

R. V. V. NICHOLLS, Montreal: Über eine neue Methode zur Synthese von Peptiden.

α -Aminosäuren werden an einem Ionenaustauscher (Dowex 1), der quartäre Ammoniumhydroxyd-Gruppen enthält, gebunden. Anschließend wird ein Lösungsmittelaustausch vorgenommen: Wasser-Alkohol-Benzol. Im benzolischen System kann die freie Amid-Gruppe der am Ionenaustauscher gebundenen Aminosäure mit der Carboxyl-Gruppe eines zur Reaktion geeigneten Aminosäure-Derivates zur Reaktion gebracht werden. Bis jetzt wurden auf diese Weise erst Dipeptide hergestellt, aber die Möglichkeit diese Methode auch auf Polypeptide auszudehnen, erscheint durchaus gegeben.

MICHEL PARENT und MARCEL RINFRET, Montreal: Direkte kalorimetrische Messungen der Lösungswärme von Polyvinylacetat in verschiedenen Lösungsmitteln.

Die kalorimetrischen Messungen wurden mit derartiger Genauigkeit ausgeführt, daß der Konzentrationsbereich bis zu 0,1 % ausgedehnt werden könnte. Die Konzentrationsabhängigkeit der Lösungswärme im Bereich verdünnter Lösungen folgt dem van Laarschen Gesetz, d. h. sie ist proportional dem Quadrat der Konzentration. Ein interessantes Ergebnis dieser Messungen ist, daß in einem sogenannten kritischen Konzentrationsbereich (d. h. bei der Konzentration, bei der die in Lösung suspendierten Molekelknäuel sich gerade berühren sollten) eine deutliche Diskontinuität der Konzentrationsabhängigkeit der Lösungswärme auftritt. Dieser Effekt wurde in verschiedenen Lösungsmitteln gefunden und der kritische Konzentrationsbereich variiert entsprechend der Ausdehnung der Molekel in dem entsprechenden Lösungsmittel. Dasselbe gilt auch für die Variation des Molekulargewichts des Polymeren. [VB 678]

GDCh-Ortsverband Heidelberg

am 25. Januar 1955

H. TUPPY, Wien: Untersuchungen über das Cytochrom c.

So gut die prosthetischen Gruppen der Hämoproteide erforscht sind, so spärlich ist die Kenntnis der Struktur und der besonderen Funktion der Eiweißkomponenten. Für ihre Bedeutung zeugt die Tatsache, daß zahlreiche Hämoproteide die gleiche prosthetische Gruppe aufweisen, jedoch kraft verschiedener Proteinkomponenten grundlegend verschiedene biochemische Funktionen besitzen. Eine besondere Mitwirkung am Zustandekommen der spezifischen Wirksamkeit eines Hämoproteids ist von jenem Teil der Eiweißmolekel zu erwarten, welcher sich in unmittelbarer Nachbarschaft der prosthetischen Gruppe befindet. Als geeignet für die Untersuchung der in einem Hämoproteid dem Hämatin benachbarten Eiweißregion erwies sich das Cytochrom c, da in diesem prosthetische Gruppe und Eiweißkomponente miteinander durch zwei Thioäther-Bindungen fest verknüpft sind (Theorell, Zeile).

Bei schonendem Abbau des Cytochroms c mit Säure¹⁾ und mit proteolytischen Enzymen^{2,3)} konnten Peptide gefaßt werden, die das Porphyrin bzw. Hämatin der prosthetischen Gruppe über Schwefel-Brücken gebunden enthielten und sich auf Grund dieser Markierung mit dem schweren Farbstoffrest durch Adsorptions- und Verteilungsverfahren von anderen Abbaupeptiden trennen ließen. Die Aufklärung der Struktur der erhaltenen farbstoffgebundenen Peptide ergab, daß in Rinder-Cytochrom c in unmittelbarer Nähe der prosthetischen Gruppe folgende Sequenz von 11 Aminosäure-Resten vorliegt: Val-Glu(NH₂)-Lys-CySH-Ala-Glu(NH₂)-CySH-His-Thr-Val-Glu-Lys. Die zwei in diese Kette peptidisch eingebauten Cystein-Reste (CySH) sind in Cytochrom c mit ihren Thiol-Gruppen an die Vinyl-Seitenketten einer Protohämatin-Molekel unter Ausbildung von Schwefel-Brücken addiert. Im Cytochrom c des Pferdes und Schweines⁴⁾, jedoch auch in Lachs-Cytochrom⁵⁾, ist die Aminosäure-Sequenz, an deren beiden Schwefel-Atomen die prosthetische Gruppe „befestigt“ ist, völlig identisch mit der in Rinder-Cytochrom c aufgeklärten; in Cytochrom c aus Hühnerherzen⁶⁾ ist hingegen der zwischen den beiden CySH liegende Alanin-Rest durch einen Serin-Rest ersetzt.

Abgesehen von diesem Beispiel für das Vorliegen einer Artsppezifität der Aminosäure-Sequenz verdient Beachtung, daß in der un-

tersuchten Aminosäurefolge dem einen CySH ein Histidin-Rest benachbart ist. Theorell hatte vor Jahren die Hypothese aufgestellt, daß in Cytochrom c ein oder zwei Imidazol-Gruppen von Histidin-Resten mit dem Eisenatom der prosthetischen Gruppe unter Hämochrom-Bildung verbunden seien. Es wurde daher untersucht, ob der in der aufgeklärten Aminosäure-Sequenz vorkommende Histidin-Rest, welcher für eine Koordinierung mit dem Hämatin-Eisen sterisch prädestiniert zu sein scheint, eine der von Theorell angenommenen hämochrom-bildenden Gruppen ist⁶⁾.

Die durch Abbau von Cytochrom c mit Trypsin oder Pepsin erhaltenen Hämopeptide erwiesen sich, im Gegensatz zu Cytochrom c, als bar jeder Wirksamkeit im Bernsteinsäureoxydase- und Cytochromoxydase-System; sie besitzen jedoch beträchtliche oxydatische und peroxydatische Aktivität^{3,4)}. [VB 670]

Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg

am 2. Mai 1955

HERMANN BLASCHKO, Oxford/England: Neuere Beobachtungen über Stoffwechsel und intrazelluläre Lokalisation der biogenen Amine.

Beim Studium der Adrenalin-(Noradrenalin)-Synthese durch die Nebenniere mit radioaktiven Vorstufen, war es notwendig, kleine Adrenalin-Mengen quantitativ zu erfassen; dies erwies sich jedoch direkt als unmöglich, da unerwartet große Mengen dieses Amins (etwa dem Kalium-Gehalt entspr.) in den Nebennieren aufgefunden wurden. Es galt also eine Methode zu finden, die ihre schonende Entfernung — ohne Störung der synthetisierenden Enzym-Systeme in den Nebennieren-Zellen — ermöglicht.

Zunächst wurde erkannt, daß Adrenalin offenbar z. T. in hochmolekularer Bindung vorliegt, denn nach Zentrifugieren von Nebennieren-Homogenaten ließen sich $\frac{2}{3}$ des Adrenalins im Sediment nachweisen. Fraktioniertes Zentrifugieren zeigte die Lokalisation von 75 % des Adrenalins in den sog. „großen“ Granula (wahrsch. = Mitochondrien), nicht in den Mikrosomen. In den Granula selbst ließen sich wiederum 2 Zonen unterscheiden, von denen die schwerere einen sehr viel größeren Adrenalin-Gehalt besitzt. Hier muß also eine ganz beträchtliche Adrenalin-Konzentration vorliegen. Es wird vermutet, daß Adrenalin in den Granula ionogen an die sauren Gruppen einer hochmolekularen Substanz (vielleicht die Sulfosäure-Gruppen von Heparin) gebunden ist. Zur Freisetzung des Adrenalins aus den Granula unter physiologischen Verhältnissen, wie sie etwa bei der Nervenreizung auftritt, ist auffallenderweise keine von den Substanzen (wie z. B. Acetylcholin) fähig, die die Freilegung des Adrenalins aus den intakten Zellen verursachen. Auch ist die Blutdruck-Wirkung des in den Granula gebundenen Adrenalins nur $\frac{1}{5}$ derjenigen des freien Adrenalins. Änderung der osmotischen Verhältnisse (Suspension der Granula in Wasser) führt allerdings leicht zur Freisetzung des Adrenalins.

Auch Histamin, das besonders in den sog. Mastzellen der Hundeleber vorkommt, ist an bestimmte Struktur-Elemente der Zelle gebunden, und zwar an die sog. basophilen Granula (wahrscheinlich nicht identisch mit den Mitochondrien). Im Gegensatz zum Adrenalin kommt es in viel kleinerer Konzentration vor und läßt sich mit allen Substanzen, die es auch aus der intakten Zelle in Freiheit setzen, von der Bindung an die Granula lösen. Hier hat sich Octylamin und ein synthetisches Polyamin als besonders wirksam erwiesen.

Das erst kürzlich als 5-Oxytryptamin identifizierte Serotonin, das in den Blutplättchen und in den sog. enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Kanals vorkommt, ist gleichfalls in den Granula dieser Zellen enthalten, da sie dieselben Farbreaktionen geben wie 5-Oxytryptamin.

Die längere Diskussion bewegte sich besonders um die Fragen nach der Bindungs-Art und der Freisetzung der biogenen Amine aus ihrer Bindung. Sollte das Adrenalin nur durch van der Waalsche Kräfte, nicht hauptvalenzmäßig, gebunden sein, so wäre es möglich, daß es — bei seiner hohen Konzentration — einen wesentlichen Beitrag für den osmotischen Druck der Zelle liefert. Der naheliegende Gedanke, die biogenen Amine durch stärker basische Analoga freizusetzen (zu „eluieren“) ist beim Adrenalin bisher noch nicht verifiziert worden. [VB 679]

⁵⁾ A. Ehrenberg, S. Paléus u. H. Tuppy, Acta Chem. Scand. 9, [1955] (im Druck).

¹⁾ H. Tuppy u. G. Bodo, Mh. Chemie 85, 807 [1954].

²⁾ H. Tuppy u. G. Bodo, ebenda 85, 1024 [1954].

³⁾ H. Tuppy u. S. Paléus, Acta Chem. Scand. 9 [1955], (im Druck).

⁴⁾ H. Tuppy u. G. Bodo, Mh. Chemie 85, 1182 [1954].