

Über die Giftstoffe der Gattung *Amanita*

von Th. W i e l a n d

Max-Planck-Institut für medizinische Forschung,
Abteilung Chemie, Heidelberg.

Die bekanntesten europäischen Giftpilze gehören zur Gattung *Amanita*¹. Am berühmtesten ist zweifellos *A. muscaria*, der Fliegenpilz, dessen Giftigkeit aber gewöhnlich überschätzt wird. Viel gefährlicher ist die weiße Variation, *Amanita phalloides* var. *vena* des stärker verbreiteten, ebenso giftigen grünen Knollenblätterpilzes *A. phalloides* (Vaill. ex Fr.) Secr. Seine Tücke beruht darauf, daß er mit wohlschmeckenden Speisepilzen, etwa *Agaricus arvensis* (Anisegerling, Champignon) verwechselt werden kann, solange dessen Blätter noch hell sind; der deutliche Anisgeruch der eßbaren *Agaricus*-(*Psalliota*)-arten sollte jedoch auch den Laien vor dem verhängnisvollen Irrtum bewahren. Eine andere weiße Art, *A. virosa*, findet sich seltener, eher in den Alpen, und kommt auch im Nadelwald vor, während die vorher genannten Pilze im Laubwald stehen. Die auf dem nordamerikanischen Kontinent heimischen giftigen Arten *A. tenuifolia* und *A. bisporigera* dürften nahverwandte Varietäten von *A. phalloides* sein. Der in Europa ziemlich häufige gelbe Knollenblätterpilz *A. citrina* enthält auch nach unseren chemischen Analysen keine giftigen Peptide, jedoch ziemlich viel Bufotenin (5-Hydroxy-N-dimethyltryptamin) und andere mit dem psychoaktiven Serotonin verwandte Indolderivate. Interessanterweise sollen *Amanitine*, Phytotoxine von *A. phalloides*, auch in einigen *Galerina*-Arten enthalten sein².

Bei den biologisch aktiven Inhaltsstoffen des Fliegenpilzes soll hier nicht ins Detail gegangen, sondern auf den ausführlichen Aufsatz³ des Spezialisten C. H. E u g s t e r verwiesen werden. Erwähnt werden soll nur die erfolgreiche Strukturaufklärung und die Synthesen des pharmakologisch interessanten, aber nicht tödlich giftigen Muscarins, das jedoch nur einen kleinen Anteil der Inhaltsstoffe von *A. muscaria* auszumachen scheint. In anderen Pilzen ist von dieser quaternären Ammoniumverbindung viel mehr vorhanden, z. B. 10 000mal mehr in bestimmten *Inocybe*-Arten (ca. 0,5%). Solche Pilze erzeugen Muscarinvergiftungen, die von den Zuständen nach Fliegenpilzgenuß deutlich verschieden sind. Im Fliegenpilz (und in anderen Gattungen) sind aber andere relativ einfach gebaute heterocyclische Verbindungen (Isoxazolderivate) entdeckt worden, die eine stark erregende Wirkung des Zentralnervensystems aufweisen: Muscimol und Ibotensäure. Diese und die biologisch weniger aktiven, aus *Tricholoma muscarium* isolierte Tricholomasäure

1 Zusammenfassung: Th. W i e l a n d, Science (Washington) **159**, 946 (1968). Th. W i e l a n d und O. W i e l a n d in Microbial Toxins, Vol. VIII, S. 249, Academic Press, 1972.

2 siehe bei R. G. B e n e d i c t in Microbial Toxins, Bd. VIII, S. 284 Academic Press, New York und London, 1972.

3 C. H. E u g s t e r, Naturwissenschaften **55**, 305 (1968).

besitzen selbst einen würzigen Geschmack und zeichnen sich durch eine starke, das Aroma der Speisen intensivierende Wirkung aus.

Von den tödlich giftigen Wulstlingen ist in Mitteleuropa der grüne Knollenblätterpilz, *Amanita phalloides*, einigermaßen verbreitet. Er enthält, wie auch die weiße Varietät, nach unseren langjährigen Untersuchungen zahlreiche Giftstoffe, biologisch inerte Cyclopeptide und mindestens ein gegen Phalloidin wirkendes, also antitoxisches Cyclodecapeptid, Antamanid. Bei dem in unserem Laboratorium üblichen Aufarbeitungsverfahren wird ein Giftstoff zerstört, das schon 1891 von R. K o b e r t beschriebene und Phallin benannte hämolytische Prinzip. Es kann nur in frischem Preßsaft oder in wäßrigen Extrakten schonend getrockneter Pilze nachgewiesen werden. Nach neueren Untersuchungen von L. F i u m e⁴ handelt es sich um eine nicht dialysierbare, also hochmolekulare Verbindung unbestimmter Natur, die nicht nur die roten Blutzellen zerstört, sondern auch Kulturen von anderen Zellen, wie solche der KB-Linie oder des menschlichen Amnions vernichtet. Das Toxin ist, wie schon K o b e r t beschrieb, sehr labil gegen Hitze, Alkali und Säuren und in organischen Lösungsmitteln unlöslich, kann also schonend mit Methanol ausgefällt werden. Seine Labilität macht die Bearbeitung äußerst schwierig, so daß wir bis heute nur sagen können, daß sie sich von anderen Hämolytinen, wie z. B. dem Melittin, einem Polypeptid aus Schlangengift, das die Eigenschaften von Invertseifen aufweist, unterscheidet. Zur Extraktion der niedermolekularen Inhaltsstoffe werden die Pilze aber in Methanol eingelegt, wobei das hämolytische Prinzip ausgefällt und im Laufe der Zeit zerstört wird.

Die Aufarbeitung des Methanolextrakts von *A. phalloides* erfolgt durch Ausfällungsoperationen und Chromatographie. Nach dem Einengen der ausgepreßten, ca. 50proz. wäßrig-methanolischen Lösung wird durch Behandlung mit Methanol viel anorganisches Salz, hauptsächlich Kaliumchlorid ausgefällt. Die Methanollösung wird sodann wieder im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und bis zur Sättigung mit Ammonsulfat versetzt. Dabei werden die uns interessierenden Inhaltsstoffe ausgesalzen. Das sog. Primärmaterial I wird in Wasser gelöst, die Lösung mehrmals mit Benzin, dann mit Essigester ausgeschüttelt. Der erste Extrakt enthält hauptsächlich Glyceride und andere Fettsäure-ester, der Essigester enthält eine große Zahl lipophiler Cyclopeptide, darunter das antitoxische *Antamanid*. Von den inerten Cyclopeptiden ist bisher erst die Struktur des sog. „Phallin A“ bekannt, nämlich Cyclo-glycyl-valyl-phenylalanyl-phenylalanyl-alanyl-prolyl.

Die wäßrige Phase der obigen Verteilung enthält die Giftstoffe, von denen bis heute etwa ein Dutzend isoliert und in ihrer Konstitution aufgeklärt wurden. Sie lassen sich, am besten papierchromatographisch, trennen und durch ihre Farbreaktion mit Zimtaldehyd in Chlorwasserstoff-Atmosphäre sichtbar machen.

Wir unterscheiden 2 Gruppen, die Phallotoxine und die Amatoxine. Die ersteren wirken bei der weißen Maus mit einer LD₅₀ von 1,5–2,5 mg/kg in 2–3 Stunden, die letzteren mit LD₅₀ von 0,2–0,5 mg/kg in 2–4 Tagen. In Abbildung 1 erkennt man noch eine als Amanullin bezeichnete Verbindung vom Amanitintyp, die jedoch infolge eines einzigen Strukturmerkmals, Fehlen einer OH-Gruppe, nahezu ungiftig ist.

Die Phallotoxine greifen relativ rasch die Leber an und führen unter Zerstörung dieses Organs schon in einigen Stunden zum Tod. Die Amatoxine sind wohl als die eigentlichen Giftstoffe zu betrachten; sie verursachen in kleinerer Menge, aber oft erst nach Tagen den

4 L. F i u m e, Arch. Sci. biol. 51, 85 (1967).

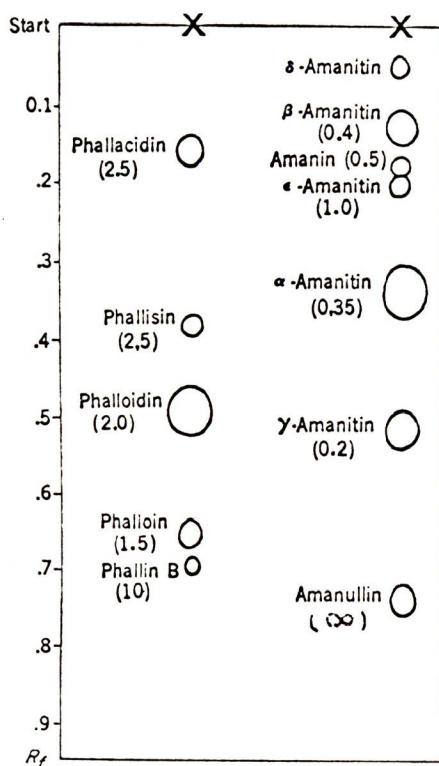


Abbildung 1 Absteigendes Papierchromatogramm in Butanon: Aceton: Wasser (30:3:5) der identifizierten Komponenten von *Amanita phalloides*. Zur Übersicht sind die Phallotoxine (links) getrennt von den Amatoxinen aufgezeichnet. Die Fleckengröße ist ein grobes Maß für die relativen Giftmengen: Die Zahl in Klammern bezeichnet die LD₅₀ pro kg weiße Maus.

Tod durch Reaktion mit den Zellkernen von Leber und Nieren. Die tödlichen Dosen sind von Tierart zu Tierart sehr verschieden: So beträgt die LD₅₀ pro kg Körpergewicht für Phalloidin an der weißen Maus 2 mg, an der Ratte aber 0,75 mg. Das giftigere α-Amanitin wirkt bei der weißen Maus mit einer LD₅₀ von 0,3 mg pro kg, beim Meerschweinchen schon mit 0,1 mg, bei der Ratte aber erst mit 2 mg pro kg. Auch spielt der Modus der Verabreichung bei den verschiedenen Arten eine Rolle. Bekanntlich kommen die Pilzgifte beim Menschen nach peroraler Einnahme, also vom Magen und Darm aus zur Wirkung. Die vielfach beobachtete Resistenz mancher Säugetiere, z. B. des Schweins oder des Kaninchens beruht mit größter Wahrscheinlichkeit auf mangelnder Resorption der Phytotoxine. Nach eigenen und anderweitigen Beobachtungen bewirken bei der Maus perorale Gaben von 2 g Trockenpilzpulver pro kg⁵ oder von 10 mg pro kg reinen Phalloidins bzw. 10 mg reinen α-Amanitins bei der Maus oder Ratte⁶ keine Vergiftungserscheinungen. Vom Meerschweinchen hingegen wird α-Amanitin aus dem Magen und Darm in so großem Ausmaß resorbiert, daß hier 1 mg pro kg nach 100 Stunden zum Tod führt.

⁵ R. Seeger, Arch. Toxicol. 25, 193 (1969)

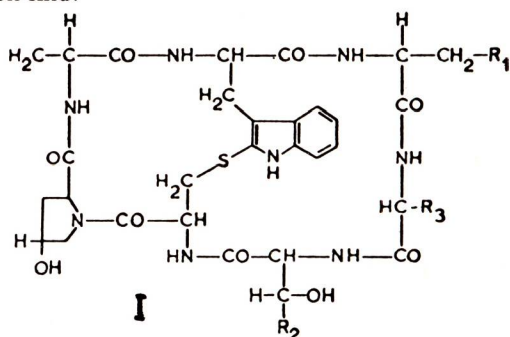
⁶ Th. Wieland, Naturwissenschaften 59, 225 (1972).

Der Gehalt an den Giftstoffen ist bei *A. phalloides* in geringem Maße vom Standort und wohl auch von den klimatischen Bedingungen abhängig. Nach unseren alten unter Lit.¹ referierten Angaben, die neuerdings durch ein chromatographisches Analysenverfahren von H. Faulstich in meinem Institut verfeinert wurden, kann man in 100 g Frischpilzen 10–20 mg Amatoxine und ebensoviel Phallotoxine annehmen, zu denen noch weitere, bisher unidentifizierte Komponenten hinzukommen.

Die präparative Trennung aller Toxine gelingt auf chromatographische Weise, wobei sich in den letzten Jahren das lipophil-hydrophile Sephadex LH-20 als Medium einer Verteilungschromatographie mit Wasser als Laufmittel bewährt hat. Aus den an Giftstoffen angereicherten Eluatfraktionen erhält man die Einzelkomponenten durch mehr oder weniger oft wiederholte Chromatographie an kleineren Säulen unter Verwendung einer Mischung aus Butanon (4 Vol.), Aceton (1 Vol.), Wasser (1,2 Vol.). Heute haben wir die meisten der giftigen Inhaltsstoffe rein isoliert und in ihrer Konstitution aufgeklärt.

Phallotoxine

Die Phallotoxine bestehen im wesentlichen aus 4 verschiedenen Cyclopeptiden, deren Formeln, zusammen mit 3 giftigen chemischen Abwandlungsprodukten, in der Generalformel I wiedergegeben sind:

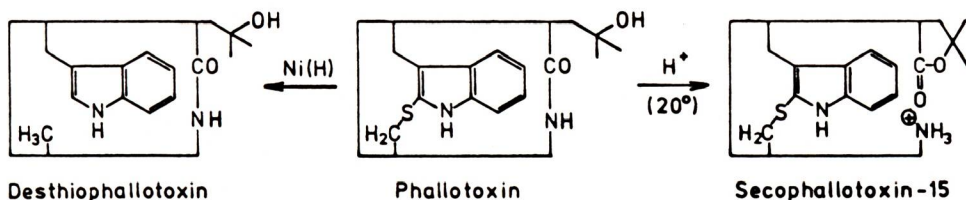


Phalloin	$R_1 = \begin{array}{c} \text{C}(\text{OH})-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$R_2 = \text{CH}_3$	$R_3 = \text{CH}_3$
Phalloidin	$R_1 = \begin{array}{c} \text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$R_2 = \text{CH}_3$	$R_3 = \text{CH}_3$
Phallisin	$R_1 = \begin{array}{c} \text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$R_2 = \text{CH}_3$	$R_3 = \text{CH}_3$
Phallacidin	$R_1 = \begin{array}{c} \text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$R_2 = \text{CO}_2\text{H}$	$R_3 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$
Ketophalloidin	$R_1 = \text{CO}-\text{CH}_3$	$R_2 = \text{CH}_3$	$R_3 = \text{CH}_3$
Desmethylphalloin	$R_1 = \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$	$R_2 = \text{CH}_3$	$R_3 = \text{CH}_3$
Norphalloin	$R_1 = \text{CH}_2-\text{CH}_3$	$R_2 = \text{CH}_3$	$R_3 = \text{CH}_3$

Diese bizyklischen Heptapeptide werden in der Leber und den Nieren angereichert, ohne dort einem Metabolismus zu unterliegen⁷. In der perfundierten isolierten Rattenleber wird radioaktiv markiertes Desmethylphalloin bereits in 5 Minuten zu einem Sättigungswert von ca. 20 µg pro g Organ fest gebunden⁸. Nach einer optisch wahrnehmbaren Trübung setzt die mit einer parallelen Wasseraufnahme (Schwellung) verbundene Abgabe von Enzymen und von Kaliumionen ins Perfusionsmedium ein⁹. Das Organ erleidet, wie am intakten Tier, eine fortschreitende Vakuolisierung und Zerstörung des zellinneren Membransystems. Der primäre Angriff dürfte sich aber auf die Außenmembran der Leberzellen richten. Von allen subzellulären Partikeln der Rattenleberzelle bindet die isolierte Plasmamembran mit Abstand das Phallotoxin am stärksten¹⁰; die Membranfragmente vergifteter Tierlebern, aber auch solche gesunder, die in vitro mit Phalloidin inkubiert wurden, zeigen eine auffallende filamentöse Struktur im elektronenmikroskopischen Bild als sichtbares Zeichen einer Schädigung¹¹. Die toxische Wirkung hängt sehr eng mit der Gestalt des Moleküls zusammen: jeder chemische Eingriff, der zur Veränderung der Molekülform führt, wirkt sich auf die Toxizität aus.

Chemische Veränderung und Toxizität

Durch kurze Einwirkung starker Säuren läßt sich ein Ring des bicyclischen Systems z. B. im Phalloidin öffnen, da durch den Nachbargruppeneffekt der γ -ständigen Hydroxyl-Gruppe eine Peptidbindung gespalten wird. Das so erhaltene Seco-15-phalloidin ist ungiftig. Auf synthetischem Weg haben wir auch die alternative Seco-18-Verbindung¹² gewonnen, die ebenfalls untöxisch ist. Ebenso läßt sich durch Behandlung mit Raney-Ni auch die Schwefelbrücke sprengen, wobei das ungiftige Desthiophalloidin entsteht (Schema 1).



7 H. Puchinger und Th. Wieland, *Europ. J. Biochem.* **11**, 1 (1969).

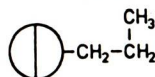
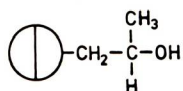
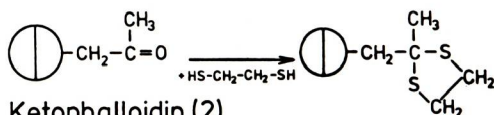
8 Th. Wieland, H. Faulstich, W. Jahn, M. V. Govindan, H. Puchinger, Zd. Kopitar, H. Schmaus und A. Schmitz, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **353**, 1337 (1972).

9 M. Frimmer, J. Gries, D. Hegner und G. Schnorr, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.* **258**, 197 (1967).

10 F. Lutz, H. Glossmann und M. Frimmer, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.* **273**, 341 (1972).

11 M. V. Govindan, H. Faulstich und Th. Wieland sowie B. Agostini und W. Hasselbach, *Naturwissenschaften* **59**, (1972).

Phalloidin(2)

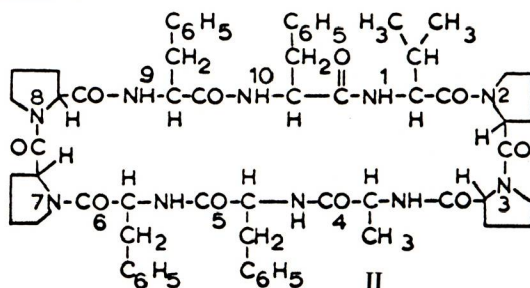


Desmethylphalloin(2,5) Norphalloin(1,5)

Andererseits ist es auch möglich, das Molekül so zu verändern, daß keine prinzipielle Veränderung der Molekülgestalt und damit keine Verminderung der Toxizität erfolgt (Schema 2). So läßt sich die Glykolgruppe der Phalloidinseitenkette mit Perjodat zur Acetonylkette abbauen, das so erhaltene „Ketophalloidin“ und alle im Schema 2 gezeigten Abkömmlinge sind giftig (DL_{50} in mg pro kg in Klammern). Unter ihnen befindet sich auch das Norphalloin, ein Derivat ohne γ -ständige OH-Gruppe, das vor kurzem durch Totalsynthese zugänglich wurde¹².

Antamanid

Bei der Bearbeitung der lipophilen Extraktanteile (s. o.) fiel uns eine Fraktion in die Hände, die trotz ihres Gehalts an einem Phallotoxin untoxisch war, also eine antitoxische Komponente enthalten mußte¹³. Diese konnte in der Folgezeit isoliert und als Cyclodecapeptid II erkannt werden¹⁴.



12 F. Fahrenholz, H. Faulstich und Th. Wieland, Liebigs Ann. Chem. **743**, 83 (1971).

13 Th. Wieland und J. X. de Vries, Liebigs Ann. Chem. **700**, 174 (1966).

14 Th. Wieland, G. Lüben, H. Ottenheim, J. Faesel, J. X. de Vries, W. Konz, A. Prox und J. Schmid, Angew. Chem. **80**, 209 (1968).

Antamanid ist, auch bei intravenöser Applikation für die weiße Maus ungiftig, es schützt mit einer Dosis von 0,5 mg vor dem sicheren Tod durch 5 mg/kg Phalloidin. Bei Erhöhung der Antamaniddosis werden entsprechend größere Phalloidinmengen vertragen. Durch höhere Antamanidgaben kann man auch 10 Minuten nach der Vergiftung durch 5 mg Phalloidin pro kg [= doppelte DL_{50}] Mäuse vor dem Tod retten, wobei die Zahl der überlebenden Tiere von der Dosis des Antidots abhängt (Tabelle 1). 15 Minuten nach der Phalloidingabe waren jedoch auch 20 mg Antamanid pro kg wirkungslos.

Tabelle 1: Antitoxische Wirkung bei der Maus von Antamanid gegen 5 mg Phalloidin pro kg, 10 Minuten nach der Vergiftung.

Antamanid (mg pro kg)	von 10 Tieren überleben
0,0	0
2,0	0
5,0	3
10,0	6
20,0	7

Mit radioaktiv markiertem Desmethylphalloin, von dem rund 40% in der Leber aufgefunden wurden, stellten wir fest, daß im selben Organ des Antamanid-geschützten Tiers nur 10–15%, eine unter der tödlichen Schwelle liegende Menge, enthalten war⁸. Die Phalloidinvergiftung der Ratte kann durch Antamanid ebenfalls, wenn auch mit größeren Mengen, verhindert werden.

In der perfundierten isolierten Rattenleber lassen sich deutliche Effekte des Antamanids nachweisen, die auf eine starke Verzögerung der Wirkung des Phalloidins hindeuten. Diese Wirkung manifestiert sich hier im Austritt von K^+ -Ionen aus der Zelle in die Perfusionsflüssigkeit⁹. Der Vorgang läßt sich durch Zugabe von Antamanid eindeutig verzögern, ebenso wie das Austreten von Enzymen z. B. der β -Glucuronidase⁸ (Abbildung 2). Auch die unter dem Einfluß des Phalloidins an Fragmenten der Cytoplasmamembran auftretenden fibrillären Veränderungen lassen sich durch Vorinkubation mit einem wasserlöslichen Antamanidderivat verhindern¹¹.

Die Synthese des Cyclopeptids ist bald nach der Strukturaufklärung gelungen. So wurde es möglich, Variationen des Moleküls vorzunehmen, die uns bisher als wichtigstes Ergebnis gezeigt haben, daß das Vorliegen einer hydrophilen Aminosäure in 1-Stellung der Formel II für die Wirksamkeit sehr bedeutsam ist: Leucin und Isoleucin anstelle des Valins ergeben gleich gute Antigifte, bei Verkürzung auf Methyl(Alanin) sinkt die Wirksamkeit auf 5%. Einzelne Phenylalanine können auch durch das sehr ähnliche Tyrosin ersetzt werden¹⁵, wobei antitoxische Analoga entstehen, die an den reaktionsfähigen Tyrosinseitenketten die Möglichkeit zu weiteren chemischen und physikalischen Abwandlungen bieten¹⁶.

¹⁵ Th., Wieland und Chr. Birr, Liebigs Ann. Chem. **757**, 136 (1972).

¹⁶ Th. Wieland Chr. Rietzel und A. Seeliger, Liebigs Ann. Chem. **759**, 63 (1972).

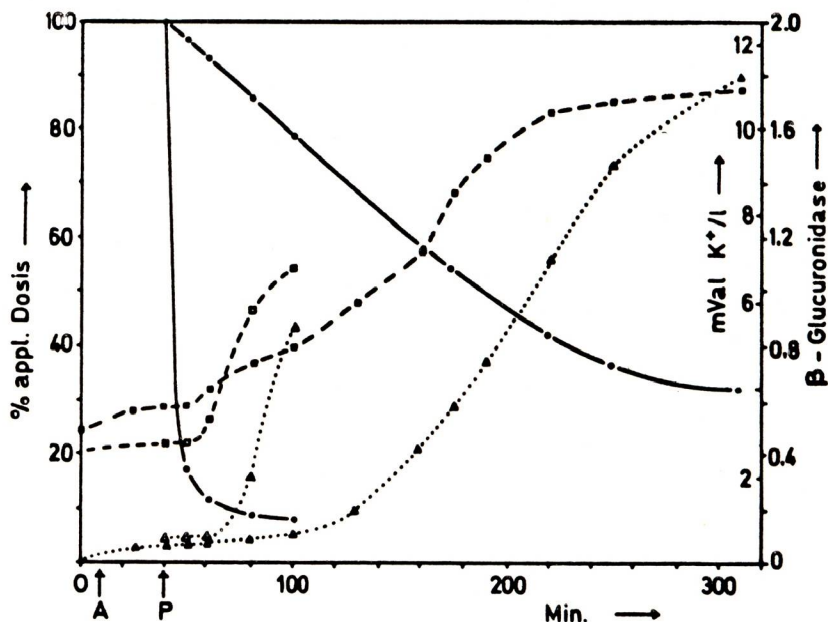


Abbildung 2

Absorption von $[^3\text{H}]$ -Desmethylphalloin ($250\ \mu\text{g}$) sowie K^+ - und β -Glucuronidase-Efflux aus der mit 100 ml Blut perfundierten Rattenleber ohne und 30 min nach Zugabe von 5 mg Antamanid (A). Phallotoxinzugabe bei P.

○ — ○, ● — ●: Giftgehalt des Blutes

□ — □, ■ — ■: K^+ -Freisetzung;

△ — △, ▲ — ▲: β -Glucuronidase;

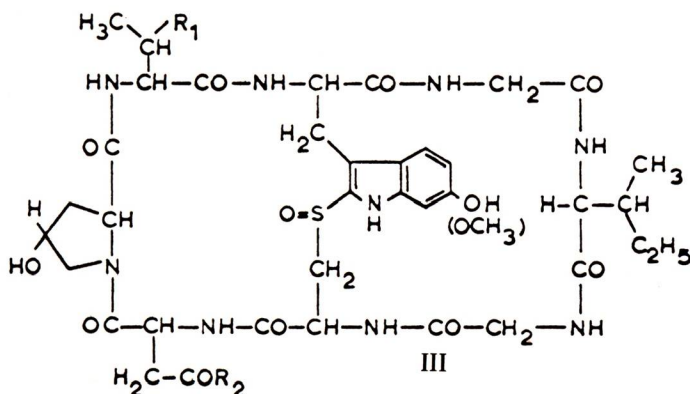
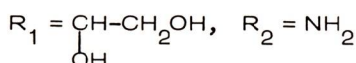
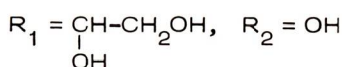
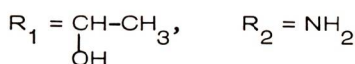
leere Symbole ohne, gefüllte mit Antamanid.

Antamanid und seine biologisch wirksamen Analogen haben die Eigenschaft, unter Komplexbildung mit Na^+ -ionen zu reagieren und zeigen auch große, von der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels abhängige Affinität zum Kalzium¹⁷. Ob diese Eigenschaften etwas mit seiner Eigenschaft als Antgift zu tun haben, müssen weitere Versuche zeigen.

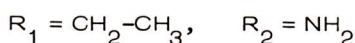
Amatoxine

Die Amatoxine, die im Pilz hauptsächlich durch das α -Amanitin vertreten sind, sind cyclische Octapeptide, die auf den ersten Blick mit den Phallotoxinen verwandt erscheinen. Beim näheren Betrachten der Formel III bemerkt man aber wesentliche Unterschiede, wie z. B. das Vorkommen von Hydroxyprolin, von γ -hydroxyliertem Iso-

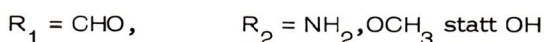
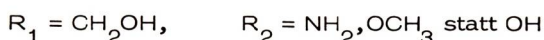
¹⁷ Th. Wieland, H. Faulstich und W. Burgermeister, Biochem. Biophys. Res. Commun. 47 984 (1972).

 α -Amanitin β -Amanitin γ -Amanitin

Amanullin



O-Methylaldoamanitin

O-Methyl-desmethyl- γ -amanitin

leucin, eine Sulfoxidnatur. Im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Phalloidin ist hier die γ -OH Gruppe von entscheidender Bedeutung. Ein im Pilz vorkommendes Bicyclopeptid (Amanullin), das anstelle von γ -Hydroxyisoleucin nur Isoleucin enthält, ist nahezu ungiftig. Ebenso verliert das Molekül seine Giftigkeit, wenn man eine Glykolspaltung vornimmt und damit die Seitenkette in eine Aldehydgruppe verwandelt. O-Methyl-aldoamanitin ist ungiftig, die durch Reduktion daraus erhaltene γ -Hydroxyverbindung, das O-Methyl-desmethyl- γ -amanitin, ist wieder giftig⁶.

Die toxische Wirkung der Amatoxine, die wohl die eigentlichen giftigen Komponenten von *A. phalloides* darstellen, äußert sich in einer langsamen Degeneration der Leber, die im Verlauf von einigen Tagen zum Tod führt. Dabei sinkt im Laufe der Zeit der Proteingehalt des Serums deutlich ab, um bei den Versuchstieren, die die Vergiftung überstehen, sodann stetig wieder anzusteigen¹⁸. Die Ursache für diese Erscheinung ist erst viele Jahre später aufgefunden worden¹⁹. Im Arbeitskreis von Fiume und Laschi wurde 1965 entdeckt, daß bei der Maus von der Vergiftung mit α -Amanitin rasch und vor

18 Th. Wieland und K. Dose, Biochem. Z. **325**, 439 (1954).

19 Übersicht: F. Fiume und Th. Wieland, FEBS Letters **8**, 1 (1970).

allem der Zellkern der Niere, bei höheren Dosen der der Leber betroffen wird, dessen Chromatinsubstanz sich konzentriert und dessen Nucleoli fragmentiert werden. Die molekularbiologische Verfolgung dieser Beobachtungen ergab, daß die Amatoxine in winziger Konzentration eine der Desoxyribonucleinsäure-abhängigen Ribonucleinsäure-(RNS)-Polymerasen im Zellkern hemmen, die die Synthese der sog. messenger-RNS bewerkstelligen. Diese Nucleinsäuren übertragen die Information der Gene auf die Stätten der Eiweißsynthese in der Zelle. Die Folgen, die die Blockierung einer so frühen Stufe der Proteinsynthese nach sich zieht, sind im einzelnen nicht absehbar, müssen aber katastrophal sein. Für einen direkten Zusammenhang zwischen der Polymerasehemmung und dem letalen Effekt spricht die Tatsache, daß bisher nur solche Mitglieder der Amatoxinfamilie giftig befunden wurden, die auch Hemmwirkung auf das Enzym aufwiesen²⁰. Gegen die Amanitinvergiftung schien bisher kein Kraut gewachsen. Wie von Floersheim²¹ und auch im eigenen Arbeitskreis nachgewiesen wurde, haben Thioctsäure (α -Liponsäure), Coenzym A, Silymarin oder Prednisolon, Mittel, die als Kurativa bei Knollenblätterpilzvergiftung wirksam sein sollen, auf die Überlebensrate von Mäusen, die mit 0,8 mg pro kg α -Amanitin vergiftet waren, keinerlei Einfluß. Im Penicillin G, von dem die extreme Dosis von 1 g pro kg bis zu 8 Stunden nach einer letalen Dosis von α -Amanitin 30–40% der Versuchstiere rettet²², war zuerst ein aussichtsreiches Antidot bekannt geworden. Seine Wirkung wird, auch in Kombination, vom Atmungsenzym Cytochrom c übertroffen²¹, das – wie wir bestätigen können – mit der zwar immer noch sehr großen Menge von 100 mg pro kg 45% der Mäuse vor dem Tod durch 0,8 mg α -Amanitin pro kg schützt, auch wenn es 30 Minuten oder sogar 8 Stunden nach dem Gift injiziert wird. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, daß das lebenswichtige Atmungsferment zu den ersten Proteinen gehört, deren Synthese aus Mangel an messenger-RNS in der Leber aufhört, so daß seine Zufuhr von außen den tödlichen Mangelzustand überbrückt.

Für die Beziehung zwischen Struktur und Giftigkeit der Amatoxine gilt prinzipiell ähnliches wie bei den Phallotoxinen. Eine Aufspaltung des Rings durch Säure führt beim Seco- α -amanitin zum Toxizitätsverlust, ebenso die hydrogenolytische Herausspaltung des Sulfoxid-Schwefels (Desthio- α -amanitin). Entfernt man nur den SO-Sauerstoff, so kommt man zu einem noch toxischen Thioäther. Auch die phenolische OH-Gruppe ist für die Toxizität belanglos, denn Amanin, dem diese Gruppe fehlt, hat die toxische Wirkung der Amatoxine.

Unsere Bemühungen, ein stark giftiges Amatoxin synthetisch aufzubauen, haben bisher nur Teilerfolge gebracht. Es sind jedoch die prinzipiellen Schwierigkeiten überwunden, so daß dieses Ziel nicht mehr unerreichbar sein dürfte.

Die chemische und physiologische Beschäftigung mit Naturstoffen hat hier biologisch sehr aktive Cyclopeptide hervorgebracht, die sich als Werkzeuge der molekularbiologischen Forschung einsetzen lassen, da sie auf die Cytoplasmamembran und den Kern der Zelle einwirken. So ist neben dem noch unerreichten Ziel einer therapeutischen Beeinflussung der Knollenblätterpilz-Vergiftung ein Aspekt eröffnet worden, der über den rein toxikologischen hinausblicken läßt.

Meinen zahlreichen, z. T. in den Literaturzitaten genannten und den ungenannten Mitarbeitern möchte ich auch hier herzlich danken.

20 A. Buku, G. Campadelli-Fiume, L. Fiume und Th. Wieland, FEBS-Letters **14**, 42 (1971).

21 G. L. Floersheim, Schweiz. Med. Wochenschr. **102**, 901 (1972).

22 G. L. Floersheim, Nature New Biology (London) **236**, 115 (1972).

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Zeitschrift für Pilzkunde](#)

Jahr/Year: 1973

Band/Volume: [39_1973](#)

Autor(en)/Author(s): Wieland Theodor

Artikel/Article: [Über die Giftstoffe der Gattung Amanita 103-112](#)