

RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE CHIMIQUE DE QUINOXALINES DISUBSTITUEES EN POSITIONS 2,3 ET LES ACTIVITES DE DETOXICATION ENZYMATIQUE DES MICROSOMES HEPATIQUES DU RAT*

MARYSE BERAUD, DANIELLE GAILLARD et ROGER DERACHE

Groupe de Recherches sur la Toxicologie des Aliments et des Boissons, I.N.S.E.R.M. - U 87,
Université Paul Sabatier, 2 Rue François Magendie, 31400 - Toulouse, France

(Received 16 December 1974; accepted 27 February 1975)

Abstract—The effects of some 2,3 disubstituted quinoxalines on rat liver microsomal cytochrome P-450, aniline aromatic hydroxylation, *p*-nitroanisole *O*-demethylation, aminopyrine and *N*-methylaniline *N*-demethylations were studied. Pretreatments of female rats with quinoxaline, 2,3-dimethylquinoxaline and 2,3-diphenylquinoxaline, intraperitoneally for 4 days (50 mg/kg/day) increased the metabolic rates of some but not all of the four reactions. Whereas, 2,3-dithiolquinoxaline inhibited the *O*-demethylation of *p*-nitroanisole and decreased the cytochrome P-450 per mg microsomal protein; 2,3-dichloroquinoxaline, 2,3-dihydroxyquinoxaline and 2-hydroxy, 3-methylquinoxaline had no effect. These results suggested a correlation between microsomal activity and physicochemical characters of quinoxaline derivatives.

Il existe peu d'informations sur les relations entre la structure chimique d'une substance et sa possibilité d'action sur l'activité de détoxication enzymatique au niveau des microsomes hépatiques. Il semble cependant intéressant de savoir si des dérivés de corps appartenant à une même série et ne différant que par des substitutions dans une même position peuvent modifier différemment l'activité enzymatique des microsomes. C'est pourquoi nous nous sommes demandés si des dérivés quinoxaline disubstitués en positions 2,3 d'une part ne pouvaient pas agir comme stimulateurs ou inhibiteurs de l'activité de quelques monooxygénases microsomalement hépatiques et d'autre part si les éventuelles modifications ne pouvaient pas être en relation avec leur structure chimique. Ces substances sont connues pour leurs activités bactéricides [1], antibiotiques [2, 3], antitumorales [4] et pesticidcs [5].

Dans le présent travail, nous nous sommes donc proposés de procéder à une étude systématique des effets de dérivés quinoxaline, disubstitués en positions 2,3 par des groupements chlorés, méthylés, hydroxylés, phénylés et thiols, sur les activités de détoxication enzymatique au niveau de la fraction microsomalement hépatique. Nous nous sommes également demandés si les modifications éventuelles de l'activité de ces enzymes ne pouvaient pas être en relation avec des variations des constituants essentiels de la cellule du foie: protéines et acides nucléiques.

METHODES EXPERIMENTALES

Provenance des produits. La quinoxaline, la dichloro-2,3 quinoxaline, la diméthyl-2,3 quinoxaline, la dihydroxy-2,3 quinoxaline et l'hydroxy-2 méthyl-3

quinoxaline proviennent de Aldrich-Europe (Janssen Pharmaceutica). La diphenyl- 2,3 quinoxaline et la dithiol-2,3 quinoxaline ont été fournies par K et K Laboratories Inc. Le NADP, le glucose-6-phosphate, la glucose-6-phosphate déshydrogénase, le NADH proviennent de Calbiochem et la nicotinamide de Fluka AG. Les autres produits chimiques utilisés sont rigoureusement purs.

Préparation des animaux. Nous avons utilisé 8 lots de 16 rats femelles O.F.A. (Sprague-Dawley) âgés de 40 à 55 jours; un aliment complet (provenance U.A.R.) et l'eau sont donnés *ad lib*. Les rats de chaque groupe reçoivent pendant 4 jours, à 24 h d'intervalle, une injection intraperitoneale de 50 mg/kg de quinoxaline, de dichloro-2,3 quinoxaline, de diméthyl-2,3 quinoxaline et de diphenyl-2,3 quinoxaline. Ces substances sont dissoutes dans de l'huile d'olive vierge (5 mg/ml). La dihydroxy-2,3 quinoxaline, la dithiol-2,3 quinoxaline et l'hydroxy-2 méthyl-3 quinoxaline sont mises en suspension (5 mg/ml) dans de l'huile d'olive vierge et administrées aux animaux dans les mêmes conditions expérimentales. Le lot témoin reçoit de l'huile d'olive à la dose de 10 ml/kg.

Mesure des taux de protéines et des acides nucléiques du foie. Vingt quatre h après la dernière injection les rats sont sacrifiés par décapitation et le foie est prélevé immédiatement et pesé. On procède alors aux dosages des protéines [6] et des acides nucléiques [7] hépatiques. Les standards de protéines sont effectués avec de la sérum albumine humaine, fraction V (Nutritional Biochemicals Corp.); le RNA et le DNA sont évalués respectivement par rapport à du RNA de foie de Mouton (Choay) et à du DNA de thymus de Veau (Calbiochem).

Evaluation de l'activité de détoxication enzymatique par les microsomes hépatiques. Sitôt après le sacrifice des animaux, le foie des rats est prélevé immédiatement et broyé au moyen d'un potter dans 4 vol de tampon phosphate 0,1 M, pH 7,4 glacé. Une première

* Ce travail a bénéficié de l'aide financière de l'I.N.S.E.R.M., contrat de recherche libre no. 72.5.135. 12.

centrifugation à 9000 g , pendant 15 min à 4°, permet d'éliminer les mitochondries, les noyaux et les débris cellulaires. Le surnageant est alors centrifugé à 4° à 105,000 g pendant 1 heure (ultra-centrifugeuse M.S.E.). Le culot, contenant les microsomes, est mis en suspension dans le tampon phosphate glacé de façon à avoir une concentration en protéines de l'ordre de 8 mg/ml. On détermine les taux des protéines microsomalement par une méthode à la bromosulphophthaléine [6] et du RNA selon la technique de Wannemacher *et al.* [7], en utilisant les mêmes standards que mentionnés ci-dessus. La teneur en cytochrome P-450 est également évaluée [8], en employant le coefficient d'extinction moléculaire 91 $\text{cm}^{-1} \text{mM}^{-1}$.

L'activité des enzymes microsomalement est estimée après incubation dans un milieu contenant 0,75 μM de NADP, 50 μM de glucose-6-phosphate, 0,5 U.I. de glucose-6-phosphate déshydrogénase, 25 μM de Cl_2 , 100 μM de nicotinamide, 5 μM de NADH et 290 μM de tampon phosphate de potassium, pH 7,4. Les concentrations en substrats sont de 5 μM pour l'aniline, l'aminopyrine et la *N*-méthylaniline et de 3 μM pour le *p*-nitroanisole. Lorsque la *N*-méthylaniline est utilisée comme substrat on ajoute au milieu de la semicarbazide à la concentration de 60 μM pour 'piéger' le formaldéhyde apparu. La quantité de protéines microsomalement présente dans les 6 ml de milieu d'incubation est approximativement de 20 mg. L'incubation est menée, pendant 30 min sous agitation (150 oscillations/min), dans un appareil Gallenkamp thermostaté à 37°, l'air servant de phase gazeuse.

Les quantités de métabolites formés à partir des quatre substrats utilisés sont ensuite déterminées. L'hydroxylation aromatique de l'aniline est évaluée par l'apparition de *p*-aminophénol [9]. L'*O*-déméthylation du *p*-nitroanisole est estimée par la formation de *p*-nitrophénol [9] et les *N*-déméthylation de l'aminopyrine et de la *N*-méthylaniline sont déterminées respectivement par les formations de 4-aminoantipyrine [10] et de formaldéhyde [11]. Les résultats sont exprimés en nanomoles de métabolite formé, en 30 min d'incubation, par mg de protéines microsomalement. Les comparaisons sont faites entre les animaux témoins et les animaux traités (test de Student).

RESULTATS

Effet des traitements sur le poids corporel et sur le poids du foie. Les résultats donnés dans le Tableau

1 montrent une diminution, de l'ordre de 10%, du poids des animaux traités aux diméthyl-2,3 quinoxaline, dihydroxy-2,3 quinoxaline et diphényl-2,3 quinoxaline. Avec la dithiol-2,3 quinoxaline la perte de poids est plus importante (28%); mais il faut noter que durant les 4 jours de ce traitement les animaux ont refusé de s'alimenter. Le poids du foie pour 100 g de poids corporel est augmenté de 6,5% avec la quinoxaline, la dihydroxy-2,3 quinoxaline et la dithiol-2,3 quinoxaline.

Effet des traitements sur les taux des protéines et des acides nucléiques du foie. Etant données les variations du foie pour 100 g de poids corporel observées précédemment, nous avons indiqué, dans le Tableau 2, les taux des protéines et des acides nucléiques hépatiques rapportés au poids du foie pour 100 g de poids corporel. Avec la quinoxaline et la dithiol-2,3 quinoxaline il y a diminution des protéines du foie et parallèlement élévation des taux des acides nucléiques. Par contre, la dihydroxy-2,3 quinoxaline provoque une augmentation du DNA hépatique et une diminution du RNA. Seul le taux de DNA est abaissé de 34% après traitement à l'hydroxy-2 méthyl-3 quinoxaline.

Effet des traitements sur les taux des protéines et du RNA des microsomes hépatiques. Il y a augmentation de 18% de la concentration en RNA microsomal après traitement à la dithiol-2,3 quinoxaline (Tableau 3). Les autres substances testées sont sans effet sur les taux des protéines et de RNA de la fraction microsomale hépatique.

Effet des traitements sur le taux de cytochrome P-450. Le Tableau 4 permet de constater que le traitement à la dithiol-2,3 quinoxaline provoque une diminution de 20% du taux du cytochrome P-450 de la fraction microsomale hépatique. Par contre, avec la diméthyl-2,3 quinoxaline et la diphényl-2,3 quinoxaline il y a des augmentations significatives du cytochrome P-450 respectivement de 32% et de 23% comparativement aux témoins.

Evaluation de l'activité de détoxication des microsomes hépatiques. Les résultats rapportés dans le Tableau 5 montrent que la diméthyl-2,3 quinoxaline provoque des augmentations des activités des enzymes, au niveau des microsomes hépatiques, en présence de 3 substrats utilisés lors de notre expérience: l'aniline, l'aminopyrine et la *N*-méthylaniline. Avec la diphényl-2,3 quinoxaline il y a augmentation des *N*-déméthylases de l'aminopyrine et de la *N*-méthylaniline, alors

Tableau 1. Effet de diverses quinoxalines sur le poids corporel et sur le poids du foie du Rat*

Traitements	Nombre de rats	Poids corporel (g)	Poids du foie/poids corporel (g/100 g)
Témoins	16	167,9 ± 3,4†	4,02 ± 0,05
Quinoxaline	16	159,4 ± 3,1	4,26 ± 0,06‡
Dichloro-2,3 quinoxaline	16	170,1 ± 2,9	4,10 ± 0,08
Diméthyl-2,3 quinoxaline	16	150,6 ± 2,8‡	4,13 ± 0,07
Dihydroxy-2,3 quinoxaline	15	149,4 ± 1,8‡	4,28 ± 0,08‡
Diphényl-2,3 quinoxaline	15	150,9 ± 2,5‡	3,99 ± 0,06
Dithiol-2,3 quinoxaline	15	119,9 ± 1,8‡	4,28 ± 0,07‡
Hydroxy-2 méthyl-3 quinoxaline	14	163,1 ± 2,7	4,23 ± 0,12

* Administration des quinoxalines par voie intrapéritonéale à la dose de 50 mg/kg/jour, à 24 hr d'intervalle, pendant 4 jours. Les animaux sont sacrifiés 24 h après la dernière injection.

† Les valeurs représentent la moyenne ± l'erreur standard.

‡ P < 0,01 par rapport au lot témoin.

Tableau 2. Effet de diverses quinoxalines sur les taux des protéines et des acides nucléiques du foie du Rat*

Traitements	Nombre de rats	Protéines (mg)†	RNA (mg)†	DNA (mg)†
Témoins	8	642,7 ± 10,7	48,63 ± 0,95	10,05 ± 0,31
Quinoxaline	8	593,7 ± 9,4‡	55,76 ± 1,49‡	11,35 ± 0,29‡
Dichloro-2,3 quinoxaline	8	663,1 ± 14,9	50,51 ± 0,51	10,77 ± 0,48
Diméthyl-2,3 quinoxaline	8	647,8 ± 18,0	50,64 ± 1,80	9,20 ± 0,36
Dihydroxy-2,3 quinoxaline	7	633,2 ± 9,4	42,74 ± 0,30‡	17,59 ± 0,63‡
Diphényl-2,3 quinoxaline	7	633,2 ± 9,7	51,08 ± 1,11	10,25 ± 0,63
Dithiol-2,3 quinoxaline	6	511,1 ± 19,6‡	59,18 ± 1,13‡	11,98 ± 0,30‡
Hydroxy-2 méthyl-3 quinoxaline	7	612,5 ± 11,7	47,71 ± 1,03	6,59 ± 0,32‡

* Administration des quinoxalines par voie intraperitoneale à la dose de 50 mg/kg/jour, à 24 h d'intervalle, pendant 4 jours. Les animaux sont sacrifiés 24 h après la dernière injection.

† Résultats rapportés au poids du foie pour 100 g de poids corporel. Les valeurs correspondantes représentent la moyenne ± l'erreur standard.

‡ P<0,01 par rapport au lot témoin.

Tableau 3. Effet de diverses quinoxalines sur les taux des protéines et du RNA des microsomes hépatiques du Rat*

Traitements	Nombre de rats	Protéines microsomalement (mg/g foie)	RNA microsomal (mg/g foie)
Témoins	16	17,14 ± 0,40‡	2,72 ± 0,07
Quinoxaline	16	15,90 ± 0,57	2,65 ± 0,03
Dichloro-2,3 quinoxaline	16	16,64 ± 0,59	2,75 ± 0,06
Diméthyl-2,3 quinoxaline	16	16,64 ± 0,38	2,82 ± 0,07
Dihydroxy-2,3 quinoxaline	15	16,26 ± 0,56	2,75 ± 0,09
Diphényl-2,3 quinoxaline	15	16,89 ± 0,40	2,80 ± 0,08
Dithiol-2,3 quinoxaline	15	16,52 ± 0,52	3,23 ± 0,09‡
Hydroxy-2 méthyl-3 quinoxaline	14	16,18 ± 0,58	2,67 ± 0,06

* Administration des quinoxalines par voie intraperitoneale à la dose de 50 mg/kg/jour, à 24 h d'intervalle, pendant 4 jours. Les animaux sont sacrifiés 24 h après la dernière injection.

† Les valeurs représentent la moyenne ± l'erreur standard.

‡ P<0,01 par rapport au lot témoin.

que seule l'activité de la *N*-déméthylase de l'aminopyrine est augmentée après traitement à la quinoxaline. Par contre, l'activité de l'*O*-déméthylase du *p*-nitroanisole est inhibée de 30% chez les animaux traités à la dithiol-2,3 quinoxaline.

Tableau 4. Effet de diverses quinoxalines sur le taux de cytochrome P-450 de la fraction microsomale du foie du Rat*

Traitements	Nombre de rats	Cytochrome P-450† (nmoles/mg prot. micr.)
Témoins	16	0,589 ± 0,025
Quinoxaline	16	0,654 ± 0,031
Dichloro-2,3 quinoxaline	16	0,631 ± 0,028
Diméthyl-2,3 quinoxaline	16	0,780 ± 0,034‡
Dihydroxy-2,3 quinoxaline	13	0,519 ± 0,054
Diphényl-2,3 quinoxaline	15	0,724 ± 0,021‡
Dithiol-2,3 quinoxaline	15	0,474 ± 0,032§
Hydroxy-2 méthyl-3 quinoxaline	14	0,622 ± 0,039

* Administration des quinoxalines par voie intraperitoneale à la dose de 50 mg/kg/jour, à 24 h d'intervalle, pendant 4 jours. Les animaux sont sacrifiés 24 h après la dernière injection.

† L'expérience est conduite comme décrit dans la section Méthodes Expérimentales. Les valeurs correspondantes représentent la moyenne ± l'erreur standard.

‡ P<0,01 par rapport au lot témoin.

§ P<0,05 par rapport au lot témoin.

DISCUSSION

La diméthyl-2,3 quinoxaline et, dans une moindre mesure, la diphényl-2,3 quinoxaline font, dans nos conditions expérimentales, augmenter les vitesses de métabolisation de certains des substrats que nous avons utilisés. En effet, les activités des *N*-déméthylases de l'aminopyrine et de la *N*-méthylaniline sont augmentées en présence des 2 substances et, en outre, la diméthyl-2,3 quinoxaline stimule également l'hydroxylase aromatique de l'aniline. Parallèlement, il y a augmentation du taux du cytochrome P-450 responsable de l'activation de l'oxygène moléculaire [12-14] et de la liaison avec le substrat [15-16], permettant ainsi l'oxydation de nombreuses substances dites exogènes [17]. Par contre, la quinoxaline n'agit que sur une seule enzyme: la *N*-déméthylase de l'aminopyrine avec conjointement augmentation des taux de RNA et de DNA du foie comme cela peut se produire lors du phénomène d'activation enzymatique [18]. En somme, bien que leur action soit variable, suivant la substance utilisée, la quinoxaline, la diméthyl-2,3 quinoxaline et la diphényl-2,3 quinoxaline stimulent l'activité des microsomes hépatiques; mais il est connu que si des stimulateurs enzymatiques agissent sur de nombreuses enzymes, avec d'autres activateurs l'effet obtenu est beaucoup plus limité [19]. Dans notre cas, après blocage des positions 2,3 de la quinoxaline par des substituants méthylés et phénylés, les dérivés correspondants stimulent les activités enzymatiques plus fortement que la molécule de base. Il est

Tableau 5. Effet de diverses quinoxalines sur les métabolismes, par les microsomes hépatiques du Rat, de l'aniline, de l'aminopyrine, du *p*-nitroanisole et de la *N*-méthylaniline*

Traitements	Activité enzymatique (métabolite formé en nmoles/mg prot. micr./30 min)†			
	Aniline (hydroxylation aromatique)	<i>p</i> -Nitroanisole (<i>O</i> -déméthylation)	Aminopyrine (<i>N</i> -déméthylation)	<i>N</i> -Méthylaniline (<i>N</i> -déméthylation)
Témoins	15,31 ± 1,22 (8)‡	23,05 ± 1,27 (8)	8,08 ± 0,43 (8)	11,16 ± 0,68 (8)
Quinoxaline	15,27 ± 0,75 (8)	25,76 ± 1,74 (8)	10,07 ± 0,69 (8)	11,52 ± 1,22 (8)
Dichloro-2,3 quinoxaline	14,57 ± 0,79 (8)	24,47 ± 1,80 (8)	9,39 ± 0,75 (8)	11,16 ± 0,87 (8)
Diméthyl-2,3 quinoxaline	22,90 ± 0,46 (8)§	25,67 ± 1,36 (8)	10,79 ± 0,99 (8)	13,77 ± 0,88 (8)
Dihydroxy-2,3 quinoxaline	13,28 ± 0,80 (7)	21,54 ± 1,11 (8)	8,46 ± 0,28 (8)	13,62 ± 1,63 (7)
Diphénol-2,3 quinoxaline	17,95 ± 1,19 (8)	27,26 ± 1,92 (7)	10,03 ± 0,84 (7)	15,21 ± 0,78 (8)§
Dithiol-2,3 quinoxaline	12,65 ± 0,85 (8)	15,86 ± 0,72 (7)§	7,30 ± 0,34 (7)	11,97 ± 0,82 (8)
Hydroxy-2 méthyl-3 quinoxaline	17,10 ± 0,75 (7)	25,54 ± 1,00 (7)	9,53 ± 0,61 (7)	12,88 ± 1,19 (7)

* Administration des quinoxalines par voie intrapéritonéale à la dose de 50 mg/kg/jour, à 24 h d'intervalle, pendant 4 jours. Les animaux sont sacrifiés 24 h après la dernière injection.

† Les expériences sont conduites comme décrit dans Méthodes Expérimentales.

‡ Les valeurs représentent la moyenne ± l'erreur standard. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux ayant servi à l'étude enzymatique.

§ P < 0,01 par rapport au lot témoin.

|| P < 0,05 par rapport au lot témoin.

vrai, cependant, que ces substitutions entraînent non seulement une augmentation du poids moléculaire mais aussi des changements des propriétés de la molécule telles que la résonance et la polarisation entre autre: les effets stériques doivent également intervenir dans ces phénomènes [20].

La dithiol-2,3 quinoxaline provoque une inhibition de l'activité de l'*O*-déméthylase du *p*-nitroanisole et une diminution du taux du cytochrome P-450. Mais, comme nous l'avons déjà souligné, un autre paramètre s'est ajouté lors de notre expérimentation: les animaux ont refusé toute alimentation pendant les 4 jours consécutifs de ce traitement et l'on sait que le jeûne agit d'une façon complexe sur l'activité de détoxication enzymatique [21-23], ces phénomènes étant d'ailleurs variables selon le sexe des rats [9, 22]. Il peut donc y avoir interférence du jeûne et de l'effet propre de la dithiol-2,3 quinoxaline; néanmoins, cette substance doit avoir un effet cytotoxique, la chute du taux des protéines totales pouvant signifier, dans un premier temps, une agression cellulaire, provoquant parallèlement une altération du réticulum endoplasmique [24]. Mais l'augmentation des taux de DNA et de RNA laissent supposer une régénération du tissu hépatique [25]. Par ailleurs, il n'est pas exclu que la dithiol-2,3 quinoxaline agisse comme son homologue la méthyl-6 dithiol-2,3 quinoxaline qui inhibe *in vitro* et *in vivo* des enzymes à groupements SH expliquant, tout au moins en partie, la toxicité de cette substance [26].

En ce qui concerne les traitements avec les 2 dérivés hydroxylés de la quinoxaline qui sont sans effet sur les enzymes de détoxication, nous pouvons penser que ces substances sont, grâce à leurs groupements OH, rapidement conjuguées et excrétées; il est possible également que leur haute polarité gêne leur passage dans les cellules. Les 2 atomes de chlore de la dichloro-2,3 quinoxaline sont très labiles et peuvent, comme cela se produit classiquement avec les hydrocarbures possédant des halogènes peu stables, être remplacés par l'acétylcystéine en donnant des acides

mercapturiques correspondants. Il est bien évident que ces hypothèses concernant ces 3 corps, sans effet sur l'activité de détoxication des enzymes microsomaux, demanderaient à être vérifiées, notamment en étudiant l'apparition de dérivés conjugués dans l'urine excrétée par les animaux traités.

Par ailleurs, on connaît l'importance de la liposolubilité des produits modifiant l'activité microsomalement [27-28], modifications dépendant des possibilités de liaison et d'orientation des substances exogènes dans les membranes lipidiques du complexe microsomal [20, 29, 30]. Les 3 substances stimulatrices de l'activité enzymatique dans nos conditions expérimentales, sont solubles dans les lipides bien que la quinoxaline et la diméthyl-2,3 quinoxaline soient également solubles dans l'eau; par contre, la dichloro-2,3 quinoxaline, sans effet sur l'activité des microsomes hépatiques est, elle aussi, soluble dans les lipides et la dithiol-2,3 quinoxaline inhibitrice, est insoluble dans l'eau et dans les lipides. Le facteur de liposolubilité, bien que très important, ne doit donc pas être le seul mis en cause dans ces phénomènes. En effet, selon Gilbert *et al.* [31], il y a une relation étroite entre l'activité de détoxication enzymatique et le coefficient de partage entre l'eau et les lipides lorsque des phénols substitués sont administrés en une dose unique, mais cette relation devient beaucoup moins nette après administration de doses répétées pendant plusieurs jours comme nous l'avons fait, nous-mêmes, lors de notre expérimentation.

En conclusion, il semble y avoir une relation entre l'activité des enzymes microsomaux du foie de Rat et les propriétés physiques et chimiques d'une série de quinoxalines disubstituées en positions 2,3. Plusieurs paramètres physicochimiques interviennent vraisemblablement d'une façon complexe: liposolubilité, effets stériques et électroniques mais les propriétés chimiques des groupements substituants de la molécule de base ne sont pas à négliger. Des études ultérieures sont nécessaires pour définir plus clairement le mécanisme de cette interaction.

BIBLIOGRAPHIE

- E. N. Padeiskaya, G. N. Pershin et T. P. Radkevich, dans *Proc. 5th Int. Congr. Chemother.* (Ed. K. H. Spitz), Vol. 1, p. 825. Wien. Med. Akad., Vienne, Autriche (1967).
- S. Matsuura, *J. Antibiotics* **18**, 43 (1965).
- Y. Harada, N. Sunagawa et K. Katagiri, *Gann* **59**, 513 (1968).
- K. Katagiri et S. Matsuura, *J. Antibiotics* **16**, 122 (1963).
- K. Sasse, R. Wegler, G. Unterstenhöfer et F. Grawe, *Angew. Chem.* **72**, 973 (1960).
- J. Paul, dans *Cells and Tissue Culture* (Ed. J. Paul), p. 284. E. S. Livingstone, Edinburgh (1961).
- R. W. Wannemacher, Jr., W. L. Banks, Jr., et W. H. Wunner, *Analyt. Biochem.* **11**, 320 (1965).
- T. Omura et R. Sato, *J. biol. Chem.* **239**, 2370 (1964).
- R. Kato et J. R. Gillette, *J. Pharmac. exp. Ther.* **150**, 279 (1965).
- B. N. La Du, L. Gaudette, N. Trousoff et B. B. Brodie, *J. biol. Chem.* **214**, 741 (1955).
- T. Nash, *Biochem. J.* **55**, 416 (1953).
- R. W. Estabrook, D. Y. Cooper et O. Rosenthal, *Biochem. Z.* **338**, 741 (1963).
- D. Y. Cooper, S. Levine, S. Narasimhulu, O. Rosenthal et R. W. Estabrook, *Science, N.Y.* **147**, 400 (1965).
- T. Omura, R. Sato, D. Y. Cooper, O. Rosenthal et R. W. Estabrook, *Fedn Proc.* **24**, 1181 (1965).
- Y. Imai et R. Sato, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **22**, 620 (1966).
- J. B. Schenkman, H. Remmer et R. W. Estabrook, *Molec. Pharmac.* **3**, 113 (1967).
- J. R. Gillette, *Adv. Pharmac.* **4**, 219 (1966).
- A. H. Conney et A. G. Gilman, *J. biol. Chem.* **238**, 3682 (1963).
- A. H. Conney, C. Davidson, R. Gastel et J. J. Burns, *J. Pharmac. exp. Ther.* **130**, 1 (1960).
- H. L. Schmidt, M. R. Möller et N. Weber, *Biochem. Pharmac.* **22**, 2989 (1973).
- K. W. Bock, W. Fröhling et H. Remmer, *Biochem. Pharmac.* **22**, 1557 (1973).
- T. E. Gram, A. M. Guarino, D. H. Schroeder, D. C. Davis, R. L. Reagan et J. R. Gillette, *J. Pharmac. exp. Ther.* **175**, 12 (1970).
- R. L. Dixon, R. W. Shultz et J. R. Fouts, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **103**, 333 (1960).
- C. Rouiller et A. M. Jezequel, dans *The Liver* (Ed. C. Rouiller), Vol. I, p. 195. Academic Press, New York (1963).
- E. H. Le Duc, dans *The Liver* (Ed. C. Rouiller), Vol. II, p. 63. Academic Press, New York (1964).
- G. P. Carlson et K. P. Du Bois, *J. Pharmac. exp. Ther.* **173**, 60 (1970).
- L. E. Gaudette et B. B. Brodie, *Biochem. Pharmac.* **2**, 89 (1959).
- R. Kato, A. Takanaka et H. Shoji, *Jap. J. Pharmac.* **19**, 315 (1969).
- Y. C. Martin et C. Hansch, *J. med. Chem.* **14**, 77 (1971).
- C. Hansch, *Drug Metab. Rev.* **1**, 1 (1972).
- D. Gilbert, A. D. Martin, S. D. Gandolli, R. Abraham et L. Golberg, *Fd Cosmet. Toxicol.* **7**, 603 (1969).

Résumé—Nous avons étudié les effets de quelques quinoxalines disubstituées en positions 2,3 sur le taux du cytochrome P-450, l'hydroxylation aromatique de l'aniline, l'*O*-déméthylation du *p*-nitroanisole et les *N*-déméthylations de l'aminopyrine et de la *N*-méthylaniline au niveau de la fraction microsomale du foie de Rat. Les traitements de rats femelles à la quinoxaline, la diméthyl-2,3 quinoxaline et la diphenyl-2,3 quinoxaline, administrées par voie intrapéritonéale pendant 4 jours (50 mg/kg/jour), font augmenter les vitesses de métabolisme de certains substrats, mais pas des 4. Par contre, la dithiol-2,3 quinoxaline provoque une inhibition de l'*O*-déméthylase du *p*-nitroanisole et diminue le taux du cytochrome P-450 par mg de protéines microsomaies; la dichloro-2,3 quinoxaline, la dihydroxy-2,3 quinoxaline et l'hydroxy-2 méthyl-3 quinoxaline sont sans effet. Ces résultats laissent supposer une corrélation entre l'activité microsomale et les propriétés physicochimiques des dérivés de la quinoxaline.