

En résumé, l'étude du comportement de la myosine β *in situ* montre:

a) qu'elle est d'autant plus accessible que la pulpe utilisée a été plus finement divisée, ce qui implique sa distribution dans des structures partiellement inaccessibles aux solutions salines;

b) qu'elle existe, dans ces structures, sous la forme de complexes dont la dissociation est provoquée par les solutions salines, proportionnellement à leur concentration;

c) que la fatigue anaérobie ne modifie pas l'accessibilité spatiale de ce complexe, mais sa structure, de telle sorte qu'au même p_H , les solutions de même force ionique sont moins actives sur la pulpe des muscles fatigués que sur celle des muscles normaux;

d) que la myosine β , livrée par ce complexe, est beaucoup moins homogène, à l'électrophorèse, que la myosine β , isolée par fractionnement au sulfate d'ammonium, de la myosine de WEBER-EDSALL.

M. DUBUISSON

Laboratoire de biologie générale, Faculté des sciences, Université de Liège), le 1^{er} juillet 1947.

Summary

β myosin *in situ* is the more accessible to saline solutions the more finely the muscular substance has been divided, which implies its localization in structures difficult of access.

This myosin exists in such structures in the form of a complex, the dissociation of which is effected by the saline solutions in proportion to their ionic strength.

Fatigue does not modify the spatial accessibility of this complex but does modify its structure, so that, for some values of p_H , solutions of equal ionic concentration are less active on the substance of stimulated muscles than on that of normal ones.

The β myosin derived from that complex is much less homogenous in the Tiselius-Longworth apparatus than the β myosin isolated from the WEBER-EDSALL myosin by fractionating with ammonium sulfate.

Rabbits' muscles suddenly cooled by immersion in ice water give extracts similar to those of stimulated muscles.

Observations expérimentales sur l'apnée acapnique chez le Chien

1° *Sinus carotidien et durée de l'apnée acapnique.* Selon la théorie classique de DOUGLAS et HALDANE¹, l'apnée provoquée par une hyperventilation est interrompue par l'action conjuguée de deux facteurs: le besoin d'oxygène et le retour de la teneur du sang en CO_2 vers sa valeur normale; le premier de ces facteurs sensibilise le centre respiratoire à des taux de CO_2 normalement insuffisants pour provoquer une stimulation respiratoire. Depuis les travaux de C. HEYMANS et de ses collaborateurs², confirmés par de nombreux auteurs, il est unanimement admis que l'hypoxémie agit comme stimulant respiratoire par la voie réflexe des chimio-récepteurs des zones sino-carotidiennes et cardio-aortiques.

Nous avons observé, dans nos expériences, que l'élimination des chimio-récepteurs a pour conséquence de prolonger la durée de l'apnée acapnique, et cela, vraisemblablement, jusqu'au moment où le taux de CO_2 sanguin atteint un taux suffisant pour exciter, à lui seul,

un centre respiratoire lui-même directement déprimé par le besoin d'oxygène.

Si l'alkalose produite par l'hyperventilation est suffisamment profonde (hyperventilation de longue durée), l'apnée consécutive est prolongée au point d'entraîner la mort asphyxique de l'animal privé de ses chimio-récepteurs, alors qu'une hyperventilation aussi profonde, et même plus profonde, était parfaitement surmontée par l'animal normal.

Cet allongement de l'apnée est déjà déterminé par la seule énervation des sinus carotidiens: le fait que cette énervation suffise à provoquer la mort en apnée bien que les chimio-récepteurs cardio-aortiques soient encore présents, le fait encore que la bivagotomie cervicale n'a pas produit, dans nos expériences, de résultats bien caractérisés sous ce rapport, démontrent le caractère essentiel du rôle des chimio-récepteurs sino-carotidiens dans la réponse respiratoire réflexe à l'hypoxémie. Cette différence d'efficacité des deux groupes de chimio-récepteurs concorde avec les observations de WRIGHT³ et GERNANDT⁴.

Les apnées «mortelles» ainsi réalisées sont caractérisées à la période préterminale, par une hausse intense, rapide et transitoire du tonus inspiratoire des muscles thoraciques et diaphragmatiques. Sur cette hausse peuvent se greffer des mouvements respiratoires extrêmement menus et tout à fait inefficaces.

2° *Activités respiratoires toniques au cours de l'hyperventilation et de l'apnée acapnique.* Au cours de l'hyperventilation pulmonaire, nous avons constaté que le thorax de l'animal tend à adopter une position de plus en plus expiratoire. Pendant l'apnée consécutive, le tonus des muscles inspiratoires revient progressivement vers la normale. Ces phénomènes ne sont pas ou peu affectés par l'énervation des sinus carotidiens ni par la bivagotomie cervicale: ils sont vraisemblablement en rapport avec une action centrale du CO_2 .

Pendant l'hyperventilation et pendant l'apnée, et se superposant aux variations continues dont nous venons de parler, nous avons observé très fréquemment des variations *rythmiques* du tonus des muscles respiratoires. Ces variations se succèdent avec une fréquence identique à celle des mouvements respiratoires spontanés de l'animal. Elles persistent, inchangées, pendant tout le cours d'hyperventilations très prolongées. L'énervation des sinus carotidiens n'a pas d'effet appréciable et ces variations rythmiques du tonus des muscles respiratoires existent pendant une apnée mortelle jusqu'à la phase préterminale. La section des nerfs vagues cervicaux modifie leur fréquence et leur amplitude au même titre que celle des mouvements respiratoires spontanés.

Il semble donc que, en dehors de l'activité dynamique (mouvements respiratoires spontanés efficaces) du centre respiratoire et d'une activité tonique continue, il existe une activité rythmique tonique de ce même centre.

3° *Variations de la pression artérielle générale en cours de l'hyperventilation et de l'apnée acapnique.* HEYMANS, PANNIER et VAN DEN OSTENDE⁴ ont montré que, chez le chien normal, l'alkalose et l'acapnie ne provoquent pas d'hypotension artérielle, lorsque l'hyperpnée est déterminée en évitant des interférences circulatoires d'origine mécanique pulmonaire et thoracique. Après avoir vérifié ce fait, nous avons réalisé, chez les mêmes animaux, des hyperpnées en tous points comparables, après avoir

¹ Cf. en particulier J. J. BOUCKAERT, K. S. GRIMSON, C. HEYMANS et A. SAMAAAN, Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. 65, 63 (1941).

² S. WRIGHT, Quart. J. exp. Physiol. 24, 169 (1934).

³ B. GERNANDT, Acta Physiol. Scand. 11, suppl. XXXV (1946).

⁴ C. HEYMANS, R. PANNIER et A. VAN DEN OSTENDE, Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. 72, 430 (1946).

¹ C. G. DOUGLAS et J. S. HALDANE, J. Physiol. 38, 401 (1909).

² Cf. en particulier J. J. BOUCKAERT, K. S. GRIMSON, C. HEYMANS et A. SAMAAAN, Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. 65, 63 (1941).

énervé les sinus carotidiens et sectionné les deux nerfs vago-aortiques. L'hyperventilation provoque alors une chute profonde de la pression artérielle, chute qui progresse au fur et à mesure que l'alcalose s'intensifie. La seule énervation des sinus carotidiens ou la seule bivagotomie cervicale ne produisent, séparément, que des effets modérés et inconstants.

De même, au cours de l'apnée, on observe une hausse de tension considérable seulement lorsque les deux groupes de récepteurs sont éliminés. Cette hypertension artérielle ne cède que lentement lorsque la respiration spontanée reprend. Chez l'animal normal, pourvu de ses récepteurs, la hausse de tension en cours d'apnée est très modérée et compensée dès le début de la reprise respiratoire.

De ces observations nous pouvons conclure que l'alcalose *per se* et sa rétrocession s'accompagnent de modifications tensionnelles seulement lorsque les mécanismes sino-carotidiens et cardio-aortiques d'homéostasie circulatoire sont éliminés. La vasoconstriction périphérique causée par l'acapnie et par l'alcalose, et signalée par plusieurs auteurs (bibliographie dans un article précédent de ce laboratoire¹, est donc d'origine réflexe sino-carotidienne et cardio-aortique.

Lorsque les apnées sont très prolongées au point d'entraîner la mort de l'animal privé de ses nerfs sino-carotidiens et cardio-aortiques (plus de deux ou trois minutes selon les cas), une chute de tension, puis une nouvelle hausse succèdent à l'hypertension artérielle du début. La dernière phase est caractérisée enfin par une bradycardie intense et la chute définitive de la pression artérielle. Une interprétation de ces phénomènes sera proposée dans un travail ultérieur.

C. HEYMANS et J. JACOB

Institut J. F. Heymans de pharmacodynamie et de thérapie de l'Université de Gand (Belgique) et Ella Sachs Plotz Foundation, le 15 juillet 1947.

Summary

Suppression of the chemo-receptors of the carotid sinus and aorta *æreas* prolongs the acapnic apnea markedly. Animals deprived of their chemo-receptors may even die in apnea.

During hyperventilation, the expiratory position of the thorax increases. During the acapnic apnea the inspiratory position returns progressively to normal. During hyperventilation and acapnic apnea, rhythmic changes occur in the tonus of the respiratory muscles. These changes in tonus occur in normal animals as well as in animals deprived of their chemo-receptors and vagi nerves.

In normal dogs, hyperventilation and acapnea do not induce a fall in arterial blood pressure. Arterial hypotension occurs, however, during hyperventilation in dogs deprived of their carotid sinus and aortic innervation. During acapnic apnea, the arterial blood pressure rises in animals deprived of their carotid sinus and aortic nerves. A secondary fall of arterial pressure occurs during prolonged acapnic apnea in these animals.

¹ C. HEYMANS, R. PANNIER et A. VAN DEN OSTENDE, Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. 72, 430 (1946).

Über das Vorkommen und die Natur der Cholinesterase der Schlangengifte

Unter den Wirkungen, die die Schlangengifte auf das Nervensystem ausüben, ist die curareartige von besonderer Bedeutung, weil sie durch die Lähmung der Atem-

muskulatur häufig den Tod der gebissenen Tiere verursacht. Das Gift der *Naia flava* läßt beispielsweise Nerv und quergestreiften Muskel intakt, verhindert aber den Übergang des nervösen Reizes auf das Erfolgsorgan¹. Dieser Effekt kommt nur bei der Applikation der Gifte der *Colubridae* zustande, während er bei Vergiftungen mit den Vertretern der andern Giftschlangenfamilie (*Viperidae*) fehlt. Es wurde vermutet, daß der Vagusstoff in irgendeinem Zusammenhang mit dieser Funktion der Schlangengifte stehen müsse¹.

Wenn ein Agens der Schlangengifte für diese curareartige Wirkung verantwortlich gemacht werden soll, so darf es demnach nur in *Colubridengiften* gefunden werden. Diese Bedingung wird von der Cholinesterase (ChE) erfüllt: Von den untersuchten Giften, die von über 40 Arten und Unterarten stammen², und die sich auf 9 *Colubriden-* (*Acanthophis*, *Bungarus*, *Demansia*, *Denisonia*, *Elaps*, *Naia*, *Notechis*, *Pseudechis*, *Sepedon*) und auf 7 *Viperidengattungen* (*Aghistrodon*, *Bitis*, *Bothrops*, *Crotalus*, *Echis*, *Sistrurus*, *Vipera*) verteilen, wiesen alle *Colubridengifte* eine ChE-Aktivität auf, während ausnahmslos alle *Viperidengifte* frei von diesem Ferment waren.

Die Aktivität schwankte innerhalb weiter Grenzen. Am höchsten fand sie sich bei zwei *Bungarus*-arten, bei *Acanthophis antarticus*, *Naia melanoleuca*, *Naia flava* und *Sepedon haemachates*, am niedrigsten bei zwei *Pseudechis*-arten und bei *Naia nigricollis*. Die erwähnten Gifte mit hohem ChE-Gehalt sind so aktiv, daß sie in der Minute die gleiche bis doppelte Gewichtsmenge³ an Acetylcholin zu zerlegen vermögen; für die übliche manometrische Bestimmung bei 38° genügen zuweilen 5 Millionstel Gramm. Da die betreffenden Schlangen 20 bis über 100mg³ bei einer Entleerung der Giftdrüsen ausscheiden, so scheint die Voraussetzung gegeben zu sein, daß das in den motorischen Endplatten freigesetzte Acetylcholin so rasch zerlegt wird, daß es seine Funktion als Reizüberträger nicht mehr erfüllen kann. Diese Funktion der *Colubriden*-ChE würde durch die aus kinetischen Daten ermittelte sehr große Affinität des Ferments zu seinem Substrat begünstigt.

Mit Hilfe von Hemmungsreaktionen und durch die Untersuchung der Beziehung zwischen Substratkonzentration und Reaktionsgeschwindigkeit konnte seinerzeit gezeigt werden, daß die ChE des Serums (s-ChE) von dem in Gehirn und Erythrozyten des Menschen vorhandenen Ferment (e-ChE) verschieden ist⁴. Die gleichen Kriterien wurden angewandt um die ChE des Kobragiftes⁵ zu charakterisieren, wobei es sich herausstellte, daß diese zwar einige Unterschiede gegenüber den Säugerenzymen aufwies, aber doch als e-ChE klassifiziert werden konnte⁶. Diese Experimente wurden seither nach verschiedenen Richtungen fortgesetzt. Es wurden u. a. weitere *Colubridengifte* herangezogen und der Abbau von Benzoylcholin, das nur von der s-ChE angegriffen⁷, und von Acetyl- β -methylcholin, dessen Hydrolyse auch von der e-ChE beschleunigt wird⁵, verfolgt. Von den Giften

¹ O. SCHAUMANN, Behringwerk-Mitteilungen 7, 33 (1936).

² Außer den in den frühern Mitteilungen genannten Donatoren habe ich den Herren Prof. Dr. E. GRASSET (Genève) und Dr. C. H. KELLAWAY (London) für die kürzlich gewährten großzügigen Spenden von zahlreichen Schlangengiftpräparaten zu danken.

³ Alle Gewichtsangaben beziehen sich auf die getrockn. Rohgifte.

⁴ E. A. ZELLER und A. BISSEGER, Helv. chim. Acta 26, 1619 (1943).

⁵ Die Literatur über die Kobra-Cholinesterase findet sich in der folgenden Mitteilung zusammengestellt: F. BOVER NITTI, Exper. 3, 283 (1947).

⁶ E. A. ZELLER und A. MARITZ, Helv. physiol. Acta 3, C 19 (1945).

⁷ B. MENDEL, D. B. MUNDELL und H. RUDNEY, Biochem. J. 37, 473 (1943).