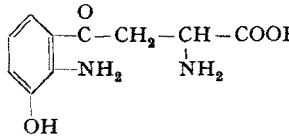
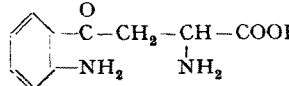
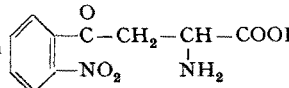
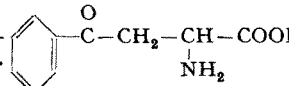
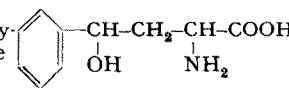


durch Abspaltung von Alanin im Tier zerlegt wird¹. Zur genaueren Charakterisierung des Fermentes wurde

Tabelle I

Substrat	Alanin-bildung
1-Oxykynurenin 	+++
dl-Kynurenin 	++
dl-Nitrokynurenin 	—
dl-α-Amino-β-benzoyl-propionsäure 	++
dl-α-Amino-β-acetyl-propionsäure $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—CH(NH}_2\text{)—COOH}$	+
dl-α-Amino-γγ-oxyphenylbuttersäure 	++
dl-α-Amino-γ-oxyvaleriansäure $\text{CH}_3\text{—CH(OH)—CH}_2\text{—CH(NH}_2\text{)—COOH}$	+

eine Anzahl weiterer Verbindungen mit α-Amino-γγ-Ketokonfiguration hergestellt² und festgestellt, daß diese zum Teil auch gespalten werden. Es erscheint somit nicht ausgeschlossen, daß außer dem Kynurenin und Oxykynurenin noch andere natürlich vorkommende Verbindungen zerlegt werden und somit dieser Reaktion allgemeine Bedeutung zukommt. Die α-Amino-γγ-oxyphenylbuttersäure und die α-Amino-γ-oxyvaleriansäure bilden ebenfalls Alanin. Es bleibt hier abzuklären, ob vor der Spaltung die Dehydrierung zur Ketosäure stattfindet oder ob die unveränderte Molekel zerlegt wird.

Mit Unterstützung der Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung.

O. WISS und H. FUCHS

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel, den 13. Juli 1950.

Summary

Rat liver extract does not only split Kynurenine and α-Amino-β-benzoyl-propionic acid but also 3-Hydroxykynurenine and similar substances such as α-Amino-β-acetyl-propionic acid, α-Amino-γγ-oxyphenylbutyric acid and α-Amino-γ-oxyvaleric acid. No evidence for splitting o-Nitro-phenacylaminoacetic acid has been showed.

¹ O. WISS und H. FUCHS, *Helv. chim. acta* **32**, 2553 (1949).

² Über die Herstellung wird an anderer Stelle berichtet.

« Corps rouge » (Red Body) et Hallachrome

Le développement d'une coloration rouge pendant l'oxydation enzymatique de la tyrosine et de l'o-dihydroxyphénylalanine (Dopa) présente un intérêt, non seulement parce qu'il correspond à une étape de la mélanogénèse, mais aussi pour sa relation étroite avec l'adrénochrome. En fait, ce problème est grevé, et cela depuis longtemps, d'un curieux malentendu et mérite certainement revision.

D'après RAPER¹ la coloration rouge est dû exclusivement à la 2-carboxy-2,3-dihydroindole-5,6-quinone, qu'il a dénommée « corps rouge », précurseur hypothétique du 2-carboxy-5,6-dihydroxyindole et du 5,6-dihydroxyindole, les diméthoxy-dérivés des lesquels il a isolé en 1927. La structure de ces dérivés a été confirmée par synthèse².

Quelques années après, MAZZA et STOLFI³ ont isolé le pigment d'*Halla Parthenopea*, qu'ils ont dénommé hallachrome et à qu'ils ont attribué exactement la même structure, que celle du « corps rouge » de RAPER. Depuis lors l'identité de ces deux substances, pourtant manifestement différentes, a été si fermement admise dans tous les esprits, que les noms d'hallachrome est de « corps rouge » sont devenus des synonymes, même pour les spécialistes de la question.

A ma connaissance, FRIEDHEIM seul, après avoir tout d'abord admis leur identité⁴, l'a déclaré ensuite impossible⁵. Son opinion est basée, d'une part sur la solubilité de l'hallachrome dans les alcools amyliques et butyliques, où le « corps rouge » est strictement insoluble, et, d'autre part, sur le changement de couleur de l'hallachrome, rouge à p_H 8,5 et vert émeraude en solution plus alcaline, virage que les solutions du « corps rouge » ne présentent pas. Il est juste de se rappeler, que MAZZA et STOLFI³ ont non seulement décrit ces propriétés de l'hallachrome, mais ont en outre observé que le pigment est soluble dans l'acide acétique glacial, l'acétone, l'alcool, la pyridine, etc., dans lesquels le « corps rouge » est insoluble. D'ailleurs, l'extraordinaire stabilité de leur pigment rend son identité avec le « corps rouge » absolument impossible.

Il est dès lors évident, que si les propriétés décrites par MAZZA et STOLFI sont exactes, l'une des deux substances, hallachrome et « corps rouge », ne peut pas être la 2-carboxy-2,3-dihydroindole-5,6-quinone.

En janvier dernier, grâce à la courtoisie de M. R. DOHRN, directeur de la Station Zoologique de Naples, j'ai eu l'occasion de préparer l'hallachrome d'après MAZZA et STOLFI³ et d'après FRIEDHEIM⁴ et j'ai pu constater que les propriétés physiques rappelées plus haut et indiquées par ces auteurs sont exactes⁶.

L'identité si longtemps et si légèrement admise du « corps rouge » et du « Hallachrome » nous place maintenant dans une situation extrêmement curieuse. Le premier est une substance instable, qui n'a jamais été isolée, mais dont la structure a été établie par le syn-

¹ S. H. RAPER, *Biochem. J.* **21**, 89 (1927).

² A. E. OXFORD et S. H. RAPER, *J. chem. Soc.* 417 (1927).

³ F. P. MAZZA et G. STOLFI, *Arch. Sci. Biol.* **16**, 185 (1931).

⁴ E. A. H. FRIEDHEIM, *Biochem. Z.* **259**, 257 (1933).

⁵ E. A. H. FRIEDHEIM, *Schweiz. med. Wschr.* **65**, 256 (1935).

⁶ MAZZA et STOLFI, et FRIEDHEIM ont extrait le pigment en plaçant les vers vivants dans l'alcool à 95° ou dans l'eau distillée. J'ai constaté que le pigment peut être obtenu avec un rendement très supérieur en plaçant les vers vivants directement dans l'alcool amylique acidifié par l'acide acétique.

thèse de ses diméthoxy-dérivés. Par ailleurs le second est relativement stable, qui aurait été isolé à l'état cristallisé, et qui, d'après MAZZA et STOLFI, présente la même structure et forme les mêmes diméthoxy-dérivés. Il serait important de savoir, laquelle des ces deux substances est (si c'est le cas) la 2-carboxy-2,3-dihydroindole-5,6-quinone. Avant de pouvoir se former une opinion à cet égard il est absolument nécessaire de ré-examiner avec soin les nombreuses preuves chimiques présentées par MAZZA et STOLFI¹ en faveur de la structure de leur «Hallachrome», lesquelles paraissent à première vue très convaincantes².

Quoi qu'il en soit, il est utile de rappeler que, même d'après RAPER³, le «corps rouge» n'est ni l'unique ni le premier produit intermédiaire rouge qui se forme pendant l'oxydation enzymatique de la tyrosine et de la Dopa. Il est précédé par la formation de l'*o*-quinone de la Dopa, qui malgré son extrême instabilité, peut demeurer en concentration suffisante (spécialement pendant l'oxydation de la tyrosine⁴) pour être, seule ou en partie, la cause de la coloration rouge. Une évidence expérimentelle sur ce dernier point sera présentée ailleurs; elle est basée d'une part sur l'examen de l'oxydation de la Dopa par l'oxyde d'argent, suivie de la réduction du produit formé par l'hydrosulfite, et, d'autre part, sur l'étude de l'oxydation enzymatique de la N-chloracétyl-tyrosine et de la glycyl-tyrosine.

DENIS KERTÉSZ

Laboratoire de Physiologie de l'Institut des Hautes Etudes, Tunis, le 30 juin 1950.

Summary

It is generally admitted that the red pigment characteristic of the first phase of melanogenesis, "red body", and Hallachrome are the same substance, viz. 2-carboxy-2,3-dihydroindole-5,6-quinone. However, these two substances possess such widely differing properties that it is almost impossible to regard them as identical. It seems difficult to decide on the basis of the existing evidence which of the two is really 2-carboxy-2,3-dihydroindole-5,6-quinone, if indeed either one of them be.

¹ F. E. MAZZA et G. STOLFI, Arch. Sci. Biol. 16, 185 (1931).

² H. S. MASON, J. Biol. Chem. 172, 83 (1948).

³ S. H. RAPER, Biochem. J. 21, 89 (1927).

⁴ L. CALIFANO et D. KERTÉSZ, Nature 142, 1036 (1938); Enzymol. 6, 233 (1938). – D. KERTÉSZ, Enzymol. 12, 254 (1948); 13, 182 (1949).

Cancer and the Pituitary Gland

The relationship between hormones and cancer is extensively treated in many publications¹. Lately, sex hormones have been used for the therapy of advanced cancer. Nevertheless, the role of hormones in cancer is not sufficiently clarified.

In 1948, we reported that extracts can be obtained from the pituitary gland of cattle which, when injected into white mice, provoke the appearance of various cancers in the animals treated². Earlier, in 1938, we observed other phenomena which directed our attention toward the pituitary gland as the possible factor

causing changes of the general metabolism observed in cancer patients. When studying the so-called FREUND-KAMINER cytolytic reaction in cancer, we found that the characteristic behavior *in vitro* of the serum of cancer patients can be evoked in any normal serum when it is fortified with an acetone extract prepared from the anterior lobe of the pituitary gland¹. On the other hand, any cancer serum loses its character and behaves like a normal serum when added *in vitro* by an acetone extract prepared from the posterior lobe of that gland. Thus, the positive cytolytic cancer reaction appeared to be due to an excess of lipide secretions of the anterior lobe and present in the serum, while normal human serum contains an excess of the lipide secretions of the posterior lobe of the pituitary.

The role of the pituitary gland in cancer was studied by many authors but with contradicting results. In histological investigations the anterior lobe of the gland revealed an abnormally frequent incidence of adenomas. In addition, SUSMAN² found in 21 posterior lobes of 30 pituitaries examined sclerosis of the posterior lobe. SUSMAN assumed that the posterior lobe may produce a growth-checking hormone which acts in a manner opposite to that of the growth-promoting hormone of the anterior lobe of the pituitary, and which is deficient in cancer, but no proof was given for that hypothesis.

We found that the acetone extract prepared by us from the anterior pituitary lobe promotes the growth of young rats, rabbits, plant seedlings, and transplantable mouse cancer while our acetone extract from the posterior lobe of the gland inhibits the growth rate of young rats, rabbits, plant seedlings, and transplantable mouse cancer³. Thus, it was established that the pituitary gland contains growth-influencing substances of lipide character, a growth-promoting lipide factor present mainly in the anterior lobe, as well as a growth-inhibiting lipide factor present mainly in the posterior lobe of the gland.

There is not much information in the literature concerning lipide hormones of the pituitary gland.

Thirty years ago, T. B. ROBERTSON and co-workers published investigations conducted on a lipide extract obtained from the anterior lobe of the pituitary. That "tethelin" was prepared from concentrated alcoholic extracts of dried anterior pituitary lobes by precipitation with dry ether⁴.

Feeding tethelin to young white mice brought particular results. Tethelin when given to the young subsequently to the 14th day when their eyes are open, caused noticeable acceleration of growth during the 2nd till 5th weeks of their life, followed by a marked retardation of growth despite the fact that the administration of tethelin was discontinued at the end of the 5th week⁵. If the feeding was continued behind the 5th week the retardation of growth was also present. However, from the 20th to 60th weeks after birth, the growth of the pituitary-fed animals was markedly accelerated, so that at about one year of age they came to surpass the controls in weight⁶. In mice which received tethelin the duration of life was extended exceeding the normals by 13 per cent⁷.

The findings of ROBERTSON were not confirmed by other investigators who used an "improved" method of extraction of the gland, and no further investigations were reported in that matter.

When studying the carcinogenic activity of extracts from the pituitary gland we found that the appearance

¹ B. LUSTIG and H. WACHTEL, Klin. Wschr. 17, 163 (1938).

² W. SUSMAN, Brit. Med. J. 2, 794 (1931).

³ B. LUSTIG and H. WACHTEL, Nature 143, 603 (1939); C. r. soc. biol. Paris 132, 243, 227, 346 (1939); Protoplasma 32, 556 (1939).

⁴ T. B. ROBERTSON, J. Biol. Chem. 24, 397 (1916).

⁵ T. B. ROBERTSON and M. DELPRAT, J. Biol. Chem. 31, 567 (1917).

⁶ T. B. ROBERTSON, J. Biol. Chem. 24, 385 (1916).

⁷ T. B. ROBERTSON and L. A. RAY, J. Biol. Chem. 37, 427 (1919).

¹ K. STERN and R. WILLHEIM, The Biochemistry of Malignant Tumors (Brooklyn 1943), and G. H. TWOMBLY and G. T. PACK, Endocrinology of Neoplastic Diseases (New York, 1947).

² H. K. WACHTEL, Science 103, 556 (1946).