

hens bzw. die quantitativ bessere Ausbeute an biogenem Amin legen die Vermutung nahe, dass diesem Effekt auch *in vivo* eine gewisse Bedeutung zukommen könnte. Dies zumindest bei gewissen Tierspezies mit relativ hohem Tryptophan- bzw. 5-Hydroxytryptophangehalt der Haut. Gegen die von ELLINGER für Histidin mitgeteilten Befunde wurden später von BOURDILLON *et al.*⁶ hinsichtlich ihrer Bedeutung bei physiologischer Sonnenbestrahlung Einwände erhoben. Bei Bestrahlung von Histidinlösung mit UV.-Licht verschiedener Wellenlänge zeigte sich nämlich, dass nur im Bereich unter 290 m μ eine Decarboxylierung eintritt, wobei das Optimum, wie zu erwarten, mit dem Absorptionsmaximum zusammenfällt. Da jedoch bei normaler Sonnenbestrahlung praktisch nur Strahlen von 290 m μ und länger die Erdoberfläche erreichen, ist eine Histaminneubildung auf diesem Wege ziemlich ausgeschlossen. Anders scheint es im Falle des Serotonin zu sein, dessen eines Absorptionsmaximum im Bereich der die Erdoberfläche erreichenden UV.-Strahlung liegt. Ob und wie weit Serotonin bei biologischen Strahlenwirkungen beteiligt ist, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

W. DOEPFNER und A. CERLETTI

Pharmakologisches Laboratorium, Sandoz AG., Basel,
26. Juli 1958.

Summary

UV-irradiation of a 5-hydroxytryptophan solution results in formation of 5-hydroxytryptamine (serotonin) the yield being higher than that of histamine in a histidine solution under similar conditions. The possible importance of these findings, for biological effects of UV-irradiation is discussed.

⁶ R. B. BOURDILLON, J. H. GADDUM und R. G. C. JENKINS, Proc. Roy. Soc. [B] 106, 388 (1930).

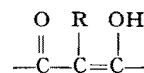
Novobiocin as Uncoupling Agent

Following the early observation by HOTCHKISS¹ on gramicidin, several antibiotics and chemotherapeutics have been shown to be uncoupling *in vitro*: tetracycline group², usnic acid³, atebirin⁴. Conversely, some uncoupling substances (dinitrophenols included) show antibacterial activity⁵. Although there is no definitive evidence of relationship between chemotherapeutic activity of these drugs and their ability to inhibit oxydative phosphorylation, indirect proofs make this hypothesis likely: usnic acid uncouples at the same concentration at which it exerts antibacterial activity⁶; both uncoupling⁷

and antibiotic⁸ actions of tetracyclines are counteracted by Mg ions⁹.

Novobiocin has a bacterial spectrum similar to tetracyclines, and, like tetracyclines, its activity against Gram-negative bacteria can be counteracted *in vitro* by Mg ions¹⁰. Furthermore the metyl-coumarinic structure of novobiocin molecule leads us to relate this antibiotic to the anticoagulants coumarin and indandione derivatives which have shown to exert antibacterial¹¹ and uncoupling¹² activity.

Finally, it is to be pointed out that a group



is present in novobiocin, as well as in tetracyclines and in usnic acid molecule.

These facts suggested us to test novobiocin as uncoupling substance *in vitro*.

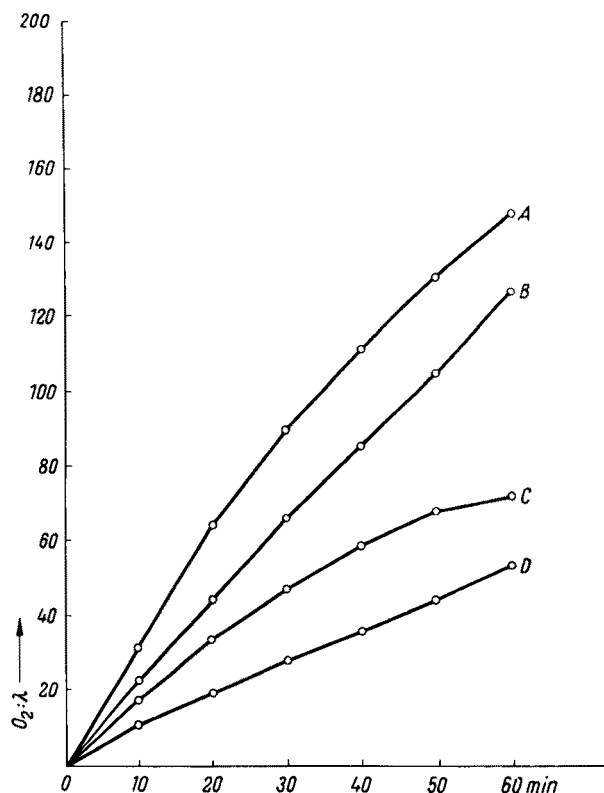


Fig. 1.—Effect of Novobiocin at different concentrations on the oxydation of Na alpha-ketoglutarate by rat liver homogenate. Novobiocin concentrations ($\times 10^{-4}M$): A control; B 0,787; C 1,575; D 7,878.

⁸ M. HAMBURGER, J. CARLETON, and M. HARCOURT, Antib. Chemother. 7, 274 (1957).

⁹ The fact that some of the above mentioned antibiotics inhibit bacterial growth at a concentration considerably lower than that requested for depressing phosphorylation in mammal cell-free preparations, is probably due to a lesser sensitivity of tissue system in comparison with bacterial cells¹³.

¹⁰ T. D. BROCK, J. Bact. 72, 320 (1956). — H. HOEKSEMA, E. L. CARON, and J. W. HINMAN, J. Amer. Chem. Soc. 78, 2019 (1956).

¹¹ E. GORI, R. C. Ist. lombardo 86, 667 (1953).

¹² C. MARTIUS and D. NITZ-LITZOW, Biochim. biophys. Acta 12, 134 (1953). — J. P. GREEN, E. SONDERGAARD, and H. DAM, J. Pharmacol. 119, 12 (1957). — U. SODERBERG and C. A. WACHTMEISTER, J. Pharmacol. 117, 298 (1956).

¹³ A. F. BRODIE and C. T. GRAY, J. Biol. Chem. 219, 853 (1956). — D. F. HERSEY and S. J. AJL, J. gen. Physiol. 34, 295 (1951). — G. B. PINCHOT, J. Biol. Chem. 205, 65 (1953).

¹ R. D. HOTCHKISS, Advanc. Enzymol. 4, 153 (1944).

² T. M. BRODY and J. A. BAIN, J. Pharmacol. 103, 338 (1951). — T. M. BRODY, R. HURWITZ, and J. A. BAIN, Antib. Chemother. 4, 864 (1954).

³ R. B. JOHNSON, G. FELDT, and H. A. LARDY, Arch. Biochem. 28, 317 (1950).

⁴ W. F. LOOMIS and F. LIPMANN, J. Biol. Chem. 173, 807 (1948).

⁵ H. W. DALTON, Lancet 259, 596 (1950). — G. IVANOVICS, Z. Immun. Forsch. 102, 238 (1942). — R. LECOQ, J. SOLOMIDES, and P. LANDRIN, Ann. pharm. franç. 7, 326 (1949).

⁶ A. MARSHAK and J. HARTIG, J. cell. comp. Physiol. 31, 321 (1948).

⁷ T. M. BRODY, R. HURWITZ, and J. A. BAIN, Antib. Chemother. 4, 864 (1954).

Methods. The oxydative phosphorylation has been tested on rat liver homogenate according to KREBS *et al.*¹⁴, Na alpha-ketoglutarate being used as substrate. Incorporation of P^{32} into adenosin-nucleotide molecule has been measured as described by FREI¹⁵. Oxygen consumption was followed by conventional Warburg apparatus at 20° C for 60 min. Phosphorylation is expressed as per cent P^{32} incorporated into ATP-ADP, and oxydation as mm³ O₂ taken up by the system at 10 min intervals. Novobiocin, at the indicated concentration, was tipped into the vessels at the beginning of the experience.

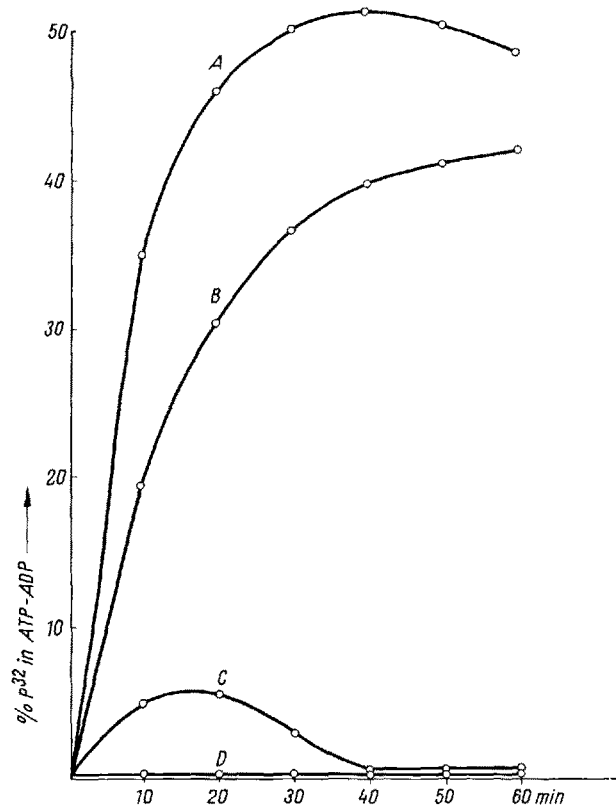


Fig. 2.—Effect of Novobiocin at different concentrations on P^{32} incorporation into ATP-ADP by rat liver homogenate, during oxydation of Na alpha-ketoglutarate. Novobiocin concentrations ($\times 10^{-4}$ M): A control; B 0,787; C 1,575; D 7,878.

Results. Results of a typical experience are shown in Fig. 1 and 2. Starting from a concentration of $0.787 \cdot 10^{-4}$ M novobiocin depresses both oxydation and phosphorylation. Nevertheless at $7.878 \cdot 10^{-4}$ M phosphorylating activity disappears completely, while inhibition of oxygen consumption reaches about 70%.

Novobiocin can thus be included among uncoupling antibiotics. For the previously mentioned reasons we cannot say whether its antibacterial activity is related to its uncoupling action. Further investigations are needed to confirm it: chiefly about antibacterial/uncoupling concentration ratio, and Mg ions importance in counteracting the uncoupling activity.

J. FREI, N. CANAL, and E. GORI

Clinique Médicale Universitaire, Lausanne, and Istituto di Farmacologia dell'Università, Milano, June 26, 1958.

¹⁴ H. A. KREBS, A. RUFFO, M. JOHNSON, L. V. EGGLESTON, and R. HEMS, *Biochem. J.* **54**, 107 (1953).

¹⁵ J. FREI, A. VANNOTTI, and P. LERCH, *Exper.* **12**, 193 (1956).

Résumé

Les auteurs démontrent que la novobiocine provoque un découplage de l'oxydation phosphorylante dans un homogénat de foie de rat déjà à une concentration $1,575 \cdot 10^{-4}$ M. Les rapports entre l'activité antibactérienne et l'action biochimique de l'antibiotique sont discutés.

Zur Pharmakologie von Psilocybin, einem Wirkstoff aus *Psilocybe mexicana* Heim

Vor kurzem gelang die Isolierung des wirksamen Prinzips aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe mexicana* HEIM¹. Die in kristalliner Form erhaltene, als Psilocybin bezeichnete Substanz, welche am Menschen die gleichen psychotropen Effekte entfaltet wie der Pilz selbst, wurde als ein phosphorhaltiges Indolderivat charakterisiert¹. Wir hatten Gelegenheit, diesen interessanten Körper pharmakologisch zu untersuchen und möchten über das Ergebnis in kurzer Form berichten.

1. *An isolierten Organen* (Samenblase, Dünndarm und Herzvorhof des Meerschweinchens sowie Uterus der Ratte) hat Psilocybin keine charakteristische Eigenwirkung in Konzentrationen bis 10^{-5} . Ebenso weist der Stoff gegenüber den durch Adrenalin, Acetylcholin, Histamin und Nikotin ausgelösten Effekten keinen oder höchstens einen im Vergleich zu spezifisch wirksamen Verbindungen unbedeutenden Antagonismus auf. Nur gegenüber Serotonin zeigt Psilocybin einen nennenswerten, in der Grössenordnung synthetischer Indolderivate, wie zum Beispiel des 2-Methyl-3-äthyl-5-dimethylaminindol (Medmain)² liegenden Antagonismus.

2. *Die Kreislaufwirkung* von Psilocybin wurde an Hunden in Numa- und an Katzen in Urethan-Chloralose-Narkose untersucht. Die Befunde weisen auf charakteristische Unterschiede in der Reaktion der beiden Tierespezies hin und können im wesentlichen wie folgt präzisiert werden: Hunde reagieren auf 0,05–0,1 mg/kg Psilocybin i. v. mit einem mässigen, aber anhaltenden Blutdruckabfall, einer Tachykardie und einer aktiven Verminderung des Nierenvolumens.

Demgegenüber zeigen Katzen bei Verwendung ähnlich grosser Dosen einen meist geringgradigen, vereinzelt aber doch beträchtlichen kurzdauernden Blutdruckanstieg, eine Bradykardie und eine aktive Zunahme des Nierenvolumens. Höhere Dosen führen aber auch bei dieser Tierart zu anhaltenden depressorischen Effekten. Charakteristisch ist bei der narkotisierten Katze eine bereits durch niedrige Dosen Psilocybin ausgelöste kräftige Nickenkontraktion. Diese komplexen Wirkungen des Psilocybin am Kreislauf bezüglich peripherer, zentraler und reflektorischer Komponenten sollen in einer späteren Arbeit eingehend besprochen werden.

3. *Wirkung am wachen Tier.* Besonders hervorstechend ist die Psilocybin-Wirkung auf Körpertemperatur und Pupille. Bei der Maus werden relativ hohe Dosen von mindestens 10 mg/kg s.c. benötigt, um eine deutliche, 1–2 h anhaltende Mydriase und Piloerektion hervorzurufen. Bedeutend empfindlicher reagiert das wache Kaninchen, welches bereits nach 1 mg/kg i.v. Pupillenerweiterung, Tachykardie, Atmungsbeschleunigung und Temperatursteigerung zeigt. Bei quantitativer Differenzierung erwiesen sich bereits 0,02 mg/kg Psilocybin i.v. pyretogen wirk-

¹ A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK und H. KOBEL, *Exper.* **14** (3), 107 (1958).

² E. SHAW und D. W. WOOLLEY, *J. Pharmacol.* **111**, 43 (1954).