

46. Kallidin, Synthese und Eigenschaften

(Vorläufige Mitteilung)

von J. Pless, E. Stürmer, St. Guttman und R. A. Boissonnas

(23. XII. 61)

Bekanntlich besitzen Bradykinin¹⁾, freigesetzt durch Einwirkung von Schlangengift bzw. Trypsin auf Plasma, und Kallidin²⁾, freigesetzt durch Einwirkung von Kallikrein auf Plasma, pharmakologisch praktisch gleiche Eigenschaften³⁾. Nachdem vor einem Jahr die Struktur von Bradykinin durch Abbau und Synthese ermittelt werden konnte⁴⁾⁵⁾⁶⁾ (H-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH), ist es kürzlich zwei Forschungsgruppen unabhängig voneinander gelungen, Kallidin rein darzustellen⁷⁾⁸⁾. Das durch Einwirken von Harn-Kallikrein (Mensch) auf Blutplasma (Mensch)⁷⁾ bzw. das durch Einwirken von Speicheldrüsen-Kallikrein auf Rinderplasma⁸⁾ gewonnene Kallidin soll nach den vorliegenden Ergebnissen ein Gemisch von zwei Polypeptiden sein, wovon das eine als Bradykinin (Kallidin I) und das zweite (Kallidin II bzw. Kallidin) als ein dem Bradykinin homologes Decapeptid identifiziert werden konnte. Das Decapeptid soll die Aminosäuren-Sequenz des Bradykinins und zusätzlich einen Lysyl-Rest am N-terminalen Ende besitzen.

Um die mitgeteilten Befunde zu sichern, haben wir auf *zwei* Wegen (siehe Tabelle) das Decapeptid: H-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH synthetisiert. Es besitzt nach unseren im folgenden mitgeteilten physikalischen, chemischen und den ersten pharmakologischen Untersuchungen die Eigenschaften des reinen, natürlichen Kallidins. Damit dürfte nunmehr auch die Strukturaufklärung des Kallidins als abgeschlossen gelten.

Eigenschaften des synthetischen Decapeptids

A. Gegenstromverteilung: Bei einer Verteilung über 300 bzw. 589 Stufen im System sec. Butanol/Trifluoressigsäure/Wasser (120:1:160) beträgt der *K*-Wert für synthetisches Kallidin 0,73. Das Produkt ist frei von Bradykinin, das unter den gleichen Bedingungen einen *K*-Wert von 0,91 aufweist⁵⁾.

B. Hochspannungselektrophorese: Synthetisches Kallidin wandert bei der Hochspannungselektrophorese auf Papier einheitlich sowohl bei pH 1,9 (Ameisensäure/Eisessig/Wasser, 40:20:60) als auch bei pH 5,8 (Pyridin/Eisessig/Wasser, 9:1:90). Bei pH 1,9 beträgt die Wanderungsgeschwindigkeit 77% derjenigen von Histidin ($E_{1,9} = 0,77$ His) bzw. 118% derjenigen von Bradykinin ($E_{1,9} = 1,18$ Bra). Bei pH 5,8 werden 93% der Wanderungsgeschwindigkeit von

1) M. ROCHA e SILVA in Polypeptides which affect smooth muscles and blood vessels, M. SCHACHTER, Oxford, London, New York, Paris, 1960, Pergamon Press.

2) E. WERLE in 1).

3) M. SCHACHTER in 1).

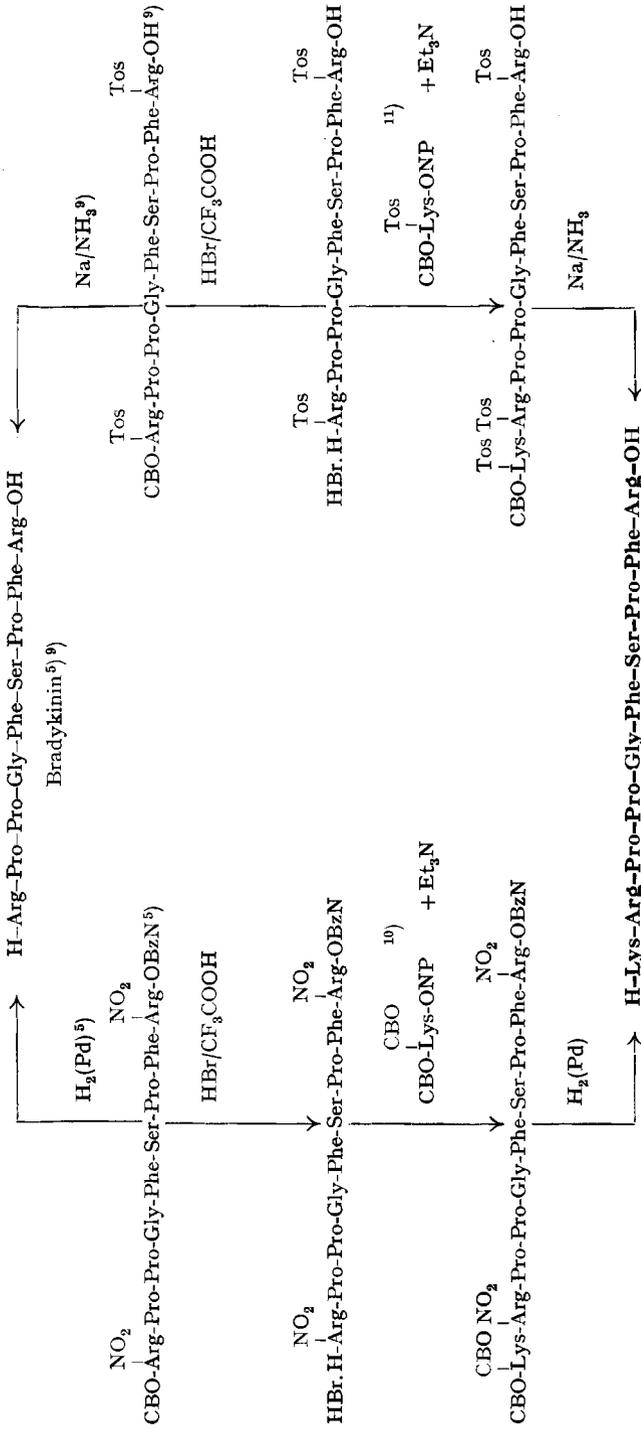
4) R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD, H. KONZETT & E. STÜRMER, *Experimentia* 16, 326 (1960); D. F. ELLIOTT, G. P. LEWIS & E. W. HORTON, *Biochem. biophys. Res. Comm.* 3, 87 (1960).

5) R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN & P.-A. JAQUENOUD, *Helv.* 43, 1348 (1960).

6) H. KONZETT & E. STÜRMER, *Brit. J. Pharmacol.* 15, 544 (1960); *Nature*, 188, 998 (1960).

7) J. V. PIERCE & M. E. WEBSTER, *Biochem. biophys. Res. Comm.* 5, 353 (1961).

8) E. WERLE, I. TRAUTSCHOLD & G. LEYSATH, *Z. physiol. Chem.* 326, 174 (1961).



Kallidin

CBO- = Carbobenzyloxy-; Tos- = Toluolsulfonyl-; -ONP = p-Nitrophenoxy-; -OBzN = p-Nitrobenzyloxy-. Alle Aminosäuren (ausser Glycin!) besitzen L-Konfiguration.

