentlicht.