

Table I

Influence of denervation on the phosphorus fractions in the homogenate of gastrocnemius muscles of normal guinea pigs and of guinea pigs treated with tetanus toxin. The data are given as mg/g wet tissue, $\pm$ standard deviation

Phosphorus fractions	Normal guinea pigs		Guinea pigs treated with tetanus toxin	
	Normal leg	Denervated leg	Normal leg	Denervated leg
Total P	1.583 $\pm$ 0.022	1.625 $\pm$ 0.020	1.417 $\pm$ 0.089	1.305 $\pm$ 0.087
Inorganic P	0.969 $\pm$ 0.016	1.042 $\pm$ 0.026	0.677 $\pm$ 0.007	0.590 $\pm$ 0.048
Phosphocreatine P	0.086 $\pm$ 0.003	0.049 $\pm$ 0.002	0.059 $\pm$ 0.005	0.056 $\pm$ 0.008
7 min P*	0.328 $\pm$ 0.004	0.249 $\pm$ 0.001	0.225 $\pm$ 0.007	0.192 $\pm$ 0.020
ribose in this fraction	0.830 $\pm$ 0.017	0.760 $\pm$ 0.025	0.658 $\pm$ 0.027	0.590 $\pm$ 0.064
Molar ratio 7 min P/ribose	1.92 $\pm$ 0.01	1.60 $\pm$ 0.01	1.67 $\pm$ 0.03	1.59 $\pm$ 0.06
ATP**	1.640 $\pm$ 0.021	0.814 $\pm$ 0.037	0.825 $\pm$ 0.036	0.617 $\pm$ 0.085
ADP**	0.180 $\pm$ 0.032	0.685 $\pm$ 0.027	0.511 $\pm$ 0.062	0.787 $\pm$ 0.157
Hexose diphosphate P	0.032 $\pm$ 0.002	0.026 $\pm$ 0.0013	0.093 $\pm$ 0.012	0.072 $\pm$ 0.004
AMP**	1.430 $\pm$ 0.021	1.960 $\pm$ 0.025	2.300 $\pm$ 0.030	2.455 $\pm$ 0.138
Number of experiments	5	5	5	5

* P released after 7 min hydrolysis with 1 N HCl at 100°.

** ATP and ADP concentrations were calculated from the values of molar ratio 7 min P/ribose, that of AMP from total P of the Ba soluble-alcohol insoluble fraction.

Table II.—P/O ratios and ATPase activity in both normal and denervated muscles

Hours after denervation	Normal leg			Denervated leg		
	P/O	ATPase activity*		P/O	ATPase activity	
		Myofibrils	Sarcosomes		Myofibrils	Sarcosomes
1	2.48	102	125	2.36	103	140
6	2.39	109	93	2.21	120	144
12	2.57	123	117	1.72	82	305
18	2.50	110	110	1.54	75	145
24	2.27	124	122	1.25	76	106
36	2.64	107	125	1.13	70	62
48	2.70	98	120	0.83	50	58

* The values of ATPase activity are given as μ g inorganic P released in 15 min by 1 mg nitrogen of enzymatic preparation.

sarcosome swelling. This could explain also the increase of oxygen uptake described by many authors in denervated muscles⁴.

The fact that these biochemical changes occur very early after cutting the nerve, suggests that a nervous mechanism may be intimately concerned in the maintenance of the normal structure of the muscle. The fact that in guinea pigs treated with tetanus toxin the extent of decrease of ATP was higher in the denervated muscles than in those showing tetanus, shows that a low content of ATP is not entirely sufficient to explain the 'rigor' which occurs in tetanus.

L. MICHELAZZI, M. A. MOR, and
M. U. DIANZANI

Institute of General Pathology, University of Genoa, Italy, July 14, 1956.

Riassunto

L'enervezione produce una notevole diminuzione dell'ATP nei muscoli gastrocnemii di cavia. In cavie trattate con tossina tetanica ed enervate immediatamente prima in uno dei due arti posteriori, l'ATP diminuisce più nell'arto enervato che in quello opposto, in preda a contrazione tetanica. I rapporti P/O del muscolo enervato diminuiscono rapidamente ed un notevole grado di

disaccoppiamento delle ossidazioni dalle fosforilazioni è già in atto 12 h dopo l'enervezione.

L'ATPasi dei sarcosomi dell'arto enervato aumenta notevolmente già dopo le prime ore, poi diminuisce. L'ATPasi delle miofibrille tende invece a diminuire progressivamente. Si conclude che un basso contenuto di ATP nel muscolo non basta da solo a spiegare lo stato di contrattura dei muscoli tetanizzati.

Ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus des Chlortetrazyklins

In einer vorhergehenden Arbeit gelang es einem von uns¹ zu zeigen, dass das Chlortetrazyklin eine zentral stimulierende Wirkung auf das Atmungs- und das Vasomotorzentrum der Katzen ausübt. Es stand daher die Vermutung nahe, dass diese Substanz auch in das adreno-hypophysäre System eingreift.

Wir haben deshalb den Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren von weissen Ratten 2 h nach einer intraperitonealen Gabe von Chlortetrazyklin (25 und 100 mg/kg) in Natriumglyzinatlösung mit der Methode von ROE und KUETHER² bestimmt und mit Kontrolltieren,

¹ V. SOBEK und Z. LOJDA, Čas lék. čes. 94, 1396 (1955).

² J. H. ROE und C. A. KUETHER, J. biol. Chem. 147, 399 (1943).

⁴ C. L. HOAGLAND, Adv. Enzymol. 6, 193 (1946).

denen Natriumglyzinat- oder physiologische Kochsalzlösung im demselben Volumen verabfolgt wurde, verglichen.

Einfluss des Chlortetrazyklins auf den Ascorbinsäuregehalt der Rattennebenieren

	Anzahl der Tiere	Ascorbinsäuregehalt mg%	%
Physiologische Kochsalzlösung 0,25 ml/100 g intraperitoneal	6	340 (283,5–396,5)	100
Natriumglyzinat 2,5 mg/100 g intraperitoneal in 0,25 ml . .	7	343 (308,7–377,3)	100,8
Chlortetrazyklin 2,5 mg/100 g intraperitoneal in 0,25 ml . .	7	233 (160,2–305,8)	69,6
Physiologische Kochsalzlösung 1,0 ml/100 g intraperitoneal .	9	333 (277,6–388,4)	100
Natriumglyzinat 10,0 mg/100 g intraperitoneal in 1,0 ml . .	10	312 (266,1–357,9)	93,1
Chlortetrazyklin 10,0 mg/100 g intraperitoneal in 1,0 ml . .	9	192 (156,2–227,8)	58

Die Zahlen in Klammern bedeuten die 95%-Sicherheitsgrenzen der Mittelwerte.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, verursachen beide angewandten Dosen gegenüber den Kontrollgruppen eine statistisch gesicherte Verringerung des Ascorbinsäuregehaltes der Rattennebenieren.

Wir halten dies für eine experimentelle Unterstützung der Annahme³, dass der Einfluss des Chlortetrazyklins auf das adrenohypophysäre System in seiner therapeutischen Wirkung eine gewisse Rolle spielt.

V. SOBEK und I. JANKŮ

Pharmakologisches Institut der kinderärztlichen Fakultät der Karls-Universität und Pharmakologisches Laboratorium des Chemischen Institutes der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Prag, den 8. Dezember 1956.

Summary

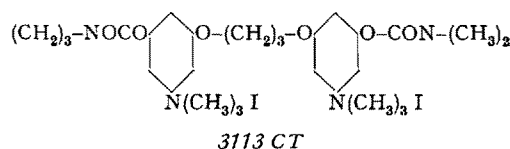
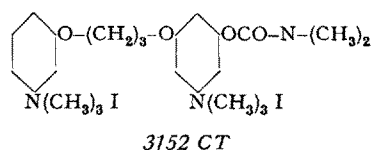
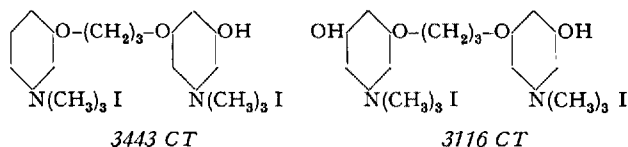
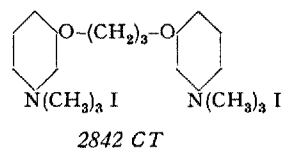
It has been stated that chlortetracyclin causes a depletion of ascorbic acid in rat adrenals.

³ E. OZAWA, J. Antibiot. (Japan) *A8*, 212 (1955).

Propriétés antiacétylcholinestérasiques du diiodométhylate de bis-(diméthylamino-3-phénoxy)-1-3 propane, de ses dérivés phénoliques et des esters carbamiques correspondants

Dans de récents travaux, l'un de nous, en collaboration avec KRUCKER¹, puis avec BAGOT², a synthétisé un

groupe de cinq substances douées d'activités antiacétylcholinestérasiques élevées. Ces composés, dont les désignations courtes et les formules développées sont rassemblées ci-après, sont tous caractérisés par la présence de deux fonctions ammonium quaternaires et se distinguent les uns des autres de la façon suivante: le corps le plus simple, le 2842 CT ne possède pas d'autres groupements fonctionnels que les groupes ammonium quaternaires; les 3443 CT et 3116 CT comportent respectivement une et deux fonctions phénoliques; les 3152 CT et 3113 CT enfin, sont respectivement le monocarbamate et le dicarbamate des phénols préparés.



Les essais biochimiques réalisés, avec des hématies de chien ou d'homme comme préparations enzymatiques, ont montré que le 2842 CT possède un pouvoir inhibiteur important mais que ses dérivés phénoliques et carbamiques sont beaucoup plus efficaces². LEVIN et JANDORF³ ont, sans avoir connaissance de nos résultats, confirmé que les concentrations inhibitrices 50% des 3152 CT et 3113 CT étaient de l'ordre de 1×10^{-8} avec des hématies humaines, comme nous l'avions observé avec des hématies de chiens².

Les expériences décrites dans ce travail ont été entreprises pour préciser, par des comparaisons plus quantitatives que celles réalisées jusqu'à présent, les rôles respectifs des diverses fonctions caractérisant ce groupe de substances. En effet, les activités antiacétylcholinestérasiques des phénols et des carbamates sont très voisines et l'on pouvait se demander si les dérivés carbamiques n'agissaient pas, en réalité, en libérant les dérivés phénoliques correspondants.

Nos expériences ont été effectuées avec la méthode classique de WARBURG-AMMON; la préparation enzymatique était constituée par des hématies humaines (concentration terminale $1/38$); le substrat était du chlorhydrate d'acétyl- β -méthylcholine (concentration terminale 0,03 M); le liquide de dilution du bicarbonate de sodium 0,025 M; le mélange gazeux comportait 95% de

¹ A. FUNKE et W. KRUCKER, Bull. Soc. chim. France *20*, 744 (1953).

² A. FUNKE, J. BAGOT et F. DEPIERRE, C. r. Acad. Sci. *239*, 329 (1954).

³ A. P. LEVIN et B. J. JANDORF, J. Pharmacol. *113*, 206 (1955).