

## Bildung und Abbau biogener Amine\*)

Von Doz. Dr. E. WERLE, Medizinische Akademie Düsseldorf

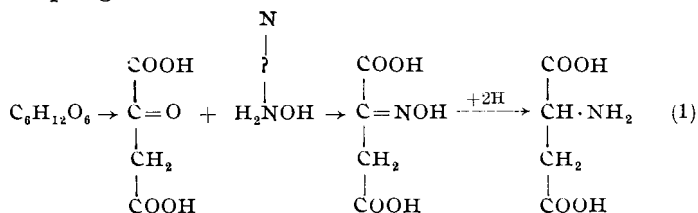
Der Begriff „biogene Amine“ wurde von *M. Guggenheim*<sup>1)</sup> geprägt. Er umfaßt Substanzen des tierischen und pflanzlichen Organismus, deren gemeinsames Kennzeichen die mehr oder weniger stark ausgeprägte basische Natur ist, welche durch den Besitz einer oder mehrerer primärer, sekundärer tertiärer Amino- oder quarternärer Ammonium-Gruppen bedingt ist. Die basischen Gruppen und die meist geringe Molekülgröße verursachen ein ähnliches Verhalten gegenüber Lösungs- und Fällungsmitteln, weshalb diese Substanzen bei der Aufarbeitung tierischen oder pflanzlichen Materials gemeinsam erfaßt werden. Die biogenen Amine treten im pflanzlichen und tierischen Organismus als Bausteine und als intermediäre Stoffwechselprodukte auf; sie haben, was z. T. erst in neuerer Zeit erkannt wurde, namentlich im tierischen Organismus vielseitige funktionelle Bedeutung, ein Umstand, der das Interesse für diese Gruppe von Substanzen erneut geweckt hat. Die etwas unbestimmte Definition läßt eine scharfe Abgrenzung des Gebietes gegen andere Stoffgruppen nicht zu. *M. Guggenheim*<sup>2)</sup> rechnet folgende Substanzgruppen hierher:

- I. Alkylamine wie primäre, sekundäre und tertiäre Amine, Methyl-, Dimethyl-, Trimethyl-, Butylamin.
- II. Quartäre Alkylamine wie Trimethylaminoxid, Tetramin und Neurin.
- III. Alkanolamine wie Aminoäthylalkohol, Cholin, Muscarin, Glukosamin und höhere Alkanolamine.
- IV. Betaine und  $\omega$ -Aminosäuren.
- V. Diaminocarbonsäuren und Diamine (Ornithin, Lysin, Putrescin, Cadaverin, Spermin, Spermidin).
- VI. Guanidin-Verbindungen (Arginin, Kreatin, Kreatinin, Guanidin, Methylguanidin, N,N'-Dimethyl-guanidin, Agmatin, Arcain, Galegin, Asterubin).
- VII. Imidazol-Verbindungen (Histidin, Carnosin, Anserin, Histamin).
- VIII. Phenylalkylamine (Phenyläthylamin, Ephedrin, Tyramin, Oxytyramin, Adrenalin, Mezcalin).
- IX. Indolbasen (Gramin, Tryptamin, Bufotenin, Bufotenidin, Bufothionin).
- X. Biogene Amine mit unbekannter Konstitution (Basen aus Muskelextrakten, Harnbasen, Fäulnisbasen, kreislaufaktive Substanzen).

Im folgenden ist nicht beabsichtigt, Bildung und Abbau all dieser Substanzen zu besprechen, sondern es wird versucht, einige ihrer wichtigsten Entstehungs- und Abbauwege zu beschreiben<sup>3)</sup>. Zunächst soll kurz die Frage gestreift werden, wie das Ammoniak, das zum Aufbau biogener Amine notwendig ist, in der Zelle verfügbar wird. Dann werden die Bildungswege zunächst einfacher biogener Amine mit freier endständiger Amino-Gruppe und anschließend solcher, bei denen die Amino-Gruppen in charakteristischer Weise substituiert sind, besprochen.

In der belebten Welt wird der Stickstoff durch frei lebende Stickstoff-Binder, nämlich Azoto- und Chlostridiumbakterien und gewisse Algen, sowie durch symbiotische Stickstoff-Binder, wie die Knöllchenbakterien der Leguminosen und anderer Pflanzengruppen, in chemische Bindung übergeführt<sup>4,5)</sup>. Als erste Stickstoff-Verbindung konnte das Hydroxylamin gefaßt werden, dessen Entstehungsmechanismus noch unbekannt ist<sup>3)</sup>. Das Hydroxylamin setzt sich nach *Virtanen* mit Oxalessigsäure, die dem intermediären pflanzlichen Kohlenhydrat-Stoff-

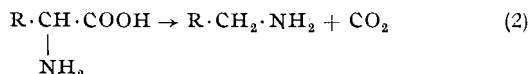
wechsel entstammt, um zum Oxim, welches fermentativ zur l-Asparaginsäure reduziert wird.



Von hier aus tritt die Amino-Gruppe ihre Wanderung an. Sie wird durch die Asparatico-aminopherase auf Ketocarbonsäuren übertragen, wodurch  $\alpha$ -Aminosäuren entstehen. Der oxydative Abbau der Aminosäuren oder der hydrolytische Zerfall anderer stickstoff-haltiger Verbindungen führt zur Freisetzung von Ammoniak. Ammoniak kann dem pflanzlichen Organismus auch in Form von Nitraten, dem tierischen in Form von Ammon-Salzen, z. B. als Ammoniumcitrat<sup>6)</sup>, zugeführt werden.

### Bildung biogener Amine mit freier Amino-Gruppe durch Decarboxylierung von $\alpha$ -Aminosäuren.

Durch Eintritt von derart verfügbar gewordenem Ammoniak in stickstoff-freie Metabolite könnten nun typische biogene Amine entstehen. Biologischerweise ist aber ein solcher Vorgang noch nicht beobachtet worden. Wir wenden uns daher zunächst einer Reaktion zu, auf Grund derer biogene Amine aus Verbindungen entstehen, welche die Amino-Gruppe bereits enthalten, nämlich der fermentativen Decarboxylierung von  $\alpha$ -Aminosäuren, deren Entstehungsweg aus Ketocarbonsäuren soeben angedeutet wurde. Die Decarboxylierungsreaktion kann allgemein folgendermaßen formuliert werden:



Lange Zeit war die Decarboxylierung von Aminosäuren nur als **Leistung von Bakterien** bekannt. Vor einigen Jahren erst wurde sie auch bei tierischen und pflanzlichen Geweben festgestellt.

Zur Decarboxylierung von Aminosäuren sind die verschiedensten Bakterienarten, aerobe und anaerobe, pathogene und nicht pathogene, befähigt (Lit. siehe <sup>2)</sup> und <sup>7)</sup>). Die ersten Befunde ergaben Eiweiß-Fäulnisversuche mit Mischkulturen, späterhin gestaltete man die Versuche übersichtlicher, indem man reine Aminosäuren wachsenden Reinkulturen von Bakterien anbot. Schließlich wurde insbesondere durch *E. J. Gale*<sup>8)</sup> die wachsende Kultur durch ausgewaschene, ruhende Bakterien ersetzt.

Man fand, daß fast alle bekannten  $\alpha$ -Aminosäuren durch Bakterien decarboxyliert werden können. Die Fähigkeit, verschiedene Aminosäuren zu decarboxylieren, ist so auf die einzelnen Bakterienarten verteilt, daß man gezwungen ist, anzunehmen, daß jeder Aminosäure eine spezifische Decarboxylase zugeordnet ist<sup>7)</sup>. Bezüglich der Bildungs- und Wirkungsbedingungen für die Decarboxylasen der Bakterien ergab sich folgendes: Voraussetzung für die Decarboxylasen-Bildung ist saure Reaktion des Kulturmilieus<sup>8,9)</sup>. Am stärksten ist die Bildung der verschiedenen Decarboxylasen wachsender Kulturen bei  $p_H$  4—5; bei  $p_H$  7 ist sie meist nur noch gering, z. B. nur ein Hundertstel derjenigen bei  $p_H$  5. Auch die decarboxylatische Aktivität hat im deutlich sauren Gebiet ihr Optimum, sie erlischt meist schon bei  $p_H$  6,5. Nur bei *Aerobacter aerogenes* war keine  $p_H$ -Abhängigkeit zwischen  $p_H$  5 und 8 zu beobachten<sup>10)</sup>.

\*) Nach einem Vortrag im KWI. für Medizin. Forschung zu Heidelberg am 26. Oktober 1942.

<sup>1)</sup> Die biogenen Amine. Berlin 1919 und 1923.

<sup>2)</sup> Die biogenen Amine. Basel-New York 1940.

<sup>3)</sup> Die in der *Guggenheimschen* Einteilung erwähnten  $\alpha$ -Aminosäuren und die höheren Alkanolamine werden als untypisch, die Stoffe unbekannter Konstitution aus naheliegenden Gründen nicht berücksichtigt. Vorgänge physiologischer oder pathologischer Art, bei denen vorgebildete biogene Amine aus protoplasmatischer Verankerung freigelegt werden, bleiben unerörtert.

<sup>4)</sup> *T. Laune u. A. J. Virtanen in Bamann-Myrbäck: Die Methoden der Fermentforschung.* Leipzig 1941, u. zw. S. 2719 ff.

<sup>5)</sup> S. a. den Aufsatz von *Th. Wieland*, „Desaminierung, Aminierung und Umaminierung“, diese Ztschr. 55, 147 [1942].

<sup>6)</sup> *F. Knoop*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 274, 291 [1942].

<sup>7)</sup> *E. Werle*, Aminosäure-decarboxylasen und Diamin-oxydase, Z. Fermentforsch. 17, 103 [1942]. <sup>8)</sup> *Biochemic. J.* 34, 392 [1940].

<sup>9)</sup> *Hanke u. Köppler*, J. biol. Chemistry 50, 131 [1922]; 59, 835, 867, 855 [1924].

<sup>10)</sup> *Eggert*, J. Bacteriol. 37, 205 [1939].

Wurden in Versuchen von *Gale* die Bakterien in saurem Milieu gezüchtet und wurden die Aminosäuren unter optimalen  $p_H$ -Bedingungen angeboten, so war die Amin-Bildung stets eine quantitative.

Wurden die gleichen Bakterien aber bei  $p_H$  7,0 gezüchtet und bei diesem  $p_H$  die Aminosäuren angeboten, so wurden sie nicht decarboxyliert, sondern oxydativ desaminiert. Es wird also in Bakterienkulturen bei  $p_H$  7 und 8 Aminosäure-oxydase, bei  $p_H$  5-Decarboxylase gebildet. Die Decarboxylasen entstehen, soweit geprüft, mit Ausnahme der Glutaminsäure-decarboxylase nur dann, wenn im Nährmedium die zugeordneten Aminosäuren vorhanden sind<sup>9)</sup>. Die Bildung der Decarboxylasen der Bakterien stellt also eine besondere Art der enzymatischen Adaption dar, da sie nicht nur vom spezifischen Substrat, sondern auch in entscheidender Weise von der Wasserstoff-Ionenkonzentration abhängt, bei der dieses angeboten wird.

Eine Ausnahme scheint auch der Gasbrandbazillus zu machen, welcher Histamin in histidin- und imidazolbasen-freiem Medium allein aus Glucose und Ammon-Salz bildet. Der Weg der Histamin-Bildung dürfte über die Histidindcarboxylase gehen, da der Gasbrandbazillus ein kräftiger Histamin-Bildner ist<sup>10)</sup>. Junge Colikulturen haben eine sehr geringe Aktivität bis zur 10. h, dann steigt sie steil an und erreicht in der 14.—16. h ein Maximum, um dann allmählich wieder abzufallen. Die Decarboxylase-Bildung und -Wirkung ist sehr wärmeempfindlich. Sie ist bei 26° optimal, Temperaturen von über 37° sind vielfach schon schädlich.

Während *Köbler* u. *Hanke*<sup>9)</sup> die Decarboxylierung als eine Schutzmaßnahme der Bakterien gegen die Säurewirkung ansehen, betont *Gale*<sup>9)</sup>, daß die Decarboxylierung die einzige bei dieser Reaktion den Bakterien verbleibende Möglichkeit der Ausnutzung des Nährmediums darstellt. Denn es findet keine Desaminierung statt, und die Kohlehydrate werden nur noch in sehr geringem Maße angegriffen.

Von den Decarboxylasen der Bakterien ist am besten die Histidindcarboxylase untersucht. Durch Bakterien wird sowohl l- als auch d-Histidin decarboxyliert<sup>12)</sup>. Auch die d-Form kann quantitativ in Histamin übergehen. Die Fähigkeit zur Decarboxylierung von d- und l-Histidin ist bei Bakterien derselben Art von Kultur zu Kultur wechselnd; gelegentlich wird d- stärker als l-decarboxyliert. Ob es sich dabei um die Leistung eines Fermentes mit je nach der Herkunft stark wechselnder relativer Spezifität handelt oder um die Leistung zweier verschiedener Fermente mit absoluter Spezifität, ist nicht entschieden. Daß die d-Form zuerst in die l-Form umgewandelt wird, ist unwahrscheinlich, weil manche Bakterien die d-Form leichter als die l-Form decarboxylieren.

Es ist bisher nicht gelungen, die Histidindcarboxylase der Bakterien in nennenswerten Mengen in zellfreie Extrakte überzuführen. Zerreiben der Bakterien mit Seesand oder Glasstaub, Gefrieren in flüssiger Luft oder Autolyse der Bakterien ergab nur in einzelnen Fällen wenig aktive Lösungen, Trocknen der Bakterien mit Aceton und Äther führt zur Zerstörung des Fermentes.

Die biogenen Amine haben für die Mikroorganismen wohl nur die Bedeutung von Nährstoffen, doch mag das eine oder andere von ihnen auch eine spezifische Funktion haben, wie etwa das  $\beta$ -Alanin, das bei Diphtheriebazillen Wuchsstoffwirkung hat.

Während über Decarboxylasen in Bakterien zahlreiche Beobachtungen vorliegen, ist bisher nur eine einzige positive Beobachtung über **pflanzliche Aminosäuredecarboxylasen** bekannt geworden, nämlich die von *Okunuki*<sup>13)</sup> festgestellte streng spezifische Decarboxylierung von Glutaminsäure zu  $\gamma$ -Aminobuttersäure.

Außer Glutaminsäure wird zwar noch Pyrrolidincarbonsäure decarboxyliert, wohl aber erst nach hydrolytischer Aufspaltung des Ringes. Es wird die der Amino-Gruppe benachbarte Carboxyl-Gruppe decarboxyliert. Das Ferment kommt vor in weißem Kraut, Rettich, Spinat, Möhrrüben, ferner in Pollen und Zwiebeln von *Lilium auratum*. Es fehlt bei einer Reihe von Pflanzenarten. Es kann nicht in Extrakte übergeführt werden, ist also ein Desmoenzym. Durch Papain wird das Ferment rasch zerstört. Das Wirkungs-Optimum liegt bei  $p_H$  6. *Okunuki* hat eine große Reihe von Aminosäuren auf ihre Decarboxylierbarkeit durch die verschiedensten Pflanzen mit negativem Erfolg untersucht. Nun sind aber in zahlreichen höheren und niederen Pflanzen verschiedene biogene Amine nachgewiesen worden, die als Decarboxylierungsprodukte von Aminosäuren aufgefaßt werden können (Lit. siehe <sup>2)</sup>). So wurde in den Blüten einer großen Reihe von Pflanzenarten Isobutyl- und Isoamylamin nachgewiesen; in Mistelextrakten

Putrescin, Cadaverin und Tyramin; letzteres ist neben Oxytyramin in Beseuginster enthalten. Tomaten und Spinat enthalten beträchtliche Mengen Histamin, Stein- und Fliegenpilz enthalten Putrescin und Cadaverin, Mutterkorn und Maisbrand Histamin. Wenn auch im einen oder anderen Fall, z. B. beim Steinpilz, die gefundenen Amine durch Bakterienwirkung entstanden sein können, so stellen sie doch in der Mehrzahl der Fälle unzweifelhaft Stoffwechselprodukte der Pflanzen dar. Nach *C. Schöpf* müssen sie als Bausteine kompliziert gebauter Alkaloide aufgefaßt werden, in welche sie im Reagensglas unter zellphysiologischen Bedingungen übergeführt werden konnten<sup>14)</sup>.

So leiten sich vom Oxytyramin und vom Trimethoxyphenyl-äthylamin (Mezcalin) die Alkaloide der Isochinolin-Gruppe, vom Tryptamin die Alkaloide der tricyclischen Harman-Gruppe ab. Da auch *Werle*<sup>11,15)</sup> der Nachweis einer Tyrosin-, Dopa- oder Histidin-decarboxylase in Ginster, Tomaten und Spinat nicht gelungen ist, ist es wahrscheinlich, daß die biogenen Amine der Pflanze nicht durch Decarboxylierung von Aminosäuren, sondern auf anderen Wegen gebildet werden, die noch im Zusammenhang besprochen werden sollen.

Die Frage nach der Entstehung des physiologisch, pathologisch und pharmakologisch gleich bedeutsamen Histamins im **tierischen Organismus** veranlaßte uns, vor einigen Jahren zu prüfen, ob tierische Organe zur Decarboxylierung von Histidin befähigt sind. Es zeigte sich, daß Schnitte oder Extrakte von Meerschweinchen- und Kaninchennieren, auch unter streng aseptischen Bedingungen, in Gegenwart von Histidin Histamin zu bilden vermögen<sup>16)</sup>. *P. Holtz*<sup>17)</sup> führte fast gleichzeitig, von Modellversuchen zur Histamin-Entstehung ausgehend, die gleichen Versuche mit gleichem Ergebnis durch. Bald darauf wurde die Decarboxylierung von Tyrosin<sup>18,19)</sup>, Tryptophan<sup>18)</sup> und Dioxypyphenylalanin<sup>20)</sup> beobachtet (weitere Lit. siehe <sup>21)</sup>). Auf eine Fähigkeit des tierischen Organismus zur Decarboxylierung von Aminosäuren haben vor den Untersuchungen von *Werle* und von *Holtz* mehrere Arbeiten hingewiesen, die entweder nicht bestätigt werden konnten oder aber nicht unter aseptischen Bedingungen durchgeführt worden waren (siehe hierzu<sup>22)</sup>). Die Untersuchung der Verteilung der Decarboxylierungsfähigkeit für die genannten Aminosäuren über verschiedene Organe sowie Konkurrenzversuche unter Zusatz der verschiedenen Säuren zwingen auch hier zu der Annahme, daß jeder Aminosäure eine spezifische Decarboxylase zugeordnet ist<sup>21)</sup>. Die tierischen Decarboxylasen sind, im Gegensatz zu den Bakterien und zum pflanzlichen Enzym, Lyoenzyme. Ihre Wirkung kann auch im Organschnitt oder auch beim ganzen Tier studiert werden<sup>22,23,24)</sup>. Das Wirkungsoptimum liegt im schwach alkalischen Gebiet bei etwa  $p_H$  8, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Bakterien und beim Pflanzenenzym. Die Fermente sind spezifisch auf die Decarboxylierung der l-Form eingestellt, ja der Zusatz von d-Histidin hemmt die Decarboxylierung der l-Form vollkommen. Merkwürdigerweise wird das Ferment weitaus am stärksten durch Zusatz von d- oder l-Dopa reversibel blockiert, obwohl der Zusatz von d-Dopa die Decarboxylierung von l-Dopa nicht beeinflußt. Auch Adrenalin blockiert stark, was von physiologischer Bedeutung sein könnte<sup>25)</sup>. Sämtliche Decarboxylasen werden durch Spuren von Blausäure, nicht aber durch andere Schwermetallkomplexbildner gehemmt<sup>13,16,17,21)</sup>. Wir haben das Hemmungsverhalten der Histidin-decarboxylase näher studiert und weiter festgestellt, daß das Ferment durch eine Reihe von Carbonyl-Gruppenreagentien stark gehemmt wird<sup>26)</sup>.

Wir haben daher wie *Zeller* für die Diaminoxidase, die das gleiche Hemmungsverhalten wie die Histidin-decarboxylase aufweist, geschlossen, daß im Agon des Fermentes eine für die Fermentwirkung wichtige Carbonyl-Gruppe enthalten ist.

<sup>14)</sup> Chemie und Physiologie des Eiweißes. Theodor Steinkopff, Dresden 1938, S. 114 ff.

<sup>15)</sup> E. Werle u. W. Boden, Biochem. Z. **304**, 372 [1940].

<sup>16)</sup> E. Werle, ebenda **288**, 292 [1936]; E. Werle u. H. Hermann, ebenda **291**, 105 [1937]; E. Werle u. K. Krautzw, ebenda **296**, 315 [1938].

<sup>17)</sup> P. Holtz, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **187**, 589 [1937]; P. Holtz u. R. Heise, Naturwiss. **25**, 14 [1937]; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **187**, 581 [1937]; **186**, 269 [1937]; P. Holtz u. G. Triem, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **248**, 1 [1937]; P. Holtz, Naturwiss. **25**, 457 [1937]; P. Holtz u. J. Janssch, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **188**, 684 [1937].

<sup>18)</sup> E. Werle u. G. Mennicken, Biochem. Z. **291**, 325 [1937].

<sup>19)</sup> P. Holtz, Heise u. Spreyer, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **188**, 580 [1938].

<sup>20)</sup> Holtz, Heise u. Lüdke, ebenda **191**, 87 [1938].

<sup>21)</sup> Holtz, Fermentative Aminbildung aus Aminosäuren, Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmacol. **44**, 230 [1941].

<sup>22)</sup> R. J. Bing, Amer. J. Physiol. **132**, 497 [1941]; R. J. Bing u. M. B. Zucker, J. exp. Medicine **74**, 235 [1941].

<sup>23)</sup> P. Holtz, Naturwiss. **29**, 649 [1941]; P. Holtz, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **199**, 145 [1942].

<sup>24)</sup> E. Werle u. H. Reploh, Klin. Wschr. **21**, 833 [1942].

<sup>25)</sup> E. Werle, Biochem. Z. **311**, 270 [1942].

<sup>26)</sup> E. Werle u. K. Heitzer, ebenda **299**, 420 [1938].

<sup>11)</sup> E. Werle, noch unveröffentlichte Versuche.

<sup>12)</sup> E. Werle, Biochem. Z. **309**, 61 [1941].

<sup>13)</sup> Bot. Mag. [Tokyo] **51**, 270 [1937].

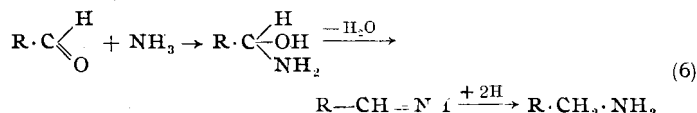


säure hervorgehende  $\beta$ -Alanin, das z. B. bei Hefe und Diphtheriebazillen Wuchsstoffwirkung entfalten kann und Bestandteil der Panthothensäure ist, ferner des Carnosins, des  $\beta$ -Alanyl-histidins und des Anserins, des  $\beta$ -Alanyl-methylhistidins, die im Muskelfleisch verschiedener Tiere sich finden und auch den biogenen Aminen zugeählt werden müssen. Ihre physiologische Bedeutung ist zunächst noch unbekannt. Möglicherweise entsteht Carnosin durch Decarboxylierung von Asparaginy-Histidin. Die Frage, ob Aminosäuren in Peptid-Bindung decarboxyliert werden, ist noch nicht geklärt. Interessant ist weiter, daß Arginin durch ein und dasselbe Bakterium in Putrescin oder Agmatin übergeführt werden kann je nach dem Säuregrad des Ansatzes. Bei  $pH$  5 entsteht durch direkte Decarboxylierung Agmatin; bei zuerst alkalischer Reaktion spaltet die Bakterienarginase Harnstoff ab, das entstehende Ornithin wird dann mit sauer werdender Reaktion zu Putrescin decarboxyliert<sup>7)</sup>. Agmatin kommt in Heringstestikeln<sup>32)</sup> vor, und es ist denkbar, daß es hier einer Arginin-decarboxylase der Testikel seine Entstehung verdankt. Den Decarboxylierungsprodukten des Tyrosins und Dioxiphenylalanins kommt besonderes Interesse in physiologischer und pathologischer Hinsicht zu. Die beiden Amine Tyramin und Oxytyramin stehen nämlich in naher genetischer Beziehung zum Adrenalin, doch konnte der Übergang von ihnen zum Adrenalin auf fermentativem Wege bisher nicht beobachtet werden. Insbesondere ließ sich die Angabe *Schulers*, daß Schnitte von Nebennierenmark aus Tyramin Adrenalin bilden, nicht bestätigen (Lit. siehe <sup>9)</sup>).

Anmerkung bei der Korrektur: Nach *Devine* (Biochem. J. **34**, 21 [1940] und *Vinet* (O. r. hebd. Séances Acad. Sci. [Paris] **210**, 552 [1940] wird Phenyläthylamin bzw. Oxytryptamin durch Nebennierenmarksschritte in Adrenalin übergeführt. Die Angaben sind widersprechend, da nach *Devine* die Adrenalin-Ausbeuten bei Verwendung von Phenyläthylamin höher waren als bei Oxyphenyläthylamin, während nach *Vinet* nur Oxytryptamin, nicht aber Phenyläthylamin Adrenalin liefert.

3,4-Dioxy-phenylserin, das schon vor 20 Jahren als Vorstufe der Adrenalin-Bildung erwogen wurde<sup>23)</sup> und dessen Decarboxylierungsprodukt sich vom Adrenalin nur noch durch das Fehlen der  $\text{CH}_3$ -Gruppe am Stickstoff unterscheidet, scheint im Organismus nicht in Adrenalin überzugehen<sup>(2)</sup> u. zwar S. 431). Die Frage, ob substituierte Aminosäuren durch tierisches oder pflanzliches Gewebe decarboxyliert werden, ist noch zu untersuchen.

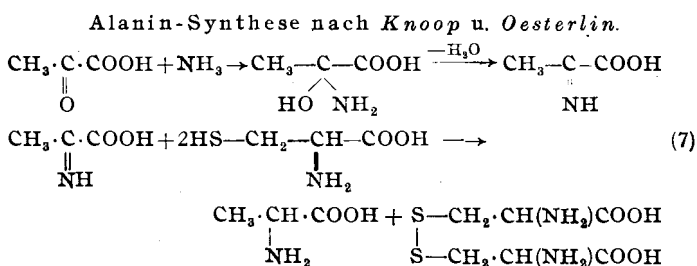
Es wurde darauf hingewiesen, daß es neben der Decarboxylierungsreaktion noch andere bisher unbekannte Wege geben müsse, die zu dem bisher besprochenen Typ biogener Amine führen. Am wahrscheinlichsten ist die reduktive Aminierung von Aldehyden oder Ketonen, die in der Pflanze aus Alkoholen oder Säuren hervorgehen können über folgende Stufen<sup>2,13)</sup>:



Es entstehen Hydramine, die durch Wasserabspaltung und nachfolgende Hydrierung über die Imin-Verbindungen in primäre Amine übergehen. Diese reduktive Aminierung ist fermentativ noch nicht beobachtet worden, sie läuft aber ab, wenn auf die wäßrig ammoniakalische Lösung eines Aldehyds katalytisch erregter Wasserstoff einwirkt. So entsteht beispielsweise aus Isovaleraldehyd Isoamylamin (Lit. siehe <sup>2)</sup>). Biologischerweise dürfte die Hydrierung durch ein wasserstoffübertragendes Fermentsystem oder spontan durch leicht oxydierbare Substanzen, wie Cystein oder Glutathion erfolgen, wie dies in einer verwandten Reaktionsfolge<sup>3)</sup> von Knoop u. Oesterlin<sup>3a)</sup> dargetan wurde. In ammoniakalischen Lösungen von Brenztraubensäure in Gegenwart von Cystein oder Ferrosulfat entsteht Alanin.

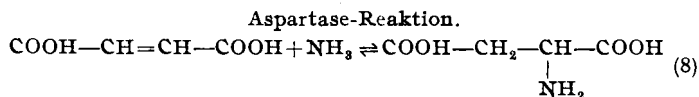
Der gleiche Reaktionsmechanismus liegt der Bildung von Methylamin aus Formaldehyd und Ammoniak zugrunde, wobei das Aldehydhydrat den Wasserstoff zur Hydrierung liefert (Lit. siehe 2)).

Eine reduktive Anlagerung von Ammoniak oder Methylamin an Oxo-Verbindungen, die zu Alkaloiden führt, gelingt nach Schöpf<sup>38)</sup> unter zellphysiologischen Bedingungen und kann daher als Stütze für den angenommenen Reaktionsverlauf angesehen werden.

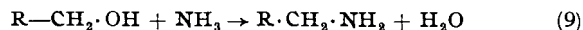


Eine Einführung von Ammoniak in die Carbonyl-Gruppe von Aldehyden oder Ketonen durch Aminopherasen konnte bisher nicht beobachtet werden.

Ein primäres Amin würde auch entstehen durch Anlagerung von Ammoniak an die Doppelbindung eines Kohlenwasserstoffs, ein Vorgang, der nur bei hoher Temperatur abläuft, und der in der Natur noch nicht beobachtet wurde. Die von der Aspartase katalysierte Anlagerung von  $\text{NH}_3$  an Fumarsäure, die zu einem Gleichgewicht zwischen Fumarsäure, Ammoniak und Asparagin-



säure führt, dürfte wohl durch die flankierenden Carboxyl-Gruppen ermöglicht sein<sup>8)</sup> (vgl. dazu <sup>9)</sup>). Auch die Umsetzung von Ammoniak mit Alkoholen ist biologisch nicht realisierbar<sup>10)</sup>. Sie ver-



läuft aber in Gegenwart von Nickel als Katalysator<sup>36)</sup> bei hohen Temperaturen. Auch hier dürfte nach Dehydrierung des Alkohols zum Aldehyd die Reaktion weiter über Zwischenstufen verlaufen, wie sie oben bei der Entstehung von Aminen aus Aldehyden und Ketonen aufgezeigt wurden.

Biogene Amine mit freier endständiger Amino-Gruppe bilden sich also durch fermentative Decarboxylierung der natürlichen Aminosäuren, vielleicht auch, namentlich in Pflanzen, durch reduktive Aminierung von Aldehyden.

### Methylierung der Amino-Gruppe.

Der nächste Typus biogener Amine ist gekennzeichnet durch methylierte Amino-Gruppen. Die Methylierung der Amino-Gruppe führt allgemein zur Verstärkung der Basizität. Es sind deshalb auch die Methylierungsprodukte der  $\alpha$ - und  $\omega$ -Aminosäuren den biogenen Aminen zuzuzählen. Wie kommen derartige Methylierungen, wie sie in den Verbindungen vom Typus des Cholins, des Muskarins oder der Betaine vorliegen, zustande? Bis vor kurzem war man hier nur auf Vermutungen angewiesen. W. His (Arch. exp. Path. 22, 283 [1887]) hat erstmals gezeigt, daß der tierische Organismus zur Methylierung befähigt ist. Er verfütterte an Hunde Pyridin, die es als Methyl-pyridiniumhydroxyd ausschieden. Woher die Methyl-Gruppe stammt und in welcher Weise ihre Anlagerung geschieht, blieb unklar.

*Du Vigneaud*<sup>37)</sup> hat nun einen Methylierungsweg aufgefunden, dem wahrscheinlich allgemeine Bedeutung zukommt: Werden Ratten mit einer cholin-freien Diät gefüttert, so treten Erscheinungen einer Avitaminose auf. Es kommt zu Wachstumsstillstand, zu Leberverfettung und anderen Störungen. Das Cholin ist also ein Vitamin, d. h. der tierische Organismus kann diese Substanz nicht ohne weiteres synthetisieren, er kann also nicht ohne weiteres Aminoäthanol, das als Ausgangsmaterial für die biologische Synthese des Cholins angesehen werden muß<sup>38)</sup>, methylieren zum Cholin. Die Avitaminose trat nicht auf, wenn an Stelle von Cholin Methionin, methyliertes Homocystein, verfüttert wurde.

Anmerkung bei der Korrektur: G. Caranhan (Bull. Soc. ital. Biol. Spec. 17, 297 [1942]) glaubt, bei cholinfreier Diät bei Ratten eine Cholin-Synthese festgestellt zu haben.

Enthielt die Methyl-Gruppe des Methionins schweren Wasserstoff, so ließ sich aus den Organen der cholin-frei ernährten Ratten Cholin isolieren, dessen Methyl-Gruppen Deuterium enthielten. Die Mangelercheinungen blieben auch aus, wenn bei einer methionin-freien, aber homocystein-haltigen Kost Betain zugelegt wurde. Die Methyl-Gruppen des Methionins können also im tierischen Organismus übertragen werden, hier auf die Vorstufe des Cholins, und das Homocystein übernimmt die Methyl-Gruppen vom Betain. Daß in der Tat Betain als Methyl-Gruppendonator zu gelten hat, geht auch aus Untersuchungen von *Stetten* hervor, in denen die Substanz durch  $^{15}\text{N}$  gekennzeichnet war. Betain gibt alle 3 Methyl-Gruppen ab und geht in Glycin über. Das Homocystein wirkt also bei der Transmethylierung als Methyl-Gruppenüberträger. Man kann die Verhältnisse folgendermaßen formulieren:

<sup>82a)</sup> *Kossel*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **66**, 257 [1910]; *Steudel* u. *Suzuki*, ebenda **127**, 1 [1923].

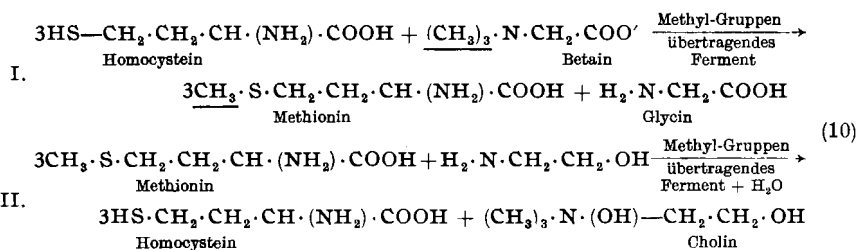
<sup>88)</sup> Rosenmund u. Dornsafft, Ber. deutsch. chem. Ges. **52**, 1734 [1919]; **53**, 317 [1920].

<sup>24</sup>) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **148**, 294 [1925]; **170**, 186 [1927].

<sup>86)</sup> Diese Ztschr. 50, 779, 797 [1937].

<sup>86)</sup> Guyot u. Fournier, O. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **189**, 927 [1929].

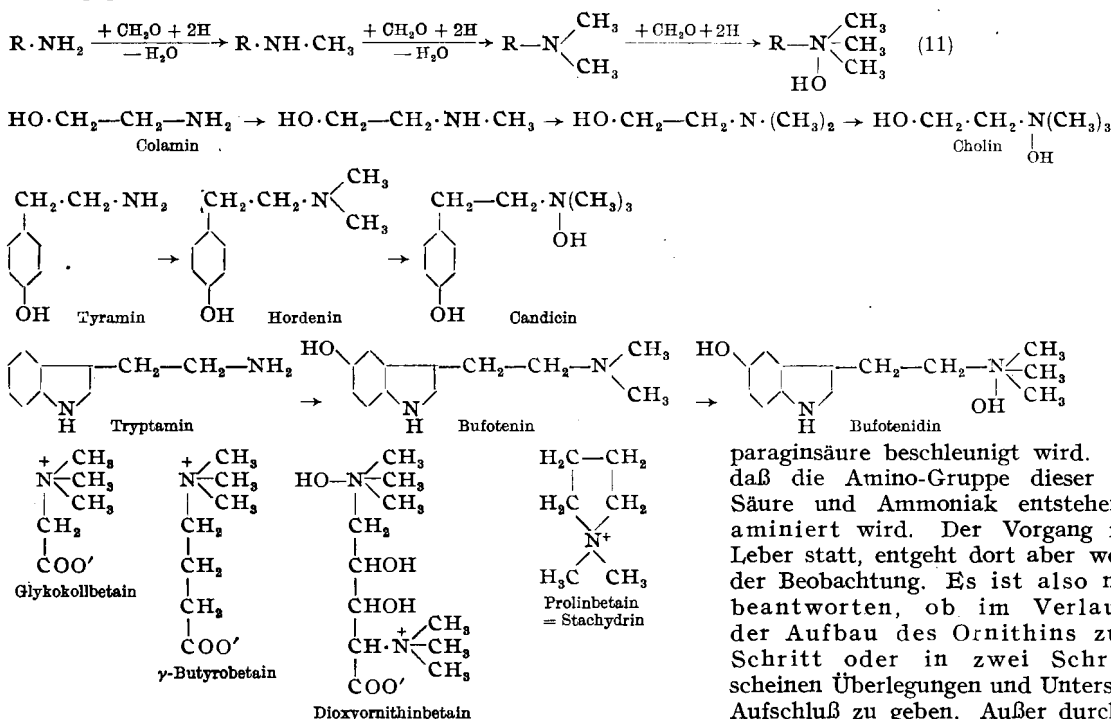
<sup>87)</sup> Du Vigneaud, Chandler, Cohn u. Brown, J. biol. Chemistry **131**, 57 [1939]; **134**, 787 [1940].



Wie in den Gleichungen angedeutet, dürfte die Transmethylierung durch ein Ferment katalysiert sein. Aminoäthanol selbst entsteht nach *Stettens*<sup>38)</sup> Versuchen mit durch <sup>15</sup>N markiertem Glycin mindestens teilweise durch direkte Reduktion der Substanz. Ob derartige Reduktionen auch in anderen Fällen zur Bildung von Verbindungen führt, die den biogenen Aminen zugerechnet werden müssen, bleibt abzuwarten.

Es ist aber nun noch die Frage zu beantworten, woher die Methyl-Gruppe primär stammt, d. h. wie die Methylierung des Betains zustande kommt.

Betaine sind in der Hauptsache pflanzlicher Herkunft, man kann annehmen, da sie für die Pflanze ohne erkennbare funktionelle Bedeutung sind, daß sie als Stoffe entstehen, die zur Entgiftung des überschüssigen Formaldehyds bei der Kohlensäure-Assimilation gebildet werden, und zwar auf dem Wege einer mehrfachen reduktiven Anlagerung von Formaldehyd an die Amino-Gruppe<sup>11)</sup>. So könnten allgemein Betaine und in der Pflanze auch das Cholin entstehen<sup>2)</sup>. Daß diese reduktive Anlagerung wirklich erfolgt, wird durch die Tatsache gestützt, daß in der Reis-pflanze Trigonellin, das Betain der Nicotinsäure, nach *Klein u. Linser*<sup>39)</sup> vermehrt gebildet wird, wenn außer der Muttersubstanz der Nicotinsäure, nämlich dem Ornithin, das Formaldehyd liefernde Urotropin (Hexamethylentetramin) dargereicht wird. Weiterhin sind vielfach Zwischenstufen der Methylierung auch bei den Betainen bekannt, wenn auch die des Cholins, nämlich Methyl- und Dimethyl-aminoäthanol, nur in veresteter Form<sup>40)</sup>. Nachstehend sind einige dieser Verbindungsreihen sowie einige Typen von Betainen wiedergegeben.

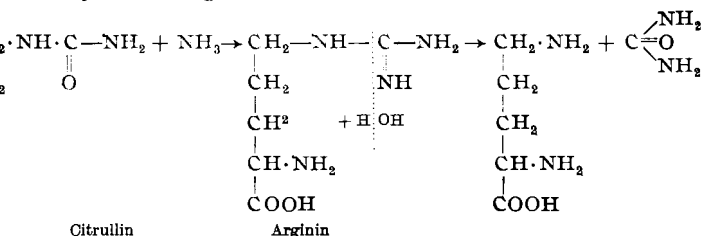


Auch einige Verbindungen, die zwischen Aminosäuren und Betainen liegen, sind bekannt, so das Sarkosin, Methylglykoll, das Surinamin, Methyltyrosin, u. a.<sup>2)</sup>.

## Guanidisierung der Amino-Gruppe.

Wie durch erschöpfende Methylierung, so wird auch durch Guanidisierung, d. h. durch Überführung des Amins in ein Guanidin-Derivat, die Basizität erhöht, und es entsteht der letzte Typ biogener Amine, den wir zu besprechen haben. Er ist gekennzeichnet durch Substanzen wie Kreatin, Arginin, Agmatin, Arcain. Wie kommen solche Guanidierungen zustande? Über diese Frage sind wir

durch Untersuchungen von *H. A. Krebs*<sup>41)</sup>, die zur Aufklärung des Mechanismus der Harnstoff-Bildung führten, weiterhin durch Untersuchungen von *Leuthardt*<sup>42,43)</sup> und von *Schönheimer*<sup>44)</sup> unterrichtet. *Krebs* fand: Leberschnitte bilden in verdünnter Ammoniak-Lösung Harnstoff. Diese Harnstoff-Bildung ist an die Struktur der lebenden Zelle gebunden. Der einzige fermentative Vorgang, von dem bis dahin und bis heute bekannt war, daß er zur Harnstoff-Bildung führt, ist die Zerlegung von Arginin durch Arginase, bei der Ornithin entsteht. Wenn die Harnstoff-Bildung über Arginin geht, so muß in der Leber fortgesetzt Arginin synthetisiert werden. Bei gleicher Ammoniak-Konzentration müßte um so mehr Harnstoff gebildet werden können, je mehr Ornithin zur Verfügung steht. In der Tat fand *Krebs* eine bedeutende Steigerung der Harnstoff-Bildung in Gegenwart von Ornithin und auch von Citrullin, das auf dem Weg zum Arginin liegt. Er formulierte daher die Harnstoff-Synthese folgendermaßen:



Daß Harnstoff auf diesem Wege entsteht, ist mit aller Sicherheit durch Untersuchungen von *Schönheimer* u. Mitarb.<sup>44)</sup> dargetan worden. Sie haben nach Zufuhr von <sup>15</sup>N-haltigen Ammonsalzen oder Aminosäuren bei der Ratte festgestellt, daß die Guanidin-Gruppe des Arginins der Leberproteine dieser Tiere etwa den gleichen <sup>15</sup>N-Gehalt aufweist, wie der von den Versuchstieren ausgeschiedene Harnstoff. Hier interessiert nicht so sehr die Tatsache, daß auf diesem Wege Harnstoff gebildet

wird, als solche, als vielmehr der Schluß, daß in der Leber fortgesetzt die Guanidisierung des Ornithins durch ein strukturgebundenes Ferment erfolgen muß, da ja die Harnstoff-Abspaltung die Leistung des Lyoenzyms Arginase ist. Nach *Borsook*<sup>45a)</sup> geht Citrullin in der Niere leicht in Arginin über, eine Reaktion, die durch Glutamin und Asparagin, Glutaminsäure und As-

paraginsäure beschleunigt wird. Man muß also annehmen, daß die Amino-Gruppe dieser Säureamide, die selbst aus Säure und Ammoniak entstehen, auf das Citrullin umaminiert wird. Der Vorgang findet sicher auch in der Leber statt, entgeht dort aber wegen der Arginase-Wirkung der Beobachtung. Es ist also nur noch die Frage zu beantworten, ob im Verlauf der Guanidisierung der Aufbau des Ornithins zum Citrullin in einem Schritt oder in zwei Schritten erfolgt. Hierüber scheinen Überlegungen und Untersuchungen von *Leuthardt*<sup>42,43)</sup> Aufschluß zu geben. Außer durch Ammoniak und Substanzen, die leicht Amino-Gruppen abgeben, wie Glutamin und Asparagin, wird die Harnstoff-Bildung in der Leber stärkstens beschleunigt durch Brenztraubensäure, was nicht durch ihren

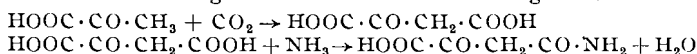
<sup>38)</sup> C. H. Best u. M. E. Huntmann, J. Physiology 75, 405 [1932]; Stetten jr. de Witt, J. biol. Chemistry 140, 143 [1941].  
<sup>39)</sup> Arch. wiss. Bot. 19, 966 [1933].  
<sup>40)</sup> Rustica u. Dalma, Helv. chim. Acta 23, 753 [1940].

<sup>41)</sup> H. A. Krebs u. Henseleit, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 210, 33 [1932].  
<sup>42)</sup> F. Leuthardt, ebenda 252, 338 [1938]; 299, 281 [1938]; 265, 1 [1940].  
<sup>43)</sup> F. Leuthardt u. B. Glasson, Helv. chim. Acta 25, 630 [1942].  
<sup>44)</sup> Schönheimer u. Mitarbeiter, J. biol. Chemistry 136, 305 [1940].  
<sup>45a)</sup> Borsook u. J. W. Dubnoff, J. biol. chem. 140 Proc. 18. Juli 1941.

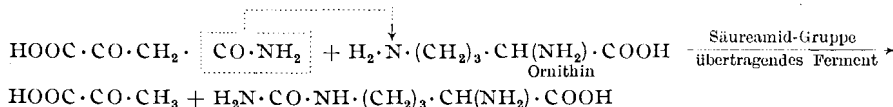
Atmungswert, durch ihre Energielieferung bei der Verbrennung, bedingt sein kann. Nach *Leuthardt* kann nun die Gesamtheit der Beobachtungen so erklärt werden, daß diese beschleunigenden Substanzen, da sie die Arginase-Reaktion nicht beeinflussen, beteiligt sind am Aufbau einer Substanz, die ihrerseits den Aufbau des Ornithins zum Arginin bewirkt, also was hier interessiert, an der Guanidisierungsreaktion wesentlich beteiligt ist. Diese Zwischenstufe ist nach *Leuthardt* wahrscheinlich das noch unbekannte Halbamid der Oxallessigsäure, dessen Säureamid-Gruppe auf das Ornithin übertragen wird, wodurch Citrullin und Brenztraubensäure entstehen. Die Oxallessigsäure kann nach *Krebs*<sup>45)</sup> u. a. direkt aus der Brenztraubensäure durch Addition einer Molekel Kohlensäure entstehen.

#### Arginin-Synthese nach *Leuthardt*.

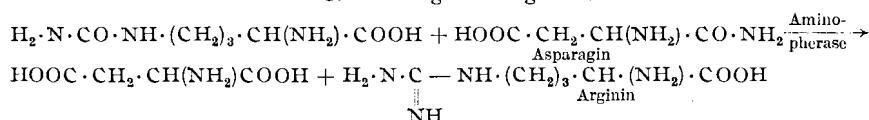
##### 1. Bildung des Halbamids der Oxallessigsäure.



##### 2. Bildung des Citrullins.



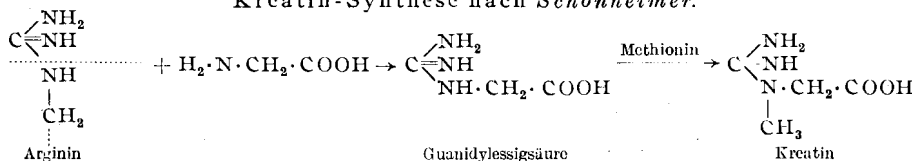
##### 3. Bildung des Arginins.



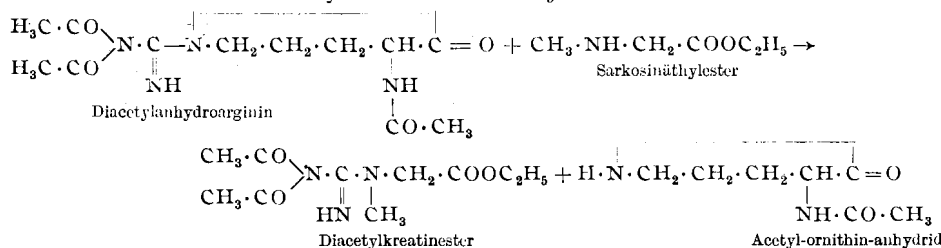
Es kann also — zunächst noch mit Vorbehalt — gesagt werden: Die Amino-Gruppe wird über 2 Stufen in ein Guanidin-Derivat überführt: 1. Anlagerung der Carbonamid-Gruppe an die Amino-Gruppe, 2. Anlagerung von Ammoniak an das Citrullin unter Wasserabspaltung. Beide Schritte dürften katalysiert sein durch Fermentproteine, wobei einmal das Halbamid der Oxallessigsäure, ein anderes Mal Glutamin oder Asparagin als Mesokatalysatoren wirksam sind.

Die einmal aufgebaute Guanidin-Gruppe kann, wie aus Untersuchungen von *Schönheimer*<sup>46)</sup> geschlossen werden muß, wieder, wohl fermentativ, auf andere Amino-Gruppen übertragen werden. Bei den Untersuchungen von *Schönheimer* handelt es sich um folgendes: Wurde bei Tieren Arginin verfüttert, das in der Guanidin-Gruppe durch <sup>15</sup>N markiert war, zusammen mit Glycin, welches gleichfalls durch <sup>15</sup>N markiert war, so konnte aus den Organen der Tiere Kreatin isoliert werden, welches sowohl in der Amidin-Gruppe als auch im Sarkosin-Anteil <sup>15</sup>N enthielt. Am höchsten war der <sup>15</sup>N-Gehalt des Kreatins, wenn <sup>15</sup>N-haltige Guanidylelessigsäure verfüttert wurde, die also als Zwischenstufe bei der Kreatin-Bildung durchlaufen wird. An ihrer Methylierung zum Kreatin ist wiederum Methionin beteiligt. Danach hat man anzunehmen, daß die Amidin-Gruppe des Arginins fermentativ auf die NH<sub>2</sub>-Gruppe des Glykokolls übertragen wird, wodurch Guanidylelessigsäure entsteht, das durch Methionin zum Kreatin methyliert wird<sup>47)</sup>. Auch bei der Kreatin-Synthese würde das Ornithin die Rolle eines Katalysators spielen, wie bei der des Harnstoffs. Möglicherweise ist diese Kreatin-Bildung nur ein Beispiel eines Vorgangs, der auch in anderen Fällen zur Guanidisierung biogener Amine führt.

#### Kreatin-Synthese nach *Schönheimer*.

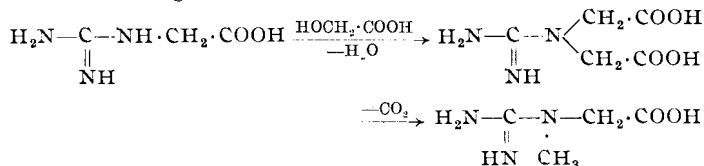


#### Kreatin-Synthese nach *Bergmann* u. *Zervas*.



Die Reaktion hat ihr rein chemisches Analogon in der Kreatin-Synthese von *M. Bergmann* u. *L. Zervas*<sup>48)</sup>. Die Lockerung der Amidin-Gruppe wird hier durch ihre Acetylierung erreicht.

Anmerkung bei der Korrektur: Am Methylierungsvorgang bei der Kreatin-Bildung sollen nach *Davenport*, *Fischer* u. *Wilhelmi* (*Biochem. J.* **32**, 262 [1938]; *J. biol. Chemistry* **132**, 135 [1940]) Glykokoll und Glykolsäure im Sinne des folgenden Schemas beteiligt sein:



In Versuchen von *H. K. Barrenscheen* u. *J. Pany* (*Biochem. Z.* **310**, 344 [1942]) führen etiolierte Weizenkeimlinge Guanidinessigsäure in Kreatin über. Dabei wurde die Kreatin-Bildung durch Methionin-Zusatz auf das sechs- bis achtfache gesteigert. Glykokoll war wirkungslos. Die Methylierungsfähigkeit war abhängig vom p<sub>H</sub>, verlief nur in Sauerstoff-Gegenwart und ging durch Erhitzen der Keimlinge verloren. Die Methylierung ist wohl ein fermentativer Vorgang. Für das Methyl-Gruppen übertragende Ferment schlägt *Barrenscheen* die Bezeichnung Methyl-pherase vor. Der Mechanismus der Methyl-Gruppenübertragung ist noch nicht geklärt. Der Schwefel des Methionins wird zu anorganischem Sulfat oxydiert. Glykokoll wird in Gegenwart von Methionin durch etiolierte Weizenkeimlinge zum Betain methyliert. (*Barrenscheen* u. *Vály*, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **274**, 291 [1942].)

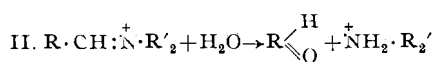
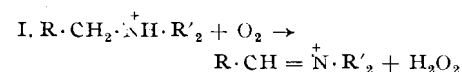
#### Abbau der biogenen Amine.

Von den Abbauprozessen, die sich an biogenen Aminen namentlich im tierischen Organismus abspielen, interessieren hier in erster Linie diejenigen, die an den Amino-Gruppen einsetzen. Sie werden von 2 Fermenten katalysiert, nämlich der Monamin-oxydase und der Diamin- oder Polyamin-oxydase. Die beiden Fermente gehören zu den Amino-oxydrasen oder nach der von *Franke*<sup>49)</sup> vorgeschlagenen Nomenklatur zu den Aero-dehydrasen, das sind dehydrierende Enzyme mit betonter oder ausschließlicher Acceptorspezifität zum molekularen Sauerstoff. Die Wirkung beider Fermente, deren Spezifität scharf gegeneinander abgegrenzt ist, besteht in der oxydativen Abspaltung einer Amino-Gruppe und Bildung eines Aldehyds.

##### Monamin-oxydase.

Die Monamin-oxydase<sup>50)</sup> greift Amine mit endständiger Amino-Gruppe an. Amine mit der NH<sub>2</sub>-Gruppe an einem sek. C-Atom werden nicht oxydiert. Methyl- und Äthylamin werden wenig oder gar nicht angegriffen, dann aber steigt der Umsatz mit zunehmender Kettenlänge. Die C-Kette darf nicht durch polare Gruppen unterbrochen sein. Histamin wird daher nicht angegriffen, wohl aber Tyramin, Tryptamin, und Oxytyramin, nicht dagegen Mezcalin, Trimethoxyphenyläthylamin. Die Amino-Gruppe kann mono- und bisubstituiert sein, wie im Adrenalin oder Hordenin, wobei Methyl- bzw. Dimethylamin abgespalten wird. Es werden also auch sekundäre und tertiäre Amine abgebaut, nicht aber erschöpfend methylierte quarternäre Ammonium-Basen. Soll für die Dehydrierungsreaktion am Stickstoff noch Wasserstoff verfügbar sein, so muß die Amino-Gruppe in quarternärer Form reagieren. *Richter*<sup>50)</sup> hat daher die Monaminoxidase-Reaktion folgendermaßen formuliert:

##### Monamin-oxydase Reaktion (*Richter*).



<sup>48)</sup> Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **172**, 277 [1927].

<sup>49)</sup> W. Franke in *Nord-Weidenhagen*: Hdb. d. Enzymologie. Leipzig 1940, Bd. II.

<sup>50)</sup> D. Richter, *Biochem. J.* **31**, 2022, 2187 [1937]; *Pugh* u. *Anastol*, ebenda **31**, 2306 [1937]; *Hare*, ebenda **22**, 968 [1928]; **93**, 299 [1931]; *Kohn*, ebenda **31**, 1693 [1937].

<sup>45)</sup> *Biochem. J.* **34**, 1383 [1940].

<sup>46)</sup> Bloch u. Schönheimer, *J. biol. Chemistry* **134**, 785 [1940].

<sup>47)</sup> Borsook u. Dubnoff, ebenda **134**, 635 [1940].





Die Weiteroxydation des Aminoaldehyds erfolgt nicht an der Amin-oxydase. *H. Kiese*<sup>63)</sup> hat das die Sekundärreaktion katalysierende Ferment von der Diamin-oxydase abgetrennt. Es kann auch durch Sulfonamide gehemmt werden, ohne daß die primäre Reaktion beeinflußt wird<sup>64)</sup>. Auch die Weiteroxydation des Imidazylacetaldehyds erfolgt nicht an der Diamin-oxydase, insbesondere ist das den Imidazol-Ring aufspaltende Ferment von der Diamin-oxydase verschieden und wird als Histaminase im engeren Sinne bezeichnet. Die Weiteroxydation der Aldehyd-Gruppe der Seitenkette erfolgt wohl durch die Xanthinoxidase, dabei entstehen wieder  $\omega$ -Aminosäuren, die wahrscheinlich von der Monamin-oxydase weiter abgebaut werden können. Die oxydative Abspaltung der bei den Diaminen verbleibenden Amino-Gruppe erfolgt wahrscheinlich unter Mitwirkung der Monamin-oxydase, welche in den meisten Organen neben der Diamin-oxydase, und was von besonderem Interesse ist, auch neben den Aminosäure-decarboxylasen, vorkommt.

Die Diamin-oxydase hat zwischen  $p_H$  7 und 8,5 ein breites Wirkungsoptimum. Sie ist ein Lyoenzym und verhältnismäßig beständig. Durch Extraktion mit 50% Aceton kann das Ferment aus Schweinenierentrockenpulver in das Apoenzym und Co-Ferment<sup>65)</sup> zerlegt werden.

Das Ferment kommt in vielen Organen der verschiedensten Tierarten vor, besonders in Niere, Leber, Darmschleimhaut, Nebenniere, Pankreas. Ferner ist es im Sperma<sup>66)</sup> und Harn<sup>67)</sup> enthalten. Blutserum enthält sehr geringe Mengen des Ferments, die beim Eintritt einer Schwangerschaft und nur in diesem Fall<sup>68)</sup> stark vermehrt werden, worauf eine Schwangerschaftsreaktion gegründet wurde<sup>69,70)</sup>.

In gewissen Pilzen<sup>71)</sup>, ferner in einer Reihe von Bakterienarten<sup>71,72)</sup> wurde das Ferment nachgewiesen.

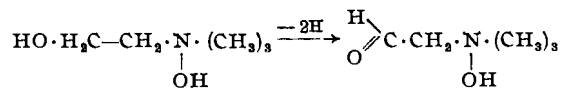
Im tierischen Organismus kommen Aminosäure-decarboxylasen, Mon- und Diamin-oxydase meist nebeneinander und in ihren Aktivitäten aufeinander abgestimmt vor. Die Aminosäuren, welche nacheinander der Wirkung dieser Fermente unterliegen, werden unter Desaminierung zu Aldehyden abgebaut, die um 1 C-Atom ärmer sind als das Ausgangsmaterial. *Holtz*<sup>21)</sup> vertritt daher die Ansicht, man könne das System Decarboxylase + Mon- bzw. Diamin-oxydase als 1-Aminosäure-oxydase bezeichnen. Zumindest für das Dioxyphenylalanin und das Tyrosin könnte nach der Größe der Umsätze dieser Weg stoffwechselphysiologische Bedeutung haben, also der Hauptabbauweg sein. Der Abbau des Histidins wird aber in der Hauptsache von der Histidase katalysiert. Die Histidin-decarboxylase hat keine grob stoffwechselphysiologische Funktion, sie hat die Aufgabe, die geringen aber funktionell wichtigen Histamin-Mengen dem tierischen Organismus zu liefern.

In Pflanzen kommt, soweit untersucht, weder Mon- noch Diamin-oxydase vor. In Pflanzen entstehende Alkyl- und Phenylalkylamine sowie Diamine werden, wie schon erwähnt, wohl zu Alkaloiden entgiftet oder zum Aufbau von Senfölen verwendet, aus deren Hydrolyse sie übrigens hervorgehen könnten, was aber in der Natur noch nicht beobachtet wurde. Sie können auch durch Acylierung in Säureamide übergehen, so entsteht z. B. Fagaramid, das Isobutylamid der Piperonyl-acrylsäure<sup>2)</sup>.

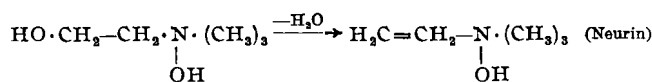
### Abbau erschöpfend methylierter und guanidisierter Amine.

Der Angriff erschöpfend methylierter oder guanidisierter Amine erfolgt nicht am Stickstoff, sondern an anderer Stelle des Moleküls, und zwar durch Fermente, die vielfach auf den Abbau eines einzigen physiologischen Substrates eingestellt sind. So wird das Cholin durch eine spezifische Cholin-

dehydrase<sup>34)</sup> der Leber und Niere zu Betain-aldehyd dehydriert.



Das Ferment ist verschieden von der Alkohol-dehydrogenase und hat sein Wirkungsoptimum bei  $p_H$  6,7. Es besteht nach *Mann*<sup>73)</sup> aus Cholin, Dehydrogenase, Cytochrom und Cytochrom-oxydase. Es ist verschieden von Succino-dehydrase, Mon- und Diamin-oxydase und von d-Aminosäure-oxydase. Die Cholin-oxydase wird durch Fettsäuren gehemmt. Die Fettsäuren steuern also den oxydativen Abbau des Cholins derart, daß bei ihrer Anreicherung stets die für die Phosphatid-Synthese notwendige Cholin-Menge übrig bleibt<sup>74)</sup>. Bakterien vermögen aus Cholin ein Molekül Wasser abzuspalten, wodurch es in Neurin<sup>2)</sup> übergeht.



Es scheint jedoch auch (bei Bakterien) Fermente zu geben, welche die erschöpfend methylierte Amino-Gruppe anzugreifen und abzuspalten vermögen<sup>2)</sup>.

Wie die erschöpfend methylierte, so wird auch die guanidierte Amino-Gruppe für die Mon- oder Diamin-oxydase unangreifbar. Es gehören zwar die einseitig guanidisierten Diamine noch zu den Substraten der Diamin-oxydase, der Angriff erfolgt aber nicht an der Guanidin-, sondern an der freien Amino-Gruppe.

Erfolgt der Angriff an der Guanidyl-Gruppe, so kommen auch hier substratspezifische Fermente, wie z. B. die Arginase der Leber, zur Wirkung. Das Ferment, auf das hier nicht näher eingegangen werden soll, zerlegt, wie erwähnt, Arginin hydrolytisch in Ornithin und Harnstoff, greift aber Kreatin nicht an.

### Zusammenfassung.

Die Fragen, die mit dem Aufbau und Abbau der biogenen Amine zusammenhängen, sind eng verbunden mit der Frage nach der physiologischen Bedeutung dieser Substanzen; sie können vorerst nur zum Teil beantwortet, vielfach erst herausgestellt werden.

Zur Bildung der einzelnen Gruppen biogener Amine führen:

1. Die Decarboxylierung von  $\alpha$ -Aminosäuren, welche (neben der noch nicht erwiesenen reduktiven Aminierung von Aldehyden) Amine mit freier Amino-Gruppe liefert.
2. Die Methylierung. Diese erfolgt primär in der Pflanze, wobei durch fermentativ katalysierte, reduktive Anlagerung von Formaldehyd die prim. Amino-Gruppen schrittweise methyliert werden. Im tierischen Organismus werden N-Methyl-Gruppen, die der pflanzlichen [Nahrung entstammen, unter Mitwirkung des Homocysteins auf weitere Amino-Gruppen übertragen. Dabei entstehen Betaine, sowie sekundäre, tertiäre und quaternäre Ammonium-Basen.
3. Die Guanidisierung. Sie verläuft unter Mitwirkung von Fermentproteinen und Mesokatalysatoren in zwei Stufen;
  - a) Übertragung einer Carbonamid-Gruppe auf das prim. Amin,
  - b) Übertragung von Ammoniak auf das Ureid. Die einmal gebildete Guanidin-Gruppe kann durch Übertragung der Amidin-Gruppe auf andere Amine übergehen.

Der Abbau der biogenen Amine wird katalysiert durch die Monamin-oxydase und die Diamin-oxydase. Mit zunehmender Substituierung der Amino-Gruppen werden die Amine schwerer angreifbar und rücken mit erschöpfender Methylierung oder durch Guanidisierung aus dem Spezifitätsbereich der beiden Fermente. Hier kommen Fermente zur Wirkung, die vielfach nur auf ein einziges physiologisches Substrat eingestellt sind.

*Eingeg. 14. November 1942. [A. 54.]*

<sup>63)</sup> Biochem. Z. **305**, 22 [1940].

<sup>64)</sup> E. A. Zeller, Helv. chim. Acta **25**, 216 [1941].

<sup>65)</sup> E. A. Zeller, Stern u. Wenk, ebenda **23**, 3 [1940].

<sup>66)</sup> E. A. Zeller u. Mitarb., ebenda **23**, 1381 [1939].

<sup>67)</sup> E. A. Zeller, ebenda **24**, 117 [1941].

<sup>68)</sup> E. Werle, Biochem. Z. **311**, 329 [1942].

<sup>69)</sup> E. Werle u. O. Effkemann, Arch. Gynäkol. **170**, 82 [1940]; Z. Gynäkol. **1940**, 1220; Klin. Wschr. **19**, 717 [1940]; Arch. Gynäkol. **171**, 1 [1941]; **172**, 448 [1942].

<sup>70)</sup> E. A. Zeller u. H. Birkhäuser, Schweiz. Med. Wschr. **70**, 975 [1940]; E. A. Zeller, Helv. chim. Acta **23**, 1509 [1940]; Klin. Wschr. **20**, 220 [1941].

<sup>71)</sup> E. Werle, Biochem. Z. **308**, 264 [1940]; **309**, 61 [1941].

<sup>72)</sup> Bernheimer, Amer. J. Physiol. **104**, 438 [1933]; Mann u. Quastel, Biochem. J. **31**, 869 [1937].

<sup>73)</sup> Mann, Woodward u. Quastel, ebenda **32**, 1024 [1938].

<sup>74)</sup> Griffith u. Wade, J. biol. Chemistry **132**, 627 [1940]; Griffith, ebenda **132**, 639 [1940].