

SONDERDRUCK AUS
DIE
NATURWISSENSCHAFTEN
SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1963

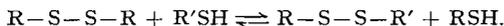
HEFT 22, S. 691/92

50. JAHRGANG

**Die Thiol-Disulfidaustauschreaktion
und ihre Anwendung zur Cystinsteinauflösung**

In der Pathologie der erbgelinkten menschlichen Stoffwechselstörungen ist unter anderem die congenitale Cystinurie mit einer Häufigkeit von 1 bis 2⁰/₁₀₀ eine bekannte Krankheitserscheinung. Das Krankheitsbild besteht in einer vermehrten renalen Ausscheidung der Aminosäure Cystin bis 1 g und mehr pro Tag, häufig verbunden mit einer Cystinsteineinbildung in den Nierenhohlräumen. Eine chemische Auflösung dieser Konkremeinte ist durch geeignete Anwendung der Thiol-Disulfidaustauschreaktion¹⁻³⁾ möglich.

Die Auflösung des Cystins (RSSR) erfolgt hierbei durch Austausch einer der beiden Cysteingruppen (RSH) der Cystinmolekel mit einer chemisch verwandten Merkaptoverbindung (R'SH) unter Bildung wasserlöslicher Disulfidderivate RSSR' gemäß nachstehender Gleichung:



Die wichtigsten Merkaptoverbindungen, die klinisch angewendet werden können, sind unter anderem Cysteamin, β -Merkaptoäthanol, Merkaptobernsteinsäure⁴⁾, D-Cystein, β -Merkaptopropionsäure, Merkaptobernsteinsäure und Glutathion. Das Auflösungsvermögen dieser Verbindungen wurde im Schüttelversuch (1 Std bei Zimmertemperatur) mit Cystinpulver (200 mg) DAB 6 unter Verwendung von 20 ml einer

Tabelle. Cystinauflösung durch Merkaptoverbindungen

| R'-SH-Verbindungen | Konz. | pH | Aufgelöste Cystinmenge |
|---|--------|------|------------------------|
| (NaOH | n/1000 | 10,4 | 8,6 mg) |
| Cysteamin | 1% | 9,0 | 111,2 mg |
| D-Cystein · HCl | 1% | 9,0 | 80,5 mg |
| β -Merkaptoäthanol | 1% | 9,0 | 110,7 mg |
| β -Merkaptopropionsäure | 1% | 9,0 | 109,4 mg |
| Merkaptobernsteinsäure | 1% | 9,0 | 88,0 mg |
| Glutathion | 1% | 9,0 | 85,2 mg |

1%igen Lösung ermittelt (Tabelle). Die Untersuchungen ergaben, daß die geprüften Substanzen cystinauflösende Eigenschaften besitzen.

Zur weiteren Klärung der Frage einer klinischen Anwendung wurde die Wirkung dieser Verbindungen an natürlichen, operativ gewonnenen Cystinsteinen getestet. In einer

Tabelle 2. Die Gewichtsveränderungen des L-Cystins in Abhängigkeit von den optischen Isomeren des Cysteins

| Lösungsmittel (20 ml, 1%) | L-Cystein | DL-Cystein | D-Cystein |
|------------------------------|-----------|------------|-----------|
| Cystin eingesetzt | 200 mg | 200 mg | 200 mg |
| pH vorher | 9 | 9 | 9 |
| pH nach Schütteln | 8,9 | 8,8 | 8,8 |
| Cystin ungelöst | 210,1 mg | 186,3 mg | 119,5 mg |
| Änderung Cystin | + 10,1 mg | — 13,7 mg | — 80,5 mg |

Aus der Tabelle 2 ist zu ersehen, daß L-Cystein teilweise zu L-Cystin oxidiert wird (Molarverhältnis etwa 1:2). Dies zeigt sich durch eine Erhöhung der eingesetzten L-Cystin-

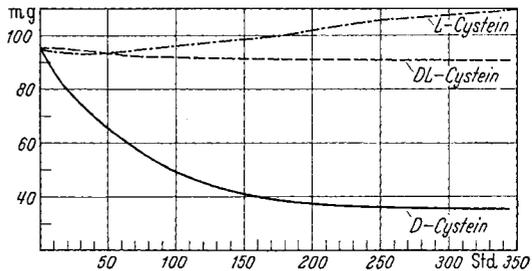


Fig. 1. Gewichtsveränderungen von drei gleichschweren L-Cystinsteinen (Ordinate) nach Einwirkung von L-, DL- und D-Cysteinlösungen

menge. Im Gegensatz hierzu hat DL-Cystein eine geringe Menge des eingesetzten L-Cystins aufgelöst, während durch das D-Cystein eine größere Menge des L-Cystins gelöst wurde.

Der Versuch wurde mit natürlichen L-Cystinsteinen fortgesetzt. In jeweils 50 ml 1%iger L-, DL- und D-Cysteinlösungen, die auf pH 9 eingestellt waren, wurden drei gewichtsgleiche Teile (95 mg) eines L-Cystinsteins gelegt und bei Zimmertemperatur in den jeweiligen Lösungen belassen. Die erzielten Gewichtsveränderungen zeigt Fig. 1. Nach etwa 350 Std ist bei der L-Cysteinlösung eine Gewichtszunahme des natürlichen Cystinsteins um 14,5%

(Steinwachstum), bei DL-Cysteinlösung dagegen eine Gewichtsabnahme des Cystinsteins um etwa 5% und bei D-Cysteinlösung ein Gewichtsverlust von 37% zu beobachten.

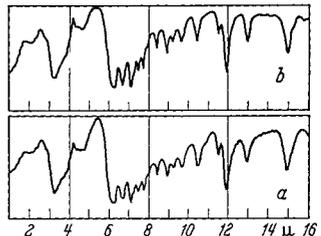


Fig. 2. Infrarotspektren von L-Cystin DAB 6 (a) und des Niederschlages nach Einwirkung von D-Cysteinlösung auf natürliche L-Cystinsteine (b)

Aus den DL-Cystein- und den D-Cysteinlösungen bildet sich nach einigen Stunden ein Niederschlag, der mit Hilfe der Infrarotspektroskopie als L-Cystin identifiziert wurde (Fig. 2).

Es kann zusammenfassend angenommen werden, daß bei der Thiol-Disulfidaustauschreaktion zwischen L-Cystin und D-Cystein freies L-Cystein entsteht. Auf Grund der Gleichgewichtsreaktion zwischen L-Cystin \rightleftharpoons L-Cystein findet eine Autooxidation des L-Cysteins statt, und es fällt als L-Cystin aus.

Wir danken Fräulein URSULA KAHLERT für die technische Mitarbeit.

Max-Planck-Institut für Kulturpflanzenzüchtung (Direktor: Prof. Dr. R. v. SENGBUSCH), Hamburg-Volksdorf, Waldredder 4

G. KALLISTRATOS und A. TIMMERMANN

Eingegangen am 8. Juni 1963

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg