

BAYERISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE

SITZUNGSBERICHTE

JAHRGANG

1981

MÜNCHEN 1982

VERLAG DER BAYERISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
In Kommission bei der C. H. Beck'schen Verlagsbuchhandlung München

Die Sequenz des α -Amylaseinhibitors Hoe-467 (α -Amylase inaktivator Hoe-467 A) aus *Streptomyces tendae* 4158

Heinz Aschauer, Laszlo Vértesy und Gerhard Braunitzer

Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried, Hoechst AG.,
Frankfurt am Main

Ein α -Amylaseinhibitor wurde aus *Streptomyces tendae* Kulturen Stamm 4158^{1,2} nachgereinigt und durch Chromatographie an CM-Cellulose und DEAE-Säulen in reiner Form isoliert. Der Inhibitor konnte mit Asparaginsäure als N-terminaler Rest charakterisiert werden. Die primäre Struktur wurde bestimmt durch automatischen Edman-Abbau am azyranisierten Inhibitor und tryptischen Peptiden des Inhibitors, die nach Oxydation mit Perameisensäure und nach Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid erhalten wurden. Der α -Amylaseinhibitor Hoe-467 A wird aus 74 Aminosäuren aufgebaut (Fig. 1). Das Molekulargewicht wird zu 7958 berechnet.³ Es werden alle Aminosäuren gefunden mit Ausnahme von Methionin und Phenylalanin. Nach Behandlung des nativen Inhibitors mit Pepsin konnten zwei Disulfidbrücken nachgewiesen werden: Cys 11 bis Cys 27 und Cys 45 bis Cys 73. Der hier in seiner Struktur aufgeklärte Inhibitor ist ein mikrobiell gewonnenes Produkt und ist dadurch besonders ausgezeichnet, daß er gegenüber enzymatischem Abbau resistent ist. Diese Resistenz bewirkt, daß bei Verabreichung per os der α -Amylaseinhibitor im Magen voll wirksam ist. Dies ergibt die Möglichkeit, durch

¹ Deutsche Offenlegungsschrift 2701890 vom 27. 07. 78.

² Vértesy, L., Oeding, V., Bender, R., Nesemann, G., Sukatsch, D. & Zepf, K. (1980) Proc. Sympos.: Regulators of Intestinal Absorption in Obesity, Diabetes and Nutrition, Siena, Italy, im Druck.

³ Aschauer, H., Vértesy, L. & Braunitzer, G. (1981) Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 362, 465-467.

Hemmung der Pankreasamylase den Abbau der Stärke im Darmtrakt zu kontrollieren und dadurch wird eine Protrahierung der Resorption von Glukose erreicht mit der Konsequenz, daß Blutzuckerspitzen nach Mahlzeiten unterdrückt werden. Der Einsatz dieser Substanz ermöglicht, den Glukosespiegel im Blut – z. B. bei Diabetes mellitus – zusätzlich zu regulieren. Der Einsatz dieser Substanz bei Diabetes ist sowohl bei der Therapie mit Insulin, wie auch bei der peroralen Therapie (Harnstoffderivate) möglich.

10

Asp-Thr-Thr-Val-Ser-Glu-Pro-Ala-Pro-Ser-Cys-Val-Thr-Leu-Tyr-Gln-Ser-

20

30

Trp-Arg-Tyr-Ser-Gln-Ala-Asp-Asn-Gly-Cys-Ala-Glu-Thr-Val-Thr-Val-Lys-

40

50

Val-Val-Tyr-Glu-Asp-Asp-Thr-Glu-Gly-Leu-Cys-Tyr-Ala-Val-Ala-Pro-Gly-

60

Gln-Ile-Thr-Thr-Val-Gly-Asp-Gly-Tyr-Ile-Gly-Ser-His-Gly-His-Ala-Arg-Tyr-

70

Leu-Ala-Arg-Cys-Leu

Fig. 1. Sequenz des α -Amylaseinhibitors Hoe-467 A.

Disulfidbrücken: Cys 11 – Cys 27, Cys 45 – Cys 73.