Zeitschrift: Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern
Herausgeber: Naturforschende Gesellschaft in Bern
Band: 23 (1965)

Artikel: Biochemie und Phylogenese der Hypophsenhinterlappenhormone
Autor: Heller, Hans
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-319540

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 11.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Hans Heller [1]

Biochemie und Phylogenese der Hypophysenhinterlappenhormone [2]

Die Geschichte meines Themas beginnt im Jahre 1940 im Pharmakologischen Institut der Universität Oxford mit einer Erörterung über das antidiuretische Hormon des Hypophysenhinterlappens und die Fähigkeit der Säugetiere einen hypertonischen Harn zu bereiten. Man wußte damals, daß die Hypophysenhinterlappenextrakte (H.-H.-Extrakte) niedriger Wirbeltiere eine blutdrucksteigernde Substanz enthalten können; aber Messungen der antidiuretischen Wirksamkeit solcher Extrakte waren nur für einige Säugetiere und Vögel bekannt. Die erste Aufgabe schien deshalb, Neurohypophysenextrakte von Kaltblütlern quantitativ auszuwerten. Als dies getan war (HELLER 1941 a, 1942), stellte sich heraus, daß die antidiuretische Wirksamkeit der Neurohypophysen-Extrakte von Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen mit Bezug auf das Körpergewicht im allgemeinen bedeutend niedriger ist als die von H.-H.-Extrakten von Säugetieren. Der geringe Gehalt (2—5 Millieinheiten [M. E.] pro Tier) an antidiuretischem Wirkstoff in der Froschhypophyse war erstaunlich, denn es war bekannt (HELLER 1930), daß ein signifikanter «Brunn Effect» (Wasserretention unter dem Einfluß von H.-H.-Hormon) nur mit etwa 100 M. E. von Säugetierhinterlappenextrakten ausgelöst werden konnte. Bedeutete dies, daß der «Brunn Effect» keine physiologische Bedeutung für die Regulation des Wasserhaushaltes von Amphibien besaß? Um diese Frage zu beantworten, wurde (HELLER 1941 b) die Wirkung von Extrakten der Froschhypophyse auf den Wasserhaushalt von Fröschen gemessen. Abb. 1 zeigt, daß die Injektion des Extraktes einer einzigen Froschhypophyse einen bedeutenden «Brunn Effect» hervorrief, während 10 M. E. Pitressin, d. h. die antidiuretische Fraktion eines

[1] Herr Prof. HANS HELLER, Department of Pharmacology, University of Bristol.
[2] Sitzung der Naturforschenden Gesellschaft in Bern vom 27. April 1965.

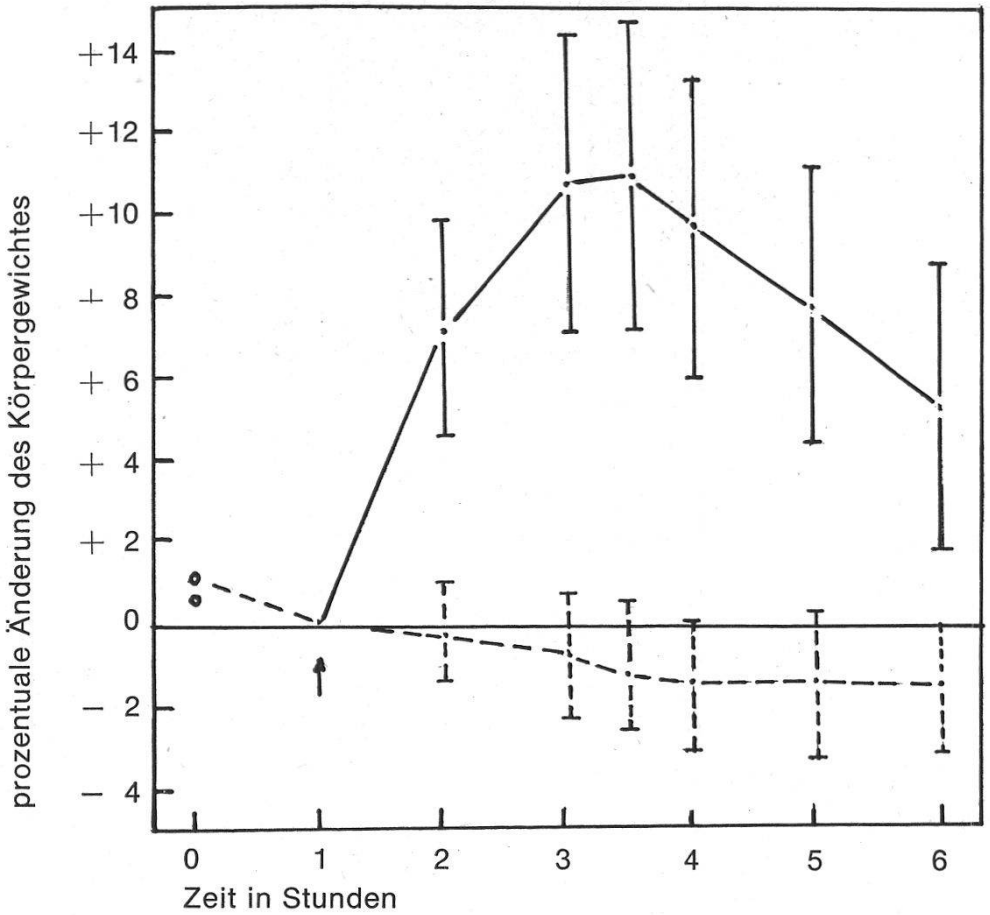


Abb. 1 Wirkung auf die Wasserretention bei Fröschen
———— = Extrakt einer einzelnen Frosch-Hypophyse
— — — — = 10 M. E. Pitressin (nach HELLER, 1941 b)

Säugetierhinterlappenextraktes, den Wassergehalt von Fröschen nicht beeinflußten. Dieser Unterschied wurde noch eindrücklicher, wenn eine Reihe von Fröschen je mit dem Extrakt einer Rattenhypophyse (antidiuretische Wirksamkeit etwa 1000 M. E.) und eine andere Reihe je mit dem Extrakt einer Froschhypophyse (antidiuretische Wirksamkeit etwa 4 M. E.) injiziert wurden (Abb. 2). Eine ähnliche Diskrepanz wurde auch zwischen der oxytocischen und der wasserretinierenden Wirksamkeit von Froschextrakten gefunden. Extrakte von Vogel-, Schlangen- und Fischhypophysen verhielten sich ähnlich wie Froschhypophysen. Die Schlußfolgerung aus diesen Versuchen sei darum im Original (HELLER 1941 b) zitiert; sie lautet: The possibility must therefore be envisaged that the posterior pituitary glands of different classes of vertebrates elaborate a secretion which exhibits the same activities but — by some unknown modification of the molecule — contains them in different proportions.

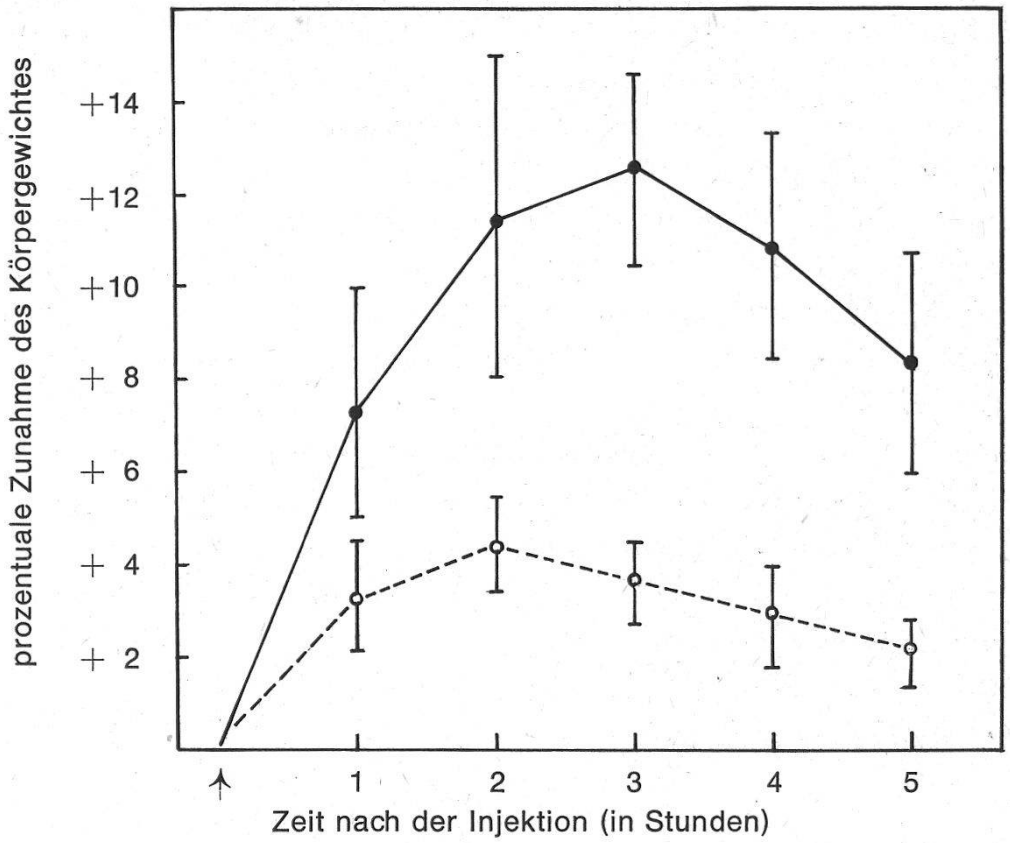


Abb. 2 Wirkung auf die Wasserretention bei Fröschen

– – – – – = Extrakt einer einzelnen Ratten Hypophyse (∾ 1000 M. E.)

——— = Extrakt einer einzelnen Frosch-Hypophyse (< 5 M. E.)

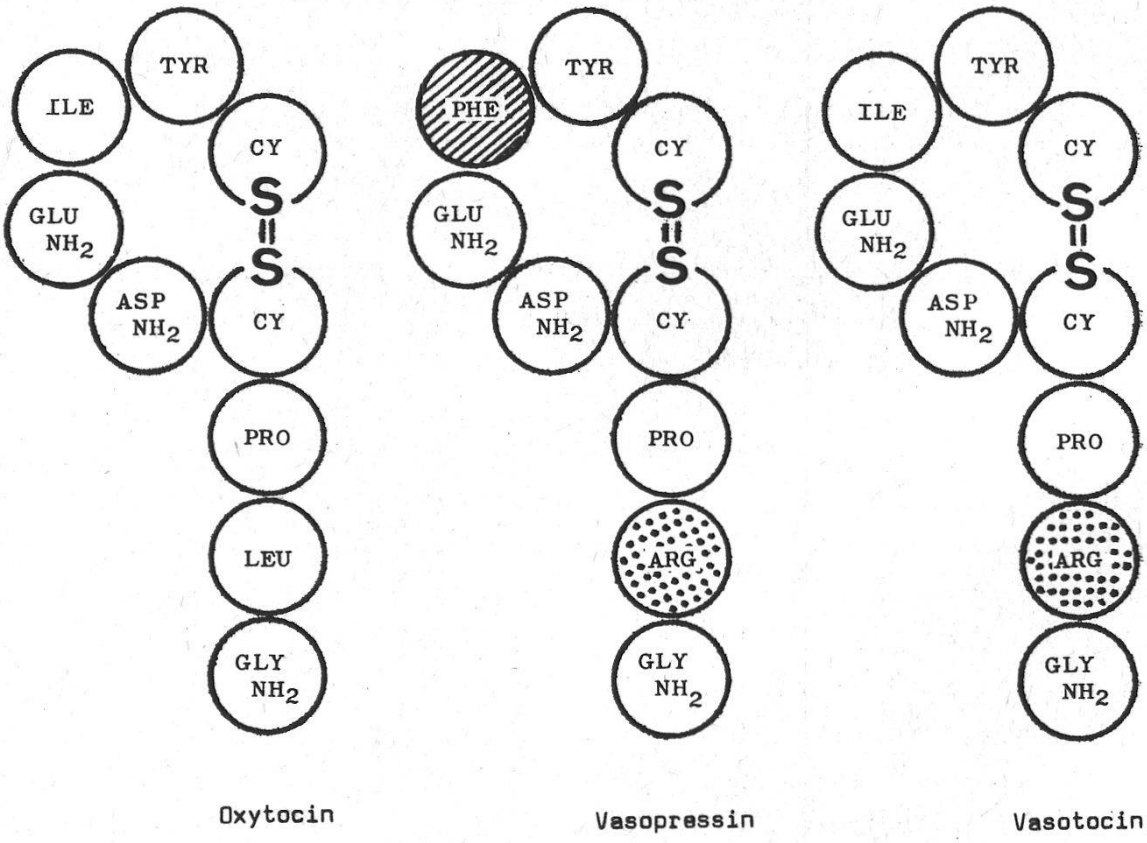
(nach HELLER, 1941 b)

Der nächste experimentelle Schritt wäre demnach folgerichtig die Isolierung und Konstitutionsermittlung der Neurohypophysenhormone der Nicht-Säuger gewesen; dies konnte jedoch erst in Betracht gezogen werden, nachdem V. DU VIGNEAUD 12 Jahre später die Chemie der Säugetierhormone, d. h. des Vasopressins und Oxytocins, aufgeklärt hatte. Da man annehmen konnte, daß auch die H.-H.-Extrakte niedriger Wirbeltiere mehr als ein Hormon enthalten würden, schien es zunächst angezeigt, eine einfache Methode für die chromatographische Trennung dieser Wirkstoffe auszuarbeiten. Dies gelang mittels der Papierchromatographie in dem System Butanol-Essigsäure-Wasser (HELLER and LEDERIS 1958). Die getrennten Säugetierhormone konnten nicht nur mittels des Verfahrens von REINDEL und HOPPE (1954), welches dem üblichen mit Ninhydrin insoweit überlegen ist als es auch Cyclopeptide anfärbt, in sehr geringen Mengen sichtbar gemacht werden, sondern wir konnten auch zeigen, daß noch kleinere Mengen — wenige Millieinheiten — mit

pharmakologischen Methoden erfaßt werden können. Auf Neurohypophysenextrakte von Knochenfischen (*Teleostiern*), Amphibien und Vögeln angewandt, konnte mit dieser Methodik nachgewiesen werden (PICKERING und HELLER 1959), daß alle diese Extrakte zumindest zwei oxytocische Hormone enthalten (Säugetierextrakte enthalten nur einen solchen Wirkstoff, das Oxytocin). Eines dieser Hormone hatte eine bedeutend stärkere Wirkung auf den Wasserhaushalt von Fröschen als Vasopressin oder Oxytocin und war demnach ein noch unbekanntes Peptid.

Gleichzeitig und unabhängig von uns waren auch W. H. SAWYER und seine Mitarbeiter daran, die Wirksamkeit von H.-H.-Extrakten von Vögeln und Kaltblütern zu untersuchen. Sie (SAWYER, MUNSICK und VAN DYKE 1959) fanden wie wir ein unbekanntes Hormon, welches sie mit einer Reihe von synthetischen, ihnen von DU VIGNEAUD zur Verfügung gestellten oxytocin- und vasopressinähnlichen Peptiden verglichen. Eines dieser Peptide, das Vasotocin (Schema 1) unterschied sich von Oxytocin durch

Schema 1



(Die Substitutionen der Oxytocin-Moleküle schraffiert oder punktiert)

die Substitution von Leucin mit Arginin in Position 8. Es hatte demnach den Fünfring des Oxytocins, aber die Seitenkette des Vasopressins und vereinigte — wie zu erwarten — eine beträchtliche oxytocische mit einer starken antidiuretisch-pressorischen Wirksamkeit. Das pharmakologische «Wirkungsspectrum» des Vasotocins war dem des unbekannten Hormons so ähnlich, daß sich die amerikanischen Forscher für die Identität der beiden Wirkstoffe aussprachen. Eine Aminosäureanalyse, die mein Mitarbeiter B. T. Pickering und ich (Heller und Pickering 1960, 1961) an dem chromatographisch gereinigten, nicht identifizierten Peptid vornahmen — wir verwendeten mehrere tausend Hypophysen des Knochenfisches *Pollachius virens* — bestätigte diese Annahme. Dasselbe Peptid wurde dann auch in Hypophysenextrakten anderer *Teleostier* (*Gadus luscus* [Acher, Chauvet, Chauvet und Crepy 1961], *Merluccius merluccius* [Rasmussen und Craig 1961]), bei Hühnern (Chauvet, Lenci, Acher 1960) und in Froschhypophysen (Acher, Chauvet, Morel und Maetz 1960) nachgewiesen.

Weitere Untersuchungen ergaben, daß Vasotocin das weitest verbreitete Neurohypophysenhormon in der Wirbeltierreihe ist — es konnte in allen Ordnungen des Phylums mit Ausnahme der Säugetiere nachgewiesen werden. Überdies enthalten die Extrakte, abgesehen von den Cyclostomen (Sawyer, Munsick und van Dyke 1961, Follett und Heller 1964 a, Sawyer 1964), zumindest ein weiteres Hormon, das sich chromatographisch und pharmakologisch ganz ähnlich wie Oxytocin verhält. Das «zweite» Hormon der höheren Knochenfische wurde tatsächlich eine zeitlang als Oxytocin angesehen. Heller, Pickering, Maetz und Morel (1961) konnten aber mit Hilfe von zusätzlichen Auswertungsmethoden

	Oxytocin	Ichthyotocin
Ratten-Uterus (mit Mg 2 +)	0,86	2,5
Milcheinschuß (Meerschweinchen)	1	2,5
Hühnchen-Depressor	1	2,5
Antidiuretische Wirkung (Ratte)	0,01	0,005
Pressor-Wirkung (Ratte)	0,017	< 0,005
Frosch-Harnblase	1	0,04

Tab. 1 Pharmakologische Eigenschaften von Oxytocin und 4-Ser-8-Ile Oxytocin (Ichthyotocin) im Vergleich zu ihrer oxytocischen Wirkung auf den isolierten Ratten-Uterus ohne Mg 2 + (= 1,0) (nach Heller, Pickering, Maetz und Morel, 1961).

eindeutig nachweisen, daß es nicht mit Oxytocin identisch sein konnte (Tabelle 1). Magnesium potenzierte seine Wirkung auf den isolierten Rattenuterus; die blutdrucksenkende Wirkung in Hühnchen war (auf die Uteruswirksamkeit bezogen) weit stärker als die des Oxytocins, und die Wirkung auf den Wasser- und Natriumtransport in der isolierten Harnblase des Frosches bedeutend schwächer. Damit war das Vorkommen eines weiteren Hypophysenhinterlappenhormones nachgewiesen. Wir nannten es provisorisch Ichthyotocin. Angeregt durch diese Befunde isolierten ACHER, CHAUVET, CHAUVET und CREPY (1962) dieses Peptid aus Teleostier-Hypophysen und zeigten, daß es sich von Oxytocin durch Serin in Position 4 und Isoleucin in Position 8 unterschied. Vergleiche des Knochenfischhormones mit dem Wirkungsspectrum von synthetischem 4-Ser, 8-Ile-Oxytocin (FOLLETT und HELLER 1963, 1964 a, SAWYER und VAN DYKE 1963 a) bestätigten diesen Befund. Diese Ergebnisse gestatteten demnach die Aussage, daß Knochenfische zwei Neurohypophysenhormone, das Vasotocin und das Ichthyotocin (oder Isotocin) bilden, die sich beide von den Hormonen des Säugetierhinterlappens unterscheiden.

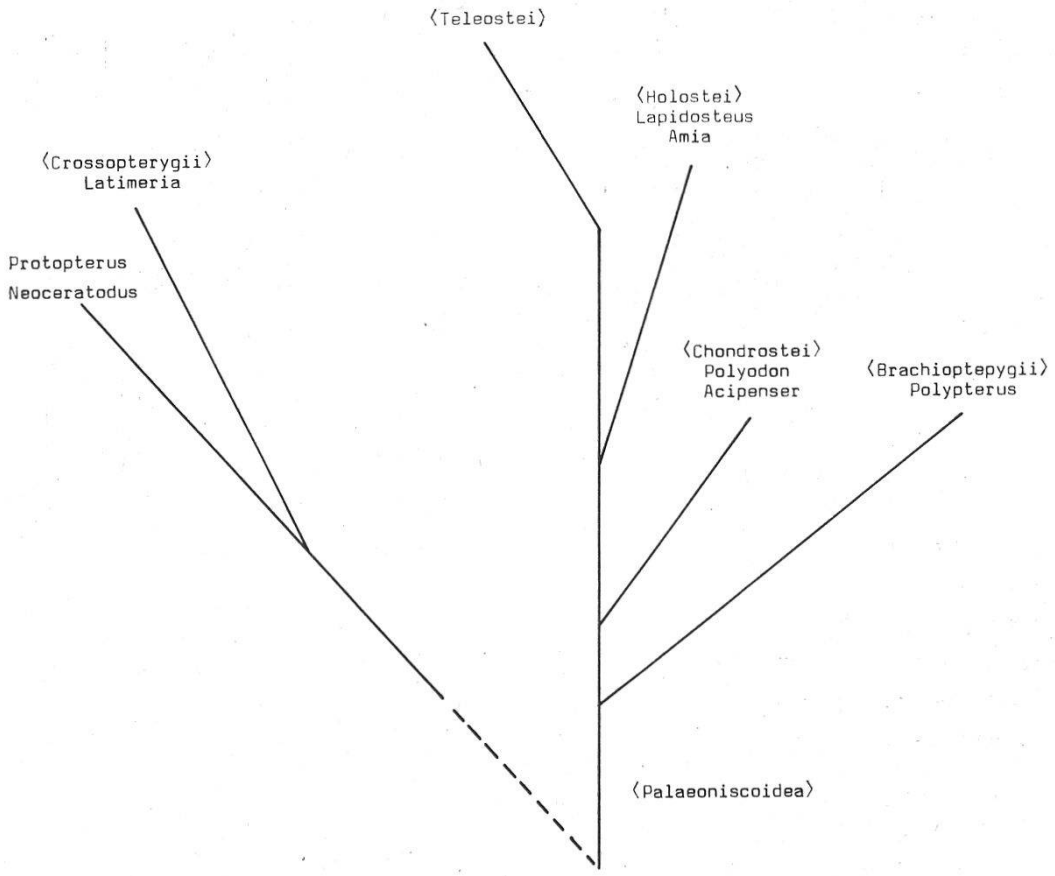


Abb. 3 Einteilung der Knochenfische (Überordnungen in Klammern)

Allerdings war durch diese Untersuchungen das Vorkommen der beiden Fischhormone nur in einer Familie der Knochenfische, nämlich den hochentwickelten *Teleostiern*, nachgewiesen. Mein Mitarbeiter, Dr. B. K. FOLLETT, und ich haben deshalb während der letzten Jahre die in Abb. 3 gezeigten Gruppen der Knochenfische so systematisch als möglich untersucht. Wir (FOLLETT und HELLER 1964 a) fanden, daß in den H.-H.-Extrakten aller untersuchten Fische Vasotocin nachweisbar war. Ein weiteres Hormon mit den pharmakologischen Eigenschaften des Ichthyotocins (4-Ser, 8-Ile-Oxytocin) wurde in Gattungen aller fünf

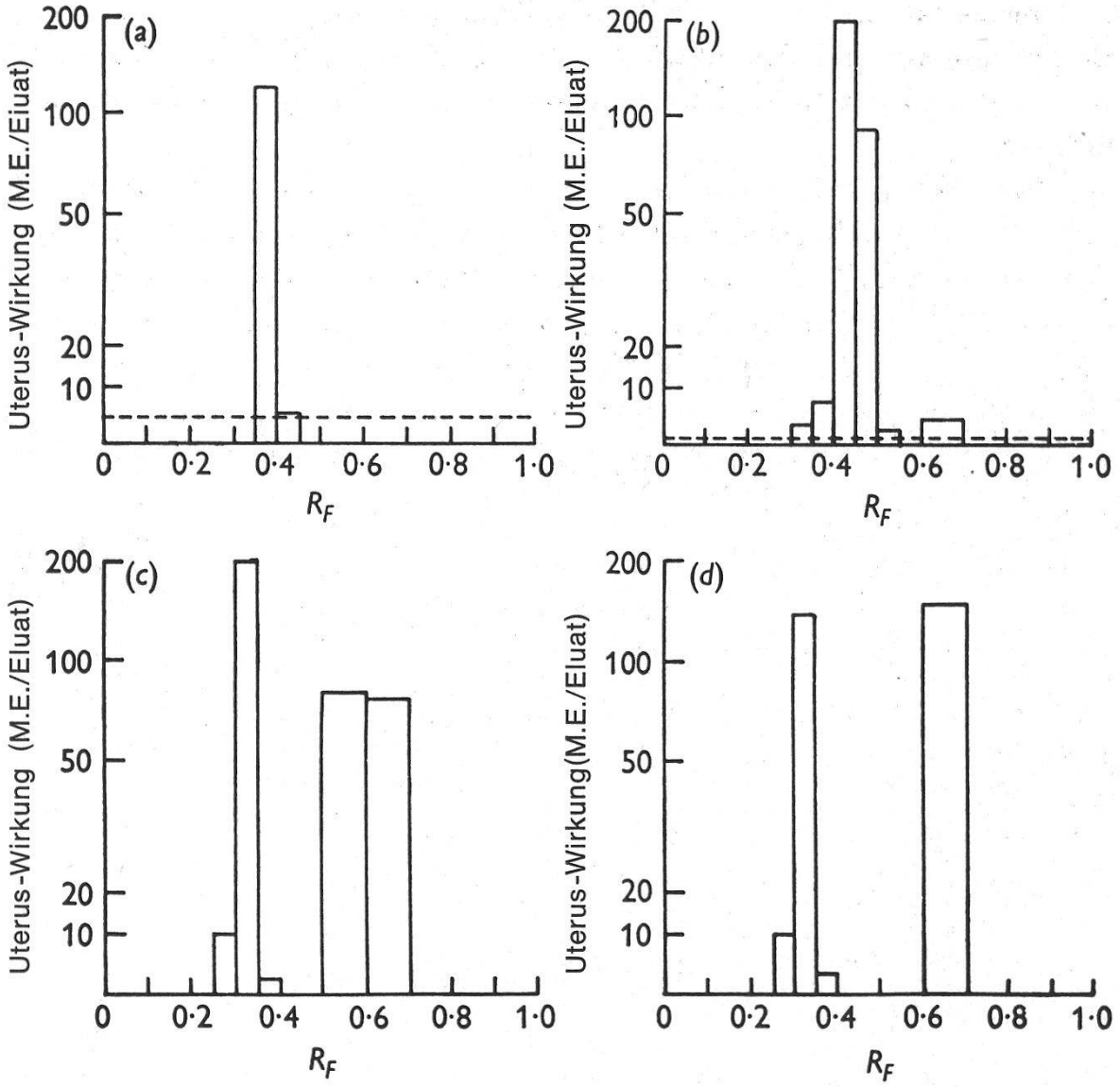


Abb. 4 Die Uterus-Wirkung in Eluaten von Papierchromatogrammen von Hypophysen-Extrakten. a: Polyodon (Chondrostei), b: Acipenser (Chondrostei), c: Lepidosteus (Holostei), d: Cyprinus (Teleostei). (Nach FOLLETT und HELLER, 1964 a)

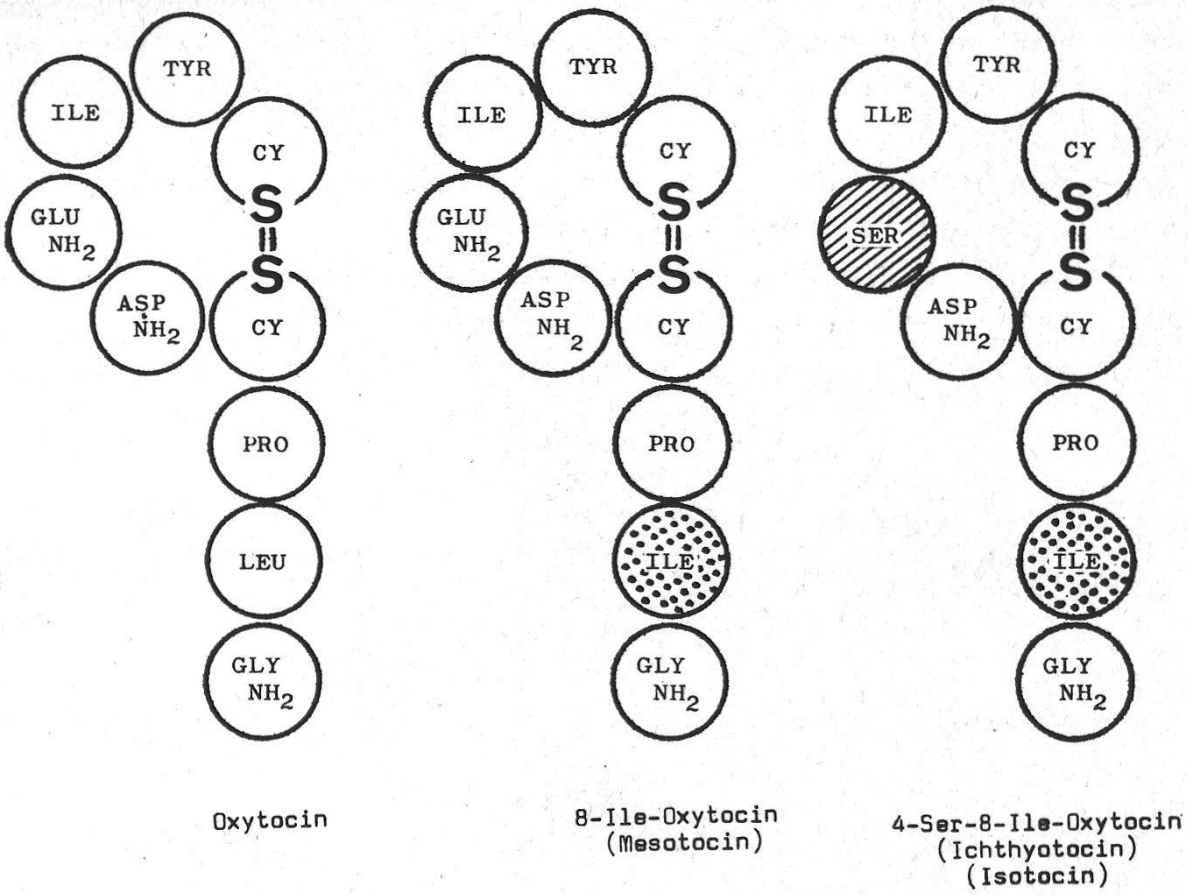
Gruppen der *Teleostier* und bei den *Holostiern* gefunden. Die primitivste Gruppe der *Actinopterygii*, die *Chondrostei*, verhielten sich insoweit anders, als die Extrakte reichliche Mengen eines vasotocinähnlichen Wirkstoffes enthielten, aber nur Spuren eines «zweiten» Hormons (Abb. 4). In drei Arten von Stören zum Beispiel konnte dem zweiten Hormon nur 0,3 % bis 3,9 % der oxytocischen Wirksamkeit des Gesamtextraktes zugeschrieben werden.

Russische Forscher (POLENOV und BARANNIKOVA 1958, BARANNIKOVA und POLENOV 1960) haben gezeigt, daß der Gehalt neurosekretorischen Materials in Störhypophysen jahreszeitliche Schwankungen aufweist, weshalb der Mangel am «zweiten» Hormon diesem Umstand zugeschrieben werden könnte. Gegen diese Möglichkeit ist aber einzuwenden, daß die Drüsen von Fischen anderer Gattungen, die zur gleichen Jahreszeit in den selben Gewässern gefangen wurden, große Mengen von Ichthyocin enthielten.

Verglichen mit diesen quantitativen Unterschieden im Vorkommen der Hormone ergaben Analysen von Neurohypophysen-Extrakten der *Dipnoi*, der Lungenfische, ein sehr verschiedenes Bild (FOLLETT und HELLER 1964 b). Tabelle 2 zeigt, daß das pharmakologische Spektrum ihres «zweiten» Hormons nicht mit dem des Ichthyocins vereinbar ist. Die Eigenschaften dieser oxytocischen Komponente der Lungenfischextrakte (die Befunde wurden sowohl an Extrakten des afrikanischen

Verhältnis der Wirksamkeit	Protopterus aethiopicus	hochgereinigtes Ichthyotocin	P
Ratten-Uterus (+ Mg^{2+}) / Ratten-Uterus (— Mg^{2+})	1,00 ± 0,08 (9)	2,9 ± 0,33 (8)	< 0,001
Hühnchen-Blutdruck / Ratten-Uterus (— Mg^{2+})	1,48 ± 0,13 (8)	2,4 ± 0,16 (6)	< 0,001
Milcheinschuß-Probe / Ratten-Uterus (— Mg^{2+})	0,97 ± 0,16 (5)	2,5 ± 0,20 (3)	< 0,001

Tab. 2 Die Wirksamkeitsverhältnisse des chromatographisch schneller laufenden Prinzips von *Protopterus* im Vergleich zu den identischen Relationen von Ichthyotocin (4-Ser-8-Ile-Oxytocin) (nach FOLLETT und HELLER, 1964 a).



(Die Substitutionen der Oxytocin-Moleküle schraffiert oder punktiert)

Schema 2

Lungenfisches *Protopterus* als auch an Extrakten von *Neoceratodus*, dem australischen Lungenfisch, erhoben) stimmten mehrfach mit denen des Oxytocins überein; ein signifikanter Unterschied wurde jedoch bei Auswertungen am Hühnchen-Blutdruck gefunden. Nun gibt es ein synthetisches Analog des Oxytocin, das 8-Isoleucin-Oxytocin (Schema 2), welches sich ebenso verhält: der Quotient Hühnchen-Blutdruckwirkung: Ratten-Uteruswirkung des synthetischen Peptids, das uns in dankenswerter Weise von den Herren Dres Cerletti und Berde der Sandoz AG Basel zur Verfügung gestellt wurde, betrug 1,56 (6 Versuche). Derselbe Quotient (8 Versuche) für die chromatographisch erhaltene oxytocische Komponente der Protopterus-Extrakte ergab 1,48.

Obwohl durch diese pharmakologischen Analysen die Konstitution des unidentifizierten Peptids natürlich nicht ermittelt werden konnte, wäre das Vorkommen von 8-Ile-Oxytocin in diesen Fischen nicht sehr erstaun-

lich, denn wie Schema 2 zeigt, nimmt dieses Peptid eine Mittelstellung zwischen dem «zweiten» Hormon der *Actinopterygii*, dem Ichthyotocin und dem Hormon der höheren Wirbeltiere, dem Oxytocin ein, eine ähnliche Mittelstellung also wie die Lungenfische selbst zwischen den anderen Fischen und den Amphibien.

Morphologisch ähnelt — wie besonders WINGSTRAND (1956) hervorgehoben hat — die Neurohypophyse der Lungenfische weitgehend jener der Urodelen. Abb. 5, in der die Hypophyse von *Protopterus* einerseits

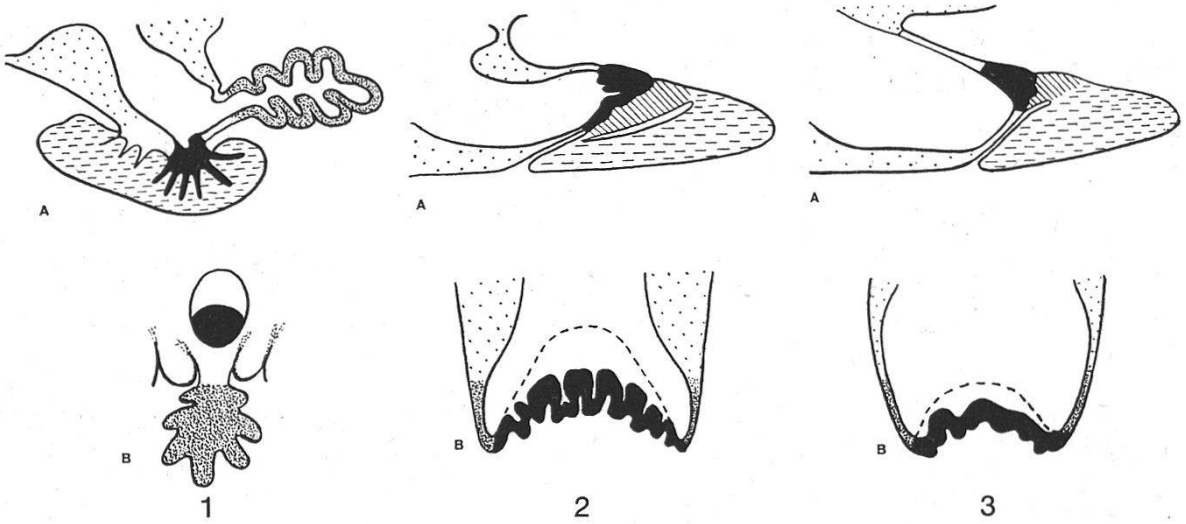


Abb. 5 Hypophysen-Schemata. 1 Teleostei (Anguilla), 2 Dipnoi (Protopterus), 3 Urodela (Ambystoma). Neurohypophyse schwarz; A: Sagittalschnitt, B: Horizontalschnitt (nach WINGSTRAND, 1956)

mit der des Axolotls und andererseits mit der eines *Teleostiers* verglichen wird, hebt diese Ähnlichkeit deutlich hervor. Die Frage liegt demnach nahe, ob die Neurohypophyse der Amphibien dieselben Hormone enthalte wie das Inkretorgan der Lungenfische. Oder, etwas anders ausgedrückt, ob den morphologischen Merkmalen ein biochemisches Merkmal zur Seite gestellt werden könne. Analysen der Neurohypophysen-Hormone von *Necturus, Xenopus, Bufo bufo* und *Rana esculenta* zeigten (FOLLETT und HELLER 1963, 1964 b), daß die Extrakte aller dieser Formen sowohl ein vasotocinähnliches Peptid als auch ein Prinzip enthielten, das sich chromatographisch und pharmakologisch wie das zweite Hormon der Lungenfische, also wie 8-Isoleucin-Oxytocin verhielt (Tabelle 3). Es war uns eine besondere Genugtuung, daß einige Monate nachdem wir diese Befunde veröffentlicht hatten, Prof. ACHER in einer kurzen Mitteilung (ACHER, CHAUVET, CHAUVET und CREPY 1964) berichten konnte, daß es ihm gelungen sei, in den Extrakten von 40 000 Frosch-

	Hühnchen-Blutdruck / Rattenuterus (— Mg^{2+})	Vergleich mit Oxytocin (P)	Vergleich mit 8-Isoleucin Oxytocin (P)
Protopterus aethiopicus	1,48 ± 0,13	< 0,01	> 0,95
Neoceratodus forsteri	1,81 ± 0,06	< 0,001	> 0,10
Necturus maculosus	1,68 ± 0,05	< 0,001	> 0,40
Xenopus laevis	1,95 ± 0,13	< 0,001	> 0,05
Bufo bufo	1,31 ± 0,06	< 0,01	> 0,02
Rana esculenta	1,40 ± 0,10	< 0,005	> 0,20
Oxytocin	0,98 ± 0,07	—	< 0,001
8-Isoleucin Oxytocin	1,56 ± 0,08	< 0,001	—

Tab. 3 Das Verhältnis der Depressor-Wirkung beim Huhn zur Wirkung im Ratten-Uterus für die chromatographisch schneller laufende Komponente aus Hypophysen von Lungenfischen und Amphibien (nach FOLLETT und HELLER, 1964 b).

hypophysen mittels quantitativer Aminosäuren- und Endgruppenanalyse 8-Isoleucin-Oxytocin chemisch zu identifizieren.

Das Problem der neurohypophysären Wirkstoffe der *Dipnoi* und der Amphibien ist allerdings mit diesen Befunden noch nicht gelöst. Die oxytocische Fraktion unserer Lungenfisch- und Amphibien-Hypophysenextrakte verhielt sich pharmakologisch nicht wie reines 8-Isoleucin-Oxctocin, sondern läßt die Möglichkeit zu, daß auch Oxytocin oder ein weiteres oxytocinähnliches Hormon vorhanden ist. Es ist deshalb von großem Interesse, daß W. H. SAWYER in New York, der gleichfalls die Hormone der Protopterushypophyse untersuchte, kürzlich mitteilte (SAWYER 1964), daß seine Extrakte ein Hormon enthielten, welches er nicht von Oxytocin differenzieren konnte. Da seine Lungenfische in einem anderen afrikanischen See gefangen wurden als die unseren, ist es durchaus möglich, daß in seinen Extrakten Oxytocin und in unseren 8-Ile-Oxytocin dominierte. Ähnliche Unterschiede in Säugetier-Subspezies werden später zur Sprache kommen. Da wir aber 8-Ile-Oxytocin nicht nur in der Drüse des afrikanischen, sondern auch in der Neurohypophyse des australischen Lungenfisches fanden, scheint dieses Peptid in den Lungenfischen von allgemeiner Bedeutung zu sein.

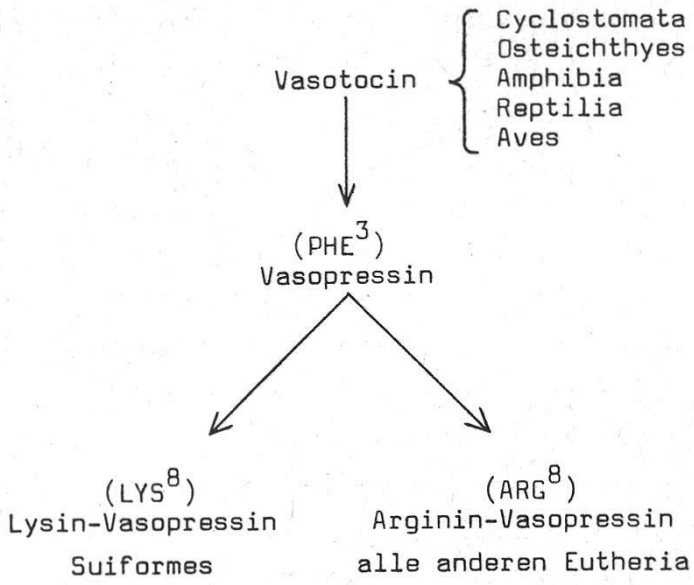
Zu erwähnen wäre auch, daß SAWYER und VAN DYKE (1963 b) in der Hypophyse des primitiven Knochenfisches *Polypterus* ein Peptid fanden, das sich weitgehend wie 8-Ile-Oxytocin verhielt.

Selachii	
Squalus acanthias	EP 1 und Spuren von AVT
Raja occellata	EP 2 (? 3-Ser-8-Ile Oxytocin)
Bradyodonti (Holocephali)	
Hydrolagus collei	? Oxytocin und AVT
Chimaera monstrosa	EP 4 (? Oxytocin) und EP 5

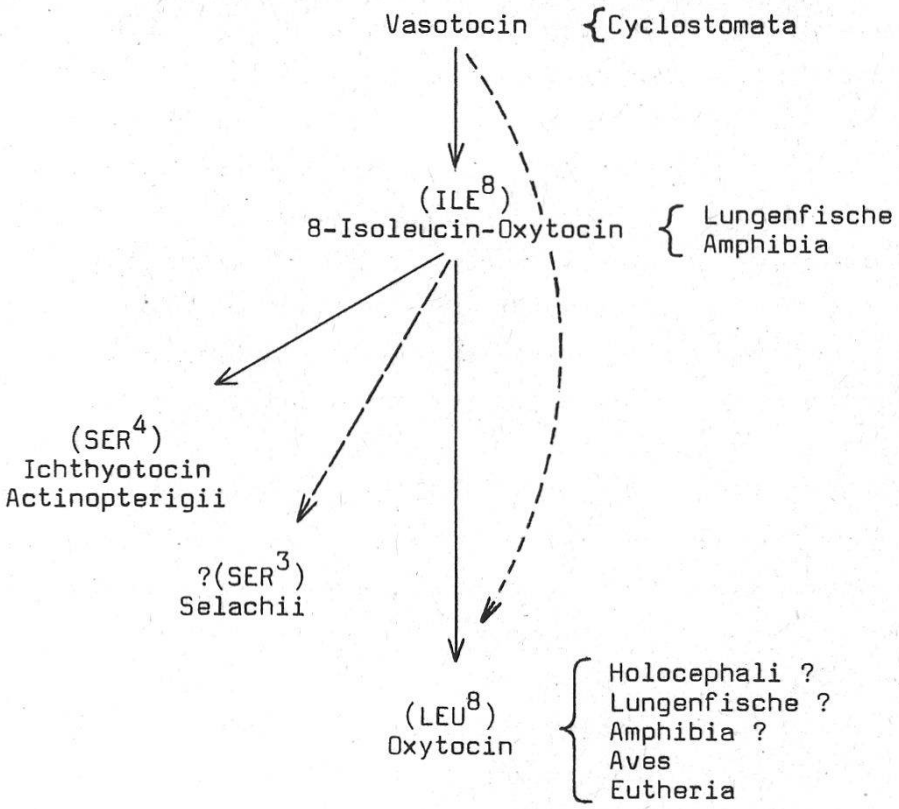
EP = nicht identifiziertes Prinzip der Elasmobranchier
AVT = 8-Arginin-Oxytocin = Vasotocin

Tab. 4 Die neurohypophysären Hormone der Elasmobranchier

Die große Gruppe der Knorpelfische wurde bisher kaum erwähnt. Untersuchungen über ihre Neurohypophysen-Hormone sind derzeit im Fluß und haben bisher recht verwirrende Resultate gezeitigt. Tabelle 4 faßt kürzlich in New York (Sawyer 1965, Perks und Sawyer 1965) und Bristol (Heller und Roy 1965 und bisher unveröffentlichte Versuche) erhobenen Befunde zusammen, die alle nahe legen, daß sich die Knorpelfische mit Bezug auf ihre Neurohypophysen-Hormone weitgehend von den Knochenfischen unterscheiden. Erstaunlich wäre das



Schema 3 Wahrscheinliche Entwicklung der «Salz und Wasser»-Hormone der Neurohypophyse (Substituenten der Aminosäuren in Klammern)



Schema 4 Schema der Entwicklung der «Oxytocin-ähnlichen» Hormone der Neurohypophyse (substituierte Aminosäure in Klammern)

Vorkommen von verschiedenen Peptiden in so nahe verwandten Spezies wie *Raja clavata* und *Raja occellata*.

Ein Überblick über die derzeit vorliegenden Befunde legt die Annahme nahe, daß die verschiedenen Wirbeltiergruppen im allgemeinen zumindest zwei Neurohypophysenhormone bilden. Eines dieser Hormone, das Vasotocin, scheint hauptsächlich der Regulation des Wasser- und Mineralstoffwechsels zu dienen und entwicklungsgeschichtlich das älteste Hormon zu sein (Schema 3). Es tritt bereits in den Cyclostomen auf und wird erst in den Säugern durch Substitution von Phenylalanin in Position 3 (Schema 1) geändert.

Bedeutend schwerer ist es, bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse ein Schema der Phylogenese der «oxytocischen» Komponente zu entwerfen. Falls wir wieder mit Vasotocin beginnen und, auf den neuesten Ergebnissen der Molekularbiologie fußend, annehmen, daß neue Peptidketten nur durch Mutation in einer Position entstehen, kommen wir zu zwei Möglichkeiten (Schema 4). Die eine wäre, daß das Vasotocin der Agnatha durch einstufige Substitution zu 8-Isoleucin-Oxytocin abgewandelt wurde und daß sich aus diesem Hormon, wiederum durch Mutation

in je einer Position, 4-Serin 8-Isoleucin-Oxytocin (Ichthyocin) und Oxytocin entwickelten. Andererseits wäre es möglich, daß Oxytocin direkt aus Vasotocin entstand. Die Annahme, daß es sich in 8-Isoleucin-Oxytocin um das oxytocische «Stammhormon» handelt, ist nicht unwahrscheinlich, denn da dieses Peptid in den *Brachiopterygii* und *Choanichthyes* vorzukommen scheint, werden wir über die primitiven *Palaeoniscoiden* zu den urstämmlichen *Placodermi* zurückgeführt. Die phylogenetische Stellung des Oxytocins wird erst dann aufgeklärt werden, wenn mehr über sein Vorkommen in den verschiedenen Fischgruppen bekannt ist.

Wie immer das sein mag, eine Schlußfolgerung legt diese Betrachtung nahe, nämlich daß Ichthyocin (und vielleicht auch die unidentifizierten Hormone der *Selachier*) Spezialentwicklungen der «höheren» Fische sind, die nicht in der direkten Entwicklungslinie zu den neurohypophysären Wirkstoffen der Tetrapoden führen. Es muß jedoch betont werden, daß die Einsicht in die phylogenetischen Beziehungen dieser oxytocinähnlichen Wirkstoffe auch dadurch erschwert ist, daß wir — abgesehen von Oxytocin bei Säugetieren — beinahe nichts über ihre physiologische Bedeutung in den ihnen zugeordneten Tiergruppen wissen. Wir können deshalb nicht völlig sicher sein, daß sie tatsächlich durch Mutation entstanden sind und sich auf Grund adaptiver Vorteile erhalten haben. Daß nun in der Tat «neue» Neurohypophysenhormone durch Mutation entstehen können, macht das Studium der Verbreitung der Vasopressine in Säugetieren sehr wahrscheinlich.

Es wurde bereits erwähnt, daß die Säugetier-Hypophysenhinterlappen entweder Arginin- oder Lysin-Vasopressin enthalten. Das erstere Hormon wurde von DU VIGNEAUD in Rinderhypophysen und das lysinhaltige Peptid in Schweinehinterlappen gefunden. Während der letzten Jahre wurde die Verteilung der Vasopressine systematisch untersucht und es scheint, daß Arginin-Vasopressin weitaus überwiegt. Es wurde in allen Säugetierklassen — von den Kloakentieren (SAWYER, MUNSICK und VAN DYKE 1960) bis zum Menschen — sichergestellt. Eine Ausnahme bildet die Gruppe der schweineartigen Paarhufer und der Flußpferde (HELLER und LEDERIS 1960, FERGUSON und HELLER 1965). Lysin-Vasopressin wurde nicht nur im H.-H.-Lappen des Hausschweins, sondern auch in dem von europäischen Wildschweinen, Warzenschweinen und bei *Potamochoerus* und *Hylochoerus* gefunden (FERGUSON und HELLER 1965). Ebenso kommt es bei den neuweltlichen Nabelschweinen (*Tayassu angulatus* [Arizona] und *Tayassu pecari* [Peru] vor [FERGUSON, HELLER, LEDERIS und PICK-

FORD 1962, FERGUSON und HELLER 1965]). Weitere Versuche an Nabelschweinen zeigten, daß in dem Extrakt derselben Drüse eine Mischung von Lysin- und Arginin-Vasopressin vorkommen kann. Beide Vasopressine wurden dann auch in den Hinterlappen von Wildschweinen, Warzenschweinen und *Hylochoerus* gefunden (FERGUSON und HELLER 1965). Bei den Nabelschweinen kommen überdies einzelne Drüsen vor, welche nur Arginin-Vasopressin enthielten, während manche Warzenschwein-Neurohypophysen nur Lysin-Vasopressin aufwiesen.

Die folgenden Annahmen scheinen uns diesen Ergebnissen am besten Rechnung zu tragen: Das Vorkommen von Lysin-Vasopressin bei den *Suidae* und den Flußpferden macht eine Neigung zur Mutation von Arginin- zu Lysin-Vasopressin bei den gemeinsamen Ahnen der bunodonten Nichtwiederkäuern wahrscheinlich. Diese Neigung hat sich offensichtlich bei allen rezenten Suiformes erhalten. Ihre Wildformen stellen eine Kreuzung der Arginin- und Lysin-Vasopressin bildenden Linien dar, deren Homozygoten nur eines und deren Heterozygoten beide Hormone bilden. Bei den Hausschweinen, von denen bereits Tausende von Hinterlappen untersucht wurden, scheint die Domestikation das das Lysin-Vasopressin bestimmende Gen herausgezüchtet zu haben.

Tabelle 5 faßt die Verbreitung der Vasopressine in der den *Suiformes* übergeordneten Gruppe der *Artiodactyla* zusammen. Lysin-Vasopressin

	Arginin Vasopressin	Lysin Vasopressin
Suiformes		
Sus	+	+
Tayassu	+	+
Hippopotamus	?	+
Tylopoda		
Camelus	+	—
Lama	+	—
Ruminantia		
Cervidae	+	—
Giraffidae	+	—
Antilocapridae	?	?
Bovidae	+	—

Tab. 5 Verteilung von Vasopressin bei den Artiodactyla (nach FERGUSON und HELLER, 1965).

kommt anscheinend nur bei den Nichtwiederkäuern dieser Ordnung vor. Alle soweit untersuchten Gattungen der Tylopoda und Pecora enthielten Arginin-Vasopressin. Der seltenen Zwerghirsche (*Tragulina*) konnten wir bisher nicht habhaft werden.

Warum Lysin-Vasopressin sich bei den Wildformen der *Suiformes* erhalten hat, kann derzeit nicht beantwortet werden. Soweit wir wissen, bringt Lysin-Vasopressin gegenüber dem Arginin-Analog keinen adaptiven Vorteil. Im Gegenteil geht aus einer Arbeit von MUNSICK, SAWYER und VAN DYKE 1958) hervor, daß selbst bei den Hausschweinen, Molekül für Molekül, Lysin-Vasopressin ein um etwa 25 % schwächeres antidiuretisches Hormon ist. Substitution in Position 8 des Arginin-Vasopressins durch andere Aminosäuren als Lysin (z. B. durch das ebenfalls basische Histidin) führt zu viel beträchtlicheren Abnahmen der antidiuretischen Wirksamkeit. Es wäre demnach möglich, daß — vor allem in den Heterozygoten — Lysin-Vasopressin genügend aktiv ist, um die funktionelle Leistungsfähigkeit des Hypophysenhinterlappens nicht wesentlich zu beeinträchtigen.

Zum Abschluß sei noch betont, daß Phylogenese und Konstitutionsermittlung der H.-H.-Hormone nur eine Facette dieser Untersuchungen darstellen. Es kann angenommen werden, daß die Erforschung der Peptidhormone auch ganz allgemein unsere Kenntnisse über die Synthese der Proteine erweitern wird. Genetische Abweichungen können 1. auf Genen beruhen, welche die Folge der Aminosäuren von Peptidketten regulieren, 2. können sie Enzymen zugeschrieben werden, welche die Peptidketten zusammenfügen. 3. sind Kontrollgene in Betracht zu ziehen, welche die in der Zeiteinheit synthetisierte Menge von Peptiden oder Eiweißstoffen regulieren. Im Gegensatz zu der Vielfalt der genetischen Kontrolle der Eiweißsynthese ist die Regulation der Herstellung von kurzkettigen Peptiden, wie die der H.-H.-Hormone bedeutend einfacher. Untersuchungen über die Substitution von Aminosäuren in diesen Wirkstoffen mögen deshalb Erkenntnisse über die Funktion der Kontrollgene mit sich bringen. Bisher wurden solche Fragen meistens in Fällen angeborener Eiweißstoffwechselschäden untersucht. In meiner Darstellung handelt es sich um eine ähnliche Erscheinung, wobei physiologische Abweichungen im Peptidaufbau verwertet werden können. Diese Art der Forschung wird noch dadurch erleichtert, daß die Peptide der Hypophysenhinterlappen-Hormone biologisch wirksam sind und deshalb mit pharmakologischen Auswertungsmethoden erfaßt werden können.

LITERATUR

ACHER, R., CHAUVET, J., CHAUVET, M. T. et CREPY, D. (1961): Les hormones neurohypophysaires des poissons: Isolement d'une vasotocine du tacaud (*Gadus luscus L.*). Biochim. biophys. Acta *51*, 419—420.

ACHER, R., CHAUVET, J., CHAUVET, M. T. et CREPY, D. (1962): Isolement d'une nouvelle hormone neurohypophysaire, l'isotocine, présente chez les poissons osseux. Biochim. biophys. Acta *58*, 624—625.

ACHER, R., CHAUVET, J., CHAUVET, M. T., et CREPY, D. (1964): Phylogénie des peptides neurohypophysaires: Isolement de la mesotocine (Ileu$_8$-ocytocine) de la grenouille, intermédiaire entre la Ser$_4$-Ileu$_8$-oxctocine des poissons osseux et l'oxytocine des mammifères. Biochim. biophys. Acta *90*, 613—615.

ACHER, R., CHAUVET, J., MOREL, R. et MAETZ, J. (1960): Présence d'une vasotocine dans la neurohypophyse de la grenouille (*Rana esculenta*). Biochim. biophys. Acta *42*, 379—380.

BARANNIKOVA, I. A. and POLENOV, A. L. (1960): An ecological and histophysiological analysis of the preoptico-hypophyseal neurosecretory system in the sturgeon. C. R. Acad. Sci. U. R. S. S. *133*, 719—721.

CHAUVET, J., LENCI, M .T. et ACHER, R. (1960): Présence de deux vasopressines dans la neurohypophyse du poulet. Biochim. biophys. Acta *38*, 571—573.

FERGUSON, D. R., HELLER, H., LEDERIS, K. and PICKFORD, M. (1962): The distribution of neurohypophysial hormones in *Suiformes*. Gen. comp. Endocrinol. *2*, 605.

FERGUSON, D. R. and HELLER, H. (1965): Distribution of neurohypophysial hormones in mammals. J. Physiol., *180*, 846—863.

FOLLETT, B. K. and HELLER, H. (1963 a): Pharmacological comparison between the teleost neurohypophysial hormone, ichthyotocin, and synthetic 4-ser, 8-ileu-oxytocin. Biochem. Pharmacol. *12*, Suppl. p. 183.

FOLLETT, B. K. and HELLER, H. (1963 b): Pharmacological characteristics of neurohypophysial hormones in lungfish and amphibians. Nature, Lond. *199*, 611—612.

FOLLET, B. K. and HELLER, H. (1964 a): The neurohypophysial hormones of bony fishes and cyclostomes. J. Physiol. *172*, 74—91.

FOLLETT, B. K. and HELLER, H. (1964 b): The neurohypophysial hormones of lungfishes and amphibians. J. Physiol. *172*, 92—106.

HELLER, H. (1930): Über die Einwirkung von Hypophysenhinterlappenextrakten auf den Wasserhaushalt des Frosches. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. *157*, 298—322.

HELLER, H. (1941 a): The distribution of the pituitary antidiuretic hormone throughout the vertebrate series. J. Physiol. *99*, 246—257.

HELLER, H. (1941 b): Differentiation of an (amphibian) water balance principle from the antidiuretic principle of the posterior pituitary gland. J. Physiol. *100*, 125—141.

HELLER, H. (1942): The posterior pituitary principles of a species of reptile (*Tropidonotus natrix*), with some remarks on the comparative physiology of the posterior pituitary gland generally. J. Physiol. *101*, 317—326.

HELLER, H. and LEDERIS, K. (1958): Paper chromatography of small amounts of vasopressin and oxytocin. Nature, Lond. *182*, 1231—1232.

HELLER, H. and LEDERIS, K. (1960): Posterior pituitary hormones of the *hippopotamus*. J. Physiol. *151*, 47—49 P.

HELLER, H. and PICKERING, B. T. (1960): Identification of a new neurohypophysial hormone. J. Physiol. *152*, 56—57 P.

HELLER, H. and PICKERING, B. T. (1961): Neurohypophysial hormones of non-mammalian vertebrates. J. Physiol. *155*, 98—114.

HELLER, H., PICKERING, B. T., MAETZ, J. and MOREL, F. (1961): Pharmacological characterization of the oxytocic peptides in the pituitary of a marine teleost fish (*Pollachius virens*). Nature, Lond. *191*, 670—671.

HELLER, H. and ROY, B. P. (1965): Elasmobranch neurohypophysial hormones. J. Physiol. *177*, 50—51 P.

MUNSICK, R. A., SAWYER, W. H. and DYKE, H. B. (1958): The antidiuretic potency of arginine and lysine vasopressin in the pig with observations on porcine renal function. Endocrinology, *63*, 688—693.

PERKS, A. M. and SAWYER, W. H. (1965): A new neurohypophysial principle in an elasmobranch, *Raja occellata*. Nature, *205*, 154—156.

PICKERING, B. T. and HELLER, H. (1959): Chromatographic and biological characteristics of fish and frog neurohypophysial extracts. Nature, Lond. *184*, 1463—1465.

POLENOV, A. L. and BARANNIKOVA, I. A. (1958): The preoptico-neurohypophysial neurosecretory system in sturgeon. C. R. Acad. Sci. U. R. S. S. *123*, 1117—1120.

RASMUSSEN, H. and CRAIG, L. (1961): The isolation of arginine vasotocin from fish pituitary glands. Endocrinology, *68*, 1051—1055.

REINDEL, F. und HOPPE, W. (1954): Über eine Färbmethode zum Anfärben von Aminosäuren, Peptiden und Proteinen auf Papierchromatogrammen und Papierelektrogrammen. Chem. Ber. *87*, 1103—1107.

SAWYER, W. H. (1964): Vertebrate neurohypophysial principles. Endocrinology, *75*, 981—990.

SAWYER, W. H. (1965): Active neurohypophysial principles from a cyclostome (*Petromyzon marinus*) and two cartilaginous fishes (*Squalus acanthias* and *Hydrolagus collei*). Gen. comp. Endocrin. *5*, 427—439.

SAWYER, W. H., MUNSICK, R. A. and VAN DYKE, H. B. (1959): Pharmacological evidence for the presence of arginine vasotocin and oxytocin in neurohypophysial extracts from cold-blooded vertebrates. Nature, *184*, 1463—1465.

SAWYER, W. H., MUNSICK, R. A. and VAN DYKE, H. B. (1960): Pharmacological characteristics of neurohypophysial hormones from a marsupial (*Didelphis virginiana*) and a monotreme (*Tachyglossus* [*Echidna*] *aculeatus*). Endocrinology *67*, 137—138.

SAWYER, W. H., MUNSICK, R. A. and VAN DYKE, H. B. (1961): Pharmacological characteristics of the active principles of neurohypophysial extracts from several species of fishes. Endocrinology, *68*, 215—225.

SAWYER, W. H. and VAN DYKE, H. B. (1963 a): Isolation of the oxytocin-like pituitary principle of a teleost fish (*Pollachius virens*) and comparison of its properties with those of synthetic 4-serine, 8-isoleucine oxytocin. Endocrinology *73*, 394—396.

SAWYER, W. H. and VAN DYKE, H. B. (1963 b): Principles resembling oxytocin in neurohypophysis of fishes. Fed. Proc. 22, 386.

WINGSTRAND, K. G. (1956): The structure of the pituitary in the African lungfish, *Protopterus annectens* (Owen). Vidensk. Medd. Dansk. Naturh. Foren. 118, 193—241.