

300. Resorption, Retention, Ausscheidung und Verteilung von Phyllochinon¹⁾, Menachinon-4¹⁾ und α -Tocopherolchinon¹⁾ im Vergleich zum α -Tocopherol bei der Ratte

von U. Gloor und O. Wiss

(15. X. 66)

Infolge Mangels an geeigneten analytischen Methoden zur quantitativen Bestimmung kleiner Konzentrationen des Phyllochinons und Menachinons ist wenig bekannt über ihr Verhalten im tierischen Organismus. Die Zugänglichkeit von radioaktiv markiertem Phyllochinon und Menachinon-4 mit hoher spezifischer Aktivität [1] ermöglicht es, Resorption, Retention und Verteilung dieser Vitamine bei der Ratte im Bereich physiologischer Konzentrationen zu studieren. Zu Vergleichszwecken wurden das α -Tocopherolchinon und das α -Tocopherol in die Untersuchungen einbezogen.

Experimentelles. – Es wurden männliche Ratten von ca. 150 g Körpergewicht verwendet, die vor der oralen Applikation über Nacht nüchtern gehalten worden waren.

Die verschiedenen Substanzen wurden in einer Dosierung von 2 mg/Tier als Emulsion in 0,5 ml TWEEN 80/physiol. NaCl-Lösung (5% TWEEN 80 – Endkonzentration) verabreicht. – Pro Zeit und Dosierung wurden je zwei Ratten verwendet und deren Durchschnittswerte berechnet.

Die Radioaktivität im Harn, Blut und in den Organen wurde nach Verbrennung [2] und anschließender Messung im TRI-CARB-Scintillationszähler 314 A bei einer Zählrohrbeute von 43% für ¹⁴C und 9% für ³H bestimmt. Die Konzentrationen in den verschiedenen Organen wurden aus deren Gesamtaktivität und der spezifischen Aktivität der verabreichten Substanzen errechnet. Aus den so erhaltenen Ergebnissen ist somit nicht zu ersehen, ob es sich um unveränderte Substanz oder auch um Metabolite handelt.

Ergebnisse. – Phyllochinon, Menachinon-4 und α -Tocopherolchinon verhalten sich ähnlich. Nach oraler Verabreichung erfolgte ein ausgeprägter initialer Anstieg im Blut, gefolgt von einem relativ raschen Abfall auf sehr niedrige Werte. Die α -Tocopherol-Konzentration bleibt hingegen über eine viel längere Zeitperiode hoch. Ausserdem fällt auf, dass Menachinon-4 im Vergleich zum Phyllochinon trotz der nahen chemischen Verwandtschaft erheblich besser resorbiert wird.

Die Retention im Gesamtorganismus entspricht weitgehend den Blutwerten (Fig. 1). Der höchste Wert wurde beim Menachinon-4 festgestellt. Die Verweildauer ist für das α -Tocopherol viel ausgeprägter als für die übrigen Substanzen (Fig. 2).

In Tabelle I sind die maximalen Retentionswerte den Ausscheidungswerten gegenübergestellt. α -Tocopherolchinon mit dem niedrigsten Retentionswert zeigt die höchste Ausscheidung. Die niedrigen Blutwerte sind somit nicht auf eine schlechte Resorption, sondern auf eine schnelle Eliminierung zurückzuführen. Die grösste Differenz zwischen Retention und Ausscheidung findet sich, wie zu erwarten war, beim α -Tocopherol. Die Werte für das Menachinon-4 und vor allem für Phyllochinon lassen vermuten, dass diese Vitamine zum Teil mit der Galle ausgeschieden werden.

¹⁾ Abkürzungen: Phyllochinon = K; Menachinon-4 = MK-4; α -Tocopherolchinon = α -TQ.

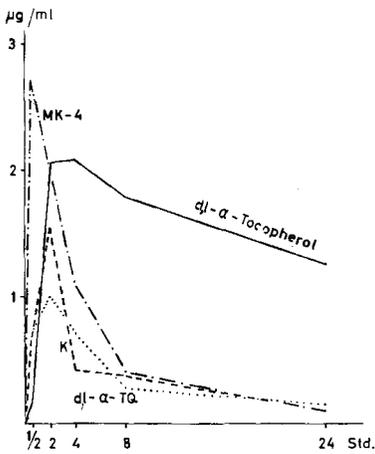


Fig. 1. Blut-Konzentration nach oraler Gabe von je 2 mg d,l-α-Tocopherylacetat, d,l-α-Tocopherolchinon (d,l-α-TQ), Phyllochinon (K), Menachinon-4 (MK-4), µg/ml.

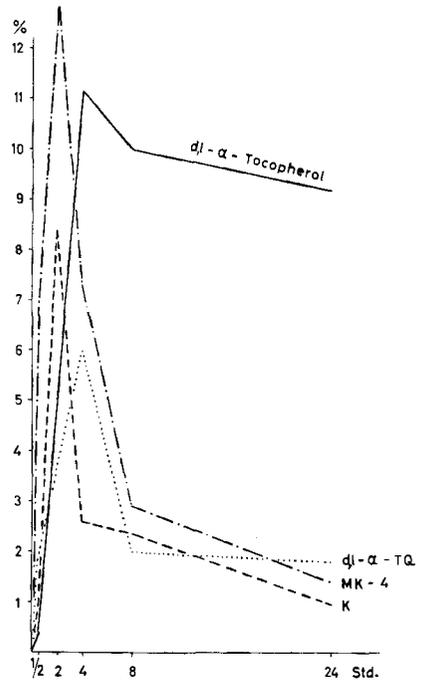


Fig. 2. Retention im Körper nach oraler Gabe von je 2 mg d,l-α-Tocopherylacetat, d,l-α-Tocopherolchinon (d,l-α-TQ), Phyllochinon (K), Menachinon-4 (MK-4), % der verabreichten Dosis.

Tabelle I. Gegenüberstellung von Ausscheidung und Retention

Substanz	Zeit	% der verabreichten Dosis	
		Retentionsmaximum im Körper	Ausscheidung im Urin in 3 Tagen
d,l-α-Tocopherylacetat	4 Std.	11,3%	4,2%
Phyllochinon	2 Std.	8,4%	4,8%
Menachinon-4	2 Std.	12,8%	10 %
d,l-α-Tocopherolchinon	4 Std.	6 %	10,2%

Aus Tabelle II geht hervor, dass beim Phyllochinon, Menachinon-4 und beim α-Tocopherolchinon die Retention in der Leber parallel verläuft zu jener der übrigen Organe (vgl. Fig. 3).

Gewisse interessante Aspekte ergaben sich aus dem Vergleich der Retentionswerte von K und MK-4 (Tabelle II). Trotz der nahen Strukturverwandtschaft finden sich

deutliche Unterschiede im Gehalt in verschiedenen Organen. Auffallend ist vor allem die ca. fünfmal höhere Konzentration von MK-4 im Herzmuskel.

Tabelle II. Retention in verschiedenen Organen nach oraler Gabe von je 2 mg Phyllochinon, Menachinon-4 und d,l- α -Tocopherolchinon
 $\mu\text{g/g}$ Organ-Frischgewicht

Organ	K Std.				MK-4 Std.				d,l- α -TQ Std.			
	2	4	8	24	2	4	8	24	2	4	8	24
Muskel	0,13	0,07	0,11	0,12	0,3	0,4	0,2	0,2	0,3	0,4	0,3	0,2
Herz	1,13	0,6	0,68	0,51	5,3	5,7	2,2	2,5	2,2	1,8	1,2	0,8
Hirn	0,1	0,1	0,1	0,05	0,09	0,08	0,08	0,04	0,1	0,2	0,1	0,1
Haut	0,3	0,2	0,2	0,1	0,4	0,5	0,4	0,4	0,3	0,6	0,3	0,5
Fett	0,1	0,2	0,3	0,3	0,8	1,0	0,9	1,4	2	1,4	0,9	1,3

K, MK-4 und α -TQ werden wie das α -Tocopherol selektiv in der Leber angereichert, wobei diese Anreicherung beim α -TQ am wenigsten ausgeprägt ist. Auch die Retentionskurven verlaufen ähnlich, d.h. es ist ein verhältnismässig rascher Abfall innerhalb der ersten vierundzwanzig Stunden zu beobachten.

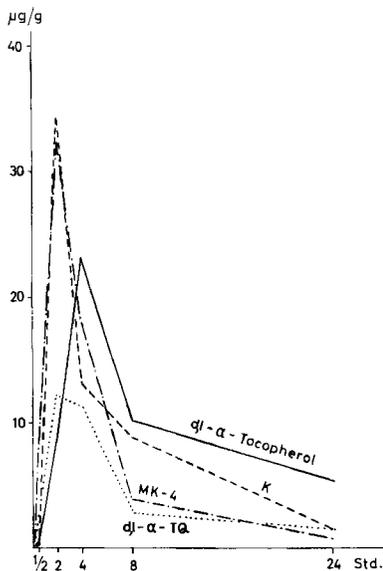


Fig. 3. Retention in der Leber nach oraler Gabe von je 2 mg/Tier d,l- α -Tocopherylacetat, d,l- α -Tocopherolchinon (d,l- α -TQ), Phyllochinon (K), Menachinon-4 (MK-4), $\mu\text{g/g}$ Organ-Frischgewicht.

Bei den Chinonen verläuft somit die Retention in der Leber (Fig. 3) mit der Gesamtretention (Fig. 2) parallel. Dies ist hingegen nicht der Fall für das α -Tocopherol, bei dem über einen Zeitraum von vierundzwanzig Stunden die maximalen Retentionswerte weitgehend erhalten bleiben (Fig. 2). Es war deshalb zu erwarten, dass beim α -Tocopherol der Abfall in der Leber von einem Anstieg in anderen Organen begleitet ist. Dass dies tatsächlich der Fall ist, zeigt Fig. 4.

In früheren Untersuchungen war die selektive Anreicherung des α -Tocopherols in den Nebennieren aufgefallen [3]. Fig. 5 zeigt, dass diese Eigenschaft bei den Chinonen nicht vorhanden ist.

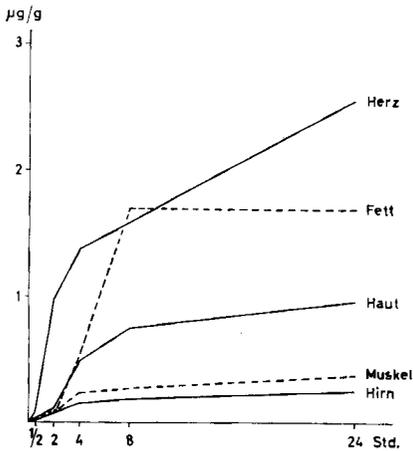


Fig. 4. Retention in verschiedenen Organen nach oraler Gabe von 2 mg/Tier *d,l*- α -Tocopherylacetat, $\mu\text{g/g}$ Organ-Frischgewicht.

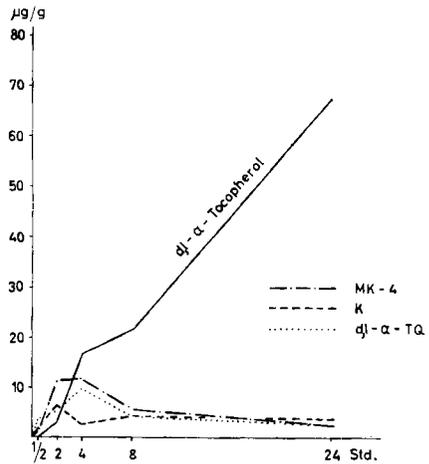


Fig. 5. Retention in den Nebennieren nach oraler Gabe von je 2 mg *d,l*- α -Tocopherylacetat, *d,l*- α -Tocopherolchinon (*d,l*- α -TQ), Phyllochinon (K), Menachinon-4 (MK-4), $\mu\text{g/g}$ Organ-Frischgewicht.

Diskussion. – Da für die mitgeteilten Untersuchungen radioaktives Phyllochinon, Menachinon-4, α -Tocopherolchinon und *d,l*- α -Tocopherol mit hoher spezifischer Aktivität zur Verfügung standen, war es möglich, die Verbindungen im Bereich physiologischer Dosierungen hinsichtlich Resorption, Retention, Ausscheidung und Verteilung in verschiedenen Organen zu vergleichen. In der Resorption bestehen keine grossen Unterschiede. Immerhin fällt auf, dass das MK-4 trotz sehr naher Strukturverwandtschaft erheblich besser resorbiert wird als das K. Deutlich unterscheiden sich das α -TQ und die Vitamin-K-Formen von α -Tocopherol hinsichtlich der Retention, die beim α -Tocopherol viel ausgeprägter ist. Besonderheiten in der Verteilung, wie sie beim α -Tocopherol festgestellt werden konnten, z. B. seine Transferierung in andere Organe nach anfänglicher selektiver Anreicherung in der Leber, wurden beim α -TQ, beim K und MK-4 nicht beobachtet. Das Gleiche gilt für die selektive Anreicherung des α -Tocopherols in der Nebenniere.

SUMMARY

(1) Phylloquinone (K), menaquinone-4 (MK-4) and α -tocopherolquinone (α -TQ) were compared with *d,l*- α -tocopherol as regards absorption, retention and distribution in various organs.

(2) K, MK-4 and α -TQ behave similarly and are absorbed to a similar extent, but differ from α -tocopherol inasmuch as they neither are as well retained nor show the characteristic distribution pattern of α -tocopherol.

(3) There exists a difference between K and MK-4 inasmuch as MK-4 is absorbed better and reaches much higher values in the various organs, *e.g.* in the heart muscle.

Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G.,
Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U. GLOOR, J. WÜRSCH, H. MAYER, O. ISLER & O. WISS, *Helv.* **49**, 2582 (1966).
 [2] F. KALBERER & J. RUTSCHMANN, *Helv.* **44**, 1956 (1961).
 [3] O. WISS, R. H. BUNNELL & U. GLOOR, *Vitamins & Hormones* **20**, 441 (1962).

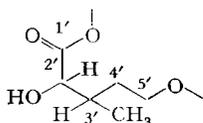
301. Isolierung von 2'-Dehydroverrucarin A als Metabolit von *Myrothecium roridum* TODE *ex Fr.*, Gattungstyp bei FRIES

Verrucarine und Roridine, 13. Mitteilung [1]

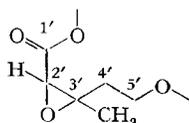
von W. Zürcher und Ch. Tamm

(25. X. 66)

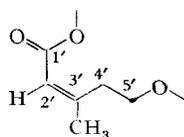
Aus Kulturen von *Myrothecium verrucaria* (ALBERTINI *et* SCHWEINITZ) DITMAR *ex* FRIES und von *Myrothecium roridum* TODE *ex Fr.*, Gattungstyp bei FRIES, haben wir in den letzten Jahren zahlreiche Antibiotica isoliert, die als makrocyclische Diester (Roridin-Reihe) und Triester (Verrucarine-Reihe) des Sesquiterpen-Alkohols Verrucarol erkannt wurden¹⁾. Als Derivate des Verrucarols unterscheiden sich diese Verbindungen lediglich im Bau bzw. der Oxydationsstufe des Säureanteils der Molekel, insbesondere an den Kohlenstoffatomen 2' und 3'. Verrucarin A und Roridin A besitzen eine 2'-Hydroxygruppe. In Verrucarin B und Roridin D ist sie durch einen 2',3'-Oxiraning ersetzt und in Verrucarin J und Roridin E liegen die 2'-Anhydroderivate des Verrucarins A bzw. des Roridins A vor:



Verrucarin A [4]
Roridin A [5]



Verrucarin B [6]
Roridin D [1]



Verrucarin J [7]
Roridin E [8]

Fütterungsversuche mit 2-[¹⁴C]-Na-Mevalonat haben ergeben, dass die Kette der Kohlenstoffatome 1' bis 5' und die an C-3' haftende Methylgruppe aus der Mevalonsäure stammen [9]. Im Hinblick auf die Abklärung der Zwischenstufen, die bei der Umformung der Mevalonsäure in die bei den Verrucarinen und Roridinen vorliegenden

¹⁾ Zur Isolierung der Verrucarine und Roridine vgl. [2] [3].