

THE CHANGES IN THE NERVE MEMBRANE AND THE ROLE OF CHOLINE ESTERASE IN THE CONDUCTIVE PROCESS

by

FELIX BERGMANN AND ARELA SHIMONI

*Department of Pharmacology, The Hebrew University – Hadassah Medical School,
Jerusalem (Israel)*

In a previous paper¹ we reported that quaternary ammonium ions inhibit competitively the hydrolysis of a neutral ester by ACh esterase, thus demonstrating the prevalent importance of "unspecific" dispersion forces over Coulombic forces, which act on the anionic sites of the active centres, in the formation of the enzyme-inhibitor and correspondingly of the enzyme-substrate complex. A more thorough investigation of this phenomenon revealed that the inhibitory effect of quaternary ammonium ions increases with molecular size, up to a certain limit (Table I). Such a behaviour of the active surface is in striking analogy with the relationship between quaternary ammonium ions and cation-exchange resins². This leads us to the idea that choline esterase as part of the nerve membrane imparts to the latter the properties of a "permselective" membrane³. The different permeability of the membrane towards various cations can thus be derived from the selective affinity of the ion exchanger, choline esterase, as defined by the selectivity coefficient K_D ⁴. The most important event during the conductive process is the change of the membrane permeability for Na (and possibly other) ions⁵. This must now be ascribed to a change in the value of K_D .

TABLE I

QUATERNARY AMMONIUM SALTS AS INHIBITORS OF ACETYLCHOLINE-ESTERASE

The enzyme used was prepared from the electric organ of the electric eel, *Electrophorus electricus*. The dilution used hydrolyzed about 4.5 μ moles/ml/h when $3.3 \cdot 10^{-3}$ M acetylcholine served as substrate. C_{50} represents the inhibitor concentration producing 50% inhibition, as determined graphically.

Compound	C_{50}
I. Tetramethylammonium iodide	$1.5 \cdot 10^{-2}$ M
Tetraethylammonium bromide	$3 \cdot 10^{-3}$ M
Tetra- <i>n</i> -propylammonium iodide	$1.5 \cdot 10^{-4}$ M
Tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide	$3 \cdot 10^{-4}$ M
II. Trimethyl <i>n</i> -propylammonium bromide	$3 \cdot 10^{-3}$ M
Trimethyl <i>n</i> -butylammonium bromide	$2 \cdot 10^{-3}$ M
Trimethyl <i>n</i> -pentylammonium bromide	$2 \cdot 10^{-3}$ M
Trimethyl <i>n</i> -heptylammonium bromide	$6 \cdot 10^{-4}$ M

For artificial ion exchangers such as polystyrenesulphonic acids it has been shown that K_D is a function of cross-linking⁴. In a protein membrane the degree of cross-linking can change reversibly, because most of the bridges are formed by hydrogen bonds. The strength of these bonds is a function of pH. Since we have shown⁶ that the anionic sites change also with pH, both pore size and charge distribution in the exchanger matrix are dependent on the membrane pH. We thus come to the hypothesis that changes in the membrane permeability are due to changes in the membrane pH, produced by the action potential. We thus take into account the higher mobility of hydrogen ion over alkali ions, because calculations show that hydrogen is the only ion which can move a sufficient distance during the rising phase of the action potential, whereas the movement of all other ions can only be a secondary phenomenon.

We are thus led to a new conception of the phenomena occurring during nerve conduction. The role of choline esterase is confined to the recovery period, *i.e.* to the speedy re-establishment of the selective permeability of the "resting" membrane. This can simply be done by the re-establishment of the "resting" pH, which automatically will lead to the original degree of cross-linking and

degree of dissociation of the anionic sites. We therefore put forward the hypothesis that the system ACh—ACh esterase serves as an "enzymatic buffer" system.

A detailed report of our experimental data and their physiological and pharmacological applications will be given shortly.

REFERENCES

- ¹ F. BERGMANN AND A. SHIMONI, *Biochim. Biophys. Acta*, in the press, cf. *ibid.*, 7 (1951) 483.
- ² I. R. E. KRESSMAN AND J. A. KITCHENER, *J. Chem. Soc.*, (1949) 1208.
- ³ K. SOLLNER, *J. Electrochem. Soc.*, 97 (1950) 1390.
- ⁴ H. P. GREGOR, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951) 642.
- ⁵ A. L. HODGKIN AND B. KATZ, *J. Physiol.*, 108 (1949) 37.
- ⁶ F. BERGMANN AND A. SHIMONI, *Biochim. Biophys. Acta*, in the press, cf. *ibid.*, 8 (1952) 347.

Received January 30th, 1952

REVUE DES LIVRES

Bacterial Physiology, Edited by C. H. WERKMAN ET P. W. WILSON, Academic Press Inc., New York, 1951, pp. 707, cloth bound, \$ 8.50.

La chimie et la physiologie des microorganismes ont connu ces dernières années un développement considérable. Il était nécessaire de fixer les points actuellement acquis dans un ouvrage qui devait être plus destiné à une étude critique de ces points acquis et à l'exposé des problèmes immédiats, qu'à une description minutieusement détaillée de toute la physiologie microbienne. C'est dans cet esprit qu'a été conçu *Bacterial Physiology*. Mais, même considérée sous cet angle, la physiologie des microorganismes est trop compliquée pour pouvoir être traitée par seulement un ou deux auteurs. Aussi les éditeurs de cet ouvrage ont-ils fait appel à toute une série de spécialistes. Cette manière de faire, si elle enlève un peu d'homogénéité à la rédaction, permet au lecteur d'avoir à sa disposition des exposés à la fois critiques et suggestifs. L'ouvrage traite des questions suivantes: chimie de la cellule bactérienne (G. KNAYSİ); structure de la cellule bactérienne (G. KNAYSİ); phénomènes d'hérédité, de mutation et d'adaptation (J. LEDERBERG); croissance bactérienne (I. C. GUN-SALUS); facteurs physiques influençant la croissance et la mort (P. MITCHELL); facteurs chimiques influençant la croissance et la mort (O. WYSS); nutrition des bactéries (E. E. SNELL); enzymes bactériens et mécanisme de leur action (F. SCHLENK); dégradation anaérobie des hydrates de carbone (C. H. WERKMAN ET F. SCHLENK); oxydations bactériennes (E. S. G. BARRON); assimilation autotrophe de l'anhydride carbonique (J. W. FOSTER); assimilation de l'anhydride carbonique par les bactéries hétérotrophes (C. H. WERKMAN); métabolisme des substances azotées, protéines et acides aminés (E. F. GALE); fixation biologique de l'azote (P. W. WILSON); métabolisme minéral (S. G. KNIGHT); biochimie comparée du rôle biologique de l'hydrogène moléculaire (H. KOFFLER ET P. W. WILSON); assimilation par les bactéries (E. C. CLIFTON); dégradation et synthèse des hydrates de carbone complexes (H. A. BARKER ET W. Z. HASSID); importance de l'autotrophie dans la physiologie comparée (W. W. UMBREIT); bactéries lumineuses (F. H. JOHNSON). Une bibliographie de 70 pages termine l'ouvrage, qui comporte une table des matières et une table des microorganismes cités.

La personnalité des différents auteurs et la nature même des sujets traités dans les différents chapitres, font que ces derniers sont fatalement de niveau quelque peu différent. Par exemple, il était très difficile d'exposer en 23 pages la question des enzymes bactériens et du mode de leur action. Dans le chapitre 8 (F. SCHLENK) consacré à cette question, l'auteur n'a pu que rester dans des généralités sur les enzymes, les coenzymes, etc., et reproduire d'une façon résumée ce que contiennent tous les traités d'enzymologie. Il eût été peut-être préférable de supposer connues les bases fondamentales de l'enzymologie et de traiter plus particulièrement les enzymes dans leurs relations avec la cellule bactérienne. Il semble, à ce point de vue, que la question si importante des "enzymes adaptatifs" eût pu donner lieu à de plus grands développements. Mais cette critique n'enlève rien à la valeur générale de l'ouvrage. Celui-ci, dont la présentation est de l'excellente qualité à laquelle nous a habitués Academic Press, rendra certainement les plus grands services, non seulement aux bactériologistes professionnels, mais aussi à tous les biologistes et biochimistes qui, de près ou de loin, ont à entrer en contact avec la physiologie microbienne.

C. FROMAGEOT (Paris)