

Tabelle III

Hemmung der Arginase in isolierten Rattenleberzellkernen durch Stickstofflost (γ -gespaltenes Arginin, berechnet aus N-Zuwachs nach Urease-Einwirkung)

	Nach 5 min	Nach 20 min	% Hemmung
Kontrolle	2300	2400	70 55
N-Lost $4,25 \cdot 10^{-4}$ m .	690	1070	

vorgenommen wurde. Im erstgenannten Fall waren vermutlich die Reaktionsbedingungen Lost:Protein unzureichend, im zweiten Fall war die Aktivität so gering, dass eine partielle Hemmung möglicherweise nicht mehr zu messen war. Rückschlüsse auf das Vorliegen zweier verschiedener Arginasen (MOHAMED¹) möchten wir hieraus jedenfalls nicht ziehen.

Unsere Versuche zeigen, dass Untersuchungen über den Einfluss von Stickstofflost auf Enzyme sehr genau einzuhaltende Versuchsbedingungen erfordern und dass Experimente aus verschiedenen Laboratorien nur bei Kenntnis aller methodischen Einzelheiten miteinander verglichen werden können. Sonst hätte zweifellos auch BARRON², der $1 \cdot 10^{-3}$ Stickstofflost anwandte, eine Hemmung der Arginase gefunden. Entsprechend den Angaben dieses Autors liegt die DL_{50} bei etwa $1 \cdot 10^{-5}$ m. Nach unseren Versuchen ist zur annähernd vollständigen Arginasehemmung *in vitro* die etwa 40fache Menge Stickstofflost erforderlich; eine Bedeutung für die akut toxischen Lostwirkungen im intakten Organismus dürfen daher unsere Ergebnisse nicht haben.

Der Firma Nordmark-Werke, Uetersen/Holstein, danken wir für die freundliche Überlassung ihres Präparates «Sinalost».

K. LANG, G. SIEBERT und S. LUCIUS

Physiologisch-chemisches Institut der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, den 21. Januar 1952.

Summary

Liver arginase is completely inhibited by nitrogen mustard [tris-(β -chloroethyl)amine, HCl] at a final concentration of 4.6×10^{-4} M. This holds true for isolated liver cell nuclei also. The experimental conditions are described exactly.

¹ M. S. MOHAMED, Acta chem. scand. 4, 978, 990 (1950).

² E. S. G. BARRON, G. R. BARTLETT und Z. B. MILLER, J. exp. Med. 87, 489 (1948).

Hemmung der Diaminooxydase (Histaminase) durch Phthalazinderivate

Unter den von DRUEY hergestellten basisch substituierten Phthalazinderivaten¹ fanden sich Verbindungen, die am Tier und beim Menschen ausgesprochene blutdrucksenkende Eigenschaften zeigten². Der langsame Eintritt der Blutdrucksenkung und die lange Wirkungsdauer deuten auf einen besonderen Wirkungsmechanismus dieser Substanzen hin. Diese Vermutung wird weiterhin dadurch nahegelegt, dass diese Verbindungen antagonistische Eigenschaften gegenüber Pitresin, Serotonin und auch partiell gegenüber Adrenalin besitzen¹. Auf der Suche nach weiteren für die blutdrucksenkende Wirkung möglicherweise verantwortlichen Faktoren zeigte sich, dass Phthalazin-Hydrazinderivate eine ausgesprochene hemmende Wirkung auf die Diaminooxydase (Histaminase) ausüben. Dieser zunächst überraschende Befund legte die Vermutung nahe, dass zwischen dem Einfluss auf die Diaminooxydaseaktivität und der Blutdrucksenkung eine direkte Beziehung besteht. Die vergleichende Untersuchung ergab aber keine einfache Parallelität zwischen diesen beiden Eigenschaften, da auch Verbindungen ähnlicher Konstitution, jedoch ohne entsprechende Wirkung auf den Blutdruck, eine gleiche Hemmung der Diaminooxydase hervorrufen können. In den Tabellen sind die Wirkungen auf die Diaminooxydaseaktivität und den Blutdruck für eine Reihe der untersuchten Verbindungen einander gegenübergestellt. Die für die Phthalazinderivate und gewisse weitere Hydrazino-Heterozyklen charakteristische, langsam einsetzende, über Stunden anhaltende Drucksenkung wird bei anderen analog substituierten Heterozyklen nicht beobachtet, obwohl diese Stoffe die Diaminooxydase etwa gleich stark hemmen wie die blutdruckwirksamen Vergleichspräparate.

Mit Ausnahme von Nr. 15 sind alle in den Tabellen zusammengestellten Präparate Hydrazinderivate. Nr. 15, ein Aminophthalazin, zeigt eine relativ schwache Diaminooxydasewirkung; es fehlt aber auch die langdauernde Blutdrucksenkung der Hydrazinophthalazine.

Gegen eine massgebende Beteiligung der Hemmwirkung auf die Diaminooxydase an der Blutdrucksenkung spricht der Befund, dass sich der drucksenkende Effekt der Hydrazinophthalazine durch Antihistaminika nicht sicher beeinflussen lässt. Trotzdem ist auffallend, dass unter den untersuchten Hydrazinophthalazin-Derivaten bisher keine Substanzen mit starker Blutdruckwirkung gefunden wurden, bei welchen die Wirkung auf die Diaminooxydase fehlt. Falls ein Zusammenhang zwischen den beiden Phänomenen Diaminooxydasehemmung und Blutdrucksenkung besteht, so ist dieser in der Richtung zu suchen, dass die Diaminooxydasewirkung allein zwar nicht die Vorbedingung für die Blutdrucksenkung darstellt, dass aber dieser Effekt so eng mit der Blutdrucksenkung bedingenden Eigenschaft verknüpft ist, dass eine Trennung derselben vorläufig nicht möglich erscheint. Eine Hemmwirkung auf andere Fermente, die möglicherweise Histamin oder analoge Substanzen abbauen, ist nicht auszuschliessen.

F. GROSS, W. SCHULER, J. TRIPOD und R. MEIER

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 28. März 1952.

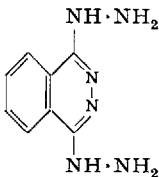
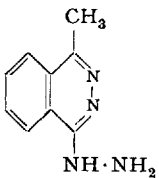
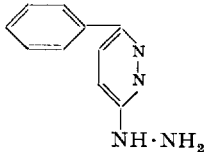
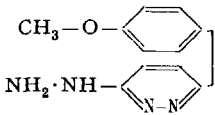
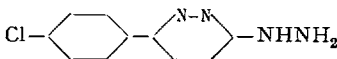
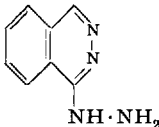
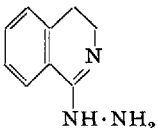
Summary

Different Hydrazinophthalazine derivatives which have a hypotensive action in animals and human beings inhibit the activity of diaminooxydase *in vitro*. There is no evidence that there is a parallelism between hypotensive action and inhibition of diaminooxydase activity.

¹ F. GROSS, J. DRUEY und R. MEIER, Exper. 6, 11 (1950). – H. J. BEIN, J. TRIPOD und R. MEIER, Exper. 8, 74 (1952). – R. D. TAYLOR, I. H. PAGE und A. C. CORCORAN, Arch. int. Med. 88, 1 (1951).

¹ J. DRUEY und B. H. RINGIER, Helv. chim. acta 34, 195 (1950).

² F. GROSS, J. DRUEY und R. MEIER, Exper. 6, 11 (1950).

	Formel	Hemmung der Histaminaseakti- vität um 50%	Blutdrucksenkung am Kaninchen		
			Dosis	Druckabfall	Wirkungsdauer
1		$2,3 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \cdot 10^{-7}$	30 mm	>60'
2		$2,5 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \cdot 10^{-7}$	20 mm	>70'
3		$3 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \cdot 10^{-7}$	16 mm	>60'
4		$4 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \cdot 10^{-7}$	20 mm	>120'
5		$5 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \cdot 10^{-7}$	20 mm	>120'
6		$6 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \cdot 10^{-7}$	30 mm	>120'
7		$8 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \cdot 10^{-7}$	30 mm	>70'

Zur Hemmung der Diaminoxidase (Histaminase)

Der Befund¹, dass Hydrazinophthalazine mit blutdrucksenkender Wirkung eine ausgesprochene Hemmwirkung auf die Diaminoxidase (DO.) zeigen, gab Veranlassung, auch einfachere Verbindungen ähnlicher Art auf ihre DO.-Hemmwirkung zu untersuchen. Dies um so mehr, als Untersuchungen von ZELLER², BLASCHKO³ und WERLE⁴ zahlreiche, mehr oder weniger stark DO.-hemmende Stoffe besonders in der Gruppe der Karbonylreagenzien ergeben haben, mit Semikarbazid als dem stärksten bisher bekannten Hemmstoff. Darunter

finden sich auch Phenylhydrazin mit ebenfalls zwei direkt benachbarten Aminogruppen und Guanidin, nicht aber unsubstituiertes Hydrazin und das zwei benachbarte Aminogruppen tragende Aminoguanidin. Wir haben deren Hemmwirkung auf DO. (aus Schweinenieren) mit Cadaverin als Substrat manometrisch untersucht und sie als die stärksten bisher bekannten Hemmstoffe befunden.

Methodisch verwenden wir als Fermentlösung Azeton-trockenpulver aus frischen Schweinenieren mit *m*/15-Phosphatpufferlösung pH 7 zwei Tage gegen Puffer dialysiert. In den Hauptraum von Doppelanhang-Warburggefäßen geben wir Phosphatpuffer (*m*/15, pH 7) und die zu prüfende Hemmsubstanz, in den einen Anhang 0,5 cm³ der Fermentlösung, in den anderen Anhang Cadaverin-HCl (EK. *m*/200). Gesamtvolumen 2 cm³. 0,4 cm³ KOH im Mittelstück. Temperaturausgleich 20 min, Versuchsdauer 2 h. Der Fermentextrakt ist so eingestellt, dass in 2 h abzüglich dem meist sehr kleinen Leerwert etwa 100 mm³ O₂ verbraucht werden.

¹ F. GROSS, W. SCHULER, J. TRIPOD und R. MEIER, Exper. 8, 229 (1952).

² E. A. ZELLER, Helv. chim. acta 21, 880, 1645 (1938); 23, 3 (1940); Adv. Enzymology 2, 93 (1942).

³ H. BLASCHKO, J. Physiol. 95, P 30 (1939).

⁴ E. WERLE, Biochem. Z. 304, 202 (1940).