

Tyramin an unvorbehandelten Normaltieren während einer Versuchsdauer von 90 min unverändert bleibt, gleichgültig ob α -Methyl-Dopa infundiert wurde oder nicht. An mit Reserpin vorbehandelten Tieren (2 mg/kg s.c. 24 h vor Versuchsbeginn), bei denen die Tyraminwirkung infolge der Noradrenalinverarmung der Aminospeicher vermindert ist (BURN und RAND⁶), setzt dagegen 30 min nach Infusion von 500 mg *l*- α -Methyl-Dopa eine Zunahme der Tyraminwirkung ein, die nach 90 min stark ausgeprägt ist und in hier nicht dargestellten Versuchen auch nach 3 und 4 h noch anhält. Das auch sonst biologisch inaktive *dextro*- α -Methyl-Dopa hat diese Wirkung nicht. Kontrollversuche ergaben, dass die pressorische Wirkung von Noradrenalin nach *l*- α -Methyl-Dopa nicht ansteigt, so dass eine Empfindlichkeitssteigerung der adrenozeptiven Strukturen als Ursache des Phänomens entfällt. Auch ein Absinken des Blutdruckes, durch welches bei dem prozentualen Bezug auf den Ausgangswert eine verstärkte Tyraminwirkung vorgetäuscht werden könnte, tritt nicht auf. In der Mehrzahl der Versuche wird der Blutdruck sogar etwas erhöht (Tabelle I, Zeile 6).

Ein prinzipiell gleiches Verhalten wie der Blutdruck zeigt auch die Nickhaut (Figur 1): Durch *l*- α -Methyl-Dopa wird die nach Reserpin nahezu erloschene Tyramin-

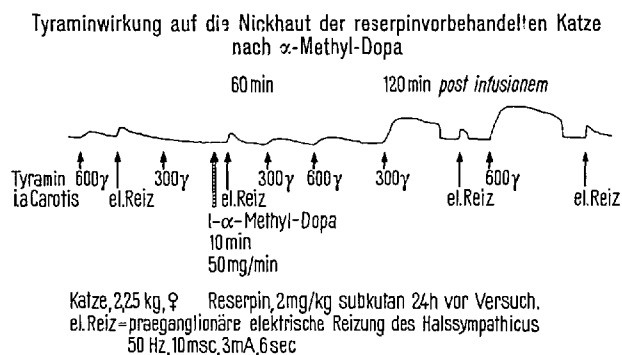
wirkung nach einer Latenz von 1–2 h wieder deutlich sichtbar. Im Gegensatz zu Noradrenalin, dessen Infusion an mit Reserpin behandelten Katzen sowohl die Tyraminwirkung als auch den Effekt der sympathischen Nervenreizung zum Teil wieder herstellt (BURN und RAND⁶), steigt nach α -Methyl-Dopa nur die Wirkung des Tyramins an, dagegen nicht der Reizeffekt des sympathischen Nerven (Figur 1).

Zur Deutung unserer Beobachtungen sehen wir folgende Möglichkeiten: 1. Aus α -Methyl-Dopa entsteht ein pressorisch wirkendes Amin, zum Beispiel α -Methyl-Dopamin (PORTER, TOTARO, und LEIBY⁹), das die für Tyramin zugänglichen Aminospeicher auffüllt und von diesem freigesetzt wird. 2. α -Methyl-Dopa selbst oder einer seiner Metaboliten verdrängt das trotz Reserpinvorbehandlung noch in gewissem Umfang vorhandene und weiter synthetisierte Noradrenalin aus für Tyramin schwer oder unzugänglichen Speichern zu Bindungsstätten, aus denen es durch Tyramin freigesetzt werden kann.

Summary. In cats pretreated with reserpine, the action of tyramine on the blood pressure is markedly enhanced 30–90 min after infusion of 500 mg *l*- α -methyl-dopa, but not after the same amount of the dextro isomer. In normal cats *l*- α -methyl-dopa has no influence on this action of tyramine. 1–2 h after the infusion of α -methyl-dopa, an increase of the response to tyramine could also be observed in experiments on the nictitating membrane of reserpine pretreated cats. The effects of preganglionic electrical stimulation of the cervical sympathetic nerve remained unchanged.

G. KRONEBERG und K. STOEPEL

Medizinische Forschungslaboratorien der Farbenfabriken Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld (Deutschland), 28. Januar 1963.



Die nach Vorbehandlung mit Reserpin nahezu aufgehobene Nickhautwirkung von Tyramin ist 2 h nach α -Methyl-Dopa restituiert, der Effekt der elektrischen Sympathicusreizung bleibt unverändert.

⁶ H. J. BURN und M. J. RAND, J. Physiol. (Lond.) 150, 295 (1960).

⁹ C. C. PORTER, J. A. TOTARO und C. M. LEIBY, J. Pharmacol. exp. Therap. 134, 139 (1961).

Influence de l'aneuploidie sur la différenciation protéique au cours du développement embryonnaire de l'Urodèle *Pleurodeles waltlii* Michah

L'électrophorèse sur acétate de cellulose s'est révélée une méthode adéquate pour l'étude de la différenciation protéique au cours du développement embryonnaire du *Pleurodèle* (DENIS^{1,2}). Il était intéressant d'appliquer cette technique à des embryons aneuploïdes, dont le déséquilibre chromosomique retentit sur le développement et se traduit par une série de troubles morphogénétiques et physiologiques groupés sous le terme de syndrome hyperdiploïde³⁻⁷.

La présente étude a été menée sous forme d'une comparaison entre une ponte diploïde qui a servi de référence, et une ponte aneuploïde provenant du croisement d'un mâle triploïde avec une femelle diploïde. Le syndrome observé dans ce dernier cas est dû de manière certaine à la constitution nucléaire de l'embryon: le spermatozoïde hyperhaploïde est seul à l'origine de l'aneuploïdie, l'ovule étant parfaitement normal. Les deux pontes utilisées

étaient de même âge. Toutefois, le repérage des stades morphologiques atteints par les embryons aneuploïdes présente quelque difficulté: la morphogenèse étant troublée, il est aléatoire d'attribuer aux individus aneuploïdes un stade précis de la table du développement normal⁸. Pour ce motif, les comparaisons ont porté uniquement sur des embryons diploïdes et aneuploïdes de même âge absolu, quelles que soient les différences de stade morphologique observées éventuellement entre les uns et les autres.

La comparaison entre les embryons normaux et les aneuploïdes a débuté au stade 28, moment où les troubles

¹ H. DENIS, J. Embryol. exp. Morph. 9, 422 (1961).

² H. DENIS, Bull. Soc. Zool. Fr. 86, 534 (1961).

³ G. FANKHAUSER et R. R. HUMPHREY, J. exp. Zool. 115, 207 (1950).

⁴ G. FANKHAUSER et R. R. HUMPHREY, J. exp. Zool. 126, 33 (1954).

⁵ L. GALLIEN et J. C. BEETSCHEN, C. R. Acad. Sci. 248, 3618 (1959).

⁶ J. C. BEETSCHEN, Bull. Biol. Fr. Belg. 94, 12 (1960).

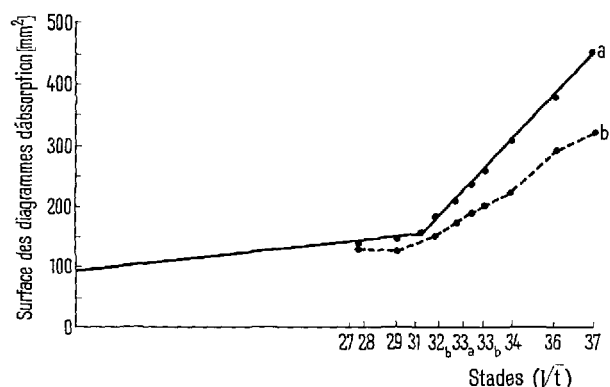
⁷ J. C. BEETSCHEN et S. PAYET, Exper. 18, 356 (1962).

⁸ L. GALLIEN et M. DUROCHER, Bull. Biol. Fr. Belg. 91, 97 (1957).

morphologiques commencent à apparaître chez ces derniers. Neuf points de comparaison sont établis depuis le stade 28 (premiers battements cardiaques), jusqu'au stade 37 (percement de la bouche, vitellus résorbé). A chacun des 9 stades examinés, 4 à 6 embryons normaux et un nombre égal d'aneuploïdes sont prélevés individuellement dans des tubes capillaires et soumis à l'extraction suivant la méthode décrite par l'un de nous¹. Deux extraits d'embryons diploïdes et deux extraits d'embryons aneuploïdes sont soumis parallèlement à l'électrophorèse sur acétate de cellulose (10 V/cm; 1 h de course). Les 4 protéinogrammes résultant d'une même électrophorèse sont ensuite colorés dans un même bain de nigrosine. Grâce à ces précautions, une comparaison qualitative et quantitative est permise entre les spectres électrophorétiques fournis à chaque stade par les embryons normaux et par les aneuploïdes.

Les résultats obtenus ne laissent voir aucune différence significative entre les spectres électrophorétiques donnés par les témoins et par les aneuploïdes. Les bandes constitutives des protéinogrammes embryonnaires apparaissent chez les uns au même moment que chez les autres. L'évolution du spectre électrophorétique se poursuit dans le développement aneuploïde d'une façon tout à fait parallèle à celle qu'a décrite l'un de nous au cours du développement normal^{1,2}.

Si l'examen qualitatif des protéinogrammes ne révèle aucune différence entre les embryons normaux et les aneuploïdes, par contre l'étude quantitative des mêmes protéinogrammes laisse apparaître une évolution divergente entre les deux types d'embryons. L'examen au



Evolution de la quantité de protéines extractibles obtenues par embryon au cours du développement; (a) ponte diploïde; (b) ponte aneuploïde ($\sigma 3n \times \varphi 2n$). En abscisse: stades de développement répartis suivant la racine carrée du temps de développement. En ordonnée: mesures de l'intensité de la coloration des protéinogrammes.

photomètre des feuilles d'électrophorèse colorées à la nigrosine permet d'estimer valablement la quantité de protéines extractibles présentes sur celles-ci². Une comparaison photométrique entre les protéinogrammes d'embryons normaux et d'embryons aneuploïdes montre que les seconds fournissent moins de protéines solubles que les premiers. Cette différence est illustrée par la Figure. Les valeurs mesurées pour les embryons diploïdes sont distribuées sur une courbe (a) exprimant l'évolution de la quantité de protéines solubles obtenues par embryon au cours du développement normal. Cette courbe a été établie précédemment^{1,2}. La courbe (b) est obtenue par référence à la courbe-étalon (a). L'examen de la Figure révèle que les protéines solubles apparaissent plus lentement chez les aneuploïdes que chez les embryons normaux. Un retard significatif s'instaure aux alentours du stade 31, lors de la mise en marche de la circulation sanguine et s'accroît jusqu'au stade 37. Il faut retenir toutefois que la courbe (b) a une simple valeur indicative et n'exprime que l'évolution quantitative globale de la ponte aneuploïde étudiée: celle-ci n'a rien d'une population homogène car chaque embryon aneuploïde est un cas isolé de par sa constitution chromosomique et l'expression du syndrome hyperdiploïde.

En conclusion, les résultats fournis par la méthode électrophorétique indiquent qu'aucune des protéines décelées chez les embryons normaux ne fait défaut chez les germes aneuploïdes. Il se peut toutefois que le déséquilibre chromosomique provoque des troubles de la différenciation protéique, mais qu'ils restent trop faibles pour être décelés par la technique utilisée. Il est donc impossible jusqu'à présent de rattacher le syndrome de l'hyperdiploïdie à une modification qualitative déterminée des structures moléculaires de l'embryon. Mais en tout cas, un effet apparent de l'aneuploïdie est de diminuer la vitesse générale des synthèses protéiques. Ce ralentissement se manifeste à partir du stade 31, moment où la différenciation protéique devient particulièrement rapide chez les embryons normaux^{1,2}.

Summary. No qualitative differences have been found between the electrophoretic protein patterns observed in normal and in aneuploid embryos ($\sigma 3n \times \varphi 2n$). The overall amount of extractable protein increases, however, less rapidly in aneuploid than in normal embryos.

H. DENIS et F. GASSER

Laboratoire de Morphologie animale, Institut Van Beneden, Université de Liège (Belgique) et Laboratoire de Biologie générale, Faculté des Sciences, Toulouse (France), le 12 novembre 1962.

Effects of Continued Pentaerythritol Tetranitrate Administration on Myocardial Circulation and Metabolism

Therapeutically, pentaerythritol tetranitrate is considered excellent in angina by some clinicians^{1,2}, while others have found in double blind studies that this compound was not superior to the placebo^{3,4}. Opinions as to the efficacy of the agent appear to be related to the method of assessment. It is generally agreed that pentaerythritol tetranitrate relieves angina attacks by preferentially re-

ducing coronary vascular resistance with a resultant increase in the level of coronary blood flow, thus increasing the amount of oxygen available to the ischemic tissue.

¹ A. PERLMAN, *Angiology* 3, 16 (1952).

² M. PLOTZ, *N.Y. State J. Med.* 52, 16 (1952).

³ S. L. COLE, H. KAYE, and G. C. GRIFFITH, *Circulation* 15, 405 (1957).

⁴ H. A. DEWAR, A. R. HORLER, and D. J. NEWELL, *Brit. Heart J.* 21, 315 (1959).