

- LOWRY, O. H. y ROSEBROUGH, N. J.: «J. Biol. Chem.», 193/1, 265 (1951).
- MOORE, S. y STEIN, W. H.: «J. Biol. Chem.», 176, 327 (1948).
- — y — — «J. Biol. Chem.», 211, 907 (1951).
- — y — — «Anal. Chem.», 30/7, 1185 (1965).
- OXENDER, D. L.: «J. Biol. Chem.», 240, 2976 (1965).
- — y CHRISTENSEN, H. N.: «J. Biol. Chem.», 238, 3676 (1963).
- PASIEKA, A. E. y MORGAN, J. F.: «Nature», 183, 1201 (1954).
- PICHLER, A. G.: «Biochem. Biophys. Acta.», 104/1 (1965).
- ROBERTS, E. y BORGES, P. R. F.: «Cancer Research.», 15, 697 (1955).
- SERRANO, L., GONZÁLEZ, P., CASCALES, M. y SANTOS-RUIZ, A.: «Fed. of European Biochem. Soc. 1st Meet.», p. 75. London (1964).
- WAKSMAN, A. y ROBERTS, E.: «Biochemistry», 4, 2132 (1965).
- WICKREMASINGHE, R. L. y SWAIN, T.: «Phytochemistry» 4/5, 687 (1965).
- WROBLEWSKI y LA DUE: «Proc. Soc. Exp. Biol. N. L.», 91, 569 (1956).

Acción antihipertensiva de nuevos bloqueantes de la neurona adrenérgica

por

FRANCISCO PELAYO CORTINES
y JUAN TAMARGO MENENDEZ

Premio «Abelló» del Concurso de 1968

ABSTRACT

These compounds lower the arterial blood pressure and cause marked hypotension. This effect is due to impairment of conduction of impulses in the adrenergic neurons with consequent failure of adrenaline and noradrenaline release.

These compounds depress the end-organ responses to stimulation of all the postganglionic adrenergic nerves of the sympathetic nervous system, but they do not depress the function of the postganglionic cholinergic nerves of this system.

We based our experiments on the hypertensive effects produced by physostigmine on urethane anesthetized rats.

The compounds studied antagonized the pressor patterns induced by physostigmine.

We present a brief account on the technique employed and the results obtained with three different drugs: Guanoxan, Guanaclor and Bethanidine.

In some experiments we have recorded the effects of the above mentioned drugs on respiration, cardiac frequency and E. C. G.

INTRODUCCIÓN

Con el nombre de bloqueantes de la neurona adrenérgica se conocen una serie de fármacos que deprimen la función de los nervios adrenérgicos impidiendo la liberación de sus transmisores adrenalina y noradrenalina, pero sin antagonizarlos como hacen los adrenolíticos.

Los agentes bloqueantes de la neurona adrenérgica mejor conocidos son la 2,6 xilil éter de colina, xilocolina o TM-10, el bretilio (N-o-bromobenzil-N-etil-NN-dimetil amonio) y la guanetidina 2 (octahidro l'azocimil) etil guanidín sulfato; otros fármacos de igual o mayor potencia y actividad se han descrito recientemente.

La historia de su conocimiento es corta; la xilocolina fue reseñada por Bain en 1960. La síntesis química se dirigió a lograr una sustancia que careciese de la acción acetilcolínica que poseía la xilocolina lo que impedía su aplicación clínica. Este hecho se logró primero con el bretilio (Boura, Copp y Green, 1959), y luego con la 4 bezoil xilocolina (Boura, 1960). El bretilio fue el primero de todos estos fármacos utilizado en clínica. Maxwell en 1960 descubrió la guanetidina; esta sustancia se usó ampliamente por no desarrollar tolerancia como el bretilio. Dentro de la serie de las benzilguanidinas se logró la betanidina (Boura, Copp y Green, 1961); su importancia clínica se debe a que no causa diarrea ni un bloqueo tan persistente de las vías simpáticas, como sucede tras el uso alterno de la guanetidina. Por último, tenemos el 3-benzoil-n-p-ciclohexilbenziltropinium (br) (Doda, Gyorgy y Nador, 1962); el guanoxán (2-guanidino-metil-1,4 benzodioxán sulfato; compuesto 3/01003 o envacar), y el guanaclor (vatensol), ambos sintetizados por Augstein y Green en 1964.

Los fármacos de este grupo presentan caracteres estructurales comunes:

- A) Una unidad fuertemente básica formada por: grupos de amonio cuaternario, amidoximas, guanidinas, aminoguanidinas o amidinas.
- B) Una cadena de conexión.
- C) Un anillo que puede contener uno o más grupos adicionales básicos, más débiles que los citados en A).

El efecto de estos fármacos sobre la presión arterial no ha sido suficientemente estudiado en forma exclusiva (1955). Varagic observó que la eserina produce una hipertensión reproducible en rata. Nuestros experimentos se han basado en este hallazgo, que permite obtener buenos controles y resultados consistentes.

Hemos investigado la modificación que tres bloqueantes de la neurona adrenérgica (betanidina, guanoxán y guanaclor) efectúan sobre la hipertensión provocada por eserina en la rata anestesiada.

MÉTODOS

Nuestra experimentación se basa sobre 50 ratas albinas, de peso comprendido entre 250-350 g. y de ambos sexos. La presión sanguínea fue registrada por el método de Crawford y Outchoorn (1951), sobre quimógrafo, inscribiéndose con tinta.

Los animales fueron anestesiados por vía intraperitoneal con 1,5 g/kilo de peso de una solución de etiluretano.

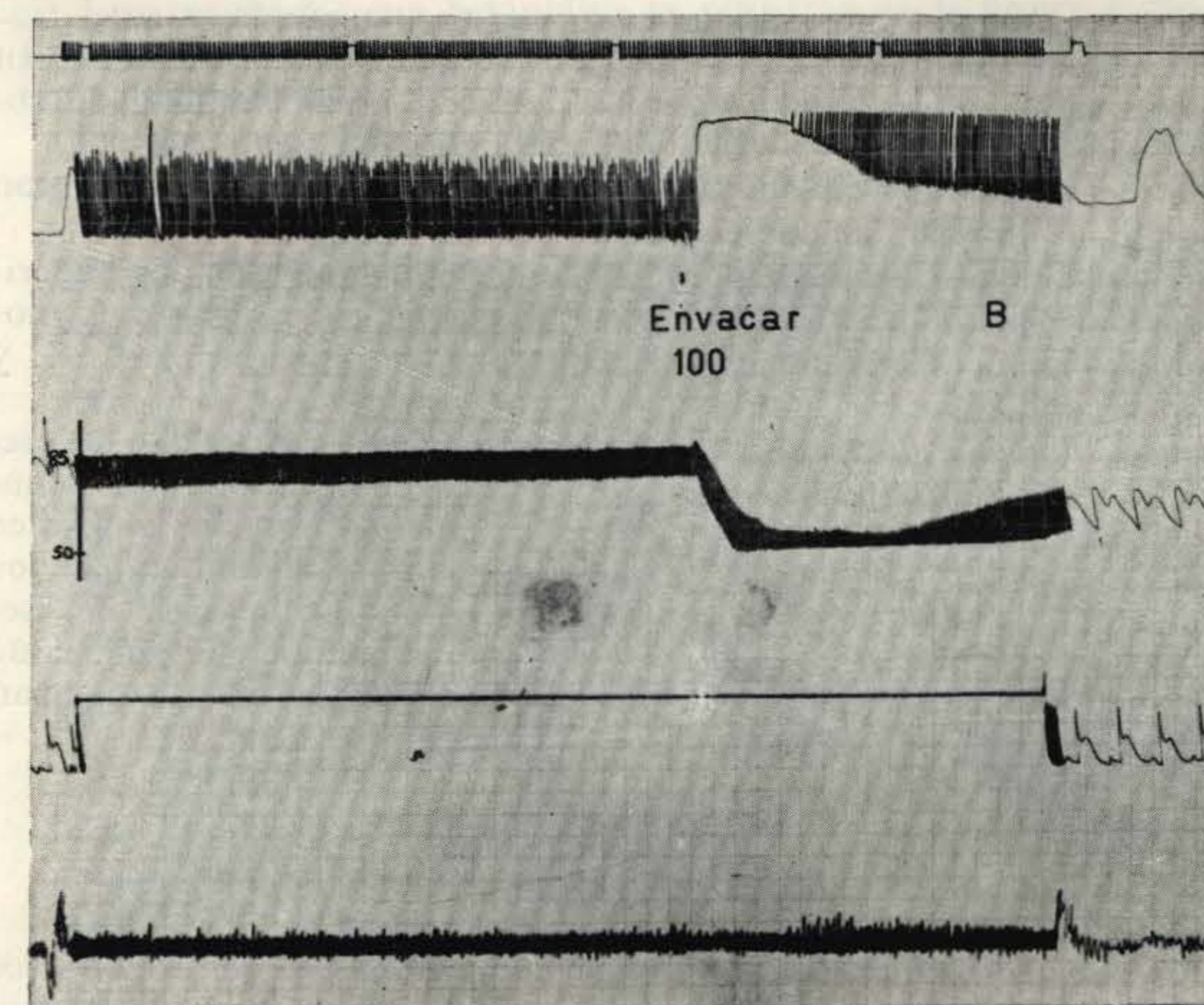


Fig. 1. — Registro con polígrafo de los siguientes parámetros: tiempo en segundos, respiración, presión carotídea, E. C. G. y E. E. G. En B se administran 100 gammas de Envacar (Guanoxán).

El tiempo equivale a: 1 minuto 12 cuadros (velocidad mínima).
1 segundo 10 » (» máxima)

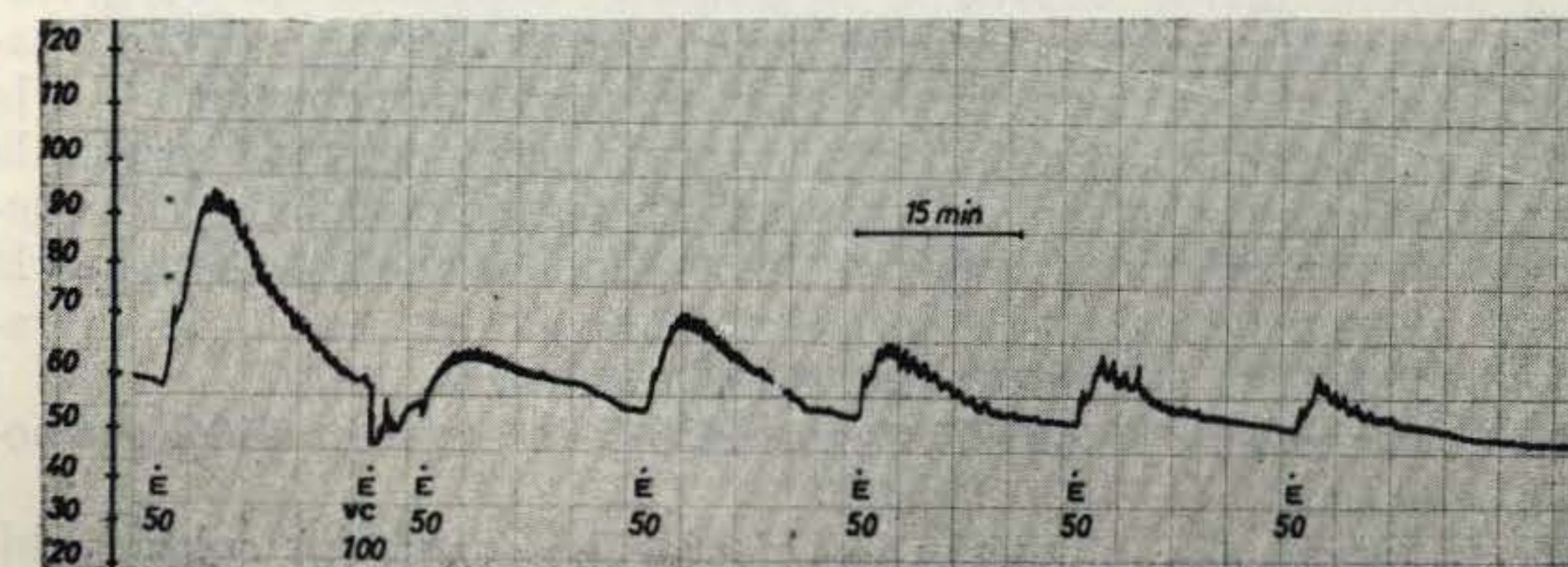


Fig. 2. — Registro de presión arterial en rata anestesiada con etil-uretano por vía intraperitoneal. En E se administran 50 gammas de eserina y en Evc 100 gammas de Guanoxán (Envacar).

Se insertó una cánula en la vena yugular izquierda y a su través se inyectaron los distintos fármacos, diluidos hasta 0,25 c. c. en solución salina, lavándose a continuación con igual cantidad de solución salina.

Se facilitó la respiración por una canulación traqueal previa, con el objeto de limpiar las secreciones.

Adicionalmente se utilizaron, siguiendo igual método de experimentación, ratas y cobayos, registrándose sobre polígrafo Dynograph Beckman los siguientes parámetros: respiración, E. C. G. y E. E. G.

Las respuestas presoras se obtuvieron con dosis repetidas de eserina (50 gammas) administradas a intervalos de veinte-treinta minutos durante un periodo de seis horas. Una vez obtenida la gráfica de presión basal con dosis repetidas de eserina se administraban los bloqueantes de la neurona adrenérgica, repitiéndose la dosis de eserina dos o tres veces más. Entre la administración del bloqueante de la neurona adrenérgica y la primera dosis de eserina se dejaban transcurrir aproximadamente unos cinco minutos.

RESULTADOS

En nuestros experimentos hemos comprobado y confirmado los resultados de Varagic (1955) sobre el efecto hipertensor de la eserina en ratas anestesiadas. Las inyecciones de eserina, repetidas a intervalos de veinte-treinta minutos a lo largo de más de seis horas, no originan la aparición de efecto taquifiláctico a la hipertensión mencionada (fig. 1). Dicho efecto presor fue abolido con atropina.

En la tabla I presentamos los resultados de estos tres fármacos: guanoxán, guanaclor y betanidina.

La administración de 100 y 50 gammas de guanoxán se acompañaba de una apnea de breve duración, que regresaba espontáneamente. En la figura 1 se presenta un registro correspondiente a la administración de guanoxán (o envacar). En este trazo se aprecia la apnea transitoria mencionada, que posiblemente sea debida a la contractura de los músculos inspiratorios. También se observa cómo la presión basal del animal cae aproximadamente a un tercio de su valor control tras la administración de este fármaco.

En la figura 2 se muestran trazos típicos de los efectos del guanoxán (o envacar).

En la figura 3 se muestran los efectos del guanaclor sobre la hipertensión provocada por la eserina. En algunos experimentos se administró betanidina a continuación del guanaclor, observándose que el efecto hipotensor se potencializa, con un mayor aplanamiento de la curva más acusado que el inicial.

Los resultados con betanidina se registran en la figura 4. Su efecto sobre la presión basal es más acusado que el obtenido con los restantes fármacos.

En los experimentos con betanidina la repetición de dosis de eserina conduce a un descenso de la presión basal.

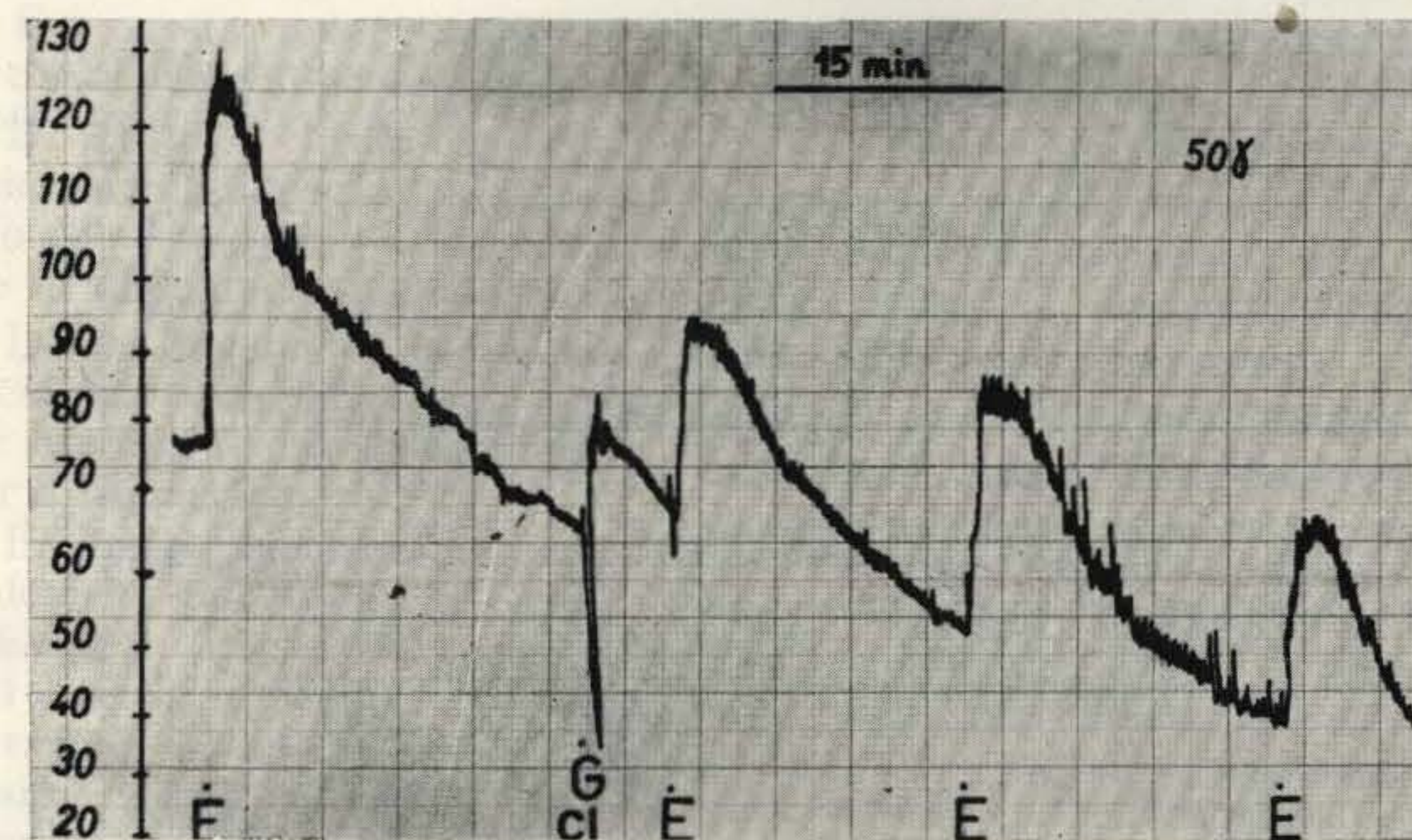


Fig. 3.—Registro de presión carotídea de rata anestesiada con etil-uretano por vía intraperitoneal. En E se administran 50 gammas de eserina y en Gcl. 50 gammas de Guanaclor.

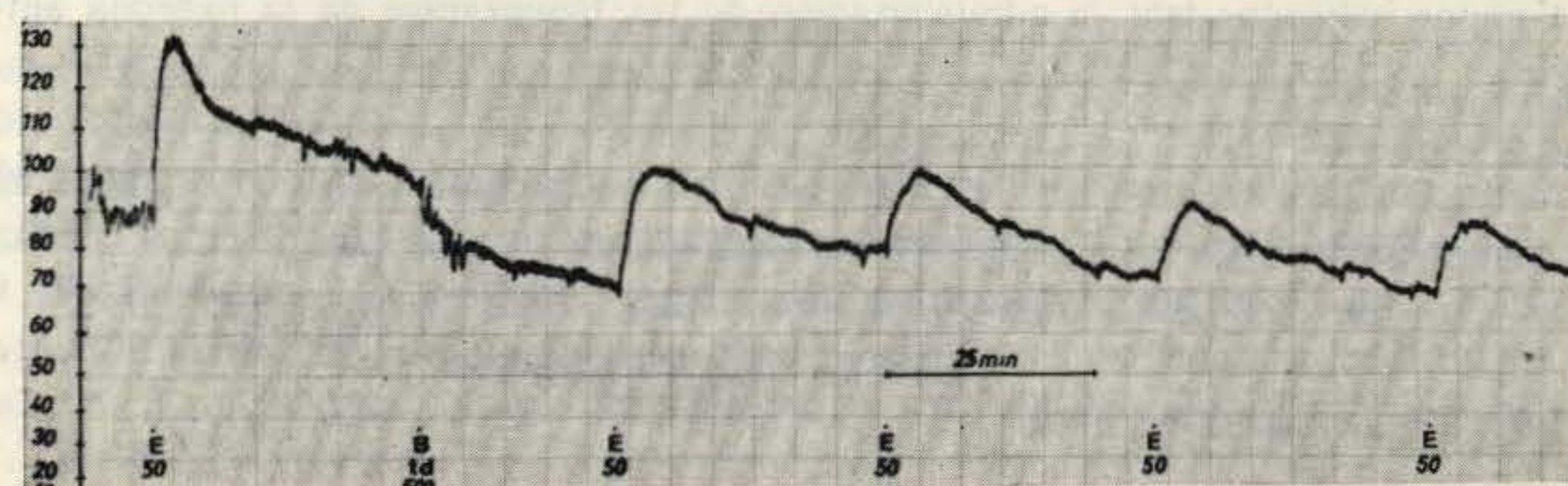


Fig. 4.—Registro de presión arterial en rata anestesiada con etil-uretano por vía intraperitoneal. En E administramos 50 gammas de eserina y en Btd 500 gammas de Betanidina.

Inmediatamente, tras la administración de betanidina, hemos observado una elevación de la presión arterial de forma transitoria.

Con los tres bloqueantes utilizados se observó incidentalmente un efecto diurético que no se cuantificó.

TABLA I

% de reducción de la hipertensión inducida por eserina (50 gammas) en rata anestesiada, después del uso de bloqueantes de la neurona adrenérgica

50 γ			100 γ			200 γ			Tiempo en min.
5'	25'	45'	5'	25'	45'	5'	25'	45'	
			65,15 ± 8 (10)	47,46 ± 7 (13)	52,29 ± 7 (12)				Guanosán
34,1 ± 2,68 (14)	36,05 ± 7,63 (14)	39,62 ± 7,55 (13)	32,35 ± 3,42 (4)	70,37 ± 2,45 (4)	67,15 ± 2,55 (4)				Guanaclor
						51,68 ± 6 (6)	55,02 ± 16 (5)	63,14 ± 11 (5)	Betanidina

Las cifras representan medias más-menos el error standard. Entre paréntesis se indica el número de experimentos. El descenso de presión arterial se midió a los tiempos indicados tras la administración de los bloqueantes de la neurona adrenérgica.

Los registros con polígrafo permiten apreciar que ninguno de los fármacos empleados produce alteración en la frecuencia cardíaca, E. C. G. Tampoco cambian el tiempo relativo de conducción ni los períodos absoluto y relativo. En ningún caso se observó alteración del potencial de la fibra muscular cardíaca (fig. 1).

DISCUSIÓN

Los resultados presentados demuestran la capacidad de los bloqueantes de la neurona adrenérgica, guanoxán, guanaclor y betanidina, de antagonizar parcialmente la hipertensión provocada por la eserina en las ratas anestesiadas.

Comparando los efectos de guanoxán y guanaclor en función del tiempo, observamos que a los cinco minutos se ha obtenido un efec-

to máximo con 100 gammas de guanoxán. El descenso de presión arterial inducido por guanoxán a los cinco minutos es significativamente mayor que el que produce a este tiempo el guanaclor (p menor de 0,01).

El efecto máximo inducido por 100 gammas de guanaclor se observa en el registro a los veinticinco minutos de la administración.

En nuestra experiencia, el guanoxán y el guanaclor resultan aproximadamente equipotentes para el efecto estudiado.

El efecto de betanidina en función del tiempo se asemeja al obtenido con guanaclor, aunque el descenso de presión arterial obtenido con betanidina a los cinco minutos es significativamente mayor que el obtenido con guanaclor al mismo tiempo (p menor de 0,02).

De los resultados presentados en la tabla I se infiere que la potencia de betanidina como antagonista de la hipertensión inducida por eserina es aproximadamente un 50 % de la potencia de guanoxán o guanaclor.

El efecto hipertensor que observamos con betanidina confirma el descrito por Boura y Green (1963), y es similar al obtenido por Gokhale y Gulati (1961) para el bretilio y guanetidina (Gillis y Nash, 1961). Se ha especulado que este efecto paradójico pueda deberse a liberación de epinefrina de las terminaciones nerviosas simpáticas, sensibilización de la fibra muscular lisa arterial a catecolaminas circulantes o a inhibición de la monoaminooxidasa. Por un mecanismo similar podría explicarse el efecto diurético.

BIBLIOGRAFÍA

- AVIADO, D. M. y DILL, A. H.: *The effects of a new sympathetic blocking drug (bretylum) on cardiovascular control*. «J. Pharmacol. & Exper. Therap.», 129, 328, 1960.
- BAIN, W. A.: *In adrenergic Mechanisms*, 131-47 (Vane, J. R., Wolstenholme, G. E. W., and O'Connor, M., Eds. Churchill, London, 632 pp., 1960).
- and FIELDEN, R.: «Lancet», II, 472-73 (1957).
- BOURA, A. L. A., COPP, F. C., and GREEN, A. F. (1959). «Nature», Lond. 184, B. A. 70.
- GREEN, A. F., MCCOUBREY, A., LAURENCE, D. R., MOULTON, R., and ROSENHEIN, M. L.: *Darenthin: Hypotensive agent of new type*. Lancet 2: 17, 1959.
- and — «Brit. J. Pharmacol.», 14, 536-48 (1959).
- COPP, F. C., DUCOMBE, W. G., GREEN, A. F., and MCCOUBREY, A.: «Brit. J. Pharmacol.», 15, 265-70 (1960).
- DUNCOMBE, W. G., and MCCOUBREY, A., ROBSON, R. D.: «J. Pharm. Pharmacol.», 14, 722-26 (1962).
- and GREEN, A. F.: «Brit. J. Pharmacol.», 20, 3655 (1963).

- BURN, J. H., and RAND, M. J.: *A new interpretation of the adrenergic nerve fiber*. «Advances Pharmacol.», 1: 1, 1962.
- DAY, M. D., and RAND, M. J.: *Evidence for a competitive antagonism of guanethidine by dexamphetamine*. «Brit. J. Pharmacol.», 1963, 20, 17-28.
- DODA, M., FEHER, O., GYORGY, L., and NADOR, K.: *The pharmacology of new adrenergic blocking agents, N-p, cyclohexyl-benzyltropinium derivatives*. «Brit. J. Pharmacol.», 21, 10-26, 1963.
- GILLIS, C. N., and NASH, C. W.: *The initial pressor actions of bretylium tosylate and guanethidine sulfate and their relation to release catecholamines*. «J. Pharmacol. Exptl. Therap.», 134, 1-7, 1961.
- GOKHALE, S. D., and GULATI, O. D.: *Potentiation of inhibitory and excitatory effects of catecholamines by bretylium*. «Brit. J. Pharmacol.», 16, 327-34, 1961.
- GREEN, A. F.: *Adrenergic mechanisms*. 1960. Eds. Churchill, London.
- and BOURA, A. L. V.: *Evaluation in drugs activities pharmacometrics*, 369-430. Academic Press, London and New-York.
- and ROBSON, R. D.: *Comparison of the effects of bethanidine, bretylium and guanethidine on smooth muscle responses to different rates of sympathetic nerve stimulation*. «Brit. J. Pharmacol.», 22, 349-55, 1964.
- *Adrenergic mechanism*, 147-57. Eds. Churchill, 1960.
- HUKOVIC, S.: *Function of sympathetic blocking agents on isolated and innervated atria and vessels*. «Brit. J. Pharmacol.», 15, 117-21, 1960.
- HOOBLE, S. W.: *Drugs of choice*, 1962-63. Ed. Mosby, St. Louis.
- LESIC and VARAGIC, V.: *Effect of noradrenaline, bretylium and cocaine, on the block response to tiramine in the rat*. «Brit. J. Pharmacol.», 16, 320-26, 1961.
- MAXWELL, R. A.: *Ciba found. Symp. Guanethidine*, 1960.
- PLUMMER, A. J., POVALSKI, H., and SCHNEIDER, F.: *Concerning a possible action of guanethidine in smooth muscle*. «J. Pharmacol. Exptl. therap.», 129, 24-30, 1960.
- VARAGIC, V.: *The action of eserine on the blood pressure of the rat*. «Brit. J. Pharmacol.», 15, 345, 1955.

Control genético de la biosíntesis de la histidina en *Streptomyces coelicolor*

por

ANGELO CARERE
Del Instituto Superior de Sanidad de Roma

Señores académicos, señoras y señores:

La Genética y la Bioquímica, aun siguiendo vías teóricas y experimentales diversas, han contribuido grandemente a la unificación de las diversas ramas de la Biología, descubriendo reglas generales comunes a todos los organismos; las reglas de la transmisión hereditaria, de la mutabilidad y de la dinámica de los fenómenos evolutivos, son aplicables a todos los niveles biológicos; de otra parte, todos los organismos contienen proteínas y los ciclos metabólicos fundamentales son muy semejantes. Después de la formulación del concepto del gene como unidad responsable de los caracteres hereditarios y después de su identificación física, los genetistas llegaron a concebir los organismos como un receptáculo más o menos pasivo de los genes; los bioquímicos, descubriendo los enzimas y su naturaleza proteica, han considerado los organismos como un conjunto coordinado de enzimas; del estudio sobre las relaciones entre

NOTA.—Abreviaturas: ATP = (adenosín) 5'-trifosfato; PR-AMP, PR-ADP y PR-ATP = 1' N-1 (5' fosforribosil) adenosín-mono, di y trifosfato, respectivamente; BBM (= Bound Bratton-Marshall) I = 1' N (5'-amino-1-ribosil (5"-trifosfato)-4-imidazolcarboxamida; BBM II = 1' N-5' fosfo-D-ribosilformimino)-5-amino-1-(5"-fosforribosil)-4-imidazolcarboxamida; BBM III = 1' N (5'-fosfo-D-1'-ribulosilformimino)-5-amino-1-(5"-fosforribosil)-4-imidazolcarboxamida.

AIC, R-AIC y R-AIC = 5-amino-4-imidazolcarboxamida ribosido y ribotido, respectivamente; PRPP = 5-fosforribosil-1-pirofosfato; IG e IGP = D-eritro-imidazol-glicerol y éster fosfórico, respectivamente; HP = L-histidinol-fosfato; Tris = 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol.