

kung erzielen, so dass sich das nierenlose Tier in dieser Hinsicht anders verhält als das intakte Tier. Dagegen verstärken Ganglienblocker die Drucksteigerung von RH II am nierenlosen Tier mehr als am intakten Tier. Die durch Dauerinfusion von RH II ausgelöste Blutdruckzunahme wird sowohl am intakten als auch am nierenlosen Tier durch Vorbehandlung mit Ecolid verstärkt. Im Gegensatz dazu senkt Ecolid in gleicher Dosis den Blutdruck, wenn es während der Infusion mit RH II injiziert wird, wobei die Intensität des Druckabfalls von der Höhe des Ausgangsdruckes abhängt.

c) *Wirkung und antagonistische Beeinflussung von RH II an isoliert durchströmten Gefässen.* An den isoliert durchströmten Gefässen der Hinterextremität des Kaninchens führt RH II zu einer starken Vasokonstriktion. Eine 50prozentige Verminderung der Durchflussmenge war mit Konzentrationen von 10^{-8} (g/ml) zu erzielen. Adrenalin zeigt in dieser Versuchsanordnung eine 10fach stärkere Wirkung und bewirkt in einer Konzentration von 10^{-9} (g/ml) eine gleiche Abnahme der Perfusionsgrösse.

Durch Phentolamin (Regitin (10^{-5} g/ml) lässt sich die Wirkung von RH II nicht beeinflussen. Dagegen hemmen Chlorpromazin (3×10^{-6}), Reserpin (10^{-6}) und Dihydralazine (Nepresol (10^{-5})) die durch RH II (10^{-8}) hervorgerufene Verminderung der Durchflussmenge um 50%. Ganglienblocker sind bis zu hohen Konzentrationen wirkungslos.

Am isolierten Kaninchen- und Katzenherzen (LANGENDORFF) führen Konzentrationen von 10^{-9} (g/ml) zu Verengung der Coronargefässe mit gleichzeitiger geringgradiger Zunahme der Amplitude und der Herzfrequenz, deren Beeinflussbarkeit durch Antagonisten geprüft wird.

In noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen fand sich, dass das dem RH II entsprechende Ileu₆ Oktapeptid eine etwa 2–3mal stärkere Wirkungsintensität in verschiedenen Versuchsanordnungen besitzt. Diese Wirkungssteigerung ist wahrscheinlich auf einen höheren Reinheitsgrad zurückzuführen.

R. MEIER, F. GROSS, J. TRIPOD
und H. TURRIAN

Aus den Forschungslaboratorien der CIBA A.G.,
Basel, Pharmazeutische Abteilung, 15. Juni 1957.

Summary

Synthetic hypertensin, RH II, a Val₆octapeptide shows the same pattern of activity as natural hypertensin (angiotonin). In the normal rat, and in the rat pretreated with ganglionic blocking substances, the hypertensive activity corresponds to that of nor-adrenaline while it is enhanced in the nephrectomised animal. In the intact animal, hydralazine diminishes the hypertensive effect, while Regitin, Chlorpromazine and Reserpine are without effect. On the perfused vessels of the rabbit's hind limb, RH II produces a vasoconstriction which is diminished by Chlorpromazine and hydralazine, but not by Regitin. RH II is not destroyed by heating, but by freshly prepared kidney extract.

Colorants acides et détermination embryonnaire chez les Echinodermes

Chez les Echinodermes, le déplacement de l'équilibre entre les territoires présomptifs entomésodermiques d'une part et ectodermiques d'autre part, en faveur de ces derniers, a reçu le nom d'animalisation. Ce phénomène a fait l'objet de nombreux travaux, HÖRSTADIUS¹, LINDAHL².

Nous avons montré précédemment³ que les dérivés sulfoniques acides exercent une action animalisante sur ledéveloppement de l'œuf de l'oursin *Paracentrotus lividus*. Toutes les substances actives étudiées bien qu'appartenant à des séries chimiques distinctes: colorants azoïques, colorants dérivés du triphénylméthane, polyamines complexes, polyphénols, présentent en commun des propriétés acides marquées dues à la présence de groupes sulfoniques. Nous avons été ainsi conduits à établir une relation entre les effets animalisants de ces substances et leurs propriétés acides, et à prendre en considération le rôle des combinaisons formées entre ces substances et les éléments basiques intracellulaires, les protéines notamment, dans le déterminisme de l'animalisation.

Les groupes carboxyles présentant pour les protéines une affinité voisine de celle des groupes sulfoniques (KLOTZ⁴), on pouvait s'attendre dans ces conditions à observer des effets animalisants avec des substances acides portant des groupes carboxyles. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons examiné trois colorants acides carboxylés. Nous indiquons pour chacun d'eux son numéro de classification dans le «Colour Index». L'uranine (N° 766) et le rose Bengale (N° 779) sont des colorants dérivés du xanthène. Le violet de chrome CG (N° 727) est un dérivé de l'acide pararosolique appartenant à la série du triphénylméthane.

Les œufs de l'oursin *Paracentrotus lividus* sont mis 30 min après la fécondation dans les solutions de colorants dans l'eau de mer, où ils sont laissés pendant toute la durée de la culture. Aux concentrations élevées, les colorants inhibent l'éclosion et celle-ci ne peut être obtenue qu'après le transfert des embryons dans l'eau de mer normale. Nous avons figuré dans un tableau les types d'embryons observés. Ce sont des embryons munis d'un champ cilié et pourvus ou non d'une petite vésicule archentérique (a, b), des blastulas hyperciliées (c, d) de type $\frac{3}{4}$ ou $\frac{1}{2}$ selon la classification de HÖRSTADIUS, évoluant ultérieurement en blastulas permanentes entièrement recouvertes de cils courts. Des formes radialisées (e, f, g) sont également observées.

MOORE⁵ ayant signalé les effets toxiques de la lumière sur les cultures en présence de certains colorants, nous avons examiné la participation éventuelle de la lumière dans la production expérimentale de l'animalisation par le rose Bengale. Le séjour à l'obscurité prolonge quelque peu la vie des embryons traités, mais leur animalisation reste du même type que celle des embryons laissés à la lumière. Nous pouvons donc conclure que la lumière n'intervient pas au cours de l'animalisation par le rose Bengale.

Les colorants étudiés se montrent donc d'actifs agents modificateurs de la détermination embryonnaire. Selon

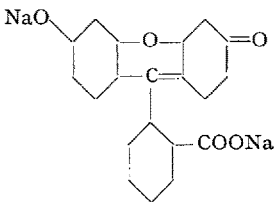
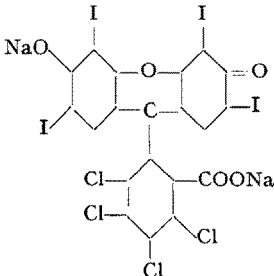
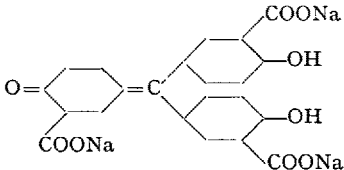
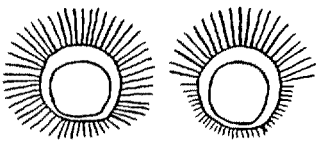
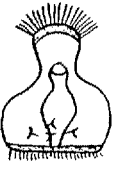
¹ S. HÖRSTADIUS, Pubbl. Staz. zool. Napoli 14, 251 (1935).

² P. E. LINDAHL, Acta zool. Stockholm 17, 179 (1936).

³ R. LALLIER, Exp. Cell Res. 9, 232 (1955); C. r. Acad. Sci. 242, 2772 (1956).

⁴ I. KLOTZ, J. Amer. chem. Soc. 68, 2299 (1946).

⁵ A. R. MOORE, Arch. Sci. biol. 12, 231 (1928).

Uranine (N° 766)	Rose bengale (N° 779)	Violet de chrome CG (N° 727)
		
(a, b)  $1/600$	(c, d)  $1/5000, 1/10000$	(e)  $1/10000$
(f)  $1/5000$	(g)  $1/50000$	

la concentration, ils sont animalisants, ou bien ils orientent le développement vers un type d'organisation à symétrie radiale. Nous retrouvons ici un phénomène déjà observé avec d'autres agents animalisants acides, à savoir le passage des formes radialisées aux formes animalisées, au fur et à mesure que la concentration de l'agent animalisant augmente⁶. Lorsque la concentration est suffisante, ces colorants sont en outre capables d'inhiber ou de retarder l'éclosion. Il s'agit là toutefois d'un phénomène dont le déterminisme apparaît distinct, ainsi que nous l'avons montré dans un travail antérieur³, en étudiant des cultures mixtes comprenant un agent animalisant et un agent végétativisant, le chlorure de lithium.

En examinant les particularités structurales de ces trois colorants, on note tout d'abord que le violet de chrome CG est un dérivé du triphénylméthane tandis que l'uranine et le rose Bengale sont des dérivés du Xanthène. Dans ces expériences ces différences structurales n'apparaissent pas intervenir dans l'activité de ces substances. La très faible solubilité du violet de chrome CG dans l'eau de mer ne permet pas d'explorer son activité à des concentrations supérieures à $1/10000$. Examinons maintenant les propriétés communes à ces trois colorants. Substances acides, elles doivent cette propriété à la présence d'un groupe carboxyle (uranine, rose Bengale) ou de trois groupes carboxyles (violet de

chrome CG). Le rose Bengale étroitement apparenté à l'uranine en diffère par la fixation d'atomes de chlore et d'iode sur sa molécule. Or, une règle chimique classique indique que la présence de substituants électro-négatifs accroît la force de la fonction acide et ce phénomène est d'autant plus marqué que les substituants sont plus électro-négatifs, qu'ils sont plus nombreux et plus proches du groupe acide. La présence dans la molécule de rose Bengale de quatre atomes d'iode et de quatre atomes de chlore lui confère donc une acidité plus forte que celle de l'uranine qui ne porte aucun substituant électro-négatif. La comparaison entre les types d'embryons obtenus et les concentrations utilisées mettant nettement en évidence la supériorité de l'activité animalisante du rose Bengale sur celle de l'uranine, il est intéressant de rapprocher ces données de celles obtenues en comparant les propriétés acides de ces deux colorants. On peut ainsi en déduire que l'activité animalisante de ces agents est étroitement liée à la force de leur fonction acide. Celle-ci gouvernant leur affinité pour les éléments basiques du cytoplasme, l'étude des combinaisons formées apparaît ainsi susceptible d'apporter quelques précisions sur le mécanisme de l'animalisation et d'une façon plus générale sur les processus de la différenciation cellulaire.

R. LALLIER

Institut de Biologie physico-chimique, Paris, et Station zoologique, Villefranche-sur-Mer, le 11 avril 1957.

⁶ R. LALLIER, Exper. 12, 217 (1956).

Summary

The effects of three dyes with carboxyl groups are been studied on the developing eggs of the sea urchin, *Paracentrotus lividus*. Uranin and rose Bengal are both some derivative of the xanthene. Chrome violet CG is a carboxyl derivative of pararosolic acid. In dilute solutions these three dyes induce the development of radial larvae. At higher concentration, uranin and rose Bengal are very effective animalizing agents. Rose Bengal is more active than uranin. Rose Bengal differs from uranin by the fixation of halogens on the molecule of dye which increase the acidity of the carboxyl group. It appears that animalizing activity runs parallel with acidity. The results of these experiments are discussed in relation to the animalizing effects of various acid sulfonated dyes. The possible significance of the combinations between acid dyes and basic components of the cells in the animalization is considered.

pyrogene Dosis dieses Stoffes beträgt für Kaninchen (intravenös) 0,0042 γ /kg und die DL₅₀ für Mäuse (intravenös) 9,9 mg/kg.

Methodik. Die Gewebsatmung von Schnitten aus Kaninchenleber und Niere wurde im Warburgapparat untersucht. Als Medium haben wir entweder Krebs-Ringer-Lösung mit Glukose oder homogenes Serum benutzt. Auch das Lipopolysaccharid wurde in diesen Medien gelöst. Falls Serum benutzt wurde, inkubierten wir die Pyrogenlösung vor dem eigentlichen Experiment 1 h bei 37°. Die Menge des Lipopolysaccharids, die in den Seitenarm des Gefäßes kam, betrug 0,002 γ . In einer anderen Versuchsreihe wurde das Pyrogen den Kaninchen injiziert (0,01 γ /kg intravenös), die Tiere nach 1 1/2 h bei hohem Fieber getötet und der Sauerstoffverbrauch der Leber bestimmt. Bei anderen Tieren wurde der Blutzuckergehalt nach der Methode von KING und GARNER³ und die Blutmilchsäure nach SUMMERSON und BARKER⁴ vor und nach der Pyrogenverabreichung gemessen.

Resultate. Die genauen Daten über die Wirkung auf den Glukose- und Milchsäuregehalt sind der Tabelle I zu entnehmen.

Über die Stoffwechselwirkung
eines Lipopolysaccharids aus *Escherichia coli*

Zahlreiche Mitteilungen der letzten Jahre weisen darauf hin, dass eine Injektion von Bakterienlipopolysacchariden Wirkungen hervorruft, die weit über den Temperaturanstieg hinausgehen¹. Dabei ist aber auch der Mechanismus der Temperaturerhöhung selbst bei weitem noch nicht geklärt.

In unseren Versuchen befassten wir uns mit der eventuellen Stoffwechselwirkung eines Lipopolysaccharids, das wir aus *E. coli*, Stamm ATCC Nr. 9492, gemäss dem Verfahren nach WESTPHAL *et al.*² isolierten. Die minimale

¹ E. EICHENBERGER, M. SCHMIDHAUSER-KOPP, H. HURNI, M. FRICSAV und O. WESTPHAL, Schweiz. med. Wschr. 85, 1190, 1213 (1955). – R. MEIER, H. J. BEIN und R. JAGUES, Exper. 12, 235 (1956). – E. FRITZE, P. DOERING, H. MANECKE und R. SCHOEN, Schweiz. med. Wschr. 83, 783 (1953). – D. A. MCGINTY, M. MCWILSON und G. RODNEY, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 70, 334 (1949).

² O. WESTPHAL, O. LÜDERITZ, E. EICHENBERGER und W. KEIDERLING, Z. Naturf. 7B, 536 (1952).

Tabelle I
Einfluss von Pyrogen auf den Blutzucker- und Milchsäuregehalt im Kaninchenvenenblut

Versuchsanordnung	Zahl der Tiere	Gehalt		p
		vor	nach Pyrogen	
Glukose in mg%	30	93,6 $\pm$ 8,9	120 $\pm$ 9,7	$p < 0,02$
Milchsäure in mg%	30	42,9 $\pm$ 4,2	25 $\pm$ 3,3	$p < 0,02$

Tabelle II stellt die Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch der Leber und der Niere dar.

³ E. J. KING, *Microanalysis in Medicine and Biochemistry* (London 1951).

⁴ S. BARKER und W. H. SUMMERSON, J. biol. Chem. 138, 535 (1941).

Tabelle II
Wirkung von Pyrogen auf den Sauerstoffverbrauch der Leber- und Nierenschnitte

Nr.	Versuchsanordnung	Zahl der Versuche	O ₂ -Verbrauch in Mikroliter pro 1 mg Trockengewicht während 2 h	p
1	Leber, Kontrolle im Krebs-Ringer	24	1,59 $\pm$ 0,07	
2	Leber + 0,002 γ Pyrogen in Krebs-Ringer	31	1,50 $\pm$ 0,1	p gegenüber Versuch 1 < 0,2
3	Leber, Kontrolle im Serum	24	1,82 $\pm$ 0,08	p gegenüber Versuch 1 < 0,01
4	Leber + 0,002 γ Pyrogen im Serum inkubiert	20	2,18 $\pm$ 0,11	p gegenüber Versuch 1 < 0,01 p gegenüber Versuch 3 < 0,02
5	Leber von Kaninchen, denen 0,01 γ /kg Pyrogen injiziert wurde, nach 1 1/2 h getötet	32	2,55 $\pm$ 0,05	p gegenüber Versuch 1 < 0,001 p gegenüber Versuch 3 < 0,01
6	Niere, Kontrolle im Krebs-Ringer	20	6,19 $\pm$ 0,17	
7	Niere, Kontrolle im Serum	25	7,24 $\pm$ 0,12	p gegenüber Versuch 6 < 0,001
8	Niere + Pyrogen 0,002 γ im Serum inkubiert	26	6,55 $\pm$ 0,12	p gegenüber Versuch 7 < 0,01