

pituitary stalk lies side by side with the pars tuberalis of the adenohypophysis (Figure 2). When an extract of the median eminence region is prepared, the material contains not only neurohypophyseal tissue but pars tuberalis also.

For proper evaluation of the results obtained with hypophysectomized animals, it is important to keep in

mind that the gonads of hypophysectomized animals react in a different way from those of normal animals^{1,5,6}. All these facts should be taken into account when the gonadotrophic releasing activity of a hypothalamic extract is claimed to have been found. Enough evidence has been accumulated to admit the existence of a central nervous system control of the pituitary gland, but doubts may be cast on some of the experiments which claimed success in obtaining hypothalamic extracts with gonadotrophic releasing activity. Our experiments show that GUILLEMIN's extracts have intrinsic gonadotrophic activity.

Résumé. Si l'on administre à des rats stériles par testostérone des extraits hypothalamiques de mouton préparés suivant la technique de GUILLEMIN, on déclenche l'apparition des corps jaunes aussi bien chez les rats entiers que chez les animaux privés d'hypophyse. Ces extraits ont une activité gonadotrophique intrinsèque.

J. H. TRAMEZZANI and L. M. VOLOSCHIN

*Instituto de Biología y Medicina Experimental,
Laboratorio de Neurobiología, Obligado 2490, Buenos Aires
(Argentine), June 1, 1964.*

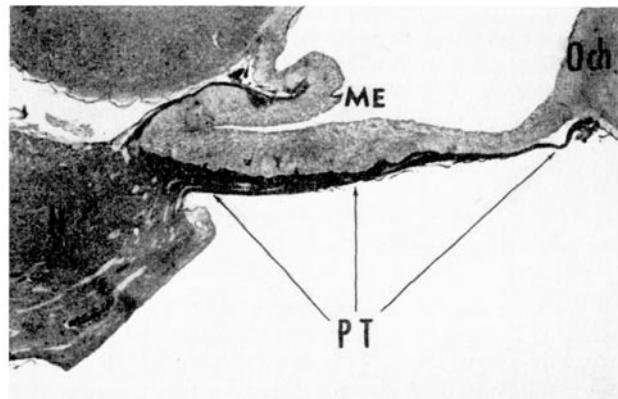


Fig. 2. Sagittal section of the hypothalamic region of sheep. H: hypophysis. O.ch.: optic chiasm. M.E.: median eminence. P.T.: pars tuberalis.

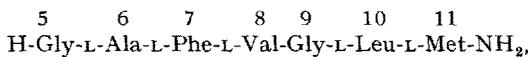
⁵ J. M. BAIRD, R. O. WOLFF, and E. G. RENNELS, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 106, 362 (1961).

⁶ R. GUILLEMIN and E. SAKIZ, Endocrinology 72, 813 (1963).

D-Aminosäurehaltige Analoga des Eledoisins^{1,2}

Bei der Mehrzahl der durch Aminosäureaustausch synthetisierten Peptidwirkstoffanaloga wurde als austauschende Aminosäure eine strukturell verwandte Aminosäure, eine Aminosäure mit gleicher oder entgegengesetzter Polarität oder eine Aminosäure, die durch das Einführen, Weglassen oder durch Substitution einer funktionellen Gruppe entstanden ist, verwendet. Ein anderer Weg wurde vor einiger Zeit in unserem Laboratorium zur Beurteilung der Bedeutung jeder einzelnen individuellen Aminosäure für die biologische Aktivität eingeschlagen und systematisch jede Aminosäure des Bradykinins gegen Alanin ausgetauscht und so die Reihe Ala¹- bis Ala⁹-Bradykinin synthetisiert³.

In ähnlicher Weise haben wir in dem C-terminalen, die Aminosäuren 5–11 umfassenden Heptapeptidanalogon des Eledoisins:



das anstelle der Asparaginsäure in Position 5 einen Glycylrest und anstelle des Isoleucins in Position 8 einen Valylrest enthält und das auf molarer Basis etwa 30% der Aktivität des Eledoisins besitzt⁴, alle optisch aktiven Aminosäuren jeweils gegen die entsprechende D-Aminosäure

ausgetauscht. Darüber hinaus wurden weitere Analoga mit 2, 3 und 4 D-Aminosäuren sowie die All-D-Verbindung mit 5 D-Aminosäuren synthetisiert. Ferner wurden zwei Heptapeptide mit je einer D-Aminosäure zu den eledoisin-analogen Undekapeptiden verlängert.

In der Tabelle sind für diese Verbindungen die Grenzdosen für die Kontraktion des Meerschweinchen-Ileums und für die Senkung des Kaninchenblutdruckes zusammengestellt und die relativen Aktivitäten bezogen auf das All-L-Heptapeptidanalogon = 100 angegeben. Zur Ermittlung dieser Relationen wurden die Dosis-Wirkungskurven in der graphischen Darstellung % Senkung = f (log Dosis) herangezogen.

Wird eine der C-terminalen 5 Aminosäuren gegen die entsprechende D-Aminosäure ausgetauscht, so führt das zu einer Reduktion der Aktivität auf unter 1%. Die

¹ Über Peptidsynthesen XXXI. 4. Mitt. über Eledoisin und Eledoisin-Analoga. 3. Mitt. über Eledoisin und Eledoisin-Analoga: K. LÜBKE und E. SCHRÖDER, Liebigs Ann., im Druck.

² Auszugsweise vorgetragen auf dem VII. Europäischen Peptidsymposium, September 1964 in Budapest.

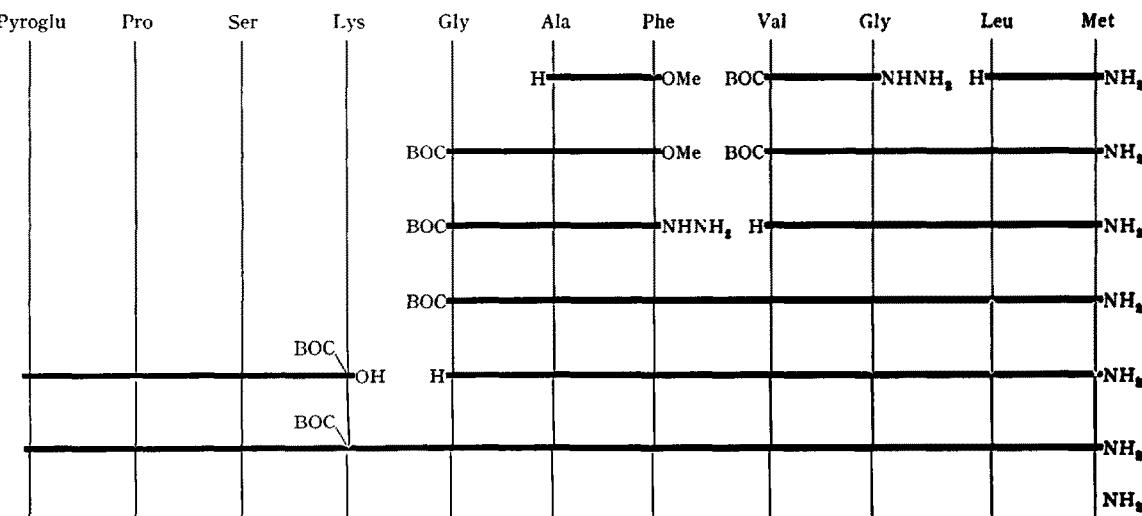
³ E. SCHRÖDER, Vortrag auf dem VI. Europäischen Peptidsymposium Athen 1963 (Pergamon Press, im Druck).

⁴ E. SCHRÖDER und K. LÜBKE, Exper. 20, 19 (1964).

Biologische Aktivität D-aminoäurenhaltiger Eleodoisinanaloga

Verbindung	Grenzdosis Ileum	Blutdruck	Dosis/kg für ca. 20% Senkg. ^a	Relative Aktivität
H-Gly-L-Ala-L-Phe-L-Val-Gly-L-Leu-L-Met-NH ₂	0,13 ng	0,5 ng	4 ng	100
H-Gly-D-Ala-L-Phe-L-Val-Gly-L-Leu-L-Met-NH ₂	0,3-0,8 ng	1 ng	12 ng	30
H-Gly-L-Ala-D-Phe-L-Val-Gly-L-Leu-L-Met-NH ₂	15 ng	100 ng	700 ng	0,6
H-Gly-L-Ala-L-Phe-D-Val-Gly-L-Leu-L-Met-NH ₂	15-30 ng	500 ng	8 µg	0,06
H-Gly-L-Ala-L-Phe-L-Val-Gly-D-Leu-L-Met-NH ₂	150-300 ng	500 ng	6 µg	0,07
H-Gly-L-Ala-L-Phe-L-Val-Gly-L-Leu-D-Met-NH ₂	150-800 ng	200 ng	6 µg	0,08
H-Gly-D-Ala-L-Phe-L-Val-Gly-D-Leu-L-Met-NH ₂	150-800 ng	1 µg	19 µg	0,02
H-Gly-D-Ala-L-Phe-L-Val-Gly-L-Leu-D-Met-NH ₂	150-300 ng	5 µg	60 µg	0,01
H-Gly-L-Ala-L-Phe-L-Val-Gly-D-Leu-D-Met-NH ₂	1,5 µg	1 µg	26 µg	0,02
H-Gly-D-Ala-L-Phe-L-Val-Gly-D-Leu-D-Met-NH ₂	150-300 ng	1 µg	32 µg	0,01
H-Gly-D-Ala-L-Phe-D-Val-Gly-D-Leu-D-Met-NH ₂	200 ng	1 µg	48 µg	0,01
H-Gly-D-Ala-D-Phe-D-Val-Gly-D-Leu-D-Met-NH ₂	200 ng	1 µg	11 µg	0,04
Pyroglu-Pro-Ser-Lys-Gly-D-Ala-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂	0,15-0,8 ng	5 ng	20 ng	20
Pyroglu-Pro-Ser-Lys-Gly-Ala-Phe-D-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂	15 ng	500 ng	3 µg	0,1

* Da die Dosis-Wirkungskurven nicht parallel verlaufen, wurden die relativen Aktivitäten aus den Dosen für eine ca. 20%ige Senkung berechnet.



große Spezifität dieser Teilsequenz wird damit erneut bestätigt^{5,6}. Das D-Ala⁶-Analogon dagegen liegt mit etwa 30% der Aktivität relativ hoch. Auch das D-Phe⁷-Analogon ist mit 0,6% noch um eine Zehnerpotenz wirksamer als die anderen Verbindungen. Bei Vergleich der Werte fällt auf, dass alle Mono-D-Analoga wirksamer, alle Analoga mit 2, 3 und 4 D-Aminosäuren weniger wirksam sind als All-D-Verbindung. Eine Verlängerung der Heptapeptide zu den Undekapeptiden führt zu keiner bedeutenden Veränderung der Aktivität.

Einige der D-Analoga hemmen die Aktivität der All-L-Verbindung hinsichtlich der Kontraktion des Meerschweinchen-Ileums. Diese Untersuchungen sind jedoch noch nicht abgeschlossen.

Alle Heptapeptide wurden aus BOC-Gly-Ala-Phe-NHNH₂ und H-Val-Gly-Leu-Met-NH₂ erhalten. Die Undekapeptide wurden aus diesen Heptapeptiden durch Kupplung mit Pyroglu-Pro-Ser-Lys(BOC)-OH nach der Carbodiimid-Methode hergestellt (vgl. Reaktionsschema).

Die Synthese der hier beschriebenen Verbindungen wird an anderer Stelle publiziert⁷.

Summary. The synthesis of several C-terminal eleodoisin heptapeptide analogues, containing 1-5 D-amino acids, is described and the biological activities are discussed.

E. SCHRÖDER, K. LÜBKE und R. HEMPEL

Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin-West
(Deutschland), 2. September 1964.

⁵ E. STÜRMER, ED. SANDRIN und R. A. BOISSONNAS, Exper. 20, 303 (1964).

⁶ L. BERNARDI, G. BOSISIO, F. CHILLEMI, G. DE CARO, R. DE CASTIGLIONE, V. ERSPAMER, A. GLAESER und O. GOFFREDO, Exper. 20, 306 (1964).

⁷ K. LÜBKE und E. SCHRÖDER, Liebigs Ann., im Druck.