

Pharmakologische Charakterisierung von synthetischem Hypertensin

Hypertensin (Angiotonin), das Reaktionsprodukt der Einwirkung von Renin auf Hypertensinogen (BRAUN-MENENDEZ *et al.*¹, PAGE und HELMER², liegt in Form eines Dekapeptids (Hypertensin I) und eines Oktapeptids (Hypertensin II) vor (SKEGGS *et al.*³, ELLIOTT und PEART⁴). Kürzlich gelang es SCHWYZER und Mitarbeitern, Hypertensin I, Hypertensin II sowie einige nahe verwandte Peptide erstmalig auf synthetischem Wege darzustellen⁵. Die pharmakologische Untersuchung ergab eine weitgehende Übereinstimmung der Wirkung der synthetisierten Peptide mit extraktiv gewonnenem Hypertensin. Von dem wahrscheinlich mit Rinderhypertensin II identischen Val⁵-Oktapeptid (RH II) stand eine grössere Menge zur Verfügung, so dass es möglich war, den pharmakologischen Wirkungstypus dieser Substanz im Vergleich zu anderen blutdrucksteigernden Stoffen und im Hinblick auf seine antagonistische Beeinflussbarkeit genauer zu untersuchen und mit Befunden zu vergleichen, die früher mit natürlichem Hypertensin erhoben wurden (MEIER *et al.*⁶).

a) *Wirkung am Rattenblutdruck.* Die blutdrucksteigernde Wirkung wurde an der Ratte untersucht, und zwar am intakten Tier, nach Vorbehandlung mit Ganglienblockern und am bilateral nephrektomierten Tier. An der mit Urethan narkotisierten intakten Ratte führt RH II zu einem gleich hohen und gleich langen Blutdruckanstieg wie nor-Adrenalin. Die durchschnittliche Blutdrucksteigerung nach Injektion von 1 γ /kg betrug 25 mm Hg, und nach etwa 2,5 min war der Blutdruck auf den Ausgangswert zurückgekehrt.

Entsprechend der von PEART⁷ angegebenen Methode wurde RH II an der mit ganglienblockierenden Substanzen vorbehandelten Ratte vergleichend mit nor-Adrenalin auf seine pressorische Wirkung untersucht. Als Ganglienblocker fanden Ansolysen in der von PEART gegebene, sehr hohen Dosis von 25 mg/kg subkutan, sowie Ecolid in einer Dosis von 0,1 mg/kg intravenös Verwendung. Nach dieser Vorbehandlung zeigt RH II in Dosen von 0,5–4 γ /kg eine etwa gleich intensive und gleich lange Blutdruckzunahme wie gleiche Dosen von nor-Adrenalin (Abb. 1).

An der nierenlosen Ratte ist die drucksteigernde Wirkung von Hypertensin im Vergleich zum intakten Tier verstärkt und verlängert⁸. Bei Testierung an Tieren, die 20 h vor Injektion nephrektomiert waren, ruft RH II in Dosen von 1 γ /kg eine Drucksteigerung bis zu

60 mmHg hervor, die nach etwa 5 min auf den Ausgangswert zurückgeht (Abb. 2).

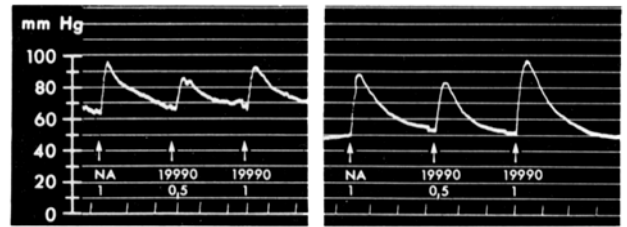


Abb. 1. Ratte, Urethannarkose. Carotidruck.

1 γ /kg nor-Adrenalin, 0,5 und 1,0 γ /kg RH II (Nr. 19990) intravenös, links: vor, rechts: nach intravenöser Injektion von 0,1 mg/kg Ecolid.

Durch Dauerinfusion von RH II (0,1 mg/kg während 30 min) lässt sich an der nierenlosen Ratte eine allmählich einsetzende, anhaltende Blutdruckerhöhung um 25–30 mm Hg hervorrufen. Nach Absetzen der Infusion geht der Blutdruck innerhalb von 2–4 min auf seinen Ausgangswert zurück. Intensität und Dauer der akuten pressorischen Wirkung nach einmaliger Injektion und Drucksteigerung bei Dauerinfusion sind bei synthetischem RH II und bei natürlichem Hypertensin (Angiotonin⁹) qualitativ gleich.

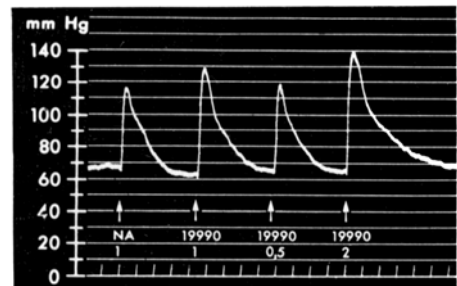


Abb. 2. Bilateral nephrektomierte Ratte, Urethannarkose. Carotidruck.

1,0 γ /kg nor-Adrenalin, 1,0 γ /kg, 0,5 γ /kg, 2,0 γ /kg RH II (Nr. 19990) intravenös.

Durch Erhitzen (30 min auf 100°) wird die pressorische Wirkung von RH II nicht beeinträchtigt. Dagegen zerstört frisch hergestellter Nierenextrakt den drucksteigernden Effekt. Auch in dieser Hinsicht verhält sich synthetisch hergestelltes Hypertensin gleich wie natürliches.

b) *Antagonistische Beeinflussung der Blutdrucksteigerung.* Die drucksteigernde Wirkung von RH II wird an der intakten Ratte durch Sympathicolytika (Regitin) nicht beeinflusst. Dagegen führt Hydralazin (Apre-solin (0,25 mg/kg)) zu einer leichten Abschwächung des Druckanstieges. Chlorpromazin (0,1 mg/kg) und Reserpin (1 mg/kg) sind ohne Einfluss.

An der nierenlosen Ratte lässt sich nach Vorbehandlung mit Regitin, Chlorpromazin, Reserpin und Apre-solin eine deutliche Hemmung der pressorischen Wir-

¹ E. BRAUN-MENENDEZ, J. C. FASCILOLO, L. F. LELIOT und J. M. MUNOZ, Rev. Soc. argent. Biol. 15, 420 (1939). – BRAUN-MENENDEZ, Pharmacol. Rev. 8, 25 (1956).

² J. H. PAGE und O. H. HELMER, J. exp. Med. 71, 495 (1940).

³ L. T. SKEGGS, J. R. KAHN und N. P. SHUMWAY, J. exp. Med. 103, 295 (1956). – L. T. SKEGGS, K. E. LUTZ, J. R. KAHN, N. P. SHUMWAY und K. R. WOODS, J. exp. Med. 104, 193 (1956).

⁴ D. F. ELLIOTT und W. S. PEART, Nature 177, 527 (1956).

⁵ W. RITTEL, B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINIKER und R. SCHWYZER, Helv. chim. Acta 40, 614 (1957). – W. RITTEL, B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINIKER und R. SCHWYZER, Angew. Chemie 69, 179 (1957).

⁶ R. MEIER, H. J. BEIN, F. GROSS und J. TRIPOD, Proceedings of the IIIrd International Congress for International Medicine (Stockholm 1954).

⁷ W. S. PEART, Biochem. J. 59, 300 (1955).

⁸ F. GROSS und F. SULSER, Arch. exp. Path. Pharm. 229, 338 (1956).

⁹ Als Vergleichspräparat benutzten wir ein uns von Herrn Dr. SCHWARZ, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, zur Verfügung gestelltes, weitgehend gereinigtes Angiotonin, von dem etwa 50 mal höhere Dosen gegeben werden mussten, um einen gleichen Druckanstieg wie mit RH II zu erzielen.

kung erzielen, so dass sich das nierenlose Tier in dieser Hinsicht anders verhält als das intakte Tier. Dagegen verstärken Ganglienblocker die Drucksteigerung von RH II am nierenlosen Tier mehr als am intakten Tier. Die durch Dauerinfusion von RH II ausgelöste Blutdruckzunahme wird sowohl am intakten als auch am nierenlosen Tier durch Vorbehandlung mit Ecolid verstärkt. Im Gegensatz dazu senkt Ecolid in gleicher Dosis den Blutdruck, wenn es während der Infusion mit RH II injiziert wird, wobei die Intensität des Druckabfalls von der Höhe des Ausgangsdruckes abhängt.

c) *Wirkung und antagonistische Beeinflussung von RH II an isoliert durchströmten Gefässen.* An den isoliert durchströmten Gefässen der Hinterextremität des Kaninchens führt RH II zu einer starken Vasokonstriktion. Eine 50prozentige Verminderung der Durchflussmenge war mit Konzentrationen von 10^{-8} (g/ml) zu erzielen. Adrenalin zeigt in dieser Versuchsanordnung eine 10fach stärkere Wirkung und bewirkt in einer Konzentration von 10^{-9} (g/ml) eine gleiche Abnahme der Perfusionsgrösse.

Durch Phentolamin (Regitin (10^{-5} g/ml) lässt sich die Wirkung von RH II nicht beeinflussen. Dagegen hemmen Chlorpromazin (3×10^{-6}), Reserpin (10^{-6}) und Dihydralazine (Nepresol (10^{-5})) die durch RH II (10^{-8}) hervorgerufene Verminderung der Durchflussmenge um 50%. Ganglienblocker sind bis zu hohen Konzentrationen wirkungslos.

Am isolierten Kaninchen- und Katzenherzen (LANGENDORFF) führen Konzentrationen von 10^{-9} (g/ml) zu Verengung der Coronargefässe mit gleichzeitiger geringgradiger Zunahme der Amplitude und der Herzfrequenz, deren Beeinflussbarkeit durch Antagonisten geprüft wird.

In noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen fand sich, dass das dem RH II entsprechende Ileu₆ Oktapeptid eine etwa 2–3mal stärkere Wirkungsintensität in verschiedenen Versuchsanordnungen besitzt. Diese Wirkungssteigerung ist wahrscheinlich auf einen höheren Reinheitsgrad zurückzuführen.

R. MEIER, F. GROSS, J. TRIPOD
und H. TURRIAN

Aus den Forschungslaboratorien der CIBA A.G.,
Basel, Pharmazeutische Abteilung, 15. Juni 1957.

Summary

Synthetic hypertensin, RH II, a Val₆octapeptide shows the same pattern of activity as natural hypertensin (angiotonin). In the normal rat, and in the rat pretreated with ganglionic blocking substances, the hypertensive activity corresponds to that of nor-adrenaline while it is enhanced in the nephrectomised animal. In the intact animal, hydralazine diminishes the hypertensive effect, while Regitin, Chlorpromazine and Reserpine are without effect. On the perfused vessels of the rabbit's hind limb, RH II produces a vasoconstriction which is diminished by Chlorpromazine and hydralazine, but not by Regitin. RH II is not destroyed by heating, but by freshly prepared kidney extract.

Colorants acides et détermination embryonnaire chez les Echinodermes

Chez les Echinodermes, le déplacement de l'équilibre entre les territoires présomptifs entomésodermiques d'une part et ectodermiques d'autre part, en faveur de ces derniers, a reçu le nom d'animalisation. Ce phénomène a fait l'objet de nombreux travaux, HÖRSTADIUS¹, LINDAHL².

Nous avons montré précédemment³ que les dérivés sulfoniques acides exercent une action animalisante sur ledéveloppement de l'œuf de l'oursin *Paracentrotus lividus*. Toutes les substances actives étudiées bien qu'appartenant à des séries chimiques distinctes: colorants azoïques, colorants dérivés du triphénylméthane, polyamines complexes, polyphénols, présentent en commun des propriétés acides marquées dues à la présence de groupes sulfoniques. Nous avons été ainsi conduits à établir une relation entre les effets animalisants de ces substances et leurs propriétés acides, et à prendre en considération le rôle des combinaisons formées entre ces substances et les éléments basiques intracellulaires, les protéines notamment, dans le déterminisme de l'animalisation.

Les groupes carboxyles présentant pour les protéines une affinité voisine de celle des groupes sulfoniques (KLOTZ⁴), on pouvait s'attendre dans ces conditions à observer des effets animalisants avec des substances acides portant des groupes carboxyles. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons examiné trois colorants acides carboxylés. Nous indiquons pour chacun d'eux son numéro de classification dans le «Colour Index». L'uranine (N° 766) et le rose Bengale (N° 779) sont des colorants dérivés du xanthène. Le violet de chrome CG (N° 727) est un dérivé de l'acide pararosolique appartenant à la série du triphénylméthane.

Les œufs de l'oursin *Paracentrotus lividus* sont mis 30 min après la fécondation dans les solutions de colorants dans l'eau de mer, où ils sont laissés pendant toute la durée de la culture. Aux concentrations élevées, les colorants inhibent l'éclosion et celle-ci ne peut être obtenue qu'après le transfert des embryons dans l'eau de mer normale. Nous avons figuré dans un tableau les types d'embryons observés. Ce sont des embryons munis d'un champ cilié et pourvus ou non d'une petite vésicule archentérique (a, b), des blastulas hyperciliées (c, d) de type $\frac{3}{4}$ ou $\frac{1}{2}$ selon la classification de HÖRSTADIUS, évoluant ultérieurement en blastulas permanentes entièrement recouvertes de cils courts. Des formes radialisées (e, f, g) sont également observées.

MOORE⁵ ayant signalé les effets toxiques de la lumière sur les cultures en présence de certains colorants, nous avons examiné la participation éventuelle de la lumière dans la production expérimentale de l'animalisation par le rose Bengale. Le séjour à l'obscurité prolonge quelque peu la vie des embryons traités, mais leur animalisation reste du même type que celle des embryons laissés à la lumière. Nous pouvons donc conclure que la lumière n'intervient pas au cours de l'animalisation par le rose Bengale.

Les colorants étudiés se montrent donc d'actifs agents modificateurs de la détermination embryonnaire. Selon

¹ S. HÖRSTADIUS, Pubbl. Staz. zool. Napoli 14, 251 (1935).

² P. E. LINDAHL, Acta zool. Stockholm 17, 179 (1936).

³ R. LALLIER, Exp. Cell Res. 9, 232 (1955); C. r. Acad. Sci. 242, 2772 (1956).

⁴ I. KLOTZ, J. Amer. chem. Soc. 68, 2299 (1946).

⁵ A. R. MOORE, Arch. Sci. biol. 12, 231 (1928).