

Both photomicrographs are from fresh frozen sections cut at 10–15  $\mu$  and prepared for the demonstration of succinic dehydrogenase activity without counter-staining. Both depict corresponding portions of the kidney. On top may be seen a portion of the outer cortex. The center shows the inner cortical zone and at the bottom is seen a portion of the outer medullary zone.

**Fig. 1.—Normal Rat:** Note the intensely stained proximal portions of the proximal convoluted tubules in the outer cortical zone and the unstained glomeruli. In the inner cortical zone ascending limbs of HENLE contrast sharply with the less intensely stained straight, terminal portions of the proximal convoluted tubules. The outer medullary zone shows predominantly ascending limbs of HENLE with intense activity ( $\times 45$ ).



**Fig. 2.—Kidney from a rat sacrificed 24 h after the intramuscular injection of 40 mg Hg/kg body weight of Novurit.** Note the extensive inactivation of enzymatic activity located clearly in the terminal portion of the proximal convoluted tubules. Thick limbs of HENLE in the inner cortical and outer medullary zone retain their staining reaction ( $\times 45$ ).

### Zusammenfassung

Der genaue Angriffspunkt der Quecksilberpräparate an der Niere ist nicht geklärt. Widersprechende Befunde über den Effekt dieser Diuretica auf mikroskopische Veränderungen und histochemisch nachweisbare bernsteinsaure Dehydrogenase können in folgender Weise geklärt werden:

Mercuhydrin in grossen Dosen führt schon innerhalb weniger Stunden zu einer schweren toxischen Nephrose in der Ratteniere, während Novurit anfangs oft langsamer wirkt. Nichtsdestoweniger ergeben beide Mittel nach 24 h ein ähnliches mikroskopisches Bild. Bernsteinsaure Dehydrogenase ist vermindert und verschwindet schliesslich vollkommen in den absterbenden Zellen. Daher ist schon in den ersten Stunden nach Injektion von Mercuhydrin eine sehr ausgedehnte Inaktivierung in den Zellen der geraden Anteile der Hauptstücke zu sehen. Dieser Effekt wird nur gelegentlich in den ersten Stunden nach Novurit beobachtet. Nach 24 h ist er aber regelmässig vorhanden.

Mit beiden Präparaten konnte keine Verminderung der Enzymaktivität in HENLESSche Schleifen beobachtet werden. Es wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, dünne Schnitte zu studieren, weil die verschiedenen Anteile des Nephrons sonst kaum zu unterscheiden sind.

Das Ergebnis dieser Versuche spricht eindeutig für eine Wirkung der Quecksilberdiuretica auf die Hauptstücke und nicht auf HENLESSche Schleifen.

### Actions d'un inhibiteur sélectif des acétylcholinestérases, le 3318 CT, sur la transmission neuromusculaire du chat

Il a été montré dans des notes précédentes<sup>1</sup> que le diiodométhylate de la bis (pipéridino-méthylcoumara-

<sup>1</sup> A. FUNKE, J. JACOB et K. VON DÄNIKEN, C. r. Acad. Sci. 236, 149 (1953). — J. JACOB, Exper. 10, 53 (1954).

nyl-5) cétone (3318 CT), substance récemment synthétisée par FUNKE et von DÄNIKEN<sup>1</sup>, inhibe diverses acétylcholinestérases (Ac.ChE) – *in vivo* et *in vitro* – pour des concentrations sans action sur les pseudocholinestérases (XChE).

Nous décrivons ici les effets de cet inhibiteur particulier sur la transmission sciatique gastrocnémien du chat chloralosé.

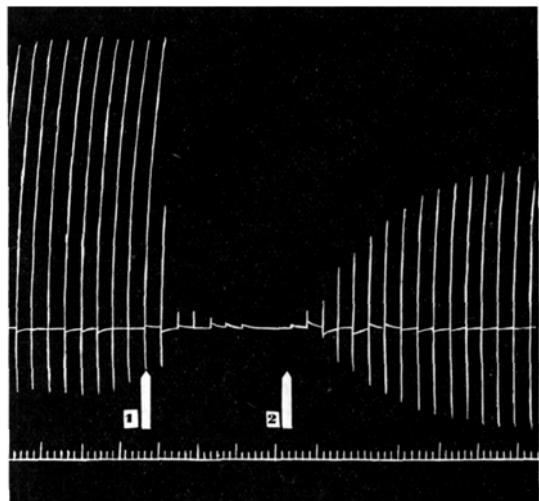


Fig. 1. Action décurarisante du 3318 CT. – Chat, 4,2 kg, chloralosé et atropinisé (expérience du 6 novembre 1952).

en ↑ 1	Flaxedil	1,75 mg/kg i.v.
en ↑ 2	3318 CT	0,02 mg/kg i.v.

le temps en 10 s

A faibles doses, le 3318 CT est un décurarisant très actif: 0,02 à 0,05 mg/kg i.v. suffisent, en effet, pour rétablir la transmission neuromusculaire préalablement abolie par 1 à 2 mg/kg i.v. de 2559 F (Flaxedil) (Fig. 1); dans les mêmes conditions expérimentales, la prostigmine est efficace pour 0,05 à 0,01 mg/kg i.v. L'activité décurarisante du 3318 CT est cependant limitée, car le retour est souvent partiel et, en outre, il n'apparaît plus, quelle que soit la dose de 3318 CT injectée, si l'animal a reçu de fortes quantités de Flaxedil (5–8 mg/kg i.v.); ce caractère limité est également révélé par la médiocrité

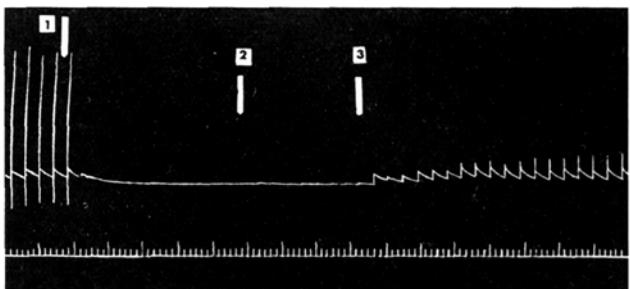


Fig. 2. Action curarisante du 3318 CT. – Antagonisme par le décamethonium. Chat, 2,8 kg, chloralosé et atropinisé (expérience du 2 octobre 1953).

en ↑ 1	3318 CT	0,7 mg/kg i.v.
en ↑ 2	Décamethonium	0,05 mg/kg i.v.
en ↑ 3	Décamethonium	0,1 mg/kg i.v.

<sup>1</sup> A. FUNKE et K. von DÄNIKEN, Bull. Soc. Chim. Fr. 20, 457 (1953).

de l'antagonisme exercé par le 3318 CT vis-à-vis du «Head drop» et de la mort par le Flaxedil chez le lapin.

À doses plus élevées (0,4–1 mg/kg i.v.), le 3318 CT déprime, puis abolit les réponses indirectes du gastrocnémien (Fig. 2); cette paralysie n'est ni prévenue, ni levée par le Flaxedil qui tend au contraire à l'aggraver, mais elle est partiellement levée par le Décamethonium (Fig. 2); inversement, l'administration de 3318 CT pré-

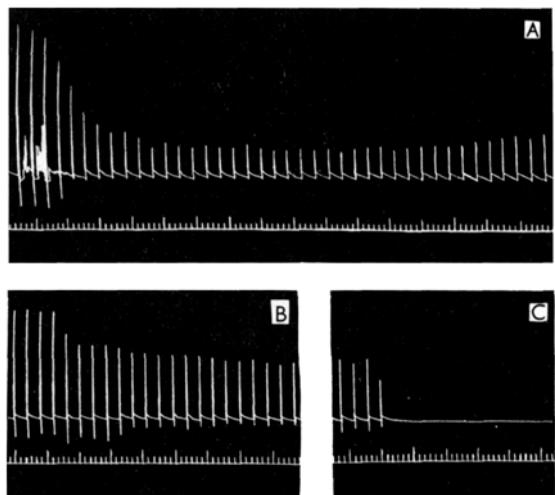


Fig. 3. Action préventive du 3318 CT vis-à-vis de la paralysie par le décamethonium. – Chat, 3,5 kg, chloralosé et atropinisé (expérience du 10 septembre 1953). En A: effet de 0,02 mg/kg i.v. d'iodeure de décamethonium, entre A et B l'animal a reçu 1,5 mg/kg i.v. de 3318 CT dont l'effet paralysant s'est lentement dissipé; en B: 0,16 mg/kg i.v. d'iodeure de décamethonium; en C: 0,32 mg/kg i.v. d'iodeure de décamethonium.

vient la dépression par le décamethonium dont l'activité peut alors être près de dix fois inférieure à celle observée avant 3318 CT (Fig. 3). Ces caractéristiques de la paralysie par le 3318 CT l'apparentent à une curarisation réelle, par compétition (cf. PATON et ZAIMIS<sup>1</sup>); ceci est confirmé par le fait que des doses convenables d'acétylcholine (0,05 à 0,2 mg/kg i.v.) font réapparaître ou renforcent les contractions abolies ou déprimées par le 3318 CT (Fig. 4); cette action antagoniste de l'acétylcholine est indépendante du sens et de l'amplitude des variations tensionnelles provoquées par cette substance. Si l'on injecte une quantité plus importante d'acétylcholine (0,5 mg/kg i.v.), une action dépressive interfère nettement avec l'action décurarisante (Fig. 4) et cette action dépressive persiste seule pour des doses encore plus élevées. Ces effets de l'acétylcholine rappellent, qualitativement et quantitativement, ceux obtenus avec cette substance par ROSENBLUETH, LINDSLEY et MORRISON<sup>2</sup> chez l'animal traité à la fois par du curare et de l'ésérine (ou de la prostigmine). Enfin, il ne nous a pas été donné d'observer d'effet antagoniste ni pour la prostigmine (doses variant de 0,001 à 5 mg/kg i.v.), ni pour le m-hydroxyphényl-triméthylammonium (doses variant de 0,001 à 1 mg/kg i.v.); ceci rapproche la paralysie par le 3318 CT de celle réalisée par la tubocurarine chez l'animal traité avec du T.E.P.P. (HOBBIGER<sup>3</sup>).

En somme, le 3318 CT est un antiacétylcholinestérisque puissant qui décurarise à faibles doses, mais pro-

<sup>1</sup> W. D. M. PATON et E. J. ZAIMIS, Pharmacol. Rev. 4, 219 (1952).

<sup>2</sup> A. ROSENBLUETH, D. B. LINDSLEY et R. S. MORRISON, Amer. J. Physiol. 115, 53 (1936).

<sup>3</sup> F. HOBBIGER, Brit. J. Pharmacol. 7, 223 (1952).

voque, à doses plus élevées, une paralysie dont les caractéristiques sont essentiellement celles d'une curarisation compétitive survenant chez un animal dont les cholinestérases sont inhibées.

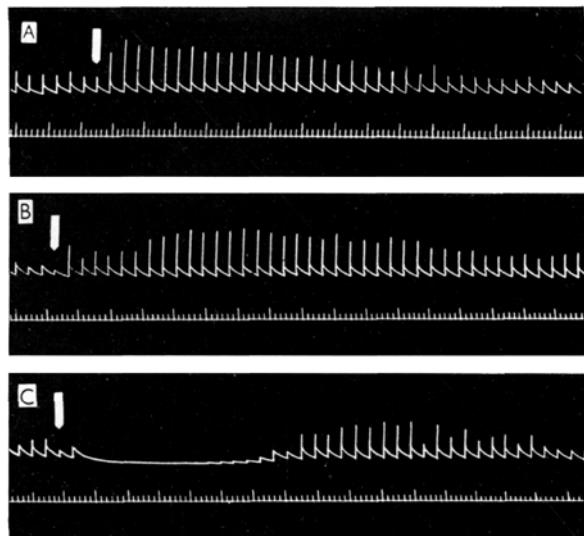


Fig. 4. Action de l'acétylcholine sur la paralysie par le 3318 CT. — Chat, 3,5 kg, chloralosé et atropinisé (expérience du 3 septembre 1953). L'animal a reçu deux injections successives de 0,7 mg/kg de 3318 CT qui ont déprimé les contractions de plus de 75%. En A: Chlorhydrate d'acétylcholine 0,1 mg/kg i.v.; en B: Chlorhydrate d'acétylcholine 0,2 mg/kg i.v.; en C: Chlorhydrate d'acétylcholine 0,5 mg/kg i.v.

Ces observations attirent l'attention, une fois de plus, sur le fait qu'une paralysie neuromusculaire par un anticholinestérasique puissant ne résulte pas nécessairement d'une accumulation d'acétylcholine: le cas du 3318 CT pourrait paraître particulier parce que cette substance est caractérisée par la présence, dans la molécule, de deux fonctions ammonium quaternaire, c'est-à-dire par un facteur structural considéré comme favorable au développement d'une activité curarisante; on peut cependant en rapprocher le cas de l'ésérine, de structure très différente, et qui, selon FATT et KATZ<sup>1</sup>, aurait une action curarisante indépendante d'une accumulation d'acétylcholine; au demeurant, il est loin d'être certain que l'inhibition de WEDENSKY provoquée par le T.E.P.P. ou le D.F.P. soit en relation avec l'inhibition des cholinestérases (BERRY et EVANS<sup>2</sup>).

D'autre part, l'inefficacité de la prostigmine sur la transmission neuromusculaire du chat traité par le 3318 CT contraste avec l'activité sensibilisante qu'exerce la prostigmine sur la transmission vagale du chien injecté de doses élevées (1 à 5 mg/kg i.v.) de 3318 CT; cette différence de comportement entre les deux transmissions est, certes, d'interprétation délicate; cependant, on ne peut s'empêcher de la rapprocher de l'opposition existant entre la faible teneur en XChE des muscles striés et la forte concentration en XChE des organes à innervation parasympathomimétique (ORD et THOMPSON<sup>3</sup>); on serait alors tenté d'attribuer l'activité sensibilisante vagale de la prostigmine après 3318 CT à l'inhibition des XChE.

J. JACOB

Laboratoire de pharmacologie, Service de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur, Paris, le 22 juillet 1954.

<sup>1</sup> Cités par W. FELDBERG, Chem. and Ind., 593 (1954).

<sup>2</sup> W. K. BERRY et C. L. EVANS, J. Physiol. 115, 46 (1951).

<sup>3</sup> M. G. ORD et R. H. S. THOMPSON, Biochem. J. 49, 191 (1951).

### Summary

3318 CT [bis (piperidinomethylcoumaranyl-5) cétone diméthiodide], a specific inhibitor of acetylcholinesterase, antagonizes, in small dosages, the neuromuscular block induced by Flaxedil in the cat; in larger dosages, 3318 CT blocks the transmission: this paralysing action is not related to an accumulation of acetylcholine, as acetylcholine itself antagonizes it; decamethonium also restores, partially at least, the indirect contractions. Prostigmine and m-hydroxyphenyltrimethylammonium have no action. The neuromuscular block by 3318 CT thus appears as a competitive curarization in an animal with inhibited acetylcholinesterases. There was no indication that pseudo-cholinesterase can play a part in the neuromuscular transmission; whereas in the case of the vagal transmission such a possibility could not be ruled out.

### L'acide borique, inhibiteur de la copulation gamétique chez *Allomyces*<sup>1</sup>

Lors de nos précédentes recherches sur la relation carotène-sexualité chez *Euallomyces javanicus* KNIEP<sup>2</sup>, nous avions éprouvé quelque difficulté à maintenir le champignon dans sa phase gamétophytique pure. En effet, la moindre eau de condensation à la surface de l'agar nutritif favorise la libération des gamètes mâles et femelles, leur copulation subséquente et, ainsi, l'apparition de plages de nature sporophytique. Pour tourner cette difficulté, nous avons recherché un inhibiteur chimique de la copulation gamétique, de toxicité faible, voire nulle, à l'égard de la croissance gamétophytique.

Nous avons trouvé que l'adjonction d'un minuscule cristal d'acide borique à une suspension de gamètes mâles et femelles dans une goutte de solution tampon phosphate neutre diluée empêche toute copulation des gamètes. Dans un tel milieu, les gamètes femelles présentent un curieux phénomène d'agglutination en groupes compacts animés d'un constant mouvement vibratoire. Les gamètes mâles, par contre, conservent une autonomie relative. Après 4 h de séjour en chambre humide, les gouttes témoins présentent de nombreux zygotes alors qu'aucune cellule biflagellée et caroténifère ne peut être repérée dans les gouttes boriquées. Après 12 h, les groupes de gamètes femelles manifestent encore leur vibration caractéristique.

Nous avons mis à profit ces observations sur l'action anticopulatrice de l'acide borique en cultivant la phase gamétophytique d'*Allomyces javanicus* sur milieu gélosé à base d'amidon et d'extrait de levure<sup>3</sup> additionné de diverses concentrations d'acide borique. À la dose de 1/15 000, cet acide ne perturbe ni la croissance, ni la pigmentation normales d'*Allomyces* et permet le développement d'une phase gamétophytique exempte de sporophyte. Nos recherches se poursuivent en vue d'adapter cette méthode d'inhibition à la culture en milieu liquide de la phase sexuée d'*Allomyces*.

G. TURIAN

Institut de botanique générale, Université de Genève, le 8 août 1954.

<sup>1</sup> Communication annoncée mais non présentée au VIII<sup>e</sup> Congrès international de Botanique, Paris 1954.

<sup>2</sup> G. TURIAN, Exper. 8, 302 (1952).

<sup>3</sup> R. EMERSON et D. L. FOX, Proc. roy. Soc. London [B] 128, 275 (1940).