

## Stoffwechsel

### Synthese von Gallensäuren aus Cholesterin beim Menschen: Abwandlung des Ringes A

R. S. Rosenfeld und L. Hellman, New York

Die  $3\alpha$ -OH-Gruppe der Gallensäuren kann auf zwei Wegen aus der  $3\beta$ -OH-Gruppe des Cholesterins entstehen: a) Ersatz der  $3\beta$ -OH-Gruppe gegen eine  $3\alpha$ -OH-Gruppe durch rückwärtigen Angriff von  $\text{OH}^-$  an C-3. b) Oxydation zum 3-Keton und dessen Reduktion zum Alkohol mit entgegengesetzter Konfiguration an C-3. Um zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu unterscheiden, wurde einem Patienten, der eine Gallenfistel besaß, intravenös  $3\text{-}^3\text{H}$ -Cholesterin injiziert. Cholesterin wurde dann aus Blutplasma, Faeces und Galle, Gallensäuren aus Galle isoliert. Die spezifischen Radioaktivitäten von Cholesterin aus Galle und Blutplasma stimmten überein und glichen ungefähr der (für den Steringehalt der Nahrung korrigierten) spezifischen Radioaktivität des Cholesterins aus Faeces. Chenodesoxycholsäure und Cholsäure waren inaktiv. Es ergibt sich daraus, daß Gallensäuren mit einer  $3\alpha$ -OH-Gruppe aus Cholesterin über eine ketonische Zwischenstufe entstehen.

### Beteiligung von Thioctsäure an der Acetat-Aktivierung

G. R. Seaman, Galveston, Texas (USA)

Versuche mit rohen Präparaten von Aceto-CoA-Kinase sprachen für eine Beteiligung von Thioctsäure an der Acetat-Aktivierung. Dies ließ sich jetzt mit einem 40-fach angereicherten Enzym aus Bäckerhefe beweisen: der Thioctsäure-Gehalt des Enzyms ist hoch, und das Verhältnis Cofaktor:Protein wächst während der Reinigung. Spaltet man die Thioctsäure mit Lipoyl-X-Hydrolase aus *Streptococcus faecalis* oder mit dem thioctsäure-freisetzenden Enzym aus Hefe ab, so verliert das Enzym seine Aktivität. Die Reaktivierung gelingt durch Zusatz von thioctsäure-aktivierendem Enzym, ATP und Dihydro-thioctsäure oder von Thioctsäure, DPNH und Thioctsäure-Dehydrogenase. Der Cofaktor wirkt offenbar bei der Acetyl-Übertragung von Adenylacetat auf Coenzym A mit, denn entfernt man ihn, so hört die Reaktion zwischen Adenylacetat und Coenzym A auf, während der Austausch zwischen ATP und Pyrophosphat unbeeinflußt bleibt. Für die Acetat-Aktivierung lassen sich also folgende Gleichungen aufschreiben:

- (1)  $\text{ATP} + \text{Acetat} \rightleftharpoons \text{Adenylacetat} + \text{Pyrophosphat}$   
(2)  $\text{Adenylacetat} + \text{Dihydro-thioctsäure} \rightleftharpoons \text{AMP} + \text{Monoacetyl-thioctsäure}$   
(3)  $\text{Monoacetyl-thioctsäure} + \text{CoA} \rightleftharpoons \text{Acetyl-CoA} + \text{Dihydro-thioctsäure}$

Reaktion (2) ergibt sich aus der Bildung von AMP aus Acetat und ATP in Abwesenheit von Coenzym A.

### Äthylenbildung durch cytoplasmatische Teilchen aus Äpfeln

M. Lieberman, Beltsville, Md. (USA)

Inkubiert man cytoplasmatische Teilchen aus Äpfeln mit Thioäpfelsäure oder Thioglykolsäure, so entsteht Äthylen. Aktiv sind Partikelfraktionen, die aus sauren Homogenaten durch Zentrifugieren bei 500 g, 16000 g und 40000 g gewonnen wurden. Mitochondrien sind inaktiv. Die Partikel sind für Thioäpfelsäure oder Thioglykolsäure spezifisch. Aus Cystein, Glutathion, Methionin, Thiodiglykolsäure,  $\alpha$ -Monothioglycerin,  $\beta$ -Mercaptopropionsäure oder Carboxymethyl-mercaptobernsteinsäure entsteht kein Äthylen. Blockiert man die SH-Gruppe, d. h. wird Thioäpfelsäure durch Acetylthioäpfelsäure ersetzt, so bildet sich gleichfalls kein Äthylen. Daß die Reaktion enzymatisch katalysiert wird, geht aus folgenden Befunden hervor: Die Aktivität der Partikel ist hitzelabil. Sie wird durch Äthylendiamin-tetraacetat aufgehoben und durch Zusatz von Kupfer zum Teil wiederhergestellt. Di-

alyisiert man das System, so verschwindet die Aktivität gleichfalls und tritt zum Teil wieder auf, wenn man dem Retentat konzentriertes Dialysat zumischt.

### Wirkungsweise einiger Anästhetica

M. I. Kuzhman und I. V. Sidorenkov, Kuibyschew (UdSSR)

In Konzentrationen, wie sie zur lokalen Anästhesie benötigt werden, hemmen Procain, Novocain, Cocain, Dicain, Anästhesin (Aminobenzoësäure-äthylester), Xylocain und Mesocain die Atmung von Rattenhirn-Homogenaten zu 10 bis 17 %. Sovcain (Nupercain) hemmt zu mehr als 50 %. Die Verbindungen stören die Oxydation von Glucose, Milchsäure, Brenztraubensäure, Ketoglutarsäure, Oxalessigsäure, Äpfelsäure und Glutaminsäure. Die Atmungshemmung ist der anästhetisierenden Wirkung der Substanzen proportional. Offenbar blockieren die Verbindungen die Gruppe der Flavinenzyme, denn sie stören das Cytochromsystem nicht, hemmen aber die Dehydrogenase-Aktivität des Gehirns und die Wirkung gereinigter  $\alpha$ -Aminosäure-Oxydase. Die Glykolyse ist unter dem Einfluß der genannten Anästhetika etwas erhöht, dagegen werden Sauerstoffaufnahme und oxydative Phosphorylierung gestört.

### Biosynthese der Rhamnose

J. H. Pazur und E. W. Shuey, Lincoln, Nebraska (USA)

Läßt man Mikroorganismen, deren Polysaccharide Rhamnose enthalten, in einem Medium wachsen, das als einzige Kohlenstoffquelle  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Glucose enthält, so findet sich die Markierung bei der Rhamnose überwiegend in Position 1. Offenbar wird das Hexosemolekül ohne Spaltung seiner Kohlenstoffkette in Rhamnose umgewandelt. Es konnte jetzt gezeigt werden, daß diese Umwandlung aus mehreren Schritten besteht und daß Thymidindiphosphat-Hexosen an ihr beteiligt sind. Glucose wird zunächst durch Hexokinase zu Glucose-6-phosphat phosphoryliert, aus dem unter der Einwirkung von Mutase Glucose-1-phosphat entsteht. Dieses wird durch eine Pyrophosphorylase mit Thymidintriphosphat zu Thymidindiphosphat-glucose kondensiert. Dieses Hexosenucleotid konnte isoliert werden. Ein Epimerase-Dehydrogenase-Komplex isomerisiert es unter Mitwirkung von reduziertem Triphosphopyridinucleotid (TPNH) zur Thymidindiphosphat-rhamnose, die dann offenbar als Donator von Rhamnosyl-Resten für die Polysaccharid-Synthese wirkt.

### Amino-Analoge der Mevalonsäure

J. M. Stewart und D. W. Woolley, New York

Auf der Suche nach Antimetaboliten für Mevalonsäure wurden Verbindungen synthetisiert, die statt der 5-OH-Gruppe der Mevalonsäure eine Aminogruppe tragen. Durch Reformatzki-Reaktion zwischen Bromessigsäure-äthylester und 1-Phthalimidobutan-3-on und anschließende Hydrolyse erhält man 5-Amino-3-hydroxy-3-methyl-valeriansäure (I). Für *Lactobacillus acidophilus* besitzt diese Verbindung eine schwache Mevalonsäure-Aktivität (0,04 %) und wirkt nicht als Antimetabolit. Um zu prüfen, ob dieses Verhalten einer Hydrolyse der 5-Aminogruppe zuzuschreiben ist, wurde 5-Amino-2,3-dimethyl-3-hydroxy-valeriansäure (II) synthetisiert. Bei hydrolytischer Abspaltung der Aminogruppe entsteht aus II die als kräftiger Antimetabolit bekannte 2-Methyl-mevalonsäure. Überraschenderweise hat aber II eine höhere Mevalonsäure-Aktivität (0,2 %) als I. 5-Amino-3-methyl-2-pentensäure (III), die man als Nebenprodukt bei der Synthese von I erhält, besitzt gleichfalls eine geringe Mevalonsäure-Aktivität (0,02 %), aber im Gegensatz zu I und II, die in Gegenwart und Abwesenheit von Mevalonsäure wirksam sind, tritt die Aktivität von III nur in Gegenwart von Mevalonsäure auf. Offenbar kann III also nur einige Funktionen der Mevalonsäure übernehmen.