

histidyl residues, for the photodynamic destruction of histidine shows a very similar pH-dependence⁹⁻¹⁰.

The quantum yield values increased gradually with increasing temperature until approximately 50 °C, above

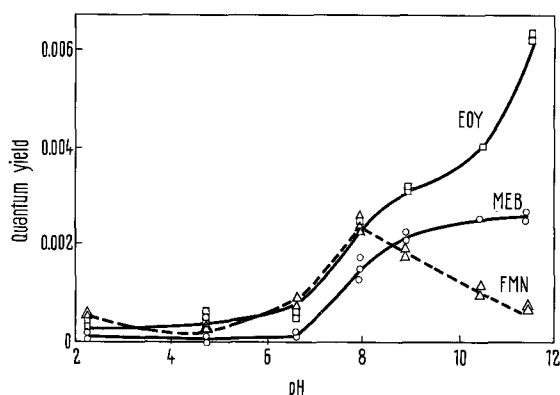


Fig. 3. Effect of pH on the quantum yield of the photodynamic inactivation of ribonuclease A. Standard reaction conditions, except pH, were used.

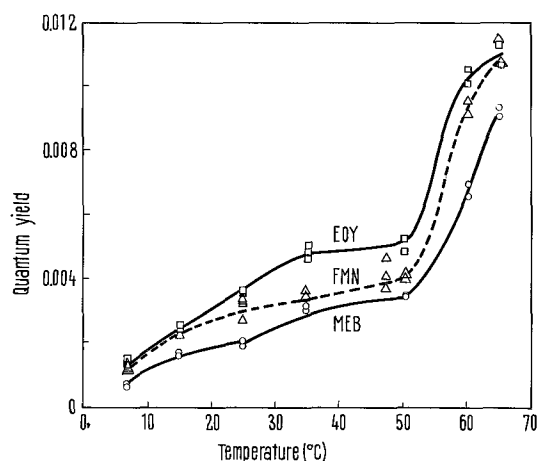


Fig. 4. Effect of temperature on the quantum yield of photodynamic inactivation of ribonuclease A. Standard reaction conditions, except temperature, were used.

which the values increased markedly with all 3 sensitizing dyes, as shown in Figure 4. This increase in yield probably results from the thermal unfolding of ribonuclease¹¹ which presumably exposes more residues susceptible to photodynamic oxidation. At temperatures greater than 65 °C the inactivation of the enzyme in the dark, presumably due to thermal denaturation, became appreciable. Therefore quantum yield values could not be determined accurately at these higher temperatures.

Arrhenius plots of these data yielded approximate energies of activation of 9.3, 9.1, and 3.9 kcal/mole for the MEB-, EOY-, and FMN-sensitized systems, respectively, for temperatures below 50 °C. Above 50 °C the corresponding values were 15.0, 14.7, and 15.3 kcal/mole.

In general, for all the conditions studied, the MEB-sensitized system responded in much the same way as the EOY-sensitized system, although the magnitude of the quantum yield values was less with MEB. The FMN-sensitized system, however, behaved in a somewhat different manner in response to the reaction conditions examined, indicating that perhaps FMN sensitizes the inactivation by way of a different mechanism from that of the other two dyes¹².

Résumé. L'efficacité quantique de la photooxydation de la ribonucléase A sensibilisée par le bleu méthylène, l'éosine Y et par FMN a été étudiée sous plusieurs conditions de réaction. On a varié le pH, la température, l'intensité de la lumière et les concentrations de la ribonucléase, du tampon phosphate, de l'oxygène et des colorants.

MARTHA L. MACKNIGHT and J. D. SPIKES

Department of Biology, University of Utah,
Salt Lake City (Utah 84112, USA), 27 August 1969.

⁹ L. WEIL, W. G. GORDON and A. R. BUCHERT, Arch. Biochem. Biophys. 33, 90 (1951).

¹⁰ L. WEIL, Arch. Biochem. Biophys. 110, 57 (1965).

¹¹ W. F. HARRINGTON and J. A. SCHELLMAN, C. r. Trav. Lab. Carlsberg 30, 21 (1956).

¹² This work was supported by National Science Foundation Graduate Fellowship stipends to M.L.M. and by the U.S. Atomic Energy Commission under Contract No. AT(11-1)-875.

Protoporphyrines Érythroïtiques et Griséofulvine

L'action de la griséofulvine sur le métabolisme des protoporphyrines a été étudiée au cours de ces dernières années. Administrée chez le rat à la dose journalière de 2 à 4 g elle provoque un tableau biologique de porphyrie à la fois hépatique et érythroïtique: élimination urinaire importante d'acide deltaaminolevulinique et de porphobilinogène, excrétion fécale massive de proto et coproporphyrines érythrocytaires (DE MATTEIS et RIMINGTON¹). Chez l'homme atteint de porphyrie aiguë la griséofulvine peut être responsable d'une poussée sévère, parfois mortelle (EALLES², REDECKER³). Chez le sujet normal, l'action de la griséofulvine a été étudiée par RIMINGTON⁴, WATSON⁵ et ZIPKOWSKI⁶, plus particulièrement sur les porphyrines fécales.

Nous avons étudié les protoporphyrines érythroïtiques (PPE) chez 14 malades traités pour des trichophyties par la griséofulvine à la dose journalière de 1 à 1,5 g, depuis 2 mois au maximum. L'âge de ces 14

malades, 12 hommes et 2 femmes, s'échelonnait de 15 à 69 ans.

Le dosage des protoporphyrines érythroïtiques a été effectué selon la méthode de Wranne. Après précipitation par un mélange, acétate d'éthyle - acide acétique, puis extractions successives par l'acide chlorhydrique 5N,

¹ F. DE MATTEIS et C. RIMINGTON, Br. J. Derm. 75, 91 (1963).

² L. EALLES, S. Afr. J. Lab. clin. Med. 9, 304 (1963).

³ A. REDECKER, R. STERLING et R. BRONOW, J. Am. med. Ass. 188, 466 (1964).

⁴ C. RIMINGTON, P. MORGAN, K. NICHOLLS, J. EVERALL et R. DAVIES, Lancet 2, 318 (1963).

⁵ C. WATSON, F. LYNCH, I. BOSSENMAIER et R. CARDINAL, Arch. Derm. 98, 451 (1968).

⁶ L. ZIPKOWSKI, M. CRISPIN et A. SZEINBERG, J. Isr. med. Ass. 70, 415 (1964).

le dosage est réalisé par spectrophotométrie en cuves de 1 cm, avec un coefficient de correction de 1,25 tenant compte du taux de récupération de la protoporphyrine. Les valeurs normales sont inférieures à 55 γ /100 ml de globules rouges.

Résultats. (Tableau.) Chez 11 malades les chiffres obtenus sont normaux. Dans l'observation n° 13, après 48 h de traitement, les PPE étaient à 72 γ . Dans l'observation n° 2, concernant un jeune homme de 15 ans traité depuis 1 mois à la dose de 1 g par jour, elles étaient de 114 γ . Enfin, chez un homme de 60 ans soigné à la dose de 1,5 g/jour (observation n° 6), les PPE étaient à 298 γ et 239 γ aux 23e et 24e jours de traitement; au 60e jour, elles étaient redevenues normales (41 γ) alors que la griséofulvine était poursuivie.

Commentaires. RIMINGTON⁴ en 1963 étudiant les PPE au cours de traitements à la griséofulvine, constate 13 fois sur 51 des chiffres supérieurs à la normale, n'excédant pas 100 γ ; cette augmentation persiste après arrêt du traitement 6 fois sur 38 avec un maximum de 90 γ ; il n'y a aucune corrélation entre l'élévation des PPE et la durée du traitement et aucun parallélisme entre les PPE et fécales. WATSON⁵ dans 14 cas trouve des chiffres normaux. LOCHHEAD⁷ observe chez un malade traité depuis 1 an des PPE à 552 γ ; chez 6 autres malades les chiffres sont normaux.

L'hyperprotoporphyrurie érythrocytaire induite par la griséofulvine semble donc habituellement modérée, ne dépassant pas deux fois les valeurs normales, puisque des chiffres nettement pathologiques n'ont été constatés que

dans 1 cas de LOCHHEAD⁷ et chez un de nos malades. Cependant, il est probable que cette élévation soit très transitoire et donc plus fréquente que ne le laisserait penser les résultats; dans notre observation n° 6 l'hyperprotoporphyrurie globulaire a régressé spontanément. Le mécanisme d'action de la griséofulvine n'est pas encore parfaitement précisé. Pour DE MATTEIS et RIMINGTON¹, chez le rat la griséofulvine augmenterait la production des protoporphyrines à la fois au niveau du foie et de la moelle. L'action toxique directe sur le foie semble certaine comme le suggèrent les travaux de GRANICK⁸ sur l'embryon de poulet, l'apparition de cancer hépatique chez le rat⁹, la surcharge hépatique en protoporphyrines aussi bien chez l'animal¹, que chez l'homme⁵, les poussées évolutives déclenchées par la griséofulvine dans les porphyries hépatiques avec perturbation des épreuves fonctionnelles hépatiques^{3,2}. In vitro chez l'animal, on note une augmentation de l'activité de l'AAL synthétase³ et de l'AAL déshydrase⁷ hépatiques; mais ces perturbations ne sont probablement que secondaires à une atteinte des processus d'oxydoréduction par inhibition de la NADH oxydase (LABBE¹⁰) qui assure la conversion du NADH en NAD.

Quand à l'action érythropoïétique elle ne serait pas directe mais secondaire à l'atteinte hépatique. Pour NAKAO¹¹ l'élévation des protoporphyrines érythrocytaires ne serait qu'un phénomène passif secondaire à la surcharge hépatique en porphyrines. La protoporphyrine en excès dans le foie serait pour une part excrétée dans les fèces et pour une autre introduite dans la synthèse de l'hème permettant d'expliquer la composante érythropoïétique comme secondaire à l'atteinte hépatique.

Summary. Erythrocyte protoporphyrin have been measured in 14 patients treated for fungal infections by griseofulvin. In 3 cases there was a rise that reached 298 γ /100 ml red cells. In 1 case this returned to normal values without interruption of treatment. The red-cell protoporphyrin rise is perhaps secondary to griseofulvin hepatic toxicity.

H. PERROT et J. THIVOLET

Service de Dermatologie, Hôpital de l'Antiquaille, F-69 Lyon 5e (France), 23 septembre 1969.

N°	Sexe	Age	Dose journalière de griséofulvine (g)	Protop. érythrop. avant traitement (γ)	Protop. érythrop. en cours de traitement (γ)
1	♀	34	1	non pratiqué	9 15e jour
2	♂	15	1	non pratiqué	114 30e jour
3	♂	40	1	non pratiqué	31 15e jour
4	♂	45	1,5	non pratiqué	30 20e jour
5	♂	35	1,5	non pratiqué	34 13e jour
6	♂	60	1	non pratiqué	298 23e jour 239 24e jour 41 54e jour
7	♂	63	1,5	25	24 19e jour
8	♀	65	1	30	32 4e jour
9	♂	68	1,5	48	38 12e jour
10	♂	40	1,5	39	25 15e jour
11	♂	51	1	non pratiqué	43 15e jour
12	♂	45	1	non pratiqué	37 2 mois
13	♂	38	1	non pratiqué	72 2 jours
14	♂	69	1,5	30	26 20e jour

Local Hydrogen-Clearance and P_{O_2} - Measurements in Micro-Areas of the Rat Brain

LÜBBERS et al.¹ measured the oxygen tension of exposed cerebral cortex by means of small platinum microelectrodes and recorded low P_{O_2} -values ranging between 1 and 3 mm Hg in different areas of the cortex despite the fact that the EEG patterns were normal. In order to decide whether these low P_{O_2} -values were a result of a low regional cerebral blood flow or of a high oxygen consumption rate of the brain tissue, a new polarographic method was developed. Employing the same platinum needle, local oxygen partial pressure values and hydrogen

clearance curves were recorded at the same point of the brain tissue.

The use of platinum microelectrodes for oxygen measurements is well known from the work of CATER and SILVER², SILVER^{3,4}, CATER⁵, FATT⁶, KUNZE⁷, LÜBBERS^{8,9}, WHALEN¹⁰, and others. HYMAN¹¹, AUCKLAND, BOWER and BERLINER¹², FIESCHI, BOZZAO and AGNOLI¹³, NEELY, TURNER, HARDY and GODFREY¹⁴, and others used the platinum or platinum-palladium electrodes for hydrogen-clearance measurements. From the time-

⁷ A. LOCHHEAD, J. DAGG et A. GOLDBERG, Br. J. Derm. 48, 451 (1968).

⁸ S. GRANICK, J. biol. Chem. 238, 2247 (1963).

⁹ E. HURST et G. PAGET, Br. J. Derm. 73, 105 (1963).

¹⁰ R. LABBE, Lancet 1, 1361 (1967).

¹¹ K. NAKAO, O. WADA, F. TAKAKU, S. SASSA, Y. YANO et G. URATA, J. Lab. clin. Med. 70, 923 (1967).