

bolisme, et d'après ce que nous avons dit la principale production d'entropie, tend à diminuer au cours de l'accroissement de taille. Ceci correspond bien à la première remarque que nous faisons au sujet des systèmes physico-chimiques tendant vers un état stationnaire à production d'entropie minimum.

Les données expérimentales les plus précises que nous possédions actuellement ont été obtenues par le professeur KOCH<sup>1</sup> qui est arrivé de façon indépendante à des résultats identiques aux nôtres sur certains points. De ses travaux actuellement encore en cours, il résulte que d'une façon générale les animaux qui effectuent des migrations tendent à se placer dans des conditions de métabolisme minimum.

L'évolution biochimique des bactéries, qui se traduit chez les bactéries parasites par des pertes de pouvoir de synthèse<sup>2</sup> correspond également à l'économie d'une série de réactions chimiques. En général les exigences qui en résultent, par rapport à l'habitat, sont simultanées à un rendement de croissance supérieure. C'est ce que l'on peut constater en comparant les autotrophes (chimiotrophes) peu exigeants, à grandes possibilités de synthèse et vraisemblablement primitifs, avec les hétérotrophes à grandes exigences, mais à grand rendement métabolique. On a là une double évolution vers une économie entropique.

Le caractère adaptatif très général des organismes qui se manifeste dans la forme autant que dans les mécanismes physiologiques<sup>3</sup> peut être considéré comme une tendance de la matière vivante à effectuer un travail maximum avec une dépense de matériel minimum<sup>4</sup>. Cette économie se manifeste finalement par une économie métabolique.

Examinons de plus près la seconde conclusion thermodynamique signalée plus haut. Celle-ci subordonne les possibilités de diminution d'entropie d'un système siège de phénomènes irréversibles à la tendance vers la réalisation d'états à production d'entropie minimum. Du point de vue biologique cela impliquerait que l'acquisition de structures plus complexes, d'une organisation plus perfectionnée (donc de diminution d'entropie du système) serait subordonnée à la diminution de la production d'entropie, donc à une économie métabolique par unité de poids de l'organisme. Nous sommes ainsi conduits à suggérer une interprétation physico-chimique de la conception lamarckienne de l'évolution. LAMARCK considérait l'évolution des êtres vivants comme étant essentiellement la conséquence d'une tendance intrinsèque de la matière vivante vers la « complication ». Ici cette tendance résulte de la modification de la production d'entropie, c'est-à-dire en somme de l'évolution du métabolisme. Cette dernière elle-même apparaît comme une conséquence des lois thermodynamiques générales régissant le comportement des systèmes sièges de phénomènes irréversibles.

I. PRIGOGINE et J. M. WIAME

Faculté des Sciences, Université de Bruxelles, le 30 août 1946.

#### Summary

The thermodynamic study of systems in which stationary (non equilibrium) states were possible, led

<sup>1</sup> H. J. KOCH, Communication personnelle, en cours de publication.

<sup>2</sup> A. LWOFF, L'évolution physiologique, Hermann, Paris 1943.

<sup>3</sup> L. CUENOT, Invention et finalité en biologie, Flammarion, Paris 1941.

<sup>4</sup> C. JEENER, Recueil de l'Institut zoologique Torley-Rousseau 3, 121 (1931).

one of us (I. P.) to a number of general conclusions. In the present paper these conclusions are summarized and briefly discussed from a biological standpoint. It appears that the evolution of such systems is towards states with the least production of entropy (per mass unit) compatible with the conditions imposed. In the case of living matter this corresponds approximately to states of minimum metabolism. During this evolution the entropy contained in the system may decrease whilst the heterogeneity increases. But this increase in heterogeneity can only take place when there is a decrease in the entropy production, that is an evolution of the metabolism. We are thus led to suggest a physico-chemical interpretation of Lamarckism. Finally we call attention to the fact that the moderation principle of LE CHATELIER-BRAUN is not limited to equilibrium states.

#### Influences de la tubocurarine sur la régulation proprioceptive de la pression artérielle

Le curare est une préparation extraite de plantes toxiques et utilisée depuis des temps immémoriaux par les indigènes de l'Amérique du Sud pour enduire les pointes des flèches destinées à frapper, paralyser et capturer les animaux à la chasse. L'origine exacte du curare resta longtemps inconnue.

CLAUDE BERNARD<sup>1</sup> démontra que le curare provoque une paralysie de la jonction neuromusculaire.

BOEHM<sup>2</sup> isola deux alcaloïdes du curare: la *l*-curarine, une base tertiaire inactive, et la tubocurarine, une base quaternaire amorphe pharmacologiquement très active.

KING<sup>3</sup> parvint à isoler d'un spécimen de curare une base quaternaire cristallisée très active, qu'il dénomma *d*-tubocurarine.

FOLKERS<sup>4</sup> suggéra que le curare provenait du *Chondrodendron tomentosum*. Cette hypothèse fut confirmée par WINTERSTEINER et DUTCHER<sup>5</sup> qui isolèrent la *d*-tubocurarine cristallisée de cette plante.

Les travaux de KING, WINTERSTEINER et DUTCHER ont particulièrement favorisé l'étude expérimentale du curare et de son principe actif: la *d*-tubocurarine. Ces travaux sont à la base de l'utilisation de la tubocurarine en médecine, particulièrement en chirurgie et en neurologie.

Nous avons montré dans des publications antérieures<sup>6</sup> que les mécanismes de la régulation proprioceptive de la pression artérielle par l'intermédiaire de la pressosensibilité réflexogène des zones vasculaires, sont d'une importance fondamentale pour le développement des réactions cardiovasculaires qui permettent à l'organisme de lutter contre le collapsus circulatoire. Nombre de substances pharmacologiques dépriment ou paralysent ces mécanismes fondamentaux de l'homéostasie de la pression artérielle. Nous avons examiné à ce point de vue l'action pharmacologique de la tubocurarine.

Les expériences ont été effectuées chez le chien anesthésié à la chloralose. Cet anesthésique général ne

<sup>1</sup> CLAUDE BERNARD, Bull. Gén. Thérap. 69, 23 (1865).

<sup>2</sup> R. BOEHM, Arch. Pharm. 235, 660 (1897).

<sup>3</sup> H. KING, Nature 135, 469 (1935); J. chem. Soc. 1931 (1935).

<sup>4</sup> K. FOLKERS, J. amer. Pharm. A. 27, 689 (1938). — K. FOLKERS et K. UNNA, Arch. int. Pharmacodyn. 61, 370 (1939).

<sup>5</sup> O. WINTERSTEINER et J. D. DUTCHER, Science 97, 467 (1943).

<sup>6</sup> C. HEYMANS, J. J. BOUCKAERT et P. REGNIERS, Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique. Doïn & Cie., Paris 1933.

déprime pas les mécanismes physiologiques de l'homéostasie de la pression artérielle<sup>1</sup>. Les réflexes proprioceptifs de l'homéostasie de la pression artérielle furent déclenchés en modifiant la pression endo-vasculaire au niveau des pressor-récepteurs du sinus carotidien. Nous avons utilisé, dans ces expériences, l'Intocostrin<sup>2</sup>, un extrait purifié du curare, qui contient essentiellement de la tubocurarine.

L'ensemble de ces expériences démontre que:

1° La tubocurarine, administrée en injection intraveineuse lente et à des doses cliniques, ne détermine pas ou une très faible diminution de la pression artérielle générale, alors que la paralysie neuromusculaire est toutefois complète.

Dans ces mêmes conditions, la tubocurarine ne déprime pas les mécanismes vasomoteurs réflexes de l'homéostasie de la pression artérielle générale. La tubocurarine ne déprime ou ne paralyse donc pas, à ces doses, la conduction synaptique.

2° La tubocurarine, administrée à des doses cliniques, mais en injection intraveineuse rapide, entraîne une chute, parfois passagère, de la pression artérielle générale et déprime les mécanismes vasomoteurs de l'homéostasie circulatoire. L'éphédrine fait disparaître ces réactions.

3° La tubocurarine, administrée rapidement en injection intraveineuse à des doses élevées, provoque une chute, parfois profonde, de la pression artérielle générale et une suppression des réflexes vasomoteurs de l'homéostasie circulatoire. Ni l'éphédrine, ni la prostigmine ne font disparaître ces réactions dépressives de la tubocurarine sur la circulation sanguine.

4° La prostigmine lève l'action paralysante neuromusculaire de la tubocurarine. Cet antagonisme entre la prostigmine et la tubocurarine n'est toutefois pas liée à une intervention de la cholinestérase. C. HEYMANS

Institut J. F. Heymans de pharmacodynamie et de thérapie de l'Université de Gand (Belgique), le 17 septembre 1946.

#### Summary

Experiments performed on dogs show that:

- (1) Slow intravenous injection of a clinical dosis of tubocurarine (Intocostrin) does not produce a decrease or only a slight and momentary fall in general arterial blood pressure, although the neuromuscular paralysis is complete. In these conditions, tubocurarine also does not depress the physiological mechanisms of the blood pressure homeostasis. In clinical dosis, tubocurarine thus does not block synaptic conduction.
- (2) Rapid intravenous injection of a clinical dosis of tubocurarine induces a fall in general blood pressure, which is sometimes momentary, and depresses the mechanisms of blood pressure homeostasis. These influences of tubocurarine are counteracted by ephedrine.
- (3) Rapid intravenous injection of a large amount of tubocurarine, produces a marked fall in blood pressure and a paralysis of the blood pressure homeostasis. These influences are not counteracted by ephedrine or prostigmine.
- (4) Prostigmine counteracts, as already known, the neuromuscular depression induced by tubocurarine. This antagonism is however not related to an influence of tubocurarine on the cholinesterase.

<sup>1</sup> C. HEYMANS et F. BAYLESS, Arch. int. Pharmacodyn. 56, 419 (1937).

<sup>2</sup> Curare, Intocostrin (292 pages), published by E. R. Squibb and Sons, New York 1946 (avec large bibliographie).

### Antibiotico attivo sui bacilli del tifo

Da circa 18 mesi è stata studiata nel nostro Laboratorio una muffa ad azione antibiotica su germi del tifo. La muffa in questione è stata isolata da frutti del caco dal D.<sup>r</sup> CALLERIO che ne ha iniziato lo studio saggianone l'attività su germi diversi e sperimentando diversi terreni di coltura.

Vi sono buoni elementi per identificare tale muffa con il *Penicillium expansum*.

Tra i terreni culturali liquidi sperimentati si è trovato più rispondente allo scopo quello di brodo di carote opportunamente integrato con l'aggiunta di sostanze minerali e glucosio.

Con tale terreno la sporificazione è completa al 5.<sup>o</sup>/6.<sup>o</sup> giorno dopo la semina.

Fra i terreni solidi il più confacente è l'agar malto; il ciclo evolutivo è riacorciato avendosi completa sporificazione già al 4.<sup>o</sup> giorno.

L'optimum di temperatura è a 24°-25° C. La muffa risente molto di variazioni di temperatura e di umidità ambiente, essendo favorita da un'umidità relativamente elevata e da buone condizioni di aerobiosi.

L'attività più alta riscontrata nel filtrato culturale grezzo, con il metodo delle diluizioni, era di 1/640 su germi del tifo. Per le prove di attività su piastre, col metodo indicato da CALLERIO<sup>1</sup>, si hanno valori corrispondenti a circa  $\frac{1}{8-10}$  di quelli ottenuti con il metodo delle diluizioni.

Il  $p_H$  inizialmente scende, nei terreni non tamponati, sintetici tipo Czapek-Dex, a 3,4-4; risale poi lentamente fino alla neutralità al 5.<sup>o</sup> o 6.<sup>o</sup> giorno, sale poi fino a 8. Il glucosio parallelamente discende, essendo però sempre largamente presente anche dopo parecchi giorni di coltura. L'attività è massima in corrispondenza della completa sporificazione al 5.<sup>o</sup>/6.<sup>o</sup> giorno di coltura; diminuisce nei giorni successivi fino a scomparire del tutto con l'alcalinizzazione del terreno.

Nei terreni nei quali la crescita è deficiente o la sporificazione manca o è fortemente ritardata la muffa non dà per nulla attività o comunque questa è molto scarsa. Così ad es. su terreno di Raulin Dierks.

Sono stati compiuti tentativi d'incrementare la produzione dell'antibiotico mediante ripetuti passaggi della muffa in presenza di bacilli di tifo. La presenza di questi vivi o morti nel terreno culturale della muffa è senza effetto. Si è anche seguito il seguente procedimento: su piastre di agartifo si seminava un piccolo numero di spore, si portava in termostato a 24° C per 4 giorni, prelevando quindi per la semina dalle colonie così ottenute. In qualche caso si è potuto con questo procedimento ottenere qualche ceppo lievemente più attivo.

#### Saggi di estrazione e purificazione della sostanza attiva

Un primo procedimento di estrazione del principio attivo è basato sull'adsorbimento diretto del terreno di coltura con carboraffina. L'attività del liquido dopo adsorbimento cade a zero; pochi granelli di polvere di carbone posti su piastra di agar germi danno un esteso alone d'inibizione.

L'eluizione della sostanza attiva dal carbone è molto difficile e riesce solo in parte e con scarso rendimento; possono essere usate a questo scopo miscele di etere + alcool metilico 2%, oppure alcool etilico puro o etere puro.

<sup>1</sup> CALLERIO, Boll. Soc. ital. Biologia sperimentale 20, 487 (agosto 1945).