

Somit

$$\begin{aligned} 24a + 12b + 8c &= 56 \\ a + b + c &= 3 \\ \left(24 - \frac{24}{3}\right)c + \left(24 - \frac{24}{2}\right)b &= 16, \text{ d. h. } 16c + 12b = 16. \end{aligned}$$

Daraus $b = \text{Null}$, $c = 1$, $a = 2$.

Von den drei Isomeren x^5y^3 in O besitzt eines die Symmetrie C_3 , zwei sind mit der Symmetrie C_1 in Rechnung zu stellen. In O_h hatte das erstere eine Symmetrie C_{3v} , die zwei anderen besitzen Symmetrien C_s , deshalb hat Weglassen der Symmetrieebene die Zahl nicht erhöht.

Für x^5y^2z mit Ausgangssymmetrie O_h liefern d -Beiträge (siehe Tabelle) nur $f_2^2f_1^4$ mit 20 für $1f_2^2f_1^4$. Somit

$$\text{Isomerenzahl} = \frac{\frac{81}{5!2!} + 6 \cdot 20}{48} = \frac{168 + 120}{48} = 6.$$

Als Einzelsymmetrien sind, da höchstens 5, 2, 1 gleichwertige Elemente auftreten können, von denen keines auf einer Digyre liegt, nur Spiegelebene + Digyre in Betracht zu ziehen. Somit (a = Anzahl asymmetrischer Konfigurationen, b = Anzahl Konfigurationen mit Symmetrie C_s):

$$\begin{aligned} 48a + 24b &= 168 \\ a + b &= 6 \\ 24b &= 120 \end{aligned}$$

woraus folgt: $a = 1$, $b = 5$. Somit sind in O_h 5 Konfigurationen der Symmetrie C_s (Nebensymmetrieebenen) und eine Konfiguration der Symmetrie C_1 vorhanden.

Gehen wir zu O über, so fallen die Spiegelebenen weg, das ergibt für die 5 Konfigurationen, die an sich Spiegelsymmetrie besitzen, keine enantiomorphen andersartigen, während die Konfiguration C_1 zwei zueinander enantiomorphe Isomere ergeben muß. Somit Isomerenzahl in $O = 5 + 2 \cdot 1 = 7$, entsprechend Tabelle 7.

Auch hier sind die allgemeinen Gesetze der Ableitungen leicht angebbbar, doch werden bereits diese Hinweise gezeigt haben, wie eine Neuformulierung der Kristallographie zur wirklichen Gesamtschau führt. Es enthält jetzt z. B. die Tabelle 7 alle Isomere für verschiedene Symmetrien des Oktaeder-Pseudooktaederschemas und es ist nach den letzten Bemerkungen im Einzelfall möglich, mathematisch abzuleiten, wie viele der Isomere eine bestimmte Restsymmetrie der Ausgangssymmetrie besitzen, total- oder partiellsym-

metriegerecht oder nicht symmetriegerecht sind. Aufgaben, die in der Kristallkunde und Stereochemie häufig sind und von denen man meist geglaubt hat, sie lassen sich nur unter Heranziehung der Anschauung (bzw. durch Probieren und Konstruieren) lösen, können bei richtiger Charakterisierung der Symmetrieverhältnisse zur Hauptsache auf algebraischem Wege behandelt werden. Es hat dies mannigfache andere Konsequenzen, auf die indessen in dieser grundsätzlichen Erläuterung noch nicht eingegangen werden soll.

Summary

A consideration of symmetry in any object or process entails essentially a correlation between parts of a unit or between unit and unit. Enquiry must be made as to what is geometrically distinguishable or indistinguishable and an attempt undertaken to discover the pattern underlying apparent disorder.

Crystallography has been the science in which the principles of symmetry have been most extensively applied and received their fullest development. Naturally enough, the system evolved for formulating the symmetry inherent in crystals has been adapted to the specific problems the crystallographer sets out to solve.

Such researches, however, go far beyond the bounds of ordinary geometric crystallography and are, in particular, an essential requisite for mastering the problems of stereochemistry. It is, therefore, obviously desirable to find a method of formulation which can be applied to any or all the problems in which the question of symmetry arises, such as the systematic ambiguities or the possible deformations of objects or processes endowed with symmetry. To this end the Element of Symmetry, traditional starting point of investigations into symmetry, must be replaced by the covering operations as such.

Symmetry formulæ can be deduced, which beyond merely describing the features involved, permit the detailed numerical calculation of their development and variation. In this respect they must prove of value not only to the chemist in his investigation of isomers etc., but can usefully be adopted also by the crystallographer.

A short introduction into this new method of formulation is given in the preceding pages.

Substances thioloпрives

Par Z. M. BACQ, Liège¹

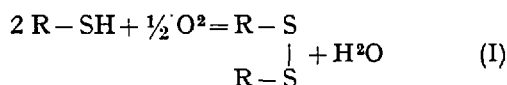
I.

Introduction²

Depuis bientôt sept ans, nos collaborateurs, tout spécialement le Professeur DESREUX, et nous-mêmes, étudions la pharmacodynamie des corps qui, par réaction chimique, bloquent de façon réversible ou irréversible les fonctions thiols de la cystéine, du glutathion et des protéines². Ces toxiques sont des poisons

cellulaires protoplasmiques généraux; ils se répartissent en trois grands groupes:

1° Les oxydants:



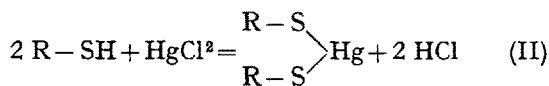
Si l'oxydation s'arrête au stade disulfure, comme dans l'équation I, la fonction $-SH$ peut être régénérée par réduction (cyanure, cystéine, etc.); elle peut aller

¹ Laboratoire de Pathologie générale.

² Z. M. BACQ, C. r. Soc. Biol. 139, 773 (1945).

plus loin, jusqu'au stade sulfone ($-\text{SO}_2$) et devenir irréversible.

2° Les métaux lourds, qui peuvent agir de deux façons, soit en catalysant l'oxydation (Hg, Cu), soit en formant des corps comparables aux mercaptides.

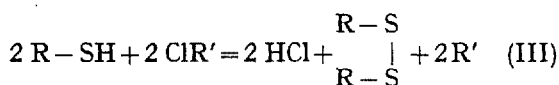


Dans le cas d'oxydation simple, le blocage est évidemment réversible comme dans l'équation I; il semble d'autre part que le cyanure alcalin puisse, dans certains cas, arracher l'ion métallique du mercaptide (équation II) et régénérer la fonction thiol.

3° Certains corps organiques halogénés, dont font partie les acides acétiques monohalogénés, les amides correspondantes et les toxiques de guerre vésicants et lacrymogènes.

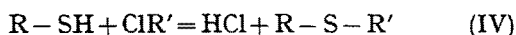
Ici encore, deux types de réaction chimique ont été observés:

a) Oxydation par déshydrogénation



C'est notamment le cas dans la réaction de la chloropirine avec la cystéine (DESREUX, E. FREDERICQ et FISCHER¹).

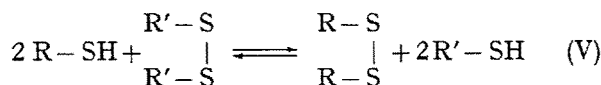
b) Formation d'un composé de substitution.



Cette réaction est notamment celle de la cystéine et du glutathion avec l'acide monoiodoacétique². Si la liaison $\text{S-R}'$ est stable, le blocage de la fonction thiol est définitif; mais il se peut aussi que cette liaison puisse être rompue, soit par le cyanure, soit par simple passage au p_H alcalin, comme c'est le cas pour l'iso-sulfocyanate d'allyle³, et que se régénère la fonction $-\text{SH}$.

A ces trois grands groupes, il convient d'ajouter 1° certains corps organiques non halogénés, qui comme l'acide maléique, peuvent se combiner aux fonctions thiols des protéines⁴, et parfois 2° les substances telles que la cystine et le glutathion oxydé, qui peuvent se réduire aux dépens de corps sulfhydrylés⁵. Dans ce

dernier cas (voir équation V) il s'agit d'un simple échange d'hydrogène, le plus souvent soumis à un équilibre.



Il convient de réunir ces substances très diverses du point de vue chimique, dans un groupe bien défini par ses propriétés qui, dans notre esprit, ne sont que l'expression du pouvoir que possèdent ces substances de bloquer réversiblement ou irréversiblement les fonctions thiols du protoplasme ou des systèmes enzymatiques. C'est pourquoi nous proposons de les appeler «substances thioloprives».

Les propriétés que l'on peut reconnaître dès maintenant aux substances thioloprives sont les suivantes:

1° Les corps thioloprives provoquent l'apparition d'un effet Lundsgaard (contracture et inexcitabilité musculaires après travail), dont l'intensité est parallèle à leur pouvoir antiglycolytique et à leur action sur les groupes $-\text{SH}$.

2° Les corps thioloprives inhibent les enzymes et les systèmes fermentaires qui pour fonctionner ont besoin de la présence de fonctions thiols.

3° Ils provoquent des altérations cellulaires, de l'œdème, de la nécrose, et dans certaines conditions, au niveau de la peau, des phlyctènes.

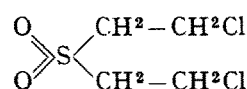
Nous nous proposons dans cet article de résumer les faits démontrant 1° que les vésicants, lacrymogènes, suffocants (les toxiques de guerre en général) bloquent les groupes sulfhydryles des protéines et de la cystéine, 2° qu'ils inhibent les systèmes fermentaires à $-\text{SH}$ (c'est-à-dire en général les systèmes activés par le cyanure, la cystéine et H_2S); 3° que les oxydants et les métaux lourds ont des actions pharmacodynamiques semblables à celles des toxiques de guerre; 4° que les propriétés physiques jouent un rôle énorme dans le déterminisme de la toxicité des corps thioloprives.

Nous considérons comme admis par tous le fait que les oxydants et les métaux lourds s'attaquent aux groupes thiols de la cystéine et des protéines.

II.

Action des toxiques de guerre sur les groupes thiols

Avant le déclenchement de cette guerre, on ne possédait que quelques minces indications qui nous ont échappé au début de nos recherches et que nous n'avons retrouvées qu'en 1941. C'est incontestablement à R. A. PETERS¹ que revient le mérite d'avoir vu pour la première fois que la sulfone de l'ypérite



¹ R. A. PETERS, Nature 138, 327 (1936).

¹ V. DESREUX, EUGÈNE FREDERICQ et P. FISCHER, Bull. Soc. Chim. biol., sous presse (1946).

² L. RAPKINE, C. r. Soc. Biol. 112, 790 et 1294 (1933); F. DICKENS, Biochem. J. 27, 1141 (1933).

³ V. DESREUX, EUGÈNE FREDERICQ et P. FISCHER, Communication personnelle. — Z. M. BACQ, V. DESREUX, P. FISCHER et EUGÈNE FREDERICQ, J. Physiol., 105, 10 (1946). — M. GOFFART, communication personnelle, sous presse (1946).

⁴ MORGAN et FRIEDMAN, Biochem. J. 32, 862 (1938).

⁵ R. A. PETERS et R. WAKELIN, Communication personnelle (1946).

réagit avec le glutathion réduit, et d'avoir rapproché cette substance de l'acide monoiodoacétique qui, comme elle, est vésicant et bloque les groupes $-SH$. WALKER¹ travaillant sous la direction de PETERS, observa dès 1928 que le thioglycocollate de sodium protège les protozoaires contre la diphénylchloroarsine; le même auteur avait observé² qualitativement une réaction de l'essence de moutarde (isosulfocyanate d'allyle) avec les groupes $-SH$ de la peau, des muqueuses, et de la cystéine; mais le schéma qu'il donne avec TODRICK³ de la réaction cystéine + isosulfocyanate d'allyle est actuellement insoutenable. Pendant la guerre, PETERS à la tête d'une belle équipe, poursuivit ses recherches, mais fut tenu au secret le plus strict, étant donné que l'intérêt de la défense nationale était en jeu. Il vient de publier avec STOCKEN et THOMPSON⁴ un bref résumé des multiples travaux effectués surtout en Grande Bretagne, mais aussi aux Etats-Unis. Dans notre malheur, nous avons eu la bonne fortune de pouvoir publier certaines des observations que nous fîmes en 1939-1940 et après 1940, sur le même objet, dans l'ignorance complète des travaux accomplis par les biochimistes et pharmacologues anglo-saxons. Nous sommes arrivés, cependant, à des conclusions identiques et, quand nous disposerons des mémoires détaillés de l'école de PETERS, il apparaîtra vraisemblablement que, sauf sur certains points de détail, nos observations concordent malgré la variété du matériel utilisé et la diversité des points de vue. PETERS a directement abordé le problème en biochimiste; nous sommes partis de considérations pharmacologiques et l'aspect biochimique de cette question nous est apparu plus tard comme la conséquence logique de ces premières recherches.

Dans une première série de travaux, BACQ et DESREUX⁵ et BACQ^{6,7} dosant par la méthode de ANSON les groupes thiols d'un mélange de protéines cristalliniennes dénaturées ont observé que la chloropicrine, la bromopicrine, la chloracétophénone, l'isosulfocyanate d'allyle, le phosgène, le sulfure et la sulfone de dichloréthyle (fig. 1) réagissent avec les groupes $-SH$ des protéines. Cette réaction est plus vive à p_H neutre ou légèrement alcalin qu'à p_H acide (fig. 1); le nombre des groupes $-SH$ bloqués par chaque molécule de toxique est égal au nombre d'halogènes quand le toxique est en présence d'un large excès de groupes thiols. Le sulfoxyde de $\beta\beta'$ -dichloréthyle (fig. 1), le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le tribromfluorméthane, substances halogénées non vé-

sicantes, ne s'attaquent pas aux groupes $-SH$ de ces protéines.

Les réactions de la cystéine et du glutathion avec les vésicants et toxiques de guerre sont moins rapides que celles des protéines dénaturées (BACQ^{1,2}); l'inverse est

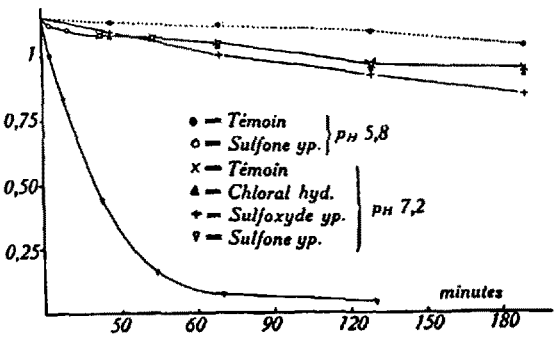


Fig. 1. Action de diverses substances à concentration N/100 à 36° C et à divers p_H sur les groupes thiols d'une solution de protéines cristalliniennes dénaturées. En abscisses, temps en minutes. En ordonnées, coefficient d'extinction. Le dosage se fait par réduction dans des conditions très précises du ferri-cyanure en ferro-cyanure et transformation de ce dernier en bleu de Prusse. On voit dans la figure que la sulfone de l'ypérite n'est active qu'à p_H neutre.

vrai en ce qui concerne les acides acétiques monohalogénés. BACQ et FISCHER³ reprennent cette étude sur une protéine bien définie, l'ovalbumine cristallisée. Les résultats (tableau 1) sur l'ovalbumine dénaturée concordent avec nos premières observations.

Tableau 1

Temps nécessaire, en minutes, pour bloquer 50% des groupes $-SH$ de l'ovalbumine dénaturée en présence de divers toxiques N/100 à 37° C

Toxique	p_H 5,2	p_H 7,2	p_H 8
Bromopicrine	< 1	< 1	—
Chloropicrine	< 1	< 1	—
Isosulfocyanate d'allyle . . .	< 1	< 1	—
Chloracétophénone	35	< 1	—
Iodoacétamide	110	4	—
Chloracétone	70	6	—
Sulfure de $\beta\beta'$ -dichloréthyle .	—	—	4
Sulfone de $\beta\beta'$ -dichloréthyle .	∞	35	14
Acide monoiodoacétique . . .	∞	160	54
Acide monobromacétique . . .	∞	200	75
Sulfoxyde de $\beta\beta'$ -dichloréthyle	∞	∞	240

Les groupes thiols «cachés» de l'ovalbumine native, réagissent beaucoup plus lentement que ceux de la même protéine dénaturée⁴. La disparition des groupes $-SH$ des protéines et de la cystéine se fait de diverses

¹ E. WALKER, Biochem. J. 22, 292 (1928).
² E. WALKER, Biochem. J. 19, 1085 (1925).
³ A. TODRICK et E. WALKER, Biochem. J. 31, 297 (1937).
⁴ R. A. PETERS, L. A. STOCKEN et R. H. S. THOMPSON, Nature 156, 616 (1945).
⁵ Z. M. BACQ et V. DESREUX, Acta biol. Belg. 2, 369 (1942).
⁶ Z. M. BACQ, Acta biol. Belg. 2, 430 (1942).
⁷ Z. M. BACQ, Bull. Acad. Roy. Med. Belg., sous presse (1946).

¹ Z. M. BACQ, Acta biol. Belg. 2, 430 (1942).
² Z. M. BACQ, Bull. Acad. Roy. Med. Belg., sous presse (1946).
³ Z. M. BACQ et P. FISCHER, Bull. Soc. Roy. Sci. Liège, 575 (1943).
⁴ Z. M. BACQ et P. FISCHER, Bull. Soc. Roy. Sci. Liège, 623 (1943).

façons. Quand on ajoute de la chloropicrine à une solution, même acide, de cystéine, on obtient un précipité¹ qui est constitué de cystine pure². Ici donc la réaction est purement d'oxydation par déshydrogénation; même oxydation, réversible par NaCN, quand on met en présence ovalbumine dénaturée et chloropicrine². Mais les —SH dits cachés de l'ovalbumine native réagissent autrement; en effet, cette protéine préalablement traitée à l'état natif par la chloropicrine, ne donne aucune réaction des groupes thiols après dénaturation, même en présence de cyanure; il s'agit donc d'un blocage irréversible³.

V. DESREUX, E. FREDERICQ et P. FISCHER ont montré tout l'intérêt que présente, pour l'étude physicochimique des protéines, la réaction des thiols protéiniques, libres ou cachés, avec les toxiques de guerre et notamment avec la chloropicrine. Une étude déjà poussée de la myosine (E. FREDERICQ) et de l'ovalbumine (E. FREDERICQ et DESREUX) a montré qu'aucun remaniement moléculaire profond n'a lieu au cours de la réaction de ces protéines avec la chloropicrine et que, par conséquent, les fonctions thiols libres ou «cachées» ne semblent pas jouer un rôle prédominant dans la structure de cette protéine.

Il semble que, dans tous les cas, l'ypérite (sulfure de $\beta\beta'$ -dichloréthyle) et sa sulfone, la chloracétone, la chloracétophénone, les acides acétiques monohalogénés, l'iodoacétamide et les toxiques de guerre arsenicaux (léwisite notamment) réagissent selon le schéma $R-SH + ClR' = R-S + R' + HCl$, le composé $R-S-R'$ étant stable, non dissociable par NaCN. DESREUX, E. FREDERICQ et P. FISCHER³ ont observé que la réaction des groupes thiols de la cystéine et du système enzymatique de la papaine avec l'iso-sulfocyanate d'allyle donne lieu à la formation d'un complexe du type $R-S-R'$, mais instable en présence d'alcalins ou de cyanure qui régénèrent $R-SH$; le cyanure permet à la papaine traitée par l'essence de moutarde de récupérer toute son activité. L'action thiolooprive de l'arsenic sous forme d'arsénite (PETERS) ou d'arsénobenzols⁴ était admise bien avant 1939, et trois auteurs anglais, COHEN, KING et STRANGEWAYS⁵ avaient montré que des thioarsénites du type $R-As=(S-R')_2$ étaient dissociables en milieu alcalin.

STOCKEN et THOMPSON⁶ ont fait sur la kératine des observations dont les résultats sont comparables aux nôtres. Quand on traite par la léwisite, à température et p_H physiologiques, une solution de kératine (=kéra-

tine réduite, protéine très riche en —SH) on obtient une protéine stable dont la teneur en arsenic est indépendante de la concentration en léwisite (au delà d'une certaine limite). L'oxydation préalable en $-S-S-$ des thiols de la kératine provoque une diminution considérable de l'arsenic combiné pendant la réaction avec la léwisite. Même en présence d'un large excès de ce vésicant, 75% de l'arsenic trouvé dans le composé de la réaction kératine+léwisite, se trouvent en combinaison au niveau des groupes thiols. Par conséquent, la léwisite, tout comme la chloropicrine et les corps de la série de l'ypérite (BACQ¹) manifestent une préférence indiscutable pour les fonctions thiols des protéines.

On est frappé de voir que cette extrême réactivité des SH avec les toxiques de guerre, qui fut le point central des travaux de PETERS et des nôtres, n'est pas mentionnée dans le résumé des travaux effectués en Amérique² par un groupe imposant de chimistes et de biologistes.

Les techniques histochimiques ont également fourni beaucoup de preuves à l'appui du blocage des thiols protéiques par les vésicants. WALKER³ fit quelques observations concluantes dès 1925 avec l'essence de moutarde. GOFFART⁴ étudia longuement avec la technique de GIROUD et BULLIARD la peau du cobaye et de l'homme. Avec cette technique (coupes à congélation, nitroprussiate de Na après mordantage à l'acétate de zinc), la basale et la couche spinocellulaire de l'épithélium de la peau blanche de cobaye, ainsi que la gaine épithéliale externe du poil, se colorent en rose; le bulbe pileux prend une teinte rouge-violet et le muscle peaucier un beau ton rouge vif. Quand on fait agir sur ces coupes de peau à 16° C, des vésicants ou des lacrymogènes, on voit disparaître la coloration rose ou rouge, considérée comme spécifique des fonctions thiols. La chloropicrine est la plus active, en une quinzaine de minutes les coupes sont décolorées dans une solution aqueuse (0,1% environ) de chloropicrine. L'ypérite agit plus lentement, il faut 80 minutes pour que les —SH de la peau et des poils disparaissent. Ces exemples ne sont que quelques-uns choisis dans le remarquable travail de GOFFART. Dans une série de recherches inédites cet auteur a étudié histochimiquement l'action des oxydants et des métaux lourds sur les groupes sulfhydryles, et ses résultats concordent fort exactement avec les observations effectuées à l'Université de Liège sur l'inhibition de la glycolyse et l'effet Lundsgaard.

Une nouvelle technique histochimique de mise en évidence des —SH et basée sur la réduction du ferricyanure en ferrocyanure transformé ultérieurement en

¹ Z. M. BACQ, Bull. Acad. Roy. Med. Belg., 500 (1942).

² V. DESREUX, EUGÈNE FREDERICQ et P. FISCHER, Bull. Soc. Chim. biol., sous presse (1946) et mémoire en préparation.

³ V. DESREUX, EUGÈNE FREDERICQ et P. FISCHER, Bull. Soc. Chim. biol., sous presse (1946) et mémoire en préparation.

⁴ VOEGTLIN, DYER et LEONARD, U.S. Public Health Report (1923—1925). — ROSENTHAL, U.S. Public Health Report, 47, 241 (1932).

⁵ COHEN, KING et STRANGEWAYS, J. chem. Soc. 3043 (1931).

⁶ L. A. STOCKEN et R. H. S. THOMPSON, cités d'après PETERS, STOCKEN et THOMPSON, Nature 156, 616 (1945).

¹ Z. M. BACQ, Bull. Acad. Roy. Med. Belg., sous presse (1946).

² A. GILMAN et F. S. PHILIPS, Science, 103, 409 (1946).

³ E. WALKER, Biochem. J. 19, 1085 (1925).

⁴ M. GOFFART, Acta biol. Belg. 1, 50 et 171 (1941).

bleu de Prusse a été mise au point chez nous¹ et a confirmé les résultats obtenus par la méthode au nitroprussiate.

III.

Les toxiques de guerre, les métaux lourds, les oxydants et les acides acétiques monohalogénés inhibent les mêmes systèmes enzymatiques

Dès 1936, I. BERENBLUM, L. P. KENDALL et J. W. ORR², avaient montré que l'ypérite (sulfure de $\beta\beta'$ -dichloréthyle, «sulfur mustard» des auteurs américains), déprime fortement la glycolyse aérobie et et anaérobie de tissus cancéreux.

L'année d'avant, deux auteurs hongrois JANY et SELLEI³ avaient observé que la glycolyse anaérobie du carcinome de rat était inhibée presque totalement (94%) par l'ypérite.

Mais c'est incontestablement à R. A. PETERS que revient le mérite d'avoir en 1936 rapproché ces trois faits: inhibition de la glycolyse, blocage des groupes -SH et action vésicante⁴. La sulfone de l'ypérite, l'acide monoiodoacétique et l'arsénite de sodium inhibent tous trois l'oxydation du lactate par le système enzymatique du tissu cérébral. C'est ce fait joint à la connaissance de l'action des toxiques de guerre sur les fonctions thiol qui fut le point de départ de PETERS dans sa recherche d'un antidote à la terrible léwisite ($\text{Cl}_2 = \text{As} - \text{CH} = \text{CHCl}$). Nous avons pu montrer en Belgique, de 1939 à 1944, que les toxiques de guerre inhibent la glycolyse par le muscle⁵ et les levures⁶, la fermentation alcoolique des extraits de levure⁶, la succinodéhydrogénase du muscle de pigeon⁶, l'urée⁷, la papaïne⁸ (fig. 2). Ces trois derniers systèmes enzymatiques sont bien connus pour être activés par le cyanure et empoisonnés par les métaux lourds⁹.

Les auteurs anglo-saxons ont pendant cette guerre effectué de très nombreux travaux sur les inhibiteurs enzymatiques par les toxiques de guerre, et nous ne possédons malheureusement que deux revues très sommaires^{10,11} que nous citerons seules ici, étant donné que les références originales sont des rapports secrets.

R. A. PETERS et son groupe¹ prirent comme test général d'exploration le système «pyruvate oxydase» beaucoup plus sensible à la léwisite et à l'arsénite que la succinodéhydrogénase; cette étude, jointe à celle

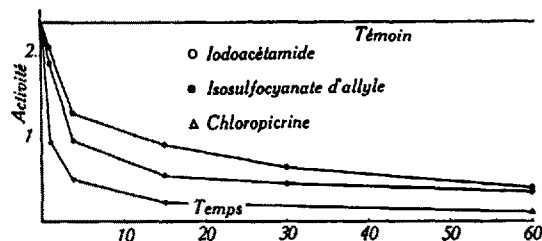
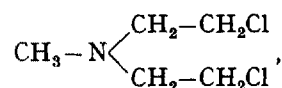


Fig. 2. En ordonnées, activité d'une solution de papaïne 1% non activée. En abscisses, temps en minutes. Action de divers toxiques à concentration N/2000, à 25° C et à p_H 5.

de la réaction kératine+léwisite, les conduisit à la découverte du BAL (British anti-lewisite) le 2,3-dimercaptopropanol, qui prévient et guérit les lésions provoquées par les vésicants.

La glycolyse anaérobie par des suspensions de tissu cérébral, ou de tissu embryonnaire de poulet, et par la peau de mammifère est réduite par l'ypérite². Le groupe américain confirma sur peau intacte, certaines de ces observations² et les étendit avec les mêmes résultats positifs aux érythrocytes d'oiseau, aux cellules de levure, à la cornée isolée de mammifère. Après injection parentérale de doses mortelles d'ypérite, on note une inhibition partielle de la consommation d' O_2 et de la glycolyse anaérobie de la moelle des os, de la rate et du thymus². De nouveaux composés vésicants, dans lesquels l'azote tient la place du soufre dans l'ypérite, les «nitrogen mustards, du type



exercent les mêmes effets déprimeurs sur ces systèmes enzymatiques responsables de la glycolyse². De l'ensemble de ces travaux; il semble que l'on puisse admettre que l'inactivation enzymatique primordiale est celle des phosphokinasés, enzymes catalysant le transport du PO_4 essentiel au métabolisme des hydrates de carbone.

D'autres enzymes toutefois sont inhibés par les vésicants: la cholinestérase² dont NACHMANSOHN et LEDERER³ ont montré qu'elle fonctionnait en présence de -SH, la choline oxydase, la pepsine, la peptidase.

On connaît beaucoup moins bien l'action des oxydants sur les systèmes enzymatiques sensibles aux acides acétiques monohalogénés, aux toxiques de guerre et aux métaux lourds, dont l'arsenic et le mer-

¹ Z. M. BACQ, M. CHÈVREMENT et J. FREDERIC, Acta biol. Belg. 3, 62 (1943). — M. CHÈVREMENT et J. FREDERIC, Arch. Biol. 54, 589 (1943).

² I. BERENBLUM, L. P. KENDALL et J. W. ORR, Biochem. J. 30, 709 (1936).

³ JANY et SELLEI, Biochem. Z. 275, 234 (1935).

⁴ R. A. PETERS, Nature 138, 327 (1936).

⁵ Z. M. BACQ, M. GOFFART et P. ANGENOT, Bull. Acad. Roy. Med. Belg., 225 (1940).

⁶ E. L. MASSART et G. PEETERS, Acta biol. Belg. 1, 42 (1941).

⁷ P. FISCHER, Acta biol. Belg. 3, 65 (1943); Bull. Soc. Roy. Sci., Liège, 235 (1943); Bull. Soc. Chim. biol., sous presse (1946).

⁸ P. FISCHER, C. r. Soc. Biol. 138, 870 (1944); Bull. Soc. Chim. biol., sous presse (1946).

⁹ TH. BERSIN, Ergebn. f. Enzymforsch. 4, 68 (1935); Die Methode der Enzymforsch. 3, 2636, Thieme, Leipzig 1941.

¹⁰ R. A. PETERS, L. A. STOCKEN et R. H. S. THOMPSON, Nature 156, 616 (1945).

¹¹ A. GILMAN et F. S. PHILIPS, Science 103, 409 (1946).

¹ R. A. PETERS, L. A. STOCKEN et R. H. S. THOMPSON, Nature, 156, 616 (1945).

² A. GILMAN et F. S. PHILIPS, Science 103, 409 (1946).

³ D. NACHMANSOHN et E. LEDERER, Bull. Soc. Chim. biol. 21, 797 (1939).

cure sont les mieux connus. Cependant certaines observations suggérées par nous ont été faites à Liège pendant la guerre.

GOFFART avait établi la concordance entre les observations de BACQ sur l'effet Lundsgaard (voir ci-dessous) et l'action des oxydants et du sublimé sur les groupes $-SH$ de la peau humaine, étudiée histochimiquement grâce à la coloration au nitroprussiate; par exemple, l'iodate est beaucoup plus actif que le chlorate dans l'oxydation des $-SH$ de la peau. D'autre part, LIEBECQ¹ a recherché l'action inhibitrice des oxydants sur la glycolyse par le muscle broyé de grenouille; il a comparé le pouvoir inhibiteur du chlorate et de l'iodate et observe que l'iodate inhibe déjà totalement à la concentration de 0,02%, alors que la concentration en chlorate doit atteindre 0,5% pour arrêter complètement la glycolyse. Ainsi donc les oxydants, comme les vésicants exercent un pouvoir antiglycolytique parallèle à leur intensité d'action sur les groupes $-SH$. Nous avons retrouvé un vieux travail de

THUNBERG¹ dans lequel l'auteur montre que l'iodate est plus actif que le chlorate dans l'oxydation de groupes thiols très importants pour la respiration cellulaire.

De même la glycolyse intense du cristallin de bœuf est inhibée par l'iodate de Na et l'eau oxygénée; cette action s'accompagne d'une disparition plus ou moins complète de la réaction au nitroprussiate ammoniacal caractéristique des groupes $-SH$ (de la cystéine, du glutathion ou des protéines); le cristallin en survie, s'opacifie rapidement après addition d'iodate. R. WEEKERS² qui a observé ces faits, hésite cependant à admettre un rapport de cause à effet entre le blocage des fonctions thiols et l'inhibition de la glycolyse suivie inéluctablement de troubles de la transparence.

Il semble donc que l'on puisse affirmer, malgré de nombreuses lacunes faciles à combler, que toxiques de guerre, oxydants et métaux lourds inhibent les mêmes systèmes enzymatiques.

(A suivre)

¹ T. THUNBERG, Skand. Arch. Physiol. 24, 80 (1910).

² R. WEEKERS, Acta biol. Belg. 2, 48, 192 et 194 (1942); Arch. int. Physiol. 52, 369 (1942).

¹ C. LIEBECQ, Acta biol. Belg. 1, 413 (1941).

Sonnenflecken und ihre terrestrischen Wirkungen

Von M. WALDMEIER, Zürich

Immer wenn wieder größere und zahlreichere Flecken auf der Sonne erscheinen, dringt das Interesse für diese merkwürdigen Erscheinungen in weitere Kreise, besonders wegen ihrer terrestrischen Wirkungen, die sich bis in das tägliche Leben bemerkbar machen. Der vorliegende zusammenfassende Bericht verdankt seine Entstehung dem Umstand, daß die Sonnenaktivität gegenwärtig in starkem Anwachsen begriffen ist und schon im nächsten Jahr ein Maximum von außerordentlicher Intensität erreichen wird.

Der Sonnenzyklus. Die an der Sonne beobachteten Erscheinungen lassen sich grundsätzlich in zwei verschiedene Gattungen trennen. Die der ersten sind stationär; zu ihnen gehören z. B. die Energieproduktion, die Wärme- und Lichtausstrahlung, die Rotation, der innere Aufbau und die mit der Konvektion zusammenhängenden Erscheinungen wie die Granulation. Zur zweiten Gattung, mit der wir uns hier allein beschäftigen, gehören die zeitlich veränderlichen Erscheinungen: Flecken, Fackeln, Protuberanzen, Eruptionen, Form und Emission der Korona. Alle diese veränderlichen Erscheinungen, die man treffend als die Witterung der Sonne bezeichnet, unterliegen einem elfjährigen Zyklus, der an den Flecken, als den am

längsten bekannten Witterungselementen am eingehendsten untersucht worden ist. Fig. 1 zeigt die Jahresmittel der sogenannten Zürcher oder WOLF-schen Fleckenrelativzahl für 1749 bis 1945. Man erkennt daraus, daß es sich nicht um eine strenge Periodizität handelt, indem die einzelnen Maxima sehr verschieden hoch und die einzelnen Perioden verschieden lang sind. Unzählige erfolglose Versuche wurden unternommen, diese Unregelmäßigkeiten durch Überlagerung einer reinen, ungefähr elfjährigen Hauptperiode mit einer größeren Anzahl von Nebenperioden zu interpretieren, bis 1935 durch die Eruptionshypothese des Verfassers die Sonnenfleckenkurve von den Fesseln der harmonischen Analyse befreit wurde¹. Danach stellt jeder elfjährige Zyklus einen in sich abgeschlossenen selbständigen Erscheinungskomplex dar. Diese Auffassung stützt sich außer auf die später zu erwähnenden magnetischen Eigenschaften und die zonale Verteilung der Sonnenflecken, auf die Feststellung, daß die die Fleckentätigkeit während eines einzelnen Maximums darstellenden Kurven, abgesehen von feinem Einzelheiten, in ihrer Gesamtheit

¹ M. WALDMEIER, Neue Eigenschaften der Sonnenfleckenkurve, Astron. Mitt. der Eidg. Sternwarte, Nr. 133 (1935).