



**Gesellschaft
Deutscher Chemiker**

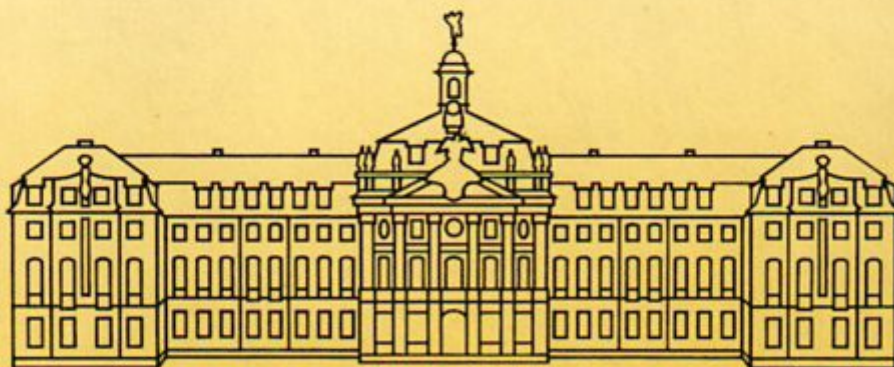
**Kurzreferate und
Teilnehmerverzeichnis**

**25. GDCh-
Hauptversammlung**



Münster

10.–16. September 1995



**WESTFÄLISCHE
WILHELMS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER**

R. Kiehl

Forschungsabteilung, Spezialklinik Neukirchen, Neukirchen

Das Thiolreagenz N'-[N"-n-nonyl-4-sulfamoylphenyl]-maleimid (NSPM) reagiert hauptsächlich in Adeninnucleotid Bindungsseiten wegen seiner Ähnlichkeit mit dem Adeninteil der entsprechenden Nucleotide. Wir konnten zeigen, daß NSPM in der mitochondrialen Membran in einigen Nucleotid Bindungsseiten mit der Phosphat Bindung konkurriert und dabei die Phosphat- und Entkoppler (2,4-Dinitrophenol/DNP oder 2-Azido-4-nitrophenol/NPA) Bindung sowie deren Transport verhindert [1]. - Das Sulfenylreagenz n-Nonylthiouracil (NTU) reagiert schnell und spezifisch mit Sulfenylgruppen in lipophiler Umgebung [2]. Die Inkubation von sehr gut gekoppelten Mitochondrien mit [³⁵S] NTU resultiert im Endeffekt in der Isolierung der [³⁵S] Thiosulfensäure von Glutathion. Bei einer kalkulierten 100 % Inhibierung des State4→State3 - Überganges oder der DNP-Entkopplung durch NTU ist fast der gesamte Glutathion-Pool involviert. Phosphat moduliert die gebundene sowie freie Glutathionkonzentration. Die Effekte von verschiedenen Sulfenyl- und Thiolgruppenreagentien (inkl. NSPM, Cd²⁺, Diamid, NTU, NPA, SPO₃⁻) sowie der "Hochenergie"-Verbindung Picrylacetat (PA) in einem postulierten Relais-Mechanismus suggerieren Glutathion als endogenen Regulationsfaktor für mitochondrialen P_i/H⁺-Symport [1,2]. - Ein Mechanismus für die mitochondriale ATP Synthese an dem P_i/H⁺-Symport-System mit oxidiertem Glutathion als Katalysator wurde von uns formuliert [1]. Die Effekte der Entkoppler DNP und Arsenat in diesem Mechanismus sind diskutiert worden. Dieser Mechanismus ist die erste Beschreibung einer Protonen getriebenen Bildung von Hochenergie Intermediaten (aktiviertem Disulfid, Sulfenylphosphat) und dabei durchgeführtem Phosphattransfer oder Transportaktivitäten [1-4]. Thiophosphat fungiert wahrscheinlich als 'Suicide' Inhibitor für diese Aktivitäten und beweist damit Sulfenylphosphat Beteiligung [1]. - Mitochondrien enthalten eine Oligomycin sensitive ATP getriebene K⁺-Pumpe und diese Pumpe ist identisch mit der Oligomycin sensitiven F₀F₁-ATPase. Die K⁺-Pumpe ist stimulierbar durch NSPM, PA, Cd²⁺ (Mg²⁺, Ca²⁺) und sie wird inhibiert durch Dicyclohexylcarbodiimid (DCCD). Eine physiologische Synthese von ATP an dem P_i/H⁺-Symporter ist deshalb wahrscheinlich oder sogar bewiesen. Es scheint eine Kopplung zwischen ATPSynthase und ATPase vorhanden zu sein [1]. - Mitochondrien besitzen ein Energie getriebenes K⁺/H⁺-Antiport-System. Die Energie wird geliefert durch Substrat-Oxidation in der Atmungskette. Der Antiport wird Mg²⁺-sensitiv stimuliert durch NSPM_o, Cd_o²⁺, DCCD_o und Ca_o²⁺. Quinin verhindert die Mg²⁺-Sensitivität. Ruthenium Rot verhindert Cd_o²⁺ - und Ca_o²⁺-Sensitivität (o = outside) [1]. - Die Schlußfolgerungen aus den Resultaten sind für die Bioenergetik klar, die Verbindung zur Medizin (incl. Pharmakologie/ Toxikologie) ist eindeutig und wird diskutiert werden [1].

Literatur: 1. Kiehl, R. (1994) J. of Mol. Med., No. 1 to 4; 2. Kiehl, R. (1974) Diploma und (1977) Dissertation, Universität Heidelberg; 3. Bäuerlein, E. and Kiehl, R. (1976) FEBS Letters 61, 68-71; 4. Kiehl, R. and Bäuerlein, E. (1976) FEBS Letters 72; 24-28.