

(unpublished) experiments have indicated that it is moderately soluble in water. The intense staining with gold in the Bi-Col method (no other tissues in the body stain as intensely as this substance) indicates that it contains a very high concentration of weak acidic groups. The known fact that the parietal cells are acidophilic indicates that the net charge of these cells is positive; this probably implies that they contain numerous basic groups. It has been shown previously<sup>5</sup> that the parietal cells stain intensely by treatment with OsO<sub>4</sub> in carbon tetrachloride, which might also indicate that they contain abundant hexosamine moieties. From the solubility characteristics it may be surmised that the substance is not a lipid and from other tests that it contains little if any protein and is probably of a saccharidic nature.

Material of identical staining characteristics was found in the parietal cells of human and rat stomach when the specimens were fixed in Carnoy's fluid within a short time after death. In 2 instances of gastric achylia in patients with pernicious anaemia (one of them being in remission), no such substance was found in the glands of the body of the stomach.

It may be recalled that HOERR and BENSLEY<sup>6</sup> reported on the presence of highly viscous material secreted by the parietal cells. It is surmised that the weak polyacid which stains with Bi-Col might be a precursor of HCl. The nature of the ion exchange which is probably involved in the secretion of HCl and the reason for the low organic content of parietal cell secretion need further study. A possible relationship between the weak polyacid and the intrinsic factor has not been investigated.

D. BIRNBAUM and M. WOLMAN

*Department of Medicine 'A' and Pathology, Hadassah University Hospital and Hebrew University Hadassah Medical School, Jerusalem (Israel), November 13, 1957.*

### Zusammenfassung

Parietalzellen aus Hundemagen sezernieren ein Polymer mit schwach sauren Gruppen, das mit der Bi-Col-Methode dargestellt werden konnte. Der Zusammenhang des Sekretes mit der Salzsäureproduktion wird diskutiert.

<sup>5</sup> M. WOLMAN, Exp. Cell. Res. 12, 231 (1957).

<sup>6</sup> N. L. HOERR and R. R. BENSLEY, Anat. Rec. 56, 417 (1936).

### Über das Verhalten der optischen Isomeren von Adrenalin im Blut

Die teilweise Demethylierung, welche razemisiertes Adrenalin *in vivo* erfährt<sup>1</sup>, und die unterschiedliche biologische Wirksamkeit seiner optischen Isomeren weisen auf ein von einander abweichendes Verhalten im Stoffwechsel hin.

Zur Abklärung dieser Frage wurden Katzen L- und D-Adrenalin infundiert und während der Infusion Adrenalin und Noradrenalin im Plasma fluorimetrisch bestimmt<sup>2</sup>.

Diese Versuchsanordnung gestattet, die Abbaugeschwindigkeit des infundierten Stoffes zu messen und den Anteil Noradrenalin, der daraus gebildet wird, zu erfassen. Beim raschen Adrenalinabbau im Blut wird eine konstante Adrenalinkonzentration bereits nach wenigen Minuten erreicht (Plateau). Durch Demethylierung aus infundiertem Adrenalin gebildetes Noradrenalin erreicht wie dieses ein Plateau. Unphysiologisch hohe Adrenalmengen wurden deshalb infundiert, um die Gleichgewichtskonzentrationen beider Pressoramine deutlich messbar über die Normalwerte zu heben. Gleichzeitig kann damit eine mögliche Grenze der Konzentrationsunabhängigkeit der Zerfallskonstanten ermittelt werden.

Das Verhältnis der Plateau-Konzentration von Noradrenalin zu derjenigen von Adrenalin ergibt den Anteil der Demethylierung (= Konversion) an allen Abbaureaktionen des Adrenalins unter der Voraussetzung gleicher Abbaugeschwindigkeiten für das primäre und das sekundäre Amin, wie sie in<sup>1</sup> gefunden wurden.

Die Ergebnisse dieser Versuche, die 180 Einzelanalysen der beiden Pressoramine im Plasma erfassen, sind in den Tabellen I und II wiedergegeben.

Aus Tabelle I geht hervor, dass nach Infusion von L-Adrenalin die Konzentration von Noradrenalin im Plasma ansteigt, und zwar im Mittel auf mehr als den halben Wert des Adrenalinplateaus. Im Gegensatz dazu erhöht eine D-Adrenalinzufluss die Noradrenalinkonzentration nicht (Tabelle II). Die Zerfallskonstanten  $\lambda$  sind für beide Isomere im Mittel dieselben; sie betragen etwa  $0,5 \text{ min}^{-1}$ , das heißt der Adrenalinabbau geht mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 80 s in diesen Infusionsversuchen vonstatten. Dieser Wert ist 2-3mal höher als das Mittel aus Abklingkurven und vorläufigen Dauerinfusions-

<sup>1</sup> W. A. HUNZINGER, G. RITZEL und H. STAUB, Helv. chim. Acta 39, 2096 (1956).

<sup>2</sup> H. WEIL-MALHERBE und A. D. BONE, Biochem. J. 51, 311 (1952). — H. WEIL-MALHERBE und A. D. BONE, Lancet 1953, 974.

Tabelle I

Dauerinfusionen von L-Adrenalin an Katzen. Alle Konzentrationen sind auf Plasma bezogen. Noradrenalinwerte korrigiert für Analysendefizit

Katze Nr.	Infusion $\mu\text{Mol}/\text{l min}$	Adrenalin $\mu\text{Mol/l}$		Noradrenalin $\mu\text{Mol/l}$		$\lambda_{L} \text{ min}^{-1}$	Konversion
		vor	Infusion	vor	Infusion		
3	0,44	0,016	0,51	0,027	0,48	0,86	0,9
4	0,375	0,003	0,57	0,017	0,098	0,65	0,1
5	0,515	0,003	0,84	0,060	0,23	0,61	0,2
11	0,65	0,011	1,5	0,018	0,36	0,44	0,2
12	0,345	0,024	0,79	0,086	0,38	0,44	0,4
13	0,63	0,012	3,8	0,016	4,5	0,17	1,2
14	0,58	0,013	1,2	0,13	0,77	0,50	0,6
15	0,24	0,020	0,60	0,095	0,73	0,40	1,2
Mittel:	0,47	0,013	1,22	0,056	0,94	$0,51 \pm 0,07$	$0,6 \pm 0,16$

*Tabelle II*  
Dauerinfusionen von *D*-Adrenalin an Katzen  
(übrige Angaben siehe Tabelle I)

Katze Nr.	Infusion $\mu\text{Mol}/\text{l min}$	Adrenalin $\mu\text{Mol/l}$		Noradrenalin $\mu\text{Mol/l}$		$\lambda_D \text{ min}^{-1}$	Konversion
		vor Infusion	Plateau	vor Infusion	Plateau		
6	0,67	0,005	0,71	0,033	0,084	0,95	0,07
7	1,25	0,024	2,7	0,060	< 0,018	0,46	0,00
9	0,95	0,007	2,1	0,035	0,018	0,44	0,00
10	1,00	0,015	2,5	0,031	< 0,018	0,41	0,00
16	0,43	0,035	0,90	0,073	0,064	0,48	0,00
17	0,47	0,005	0,77	0,046	0,060	0,61	0,02
18	0,63	0,024	2,6	< 0,015	< 0,018	0,25	0,00
19	0,58	0,007	0,84	0,055	< 0,018	0,68	0,00
Mittel:	0,75	0,015	1,64	< 0,043	< 0,037	$0,54 \pm 0,07$	$0,01 \pm 0,01$

Für die Pressoramine wurden die molaren Konzentrationen berechnet, weil dadurch die quantitativen Beziehungen zwischen Adrenalin und Noradrenalin direkt gegeben sind.  $\lambda$  = Zerfallskonstante des Adrenalins. Konversion = molares Verhältnis der Noradrenalin- zu Adrenalkonzentration nach Einstellen des Gleichgewichtszustands (Plateau).

nen früherer Untersuchungen<sup>1</sup>. Die Ursache hierfür kann in einer Abhängigkeit der Zerfallskonstanten von der zugeführten Adrenalinmenge pro kg Körpergewicht liegen. Eine Regression von  $\lambda$  auf die pro Zeiteinheit und Körpergewicht infundierte Menge *D*- oder *L*-Adrenalin wurde indessen auch mit statistischen Mitteln nicht gefunden.

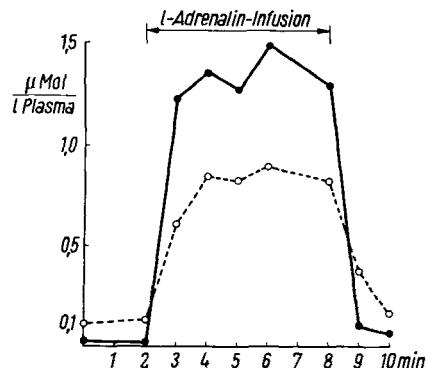


Abb. 1. *L*-Adrenalin-Dauerinfusion (Katze Nr. 14): Punkte = gefundene Adrenalkonzentrationen; Kreise = gefundene Noradrenalkonzentrationen; Konversion = 0,6; Infusion =  $0,58 \mu\text{Mol}/\text{l min}$ .

Das Verhältnis von Noradrenalin zu Adrenalin im Gleichgewichtszustand während der Infusion erweist sich als von der infundierten Adrenalinmenge unabhängig.

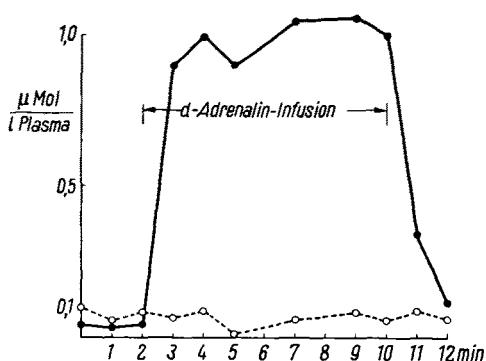


Abb. 2. *D*-Adrenalin-Dauerinfusion (Katze Nr. 16): Punkte = gefundene Adrenalkonzentrationen; Kreise = gefundene Noradrenalkonzentrationen; Konversion = 0,0; Infusion =  $0,43 \mu\text{Mol}/\text{l min}$ .

Zwei Einzelversuche sind in Abbildungen 1 und 2 wiedergegeben.

Versuche *in vitro* zeigen, dass zu Vollblut gegebenes Adrenalin mit der Zeit auf die Hälfte des Ausgangswertes absinkt. Die Geschwindigkeit dieses Vorgangs hat bei  $38^\circ\text{C}$  eine Halbwertszeit von etwa einer Stunde. Die kurze Dauer der Infusionen (10 bis 15 min) gestattet es, die quantitativen Auswirkungen der Adrenalinverteilung im Vollblut zwischen Plasma und Blutkörperchen unberücksichtigt zu lassen. (Über die Verteilung von Adrenalin zwischen Plasma und Erythrocyten siehe auch <sup>3</sup>). Eine Umrechnung der im Plasma bestimmten Pressoramin-konzentrationen auf das entsprechende Blutvolumen fand daher bei den hier mitgeteilten Versuchen nicht statt.

*Diskussion.* Stoffwechseluntersuchungen von SCHAYER<sup>4</sup> mit <sup>14C</sup>-markiertem Adrenalin am Ganztier haben ergeben, dass ein beträchtlicher Anteil der Methylgruppe oxydiert wird und als Kohlendioxid in der Ausatmungs-luft erscheint. In  $\beta$ -Stellung markiertes C-Atom des Adrenalinmoleküls wird innert vier Stunden vollständig durch die Nieren ausgeschieden. Hieraus hat SCHAYER den Schluss gezogen, dass *in vivo* vom Adrenalinmolekül die Methyl- oder die Methylamingruppe zu einem Teil abgespalten wird.

Nebennierengewebe andererseits kann unter Zusatz von Adenosintriphosphorsäure Noradrenalin zu Adrenalin methylieren<sup>5</sup>. Ergänzende Versuche am gleichen Substrat liessen die Umkehrreaktion, die Demethylierung von Adrenalin zu Noradrenalin, nachweisen<sup>6</sup>.

Die vorliegenden Versuche zeigen, dass sich während der *L*-Adrenalin-Infusion ein Gleichgewichtszustand zwischen Adrenalin- und Noradrenalkonzentration rasch einstellt. Daraus lässt sich schliessen<sup>1</sup>, dass im Stoffwechsel des *L*-Adrenalins die Demethylierung zu Noradrenalin ein erster Schritt sein muss. Neben dieser Reaktion müssen noch weitere Abbaumöglichkeiten vorhanden sein, da die Konversion zu Noradrenalin im Mittel aus acht Versuchen nur die Hälfte des gesamten *L*-Adrenalinabbaus ausmacht. Die Demethylierungsgeschwindigkeit ( $\mu_1$ ) verläuft mit einer Konstanten von

$$\mu_{1L} = 0,3 \text{ min}^{-1},$$

<sup>3</sup> H. WEIL-MALHERBE und A. D. BONE, Biochem J. 58, 132 (1954).  
– W. A. BAIN, W. E. GAUNT und S. F. SUFFOLK, J. Physiol. 91, 233 (1937).

<sup>4</sup> R. SCHAYER, J. biol. Chem. 192, 875 (1951).

<sup>5</sup> E. BÜLRING, Brit. J. Pharmacol. 4, 234 (1949).

<sup>6</sup> M. F. LOCKETT, J. Physiol. 117, 68 P (1952).

wie sich auf einfache Weise aus der gefundenen Konversion ( $\alpha$ ) und der Konstanten des gesamten Abbaus ( $\lambda$ ) errechnet:

$$\mu_{IL} = \alpha \cdot \lambda.$$

Für D-Adrenalin fällt eine Demethylierung als Abbaumöglichkeit ausser Betracht ( $\mu_{ID} = 0$ ).

Andererseits ergibt sich für  $\lambda_L$  und  $\lambda_D$  kein signifikanter Unterschied. Dies wäre nur durch eine Isomerieabhängigkeit der nicht in Transmethylierung bestehenden übrigen Abbaureaktionen zu erklären. Eine solche Isomerieabhängigkeit beim Metabolismus der Pressoramine wird schon durch den eindeutigen Unterschied in der Demethylierung von L- und D-Adrenalin offenbar. Auch andere, bisher besser bekannte Fermentreaktionen zeigen an stereoisomeren Substraten oft ausgeprägt asymmetrischen Verlauf.

Wir danken den Farbwerken Hoechst für die Überlassung von D-, L- und razemischem Adrenalin und Noradrenalin.

G. RITZEL, W. A. HUNZINGER  
und H. STAUB

Medizinische Universitätsklinik Basel, 2. April 1958.

### Summary

Demethylation of L- and D-adrenaline was studied on narcotized cats *in vivo*.

In metabolism of infused L-adrenaline, formation of noradrenaline represents one first step.

On the other hand, metabolism of D-adrenaline does not show any intermediate formation of noradrenaline.

### Nachweis neuer Spurenkomponenten des Actinomycin-C-Komplexes

Zahlreiche Streptomyces-Stämme unserer Sammlung bilden bei der Kultivierung Actinomycin (Acm). Bisher konnten wir Acm B (X), C und D isolieren. Für die hier mitgeteilte Beobachtung verwandten wir Acm C, das von unseren Streptomyces-Stämmen JA 1449 und JA 1521 gebildet wird.

Zur Gegenstromverteilung unserer Actinomycine, wobei wir eine in unserem Institut von H. BERG erstellte vollautomatische Craig-Apparatur benutzen konnten, sind neue Verteilungssysteme (Tab. I) – darunter erstmalig auch zwei salzfreie Drei- und Vierkomponentensysteme<sup>1</sup> – aufgefunden worden. Als besonders günstig für unsere Actinomycinproben erwiesen sich die Systeme 38/I und 43. System 43 (Tetrachlorkohlenstoff/4,5%ige wässrige Lösung von β-naphthalinsulfonsaurem Natrium) fiel bei der Systemsuche durch seine schnelle Gleichgewichtseinstellung, sein relativ gutes Lösungsvermögen für Acm, die günstige Lage des Mischverteilungskoeffizienten und seine sehr schnell verlaufende Phasentrennung nach dem Schütteln auf.

Nach der Craig-Verteilung von 100 mg Acm C über 184 Verteilungsschritte (Grundprozess) erhielten wir durch dieses System eine Verteilungskurve, die drei gut getrennte Maxima aufwies (Abb. 1). Die Auswertung der Ver-

teilung an Hand der Kurve und papierchromatographischer Messungen ergab folgende Befunde:

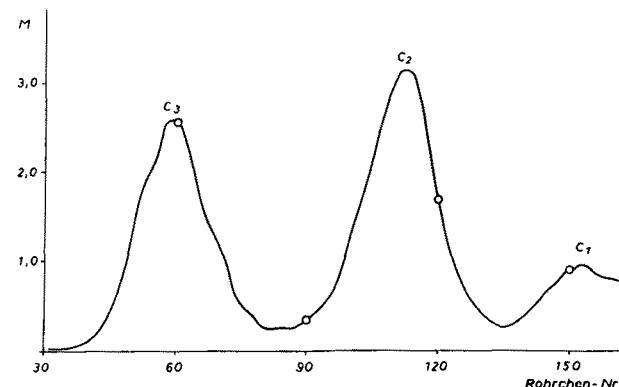


Abb. 1. Verteilungskurve von Acm C (System 43;  $n = 184$ ; 1000 mg Acm C).

1. Die drei Maxima sind den Hauptkomponenten  $C_3$  und  $C_2$  und der Nebenkomponente  $C_1$  zuzuordnen. Ihre Verteilungskoeffizienten betragen  $k_1 = 4,90$ ,  $k_2 = 1,59$ ,  $k_3 = 0,47$ . Daraus ergeben sich die Trennfaktoren von  $\beta_{1/2}^2 = 3,1$ ,  $\beta_{2/3} = 3,4$  und  $\beta_{1/3} = 10,4$ .

2. Die vereinigten Fraktionen aus den Verteilungsrohrchen 25–51 zeigen neben der Hauptkomponente  $C_3$  eine bisher nicht beobachtete neue Spurenkomponente, die wir  $C_{2a}$  nennen (Abb. 2 und 3).

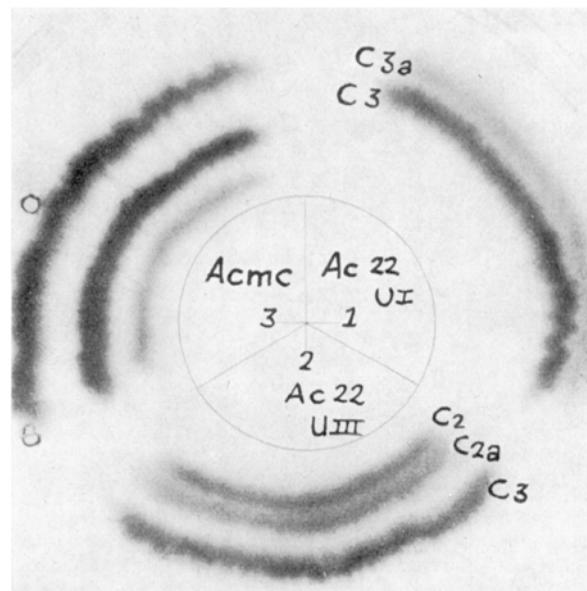


Abb. 2. Acm C mit den Spurenkomponenten  $C_{2a} + C_{3a}$  in S 38/I.

3. Die Fraktionen aus den Röhrchen 70–100 (zwischen den beiden Hauptmaxima liegende Fraktionen) lassen neben den Komponenten  $C_3$  und  $C_2$  eine weitere Spurenkomponente des C-Komplexes erkennen, die wir als  $C_{2a}$ <sup>3</sup> bezeichnen (Abb. 2 und 3).

<sup>2</sup>  $\beta_{1/2}$  bedeutet den Trennfaktor  $k_1/k_2$ .

<sup>3</sup> BROCKMANN *et al.* erwähnen in der Angew. Chem. 68, 70 (1956) ein Acm  $C_{2a}$  und verweisen dabei auf B. FRANCK, unveröffentlicht. Da keine Daten angegeben sind, ist es zur Zeit für uns nicht möglich, zu entscheiden, ob diese Komponente mit unserer identisch ist.

<sup>1</sup> Lediglich für die Papierchromatographie von Acm ist bereits von WAKSMAN ein salzfreies System (Cyclohexan-Methanol-Benzol-Propylenglykol 1:1:1:1) vorgeschlagen worden [Antibiot. Chemoth. 5, 407 (1955)].