

Einfluß von Steroiden auf die Aktivität der DNS-abhängigen RNS-Polymerase

Von Prof. Dr. A. Wacker, Dr. J. Drews, Dr. W. B. Pratt und P. Chandra

Institut für Therapeutische Biochemie der Universität Frankfurt/Main

Professor Gustav Ehrhart zum 70. Geburtstag gewidmet

Wir haben *Pseudomonas testosteroni* 4 bis 5 Std. in Gegenwart von [³H]-Testosteron wachsen lassen und aus den Zellen diejenige Fraktion isoliert, welche die Radioaktivität enthielt. Nach dem gleichen Verfahren wurden nicht mit Testosteron gewachsene Zellen aufgearbeitet: Feuchte Zellen (0,7 – 0,8 g) wurden mit Glasperlen homogenisiert und die Suspension 10 min bei 1500 g zentrifugiert. Der zellfreie Extrakt wurde 45 min bei 105000 g zentrifugiert und der Überstand an einer mit Sephadex G-100 gefüllten Säule (2 cm Durchmesser, 45 cm Länge) mit 0,06 M Phosphatpuffer (pH = 7,4) fraktioniert. Die erste bei 280 m μ absorbierende Fraktion wurde verwendet.

Sowohl die Fraktion aus testosteron-haltigen als auch die aus testosteron-freien Zellen hemmen in einem zellfreien m-RNS synthetisierenden System die DNS-abhängige RNS-Polymerase. Die Hemmwirkung der Fraktion aus testosteron-freien Zellen ist jedoch größer (Tabelle 1). Setzt man dieser Fraktion nachträglich Testosteron zu, so sinkt die Hemmwirkung auf den Wert, den man mit der Fraktion aus testosteron-haltigen Zellen erhält. Cortison ist wirkungslos [1].

Tabelle 1. Einfluß einer Fraktion aus Zellen, die mit (IF) oder ohne (NIF) Testosteron gewachsen sind, auf die Aktivität der DNS-abhängigen RNS-Polymerase. Das Reaktionsgemisch (0,38 ml, pH = 7,5) enthielt: je 100 m μ Mol GTP, CTP, UTP und [³H]-ATP; 10 μ Mol Tris; 0,25 μ Mol MnCl₂; 1,0 m μ Mol MgCl₂; 1,0 μ Mol β -Mercaptoäthanol; 2 optische Einheiten DNS (Lachssperma); 20 μ g RNS-Polymerase aus *E. coli* [2].

System	Eingebautes [³ H]-ATP [m μ Mol]
komplett	0,455
– Polymerase	0,004
+ NIF	0,192
+ IF	0,245
+ NIF + Testosteron	0,255
+ NIF + Cortison	0,145

Die unterschiedliche Wirkung von Testosteron und Cortison zeigte sich auch *in vivo* (Tabelle 2): während Testosteron in wachsenden Zellen von *P. testosteroni* eine maximale Menge von Δ^5 -3-Ketosteroid-Isomerase (sowie von 3 α - und 3 β .17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase) induziert, ist Cortison

Tabelle 2. Wirkung verschiedener Steroide auf die Aktivität der DNS-abhängigen RNS-Polymerase *in vitro* (vgl. Tabelle 1) und der Δ^5 -3-Ketosteroid-Isomerase *in vivo*.

System (vgl. Tabelle 1)	Eingebautes [³ H]-ATP [m μ Mol]	Δ^5 -3-Ketosteroid-Isomerase [Einheiten/ml Bakteriensuspension] [a]
komplett + NIF	0,080	0,3 [b]
+ Testosteron	0,125	15,6
+ Methenolon [c]	0,108	11,6
+ Substanz S [d]	0,100	11,2
+ Progesteron	0,090	
+ Cortison	0,065	0,55

[a] Eine Enzymeinheit isomerisiert in 1 min 1 μ Mol Δ^5 -Androsten-3,17-dion zu Δ^4 -Androsten-3,17-dion.

[b] Kontrolle ohne Steroid.

[c] 1-Methyl- Δ^1 -androsten-17 β -ol-3-on (®Primobolan).

[d] 11-Desoxycortison.

nahezu wirkungslos. Auch für andere Steroide gehen die Wirkungen *in vivo* und *in vitro* parallel (Tabelle 2). Besonders bemerkenswert erscheint, daß die m-RNS-Synthese durch das antianabol und katabol wirkende Cortison gehemmt, durch das anabol wirkende Methenolon dagegen stimuliert wird.

Erste Ergebnisse (Inkubation mit Enzymen, Hitzeaktivierung) sprechen dafür, daß die aus *P. testosteroni* isolierte Fraktion ein Protein enthält, das mit den Steroiden reagiert und bei dem es sich möglicherweise um den Repressor der m-RNS-Polymerase im Sinne von Jacob und Monod [3] handelt.

Eingegangen am 23. Dezember 1964 [Z 890]

[1] Über ähnliche Ergebnisse mit Fraktionen aus dem Uterus ovariectomierter Ratten berichteten G. P. Talwar, S. J. Segal, A. Evans u. O. W. Davidson, Proc. nat. Acad. Sci. USA 52, 1059 (1964).

[2] M. Chamberlin u. P. Berg, Proc. nat. Acad. Sci. USA 48, 81 (1962).

[3] F. Jacob u. J. Monod, J. molecul. Biol. 3, 318 (1961).

Synthese von β -Thioxoketonen durch Kondensation von Ketonen mit Thiosäureestern

Von Doz. Dr. E. Uhlemann und Dipl.-Chem. H. Müller

Institut für Anorganische Chemie der Universität Leipzig

Thioderivate von β -Dicarbonyl-Verbindungen sind durch säure- oder basekatalysierte Umsetzung der Sauerstoffverbindungen mit Schwefelwasserstoff [1, 2] zugänglich. Bei sehr unsymmetrisch gebauten β -Dicarbonyl-Verbindungen ist dabei der Angriff des Schwefelwasserstoffs durch die Konstitution des Ausgangsmaterials weitgehend festgelegt, während für β -Diketone mit nur wenig verschiedenen Substituenten die Bildung zweier isomerer Thioderivate zu erwarten ist. Wir fanden, daß man β -Thioxoketone einheitlicher Zusammensetzung glatt durch eine der Claisen-Kondensation analogen Kondensation von Ketonen mit Dithiosäureestern oder Thionsäureestern erhält. Ausbeuten von mehr als 50 % sind leicht zu erreichen.

Monothiodibenzoylmethan:

40 g Acetophenon (0,33 Mol) werden unter Rühren langsam zu einer Suspension von 13 g Natriumamid (0,33 Mol) in 200 ml Äther gegeben. Nach 15 Minuten tropft man eine Lösung von 24 g Thiobenzoesäure-O-methylester (0,16 Mol) in 50 ml Äther zu. Man röhrt 3 Stunden bei Zimmertemperatur, läßt über Nacht stehen und zersetzt den in reichlicher Menge gebildeten Niederschlag mit Eiswasser. Aus der mit Äther durchgeschüttelten wässrigen Phase wird das Monothiodibenzoylmethan durch Einleiten von CO₂ in Form roter glänzender Kristalle gewonnen. Ausbeute: 26 g (68 %).

Eingegangen am 21. Dezember 1964 [Z 885]

[1] S. K. Mitra, J. Indian chem. Soc. 10, 11 (1933).

[2] R. Mayer et al., Angew. Chem. 75, 1011 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 370 (1963).

Phosphino-carbonsäuren [1]

Von Prof. Dr. K. Issleib, Dipl.-Chem. R. Kümmel und Dipl.-Chem. H. Zimmermann

Institut für Anorganische Chemie der Universität Halle/Saale

Das Verfahren zur Synthese tertärer Carboxyalkylphosphine aus Alkaliphosphiden MPR₂ und Halogencarbonsäureestern [2] in Tetrahydrofuran oder Äther läßt sich nicht unmittelbar zur Synthese primärer und sekundärer Carboxyalkylphosphine verwenden, da hier in beträchtlichem Umfang Nebenreaktionen wie Metall-Halogen- und Metall-Wasserstoff-Austausch sowie nucleophiler Angriff des Phosphid-Anions an der Estergruppe eintreten. Verwendet man aber