

Table I
Urinary excretion of Total Nitrogen and Amino Acid Nitrogen

No. of rats	Agent	Excreted	Per 24 hours before administration			Per 24 hours after administration			Difference
			Mean ($\bar{X}$)	S†	SM††	Mean ($\bar{X}$)	S	SM	
20	None	T-N*, mg A-N**, %	87.8 2.9	13.2 0.8	4.2 0.3	80.0 3.5	18.3 1.1	5.8 0.3	- 8.9% + 21.0%
12	Djenkolic Acid 2 mM	T-N, mg A-N, %	94.3 3.3	26.4 1.4	10.8 0.6	110.5 9.5	22.7 1.9	9.3 0.8	+ 17.2% + 188.0%
6	L-Cysteine 2 mM	T-N, mg A-N, %	97.8 3.0	26.4 0.9	15.3 0.5	144.0 23.0	21.4 2.1	12.4 1.2	+ 47.2% + 667.0%
6	D-Alanine 2 mM	T-N, mg A-N, %	84.2 3.4	9.5 0.2	5.5 0.1	111.5 10.1	4.2 1.2	2.4 0.7	+ 32.4% + 197.0%

* mg of total nitrogen in urine.
† Standard deviation, $S^2 = \frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N-1}$

** Per cent of total nitrogen excreted as amino acid nitrogen.
†† Standard error, $S_M^2 = \frac{S^2}{N}$

Table II
Glycogen Content of Liver and Non-protein Nitrogen Content of Blood after 3-Hour Period

No. of rats	Agent	Analysed	Maximum	Minimum	Mean ($\bar{X}$)	S	SM	P†
20	None	*Gl., % **N-N,mg%	0.202 39.4	0.059 26.9	0.113 33.0	0.042 3.5	0.009 0.7	
16	Djenkolic Acid 1 mM	Gl., % N-N, mg%	0.386 43.6	0.124 28.3	0.221 35.1	0.089 3.9	0.022 0.9	≤0.01 =0.05
6	L-Cysteine 1 mM	Gl., % N-N, mg%	0.357 —	0.127 —	0.190 —	0.095 —	0.039 —	=0.05 —
7	D-Alanine 1 mM	Gl., % N-N, mg%	0.522 40.3	0.154 32.1	0.318 37.2	0.137 3.2	0.052 1.2	<0.01 <0.01

* Glycogen content of liver, per cent.
** Non-protein nitrogen of blood, mg per 100 ml.

† Probability of error, according to FISCHER's "Statistical Methods for Research Workers".

on a cysteine deficient diet. The interaction of many factors is most probably concerned, and meanwhile it is difficult to form from the present exploratory experiments an idea of the individual intermediates in djenkolic acid metabolism.

nicht einfach in seine beiden Zysteinhälften zerfällt und auf diesem Wege umgewandelt wird, sondern es muß mit einem komplizierteren Umbau gerechnet werden.

JAROSLAV RERÁBEK

Department of Biology, Faculty of Medicine, Charles' University, Prague, March 6, 1950.

Zusammenfassung

Es wurde die Desaminierbarkeit und die Glukoplastizität der nach ARMSTRONG und DU VIGNEAUD synthetisch hergestellten Djenkolsäure bei Ratten geprüft. Der Gesamt-N-Ausscheidung nach kann der Stoff im Rattenkörper desaminiert werden und bewirkt dabei eine Erhöhung des Leberglykogens. Beide Reaktionen sowie die Ausscheidung des Aminostickstoffs und die Menge des Nichteisweiß-N im Blute, haben jedoch ein geringeres Ausmaß als nach Einverleibung von Zystein. Danach scheint es, daß das Molekül der Djenkolsäure

Métabolisme de l'adrénochrome et du trihydroxyméthylindole chez le lapin

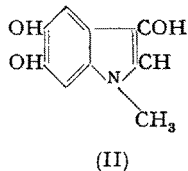
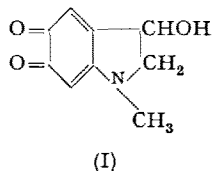
Le sort que subit l'adrénaline au cours de son métabolisme normal dans l'organisme a fait l'objet de nombreuses recherches et toutes les possibilités d'attaque de sa molécule ont été envisagées^{1,2}.

L'étude de l'oxydation *in vitro* de l'adrénaline a fait de nombreux progrès et on peut, semble-t-il aujourd'hui, établir les différents stades de transformation de l'adrénaline jusqu'au stade terminal d'oxydation générale-

¹ Z. M. BACQ, J. Pharm. Exp. Therap. 55, (II), 1 (1949).

² Z. M. BACQ, P. FISCHER et J. LECOMTE, Bull. Soc. Chim. biol. 31, 395 (1949).

ment proposé: la mélanine. L'adrénochrome (I) et son isomère le trihydroxyméthylindole (II) ont été isolés¹, et leur étude au point de vue physiologique et pharmacodynamique est déjà fort avancée².



Avant de rechercher si l'adrénaline peut donner naissance dans l'organisme à l'un ou l'autre de ces deux dérivés, il faut connaître leur métabolisme.

1° Le trihydroxyméthylindole est dépourvu de toxicité chez le lapin, et peut être injecté sans danger à raison de 50 mg par voie intraveineuse dans la veine marginale de l'oreille. Les urines sont recueillies par cathéter aseptique de la vessie. Cinq minutes après la fin de l'injection, l'urine excrétée commence à présenter une fluorescence qui s'intensifie pendant 15 minutes, puis qui faiblit graduellement. Cette fluorescence est due au trihydroxyméthylindole non modifié. Si l'animal est sacrifié 1 heure et demie après l'injection, seul le rein contient encore une faible quantité de trihydroxyméthylindole.

2° L'adrénochrome peut être décelé dans le sang ou les tissus, même en présence d'adrénaline. Son identification est basée sur le fait qu'en présence d'un sel d'aluminium ou de zinc, il développe une intense fluorescence verdâtre que l'on peut stabiliser par l'addition d'une quantité appropriée d'acide ascorbique³. L'adrénaline ne donne pas cette réaction. Un quart d'heure après l'injection intraveineuse de 50 mg chez le lapin, on ne retrouve déjà plus d'adrénochrome dans le sang. On sacrifie l'animal par saignée après 1 heure et demie. La recherche d'adrénochrome est positive dans le foie et le rein. Le cœur, le muscle et l'urine n'en contiennent pas.

Le trihydroxyméthylindole, fluorescent, est présent dans le foie, mais surtout dans le rein et l'urine après injection d'adrénochrome (50 mg). Si le lapin est sacrifié 10 minutes après l'injection, on retrouve celui-ci dans tous les tissus; mais déjà dans le foie et surtout dans le rein, on décelé nettement la présence du dérivé fluorescent. Ces résultats ont été confirmés *in vitro*. La pulpe de foie et de rein ainsi que l'urine de lapin, transforment l'adrénochrome en son isomère quantitativement et rapidement (10 minutes à 37°).

Donc, chez le lapin, l'adrénochrome est éliminé rapidement du sang, et se fixe au niveau du foie et du rein, où il s'isomérisé en trihydroxyméthylindole, lequel ne subit pas de modifications au cours de son métabolisme et est excrété tel quel dans l'urine. C'est au niveau du rein que l'on retrouve les plus fortes quantités de trihydroxyméthylindole. Nous ne postulons évidemment pas que tout l'adrénochrome injecté suit cette voie de transformation. Nous avons récemment montré⁴ que l'urine de lapin recueillie après injection d'adrénochrome développait à 100° sous l'action d'HCl une coloration

rouge violacé dont la substance responsable nous est encore inconnue, mais qui pourrait être une combinaison avec un acide aminé¹.

P. FISCHER et L. DE LANDTSHEER

Laboratoire de pathologie générale, Université de Liège, le 30 mai 1950.

Summary

In the rabbit adrenochrome rapidly disappears from the blood and is found in the liver and kidney where it isomerizes to trihydroxy-N-methylindole; this fluorescent derivative of adrenochrome is excreted unmodified by the kidney.

¹ Z.M. BACQ, P. FISCHER et J. LECOMTE, C.r. Soc. Biol. 143. 1293 (1949).

Steatosi parenchimali da colchicina

Differenza di sensibilità dei due sessi in animali intossicati

Nel corso delle nostre ricerche su problemi della terapia sperimentale dei tumori, la nostra attenzione fu attirata da alcuni effetti della colchicina in animali da esperimento (topi) che, per quanto ci consta, non si trovano sufficientemente descritti nella letteratura. Questi effetti sono:

a) Una degenerazione grassa del parenchima di organi degli animali iniettati con dosi tossiche dell'alcaloide; questa degenerazione si sviluppa in un tempo abbastanza breve, essendo istologicamente ben dimostrabile e marcata già un'ora dopo la introduzione della sostanza. I reperti autoptici furono confrontati con quelli biotipici, ottenuti mediante epatectomia parziale praticata immediatamente prima della iniezione. La steatosi in parola interessa il fegato, il muscolo cardiaco ed il rene (i soli organi sinora studiati) ma è di gran lunga più evidente nel primo¹.

b) Una maggior resistenza dei topi femmine rispetto ai maschi, manifestantesi con una minore mortalità tra le prime: il rapporto è 1:4. In questa nota ci occuperemo solamente di quest'ultimo fenomeno riservando per il primo un più ampio resoconto.

Materiale e metodo. In tutti gli esperimenti furono usati topi bianchi di un ceppo (Stock E) allevato nel nostro Laboratorio mediante incroci controllati; peso 22-25 g (femmine) e 25-27 g (maschi); età: 150-180 giorni. Ciò garantisce una migliore uniformità di risposta². Furono effettuate due serie di esperimenti usando in ciascuna, ed al tempo stesso, 40 animali (20 di ciascun sesso).

La dose iniettata fu in ogni caso di 120γ di colchicina pura amorfa (Sandoz) partendo da una soluzione 0,2 × 10³ in acqua bidistillata; gli animali femmine ricevono per tanto una dose maggiore rispetto al peso corporeo. 12 ore prima della iniezione e per tutto il periodo di osservazione il contenuto in grasso della nostra dieta semi-sintetica vien ridotto a poco meno del 2%.

Risultati. A distanza di circa 24 ore dall'iniezione gli animali cominciano a venire a morte ed i decessi continuano, di regola, sino alle 72-100 ore; dopo questo periodo gli animali superstiti escono dallo stato di

¹ Gli esami istologici furono effettuati dal Prof. J. SANCHEZ LUCAS, Direttore dell'Istituto di Istologia e Anatomia Patologica della Facoltà di Medicina di Barcellona.

² R. J. LUDFORD, Brit. J. Cancer 2, 75 (1948).

¹ D.E. GREEN et D. RICHTER, Biochem. J. 31, 596 (1937). - P. FISCHER, Bull. Soc. Chim. Belg. 58, 206 (1949). - J. HARLEY-MASON, Experientia 4, 307 (1948); J. Chem. Soc. 1276 (1950). - A. LUND, Acta pharmac. toxicol. 5, 166 (1949).

² Z.M. BACQ, J. Pharm. Exp. Therap. 55, (II), 1 (1949).

³ P. FISCHER, G. DEROUAUX, H. LAMBOT et J. LECOMTE, Bull. Soc. Chim. Belg. 59, 72 (1950).

⁴ P. FISCHER et J. LECOMTE, Arch. Int. Physiol. 56, 327 (1949).