

900 °C mit O₂ oxydiert wird. Das ebenfalls grüne Strontiummanganat(V) konnte thermisch nur unter Verwendung des Hydroxosalzes Sr₂[Mn(OH)₆] bei 250° bis 350 °C erhalten werden. Beide Verbindungen können im übrigen auch aus wässriger Lösung durch Reduktion von Manganat oder Permanganat mit Äthanol im Erdalkalihydroxydösung dargestellt werden.

Ferrate (IV). Zu Ferraten(IV) gelangt man entweder durch thermische Zersetzung von Ferraten(VI) oder durch Oxydation geeigneter Eisen-(III)-Verbindungen bei Gegenwart von Ba(OH)₂ bzw. Sr(OH)₂ im O₂-Strom. In reiner Form wurden die Metaferrate Ba₂FeO₃ und Li₂FeO₃ und die Orthoferrate Ba₂FeO₄ und Sr₂FeO₄ als schwarze mikrokristalline Pulver erhalten³⁾. Ba₂FeO₄ reagiert mit einem Mol Ba(OH)₂ weiter unter Bildung von Ba₃FeO₅.

Cobaltate (IV). Die Reihe Ba₂TiO₄, Ba₂CrO₄, Ba₂FeO₄ findet ihre Fortsetzung in der thermisch ebenfalls leicht zugänglichen Verbindung Ba₂CoO₄⁴⁾, die – wiederum analog – mit Ba(OH)₂ unter Bildung von Ba₃CoO₅ reagiert.

Die hohe thermische Beständigkeit der Chromate(IV) und (V), der Manganate(V), Ferrate(IV) und Kobaltate(IV) spricht durchaus dagegen, daß man diese Wertigkeitsstufen als „anomal“ bezeichnet. Besonders deutlich wird dies bei den Manganaten(V), die thermisch weit beständiger sind als die Manganate(VI). Für die Realisierung dieser Wertigkeitsstufen ist wesentlich, daß den entsprechenden instabilen Oxyden der geeignete Reaktionspartner angeboten wird. Es handelt sich also um die Bildung stabiler Oxo-Salze mit Barium bzw. Strontium als Kation.

Es wurden bearbeitet: Die Chromate(IV) von Dr. G. Sperka, Chromate(V) von Dipl.-Chem. H. Suchy, Alkalimanganate(V) von Dipl.-Chem. H. Waterstradt, D. Fischer und H. J. Stöcker, die Erdalkalimanganate(V) von Dr. B. Zorn, die Ferrate(IV) von Dipl.-Chem. W. Zeiss, die Kobaltate(IV) von Dipl.-Chem. H. Weller.

Eingeg. am 22. April 1953 [Z 62]

Über den Wirkungsmechanismus des Thrombins

Von Dr. M. FRIMMER

Maz-Planck-Institut für Chemie, Mainz

Das Gerinnungsferment des Blutes wird als spezifische Polypeptidase aufgefaßt⁵⁾. Unter den Fermenten dieser Klasse sind Beispiele bekannt, bei denen die prosthetische Gruppe metallhaltig ist. Es erscheint lohnend, auch beim Thrombin nach einer Metallkomponente zu suchen. Als Ausgangsprodukt diente das sehr aktive Handelspräparat *Topostasin-Röche*. Bei der spektralanalytischen Untersuchung der Asche findet man alle im Blutserum enthaltenen Spurenelemente, so daß ein bes. Anhaltspunkt für ein aktivierendes Metall durch die chemische Analyse nicht gegeben ist. Deshalb wurden Hemmungsversuche ausgeführt. Als Testobjekt dienten jeweils 10 Einheiten Thrombin und 2,5 mg Fibrinogen (Behring). Bestimmt wurde die Gerinnungszeit mit und ohne Zusatz abgestufter Mengen Hemmsubstanz. Nach einer Eichkurve wurden die Gerinnungszeiten auf die nach Zugabe der Hemmsubstanz noch erhaltenen Thrombin-Einheiten umgerechnet. Um vergleichbare Werte zu erhalten, werden in der Tabelle diejenigen Endkonzentrationen in Molarität angegeben, die zu einer 50 proz. Hemmung notwendig sind.

Hemmstoff	Molar
Diamino-äthylen-tetraessigsäure(Di-Natriumsalz)	3,4·10 ⁻⁵
Nirilo-triessigsäure (bez. auf freie Säure)	4,5·10 ⁻⁵
Diäthyl-thiocarbamat	3,4·10 ⁻⁴
Kaliumnatrium-Polyphosphat – Tammannsches Salz (berechnet als KNa(PO ₄) ₂)	4,0·10 ⁻⁵
Histamin	1,5·10 ⁻⁵
Kaliumcyanid	4,4·10 ⁻⁴
Kaliumrhodanid	1,2·10 ⁻²
Cystein	1,0·10 ⁻²
Natriumthiosulfat	6,7·10 ⁻³
Natriumfluorid	1,3·10 ⁻¹
Natriumoxalat	1,9·10 ⁻¹
Natriumcitrat	9,4·10 ⁻³
Phenylnitroso-hydroxylamin (Ammoniumsalz)	2,0·10 ⁻³
Kaliumpermanganat	1,0·10 ⁻⁵

Alle Werte beziehen sich auf eine Inkubation des Thrombins von 1 min. Alle Lösungen wurden auf pH 7 eingestellt. Einleiten von CO in die Fermentansätze beeinträchtigt die Aktivität nicht. Hingegen tritt nach H₂S eine totale Inaktivierung auf, die nach Durchleiten von Luft reversibel ist. Die Hemmung mit Kaliumpermanganat nimmt beim Stehenlassen des Ansatzes zu. Sie kann durch Fe³⁺-Zusatz rückgängig gemacht werden. Beim Ausschütteln mit Dithizon-haltigem CCl₄ tritt keine Inaktivierung ein. Der gesuchte Aktivator ist nicht dialysabel.

⁵⁾ R. Scholder, Z. Elektrochem. 56, 879 [1952].

⁶⁾ Vgl. auch Dissertation: G. Arnoldy, Marburg 1951.

⁷⁾ F. R. Bettelheim u. L. Lorand, II. Internat. Kongreß für Biochemie Paris 1952; vgl. diese Ztschr. 64, 653 [1952].

Versuche, durch Zusätze von Metallionen eine Aktivierung des Gerinnungsfermentes zu erreichen, wurden mit je 1 Einheit Thrombin und 2,5 mg Fibrinogen vorgenommen. Unter den biologisch bekannten Metallaktivatoren waren nur Fe³⁺ (nicht Fe²⁺) und Ca wirksam.

Aus den vorliegenden Untersuchungen läßt sich mit einiger Sicherheit schließen, daß das Thrombin als prosthetische Gruppe ein Metallion trägt. Die meisten Hemmsubstanzen, vorwiegend die hochwirksamen sind typische Komplexbildner oder Oxydationsmittel. Bei den Hemmungen durch Komplexbildner muß man aus der Form der Hemmkurven eine Konkurrenzreaktion annehmen. Die Aktivierungsversuche sowie die durch Fe³⁺ regenerierbare Hemmung durch Oxydationsmittel und die reversible Reaktion mit H₂S scheinen dafür zu sprechen, daß es sich bei dem gesuchten Aktivator um zweiwertiges Eisen handelt.

Die Versuche werden fortgeführt. Eine ausführliche Veröffentlichung folgt an anderer Stelle.

Ich danke Herrn Prof. Dr. F. Strassmann für die freundliche Unterstützung der Versuche und für wertvolle Anregungen.

Eingeg. am 21. April 1953 [Z 61]

Über den fermentativen Einbau biogener Amine in Proteine

In vivo- und in vitro-Versuche mit ¹⁴C radioaktivem Mescalin und ¹⁴C radioaktivem β -Phenyläthylamin

Von Dr. WOLFRAM BLOCK

Aus dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Abt. für klinische Psychiatrie und Konstitutionsforschung, Marburg/Lahn.
(Leiter: Dr. B. Patzig)

Nachdem wir den Einbau von Mescalin in das Protein der Mäuseleber in vivo gefunden hatten^{1, 2)}, stellten wir die Arbeitshypothese auf, daß die durch Mescalin beim Menschen ausgelösten Halluzinationen durch das Mescalinprotein bewirkt werden könnten (Modellversuche zum Schizophrenieproblem). Der Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Halluzinationen verliefen konkordant mit der Bildung, dem Höhepunkt und dem Abbau von Mescalinprotein.

In Fortführung der Versuche wurde der fermentative Ablauf der Bildung von Amin-Proteinverbindungen in vitro sichergestellt.

Überraschenderweise konnte in keinem Versuch nachgewiesen werden, daß Kathepsine diese Reaktion katalysieren, wie es nach den Untersuchungen von Fruton und seiner Schule³⁾ wahrscheinlich gewesen wäre. Die Autoren fanden, daß Kathepsin-C Umanidierungen an Peptiden katalysiert. Zum mindesten sind Kathepsine alleine nicht imstande, den Einbau von Aminen in Proteine zu vollziehen.

Durch geeignete Aktivatoren gelang es, den Einbau um Zehnerpotenzen gegenüber den in vivo-Versuchen zu steigern. Jedoch war dies erst möglich nach Inaktivierung eines hauptsächlich in den Mitochondrien und Mikrosomen vorhandenen Hemmfaktors wahrscheinlich eiweißartiger Natur.

Man kann hieraus sowie aus der Art der angewandten Aktivatoren und Hemmstoffe schließen, daß der Einbau von Aminen in Proteine anderen Reaktionsmechanismen folgen muß als der Einbau von Aminosäuren, wie er von zahlreichen amerikanischen Autoren⁴⁾ durchgeführt wurde. Beim Übergang von in vivo- zu in vitro-Versuchen konnte im Verhältnis zu uns nur eine geringfügige Steigerung des Einbaues erreicht werden.

Der lebende Organismus scheint gegen eine derartige Veränderung seines Proteins durch Aminen weitgehend geschützt zu sein, so daß sie normalerweise nicht eintreten wird. Wahrscheinlich können nur Amine mit Proteinen verbunden werden, die in dem betreffenden Organismus nicht gebildet werden und für die Aminoxydase in ausreichender Menge nicht bereitstehen.

Dies folgt aus Versuchen mit von uns synthetisiertem ¹⁴C- β -Phenyläthylamin, das mit Sicherheit entgegen dem Mescalin im intermediären Eiweißstoffwechsel des Säugers auftritt. In vivo konnte bei der Maus kein Einbau in Leberprotein nachgewiesen werden, da die betreffende Aminoxydase den für den Organismus sehr giftigen Stoff so schnell in Phenyllessigsäure umwandelt, daß schon nach 30 min nur noch Spuren des Ausgangsstoffes in den

¹⁾ W. Block u. K. Block, diese Ztschr. 64, 166 [1952].

²⁾ W. Block, K. Block u. B. Patzig, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 291, 119 [1952].

³⁾ M. E. Jones, W. R. Hearn, M. Fried u. J. S. Fruton, J. biol. Chemistry 195, 645 [1952].

⁴⁾ H. Borsig, C. L. Deasy, A. J. Haagen-Smit, G. Keighley u. P. H. Lowy, J. biol. Chemistry 179, 689 [1949]. E. A. Peterson u. D. M. Greenberg, ebenda 194, 359 [1951]. P. Siekevitz, ebenda 195, 549 [1952]. S. Kit u. D. M. Greenberg, ebenda 194, 377 [1951].