

Cycloheximide가 白鼠膵臟細胞의 蛋白合成에

미치는 影響에 關한 研究

서울대학교 齒科大學 口腔解剖學敎室

<指導 劉 鍾 德 敎授>

趙 漢 濬

A STUDY ON THE EFFECTS OF CYCLOHEXIMIDE ON PROTEIN SYNTHESIS OF PANCREATIC ACINAR CELLS OF MICE

Han June Cho, D.D.S.

Dept. of Oral Anatomy, College of Dentistry, Seoul National University

<Director: **Chong Duck Yoo**, D.D.S., Ph.D. >

.....> Abstract <.....

The present experiment was performed to study autoradiographically the effects of cycloheximide on protein synthesis of pancreas.

60 male mice, each weighed about 20gm were used, 24 mice of which were used for preliminary experiment and the rest 36 mice for main experiment. The animals were divided into experimental group and control group, then 0.2mg of cycloheximide per 100g of body weight was injected intraperitoneally to the former group. The animals were sacrificed at intervals of the 1st, 3rd, 5th, 10th, 16th and 24th days after injection. 5uc of leucine-C¹⁴ per gram of body weight was injected intraperitoneally 1 hour before sacrifice.

The results obtained are summarized as follows:

1. The proper concentration of cycloheximide for the main experiment was 0.2mg per 100g of body weight.
2. The effects of cycloheximide on body weight were observed to decrease body weight continuously until the 5th day and began to recover thereafter. The recovery reached the numerical value of the first day of the experiment on the 16th day.
3. The effects of cycloheximide on the weight of pancreas were appeared with the increase of weight until the 5th day. The recovery was proceeded thereafter. and reached the same level on the 24th day with that of the first day of the experiment.

4. The effects of cycloheximide with leucine- C^{14} on protein synthesis of pancreas were observed to decrease the number of silver grains from the 1st day and showed the lowest numerical value on the 5th day. The recovery was proceeded thereafter and the number of silver grains began to increase.

I. 緒 論

Cycloheximide는 蛋白 및 核酸의 合成을 抑制하는 抗生劑이고, 其 機轉으로는 蛋白合成過程에 있어서 Peptide Elongation Inhibitors 即 Amino acid이 tRNA에서 떨어지지 못하여 結局 Peptide가 길어지는 것을 妨害하기 때문이다.

Siegel(1964)²⁶⁾은 Cycloheximide는 酵母에 있어서 蛋白 및 DNA合成을 抑制하고, RNA合成에는 刺戟을 준다고하였고, Folia(1965)⁹⁾는 Neurospora Crassa에 있어서 RNA合成 및 Methylation의 抑制現象을 보았다고하였고, Young(1963)²⁵⁾은 Cycloheximide가 Rabbits의 肝臟細胞의 Amino Acid Incorporation을 妨害한다고하였고, Trakatellis(1965)²⁷⁾는 Mice의 肝臟細胞에서도 Amino Acid Incorporation의 妨害를 볼수 있다고하였다.

Gorski(1964)¹¹⁾는 Cycloheximide는 Rat Uterus의 蛋白合成을 抑制한다고하였고, Bennett(1965)²⁾는 Mammalian Cell Cultures에 있어서, Cooney(1961)⁴⁾는 Protozoan Tetrahymena에 있어서 蛋白 및 DNA의 合成을 抑制한다고하였다.

本實驗은 Cycloheximide가 白鼠肝臟細胞의 蛋白合成에 어떠한 影響을 미치는가를 自記放射法으로 調査한 것이고, 其 成績을 이에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1) 實驗動物 :

體重 20g內외의 雄性白鼠 60頭를 使用하였고, 60頭中 24頭는 豫備實驗에, 나머지 36頭는 本實驗에 各各 使用하였다.

(a) 豫備實驗 : 24頭中 12頭는 對照群에, 나머지 12頭는 實驗群(0.1mg/100g(4頭), 0.2mg/100g(4頭), 0.4mg/100g(4頭))에 使用하였고,

(b) 本實驗 : 36頭中 對照群에 18頭, 實驗群에 18頭式 配定하고, 兩群은 動物犧牲時間(1日, 3日, 5日, 10日, 16日 및 24日)에 따라서 各各 3頭式 配定하였다.

2) 放射性同位元素 :

Leucine- C^{14} 을 追跡子로 使用하였고, Specific Act-

ivity는 278mc/mM이다.

3) 研究方法 :

(a) 豫備實驗 : 本實驗의 目的을 達成하기 爲하여 適當한 濃度를 얻고서 Cycloheximide의 濃度에 따라서 3群으로 區分하고, 第1群에는 體重 100g當 0.1mg을, 第2群에는 體重 100g當 0.2mg을, 第3群에는 體重 100g當 0.4mg을 腹腔內注射하고, 다음날을 第1日로하여 1日, 3日, 5日, 10日, 16日 및 24日等 여섯번의 體重을 測定하였다.

(b) 本實驗 : Cycloheximide를 體重 100g當 0.2mg을 腹腔內注射하고, 注射完了後 다음날을 第1日로하고, 動物의 犧牲時間은 第1日, 第3日, 第5日, 第10日, 第16日 및 第24日等으로 區分하고, 動物犧牲 30分前에 Leucine- C^{14} 을 體重 g當 4 μ C를 腹腔內注射하고, 體重을 測定한後 Ether로 麻醉하여 脾臟을 떼어냈고, 脾臟의 重量도 測定하였다.

(c) 組織標本製作 및 自記放射法 : 組織標本製作은 떼어낸 舌下腺을 2% Paraformaldehyde in Cacodylate Buffer에 3時間 固定하고, 固定된 組織은 1%, 3%, Parlodion in Benzoate 및 Paraffin 二重包埋를 眞空包埋法으로하였다. Rotary Microtome을 使用하여 4 μ 의 切片을 만들고, 1×3 Micro Slide를 Subbing Solution(Distilled Water 300ml, Pure Gelatin 1.5mg, Chromium Potassium 0.15gm)에 處理하여 完全히 乾燥시킨 後 여기에 組織切片을 올려 놓았다. 自記放射法에 있어서 露出時間의 差異에 依하여 必要되는 組織을 考慮하여 4組를 만들었다. 이것을 Xylene, Serial Grade Alcohol을 通過시켜 蒸溜水에 保管하였다.

Radioautography는 標本을 Staining Dish에 넣어 完全 暗室로 옮기고 Kodak NTB-3 Nuclear Track Emulsion을 45°C의 Oven에 넣어 溶解토록 하고 이를 Oven으로 부터 꺼내 400ml의 Beaker에 넣는다. 이 Beaker를 45°C의 Water Bath에 담그고, 標本을 核液에 3~4秒間 沈積시킨後 約 60度 傾斜의 木溝板(Drying Rack)에 꽂아 約 15~30分間 45°C의 Drying

Table 1. The Effects of Various Dosages of Cycloheximide on the Body Weight of Mice (g)

Day	0.1mg/100g		0.2mg/100g		0.4mg/100g	
	Mean±(S.D.)	% of Control	Mean±(S.D.)	% of Control	Mean±(S.D.)	% of Control
1	22.8(1.8)	99.1	22.3(1.6)	96.9	21.4(1.9)	97.2
3	21.2(2.0)	92.1	21.0(2.1)	91.3	20.7(1.6)	94.0
5	22.6(1.4)	98.2	19.9(1.7)	86.5	19.4(1.8)	88.1
10	23.2(1.7)	100.8	20.4(1.8)	88.6	18.7(1.4)	85.0
16	23.9(1.9)	103.9	21.6(1.4)	93.9	17.2(1.8)	78.1
24	24.8(1.6)	107.8	22.9(1.9)	99.5	17.1(1.4)	77.7

Oven에서 完全히 乾燥시킨다. 이를 25枚入 플라스틱製 標本箱子에 防濕劑인 Drierite의 少量을 Gauge에 넣어 이를 附着시키고, 19枚의 標本을 집어 넣고서 箱子뚜껑과의 틈사이를 Black Electric Tape로 감고 鉛板으로 縱橫 二重으로 감싼後, Light-tight Paper로 다시 감는다. 또 이를 Plastic Bag에 넣고, 最終으로 a Sheet of Plain Wrapping Paper로 싸서 4°C의 冷藏庫에 保管하였다가 露出時間에 따라서 即 2週, 1個月, 1個月半 및 2個月이 經過한 標本을 冷藏庫에서 꺼내어 暗室內에서 現像 및 固定을 하였다.

現像液은 Dolmi液(2,4-Diaminophenol Dihydrochloride 0.9gm, Sodium Sulfite-10.0gm, Potassium Bromide-0.2gm, Water-100ml)이고, 固定液은 Kodak Rapid Fixer을 使用하였다. 그리고 標本을 Toluidine Blue O로 染色하여 檢鏡하였다. Radioautograph에서 選元된 銀粒子의 判讀에는 20個의 Acinar Cells을 選擇하였으며, 여기에서 얻은 數値의 統計的處理로는 算術平均(M), 標準偏差(S.D.), 有意性檢査(P) 및 百分比(%)를 各各 算出하였다.

Ⅲ. 實驗成績

1) 用量에 對한 反應 :

Cycloheximide의 濃度의 差異가 白鼠體重에 미치는 影響은 第1表 및 第1圖에서 보는바와 같이 體重 100g 當 0.1mg을 注射한 例는 第3日까지 體重의 減少를 보이고, 其以後부터는 다시 回復하기 始作하여 第10日에

Table 2. Body Weight of Mice Injected with Cycloheximide (g)

Days	Mean±(S.D.)	Probability	% of Control
1	22.5(1.8)	>0.07	99.0
3	22.4(2.0)	>0.06	98.2
5	20.2(1.7)	<0.001	88.5
10	21.8(1.9)	<0.01	95.5
16	22.7(1.4)	>0.09	99.5
24	24.4(2.1)	>0.09	107.0

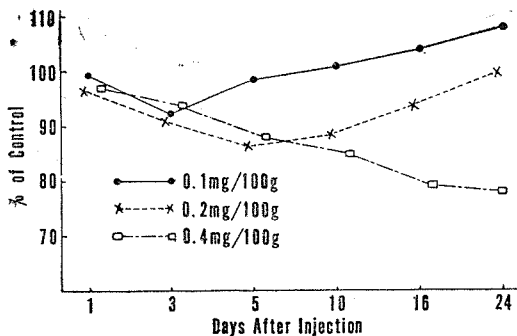


Fig. 1. Body Weight(g) of Mice Receiving Various Dosages of Cycloheximide

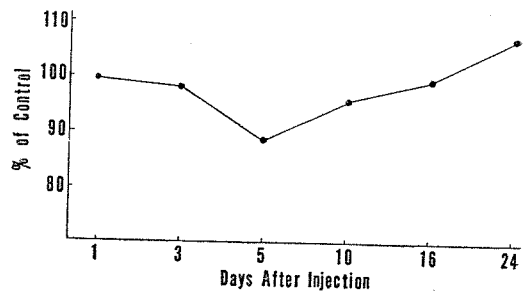


Fig. 2. Percent Change in Body Weight of Mice Following an Injection of Cycloheximide

實驗初日の 數値에 達하고, 體重 100g當 0.2mg을 注射한 例는 第5日까지는 對照群에 對하여 86.5%까지 減少하다가 其以後부터는 回復하고, 第16日까지도 對照群에 對하여 93.9%程度밖에 안되고, 第24日에 가서야 對照群에 對하여 99.5%에 이르게 된다. 體重 100g當 0.4mg을 注射한 例는 實驗初日부터 實驗마지막 날까지 繼續體重減少를 보이고, 第24日에는 對照群에 對하여

77.7%까지 減少한다.

2) 體重의 變動 :

Cycloheximide가 體重에 미치는 影響은 第2表 및 第2圖에서 보는바와 같이 第5日까지 繼續 體重減少 (對照群에 對하여 88.5%)하다가 其以後부터는 回復하기 始作하고, 第16日에는 實驗初日の 例와 同一한 數値에 이른다.

3) 胰臟重量의 變動 :

Cycloheximide가 胰臟의 重量에 미치는 影響은 第3表 및 第3圖에서 보는 바와같이 第1日 對照群에 對하여 101.0%, 第3日이 111.0%, 第5日이 115.0%, 第10日이 113.4%, 第16日이 106.1%, 第24日이 100.7%로서 第5日까지는 重量의 增加를 보이고, 其以後부터는 回復하기 始作하여 第24日에는 實驗初日の 成績에 達하게 된다.

4) 自記放射法의 定量分析 :

Cycloheximide가 胰臟의 蛋白合成에 어떠한 影響을 미치는 가를 放射線炭素 即 Leucine-C¹⁴에 依하여 自記

Table 3. Effect of Cycloheximide on Weight of Pancreas of Mice(mg)

Day	Mean±(S. D.)	Probability	% of Control
1	215.3(26.4)	>0.09	101.0
3	236.6(24.6)	<0.01	111.0
5	286.0(28.3)	<0.001	115.0
10	241.7(19.8)	<0.001	113.4
16	226.1(21.6)	<0.05	106.1
24	214.6(23.7)	>0.5	100.7

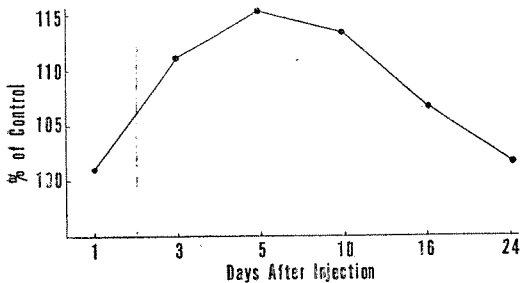


Fig. 3. Percent Change in Weight of Pancreas of Mice Following an Injection of Cycloheximide

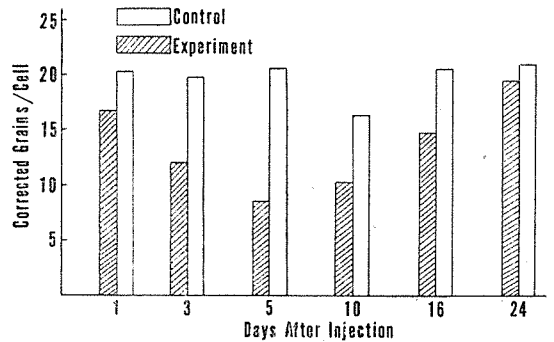


Fig. 4. Protein Synthesis Mice Receiving Cycloheximide (0.2mg/100g)

Table 4. Incorporation of Leucine-C¹⁴ by Pancreatic Acinar Cells of Mice Receiving Cycloheximide

Day	Experiment		Control		% of Control	Probability
	Mean Grain No.	S. D.	Mean Grain No.	S. D.		
1	16.8	1.6	20.3	2.4	83.7	<0.01
3	12.2	1.7	19.8	1.8	60.8	<0.001
5	8.4	1.4	20.4	1.9	42.0	<0.001
10	10.3	1.6	18.8	2.1	51.5	<0.001
16	14.6	2.2	20.3	2.6	73.0	<0.005
24	19.2	2.4	20.7	2.5	96.0	>0.09

放射法の定量分析을 하였고, 第4表 및 第4圖에서 보는 바와같이 對照群에 있어서 平均 銀粒子數는 第1日이 20.3이고, 第3日이 19.8, 第5日이 20.4, 第10日이 18.8, 第16日이 20.3, 第24日이 19.2로서 全期間을 통하여 큰變化가 없었고, 實驗群에 있어서는 第1日에는 16.8, 第3日에는 12.2, 第5日에는 8.4, 第10日에는 10.3, 第16日에는 14.6, 第24日에는 19.2로서 第1日부터 銀粒子數가 減少하기 始作하여 第5日 가장 낮은 數值이고, 其以後부터는 다시 增加하고 있다.

實驗群 對 對照群과의 百分比는 實驗群은 注射後 第1日에는 對照群보다 16.3%減少되고, 第3日에는 39.2%, 第5日에는 58.0%, 第10日에는 48.5%, 第16日에는 27.0%, 第24日에는 4.0%의 減少를 보이고 있다.

IV. 總括 및 考案

Cycloheximide는 抗生劑의 하나로서, Peptide Chain의 形成을 妨害하고, 이런 機轉으로 蛋白合成의 抑制를 갖어오는 것으로 알려져 있다.

本實驗의 成績을 要約하면 Cycloheximide의 濃度는 體重100g當 0.2mg가 適當하였고, 體重은 減少하고, 第5日이 가장 極甚하고, 臍臟의 重量은 增加하여 第5日이 가장 높은 數值를 보였다.

蛋白의 合成關係를 보기 爲하여 Leucine-C¹⁴에 依한 自記放射法의 定量分析에 있어서 銀粒子의 平均値는 注射後 第1日부터 銀粒子數가 減少하고, 第5日이 가장 낮고, 其以後부터는 回復되어 銀粒子의 數가 增加하였다.

Yeh(1969)²³外 1人은 Cycloheximide에 依하여 胃의 蛋白合成을 妨害하고, 酸 Pepsin生産을 低下케 한다고 하였고,

Verbin(1969)²¹外 2人은 Cycloheximide는 再生되는 白鼠肝에 있어서 細胞分裂의 障礙를 갖어온다고 하였고,

Elorza(1969)⁸, Hendricks(1969)¹⁶, Necas(1968)²⁴, Taber(1969)²⁹等은 酵母는 Cycloheximide에 依하여 蛋白과 DNA合成을 抑制하고, 아울러 RNA合成을 刺戟한다고 하였고, Baliga(1969)³, Colombo(1965)⁶, Harris(1969)¹⁴ Hill(1967)¹⁵ Kuehl(1969)¹⁸ Trakatellis(1965)²⁷, Tornheim(1969)²⁸等은 Cycloheximide는 家兎나 白鼠에 있어서 蛋白合成을 妨害한다고 하였고,

조용호 外 2人(1970)⁵은 Cycloheximide가 白鼠肝臟의 NAD合成에 미치는 影響에 關하여 研究하였고, Cycloheximide를 體重 100 μ g/100g을 注射한 例는 肝內의 NAD合成의 抑制가 없었으나 Cycloheximide와 Nicotinamide를 同時에 投與한 例는 NAD合成이 35

% 以上の 低害를 가져왔다고 하였다.

Hill(1967)¹⁵은 Cycloheximide가 蛋白合成을 抑制시키는 機轉은 Amino酸의 移動 妨害 即 Amino酸이 Peptide Linkage되는 것을 妨害하기 때문이라 하였다.

V. 結 論

本實驗은 Cycloheximide가 白鼠臍臟의 蛋白合成에 어떠한 影響을 미치는가를 自記放射法으로 調査한 것이다.

體重 20gm內외의 雄性白鼠 60頭를 使用하고, 60頭中 24頭는 豫備實驗에, 나머지 36頭는 本實驗에 使用하였다. 本實驗은 實驗群과 對照群으로 區分하고, 實驗群에는 Cycloheximide를 體重 100g當 0.2mg을 腹腔內注射을 하였다. Cycloheximide를 注射後 1, 3, 5, 10, 16 및 24日 間隔으로 動物을 犧牲시켰고, 犧牲 1時間前에 Leucine-C¹⁴을 體重 g當 4 μ 를 腹腔內注射을 하였다.

其 結果는 다음과 같다

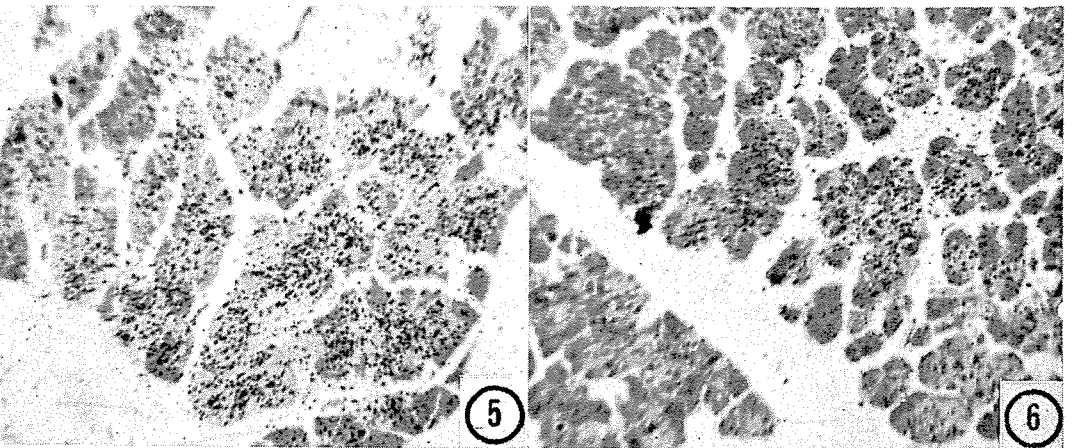
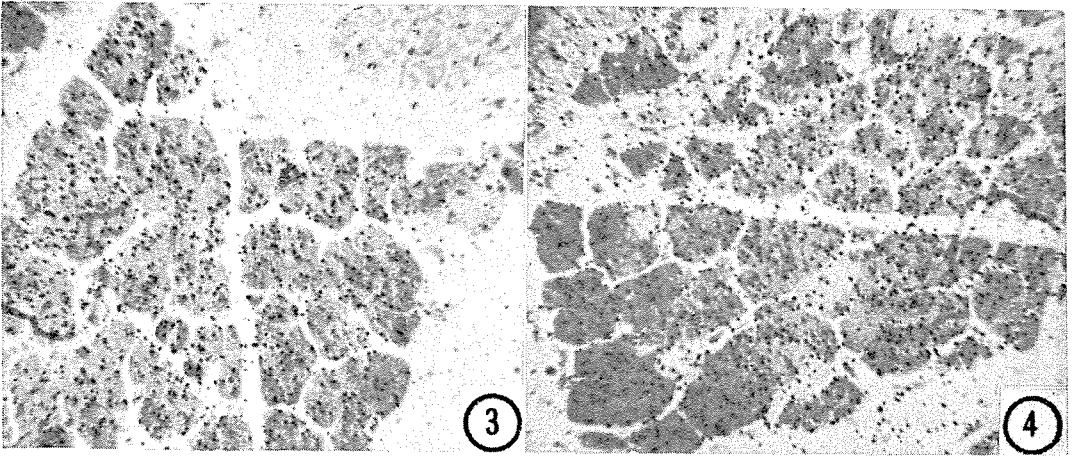
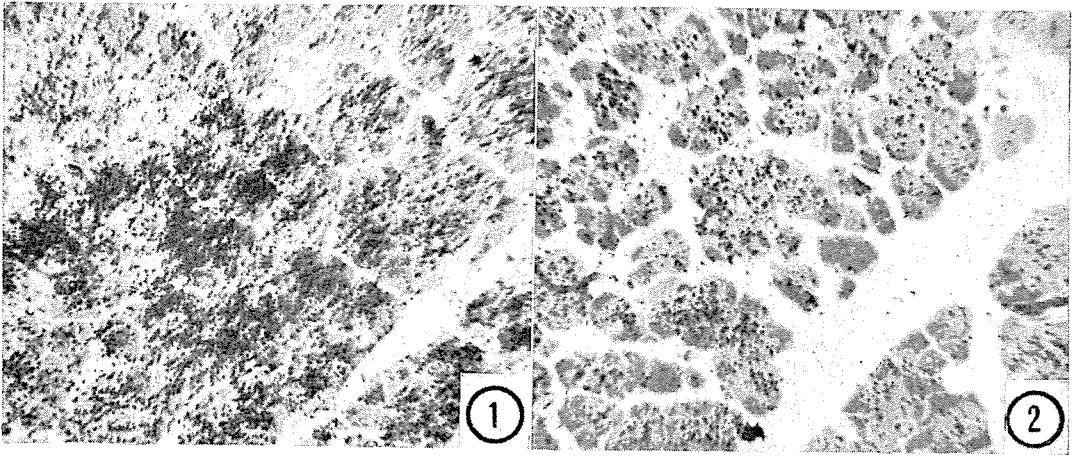
1. 本實驗에 使用될 Cycloheximide의 濃度는 體重 100g當 0.2mg가 適當하였다.
2. Cycloheximide가 體重에 미치는 影響은 第5日까지는 繼續 體重이 減少하다가, 其以後부터는 回復되고, 第16日에는 實驗初日의 數值에 이르렀다.
3. Cycloheximide가 臍臟의 重量에 미치는 影響은 第5日까지는 重量의 增加를 보이고, 其以後부터는 回復되고, 第24日에는 實驗初日의 成績에 到達하였다.
4. Leucine-C¹⁴에 依한 Cycloheximide가 臍臟의 蛋白合成에 미치는 影響은 第1日부터 銀粒子의 數가 減少되기 始作하여 第5日이 가장 낮은 數值를 보이고, 其以後부터는 回復되고, 漸次 銀粒子의 數가 增加하였다.

REFERENCES

- 1) Baserga, R. & Malamud, D.: Autoradiograph, Techniques and Application. 203-220, Haerber, 1969.
- 2) Bennett, L.L., Jr., Ward, V.A. & Brockman, R.W.: Inhibition of Protein Synthesis in Vitro by Cycloheximide and Related Glutarimide Antibiotics. Bioch. Biophys. Acta 103, 478-483, 1965.
- 3) Baliga, B.S. et. : Mechanism of Cycloheximide Inhibition of Protein Synthesis in a Cell Free System Prepared from Rat Liver. J. Biol. Chem. 244, 4480-4489, 1969.
- 4) Cooney, W.J. & Bradley, S.E.: In "Antimicrobial Agents and Chemotherapy" Am. Soc.

- Microbiol. 1, 237-243, 1961.
- 5) Cho, Y.H. 外 : Cycloheximide가 Nicotinamide Adenine Dinucleotide 생합성에 미치는 영향. 한국 생화학회지 제 3권 제 2호 : 8, 1970.
 - 6) Colombo, B., Febicetti, L. & Baglioni, C. : Inhibition of Protein Synthesis by Cycloheximide in Rabbit Reticulocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 18, 389, 1965.
 - 7) Ennis, H.L. & Lubin, M. : Cycloheximide, Aspects of Inhibition of Protein Synthesis in Mammalian Cells. Science 146, 474-486, 1964.
 - 8) Elorza, M.V. et al. : Effect of Cycloheximide on Yeast Cell Wall Synthesis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 36, 741-747, 1969.
 - 9) Filia, E.S. & Davis, F.F. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 18, 115, 1965. (Cited by Tornheim²⁸⁾)
 - 10) Feldman, M. et al. : Dose Cycloheximide Interfere with protein Degradation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 37, 198-203, 1969.
 - 11) Gorski, J. & Axman, M.C. : Arch. Biochem. Biophys. 105, 517, 1964. (Cited by Tornheim²⁸⁾)
 - 12) Gude, W.D. : Autoradiographic Techniques Localization of Radioisotopes in Biological Material. 15-38, Prentice-Hall Inc. 1968.
 - 13) Hogan, B.L. : The Effect of Inhibitors of Protein Synthesis on the Level of Ribosomal Subunits in Ascites Cells. Biochem. Biophys. Acta 182-266, 1969.
 - 14) Harris, C. et al. : The Effect of Cycloheximide on Ribonucleic Acid and Protein Synthesis in Rat Liver. Biochem. Pharmacol. 18, 951-954, 1969.
 - 15) Hill, M.F. : Actions of Cycloheximide on the Submandibular Glands in Normal and Castrate Mice. Europ. J. Pharmacol. 1, 434-437, 1967.
 - 16) Hendricks, D.V. et al. : Effects of Cycloheximide and 5-Fluorouracil on Formation of Low Molecular-Weight Ribonucleic Acid in Yeast. J. Bact. 97, 743-748, 1969.
 - 17) Kim, M.K., & Han, S.S. : An Improved Method for Double Isotope and Double-Emulsion Radioautography Using 1 μ Thick Epoxy Resin Sections. The Korean Journal of Anatomy. 3, 43-47, 1970.
 - 18) Kuehl, L. : Effect of Various Inhibitors on Nuclear Protein Synthesis in Rat Liver, J. Cell Biol. 41, 660-668, 1969.
 - 19) Korner, A. : Effect of Cycloheximide on Protein Biosynthesis in Rat Liver. Biochem. J. 101, 627-634, 1966.
 - 20) Loeb, J.N. et al. : Amino Acid Incorporation by Isolated Mitochondria in the Presence of Cycloheximide. Biochim. Biophys. Acta 166, 745-748, 1968.
 - 21) Leblond, C.P. & Warren, K.B. : The Use of Radioautography in Investigating Protein Synthesis. Symposia of International Society for Cell Biology 1965.
 - 22) Mayo, V.S. et al. : Effect of Cycloheximide and 5-Fluorouracil on the Synthesis of Ribonucleic Acid in Yeast. Biochim. Biophys. Acta 169, 297-305, 1968.
 - 23) Mckeehan, W. et al. : The Mechanism of Cycloheximide Inhibition of Protein Synthesis in Rabbit Reticulocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 36, 625-630, 1969.
 - 24) Necas, D. et al. : The Effect of Cycloheximide on Cell Wall Synthesis in Yeast Protoblasts. Exp. Cell. Res. 53, 191-193, 1968.
 - 25) Ross, C. : Influence of Cycloheximide Upon Pyrimidine Nucleotide Metabolism and R.N.A. Synthesis in Cocklebur Leaf Disc. Biochim. Biophys. Acta, 166, 40-47, 1968.
 - 26) Siegel, M.R. & Sisler, H.D. : Biochim. Biophys. Acta 87, 83, 1964 (Cited by Tornheim²⁸⁾)
 - 27) Trakatellis, A.C., Montjar, M., & Axelrod, A.E. : Effect of Cycloheximide on Polysomes and Protein Synthesis in the Mouse Liver, Biochem. 4, 2065-2071, 1965.
 - 28) Tornheim, K., O'Dell, R.G., Prosky, L. : Effect of Cycloheximide on DNA and Protein Synthesis in Rat Liver. Pro. Soc. Exp. Biol. Med. 131, 605-611, 1969.
 - 29) Taber, R.L. Jr. et al. : Effects of Cycloheximide on Ribosomal RNA Synthesis in Yeast. Biochem. Biophys. Res. Commun. 34, 488-494, 1959.
 - 30) Valadares, J.R. et al. : Influence of Actinomycine, Cycloheximide in the Rat Uterus. Arch. Biochem. 123, 417-419, 1968.
 - 31) Verbin, R.S., Sullivan, R.J., & Farber, E. :

— 趙漢濬 論文 寫真附圖 —



- The Effects of Cycloheximide on the Cell Cycle of the Regeneration Rat Liver. Laboratory Investigation. 21, 179-182, 1969.
- 32) Verbin, R.S. & Farber, E.: Effect of Cycloheximide on the Cell Cycle of the Small Intestine of the Rat. J. Cell Biol. 35, 649-655, 1967.
- 33) Yeh, S.D.J. & Shils, M.E.: Cycloheximide Inhibition of Gastric Secretion in the Rat. Pro. Soc. Exp. Biol. Med. 130, 807-810, 1969.
- 34) Yeh, S.D.J. et. al.: Quantitative Aspects of Cycloheximide Inhibition of Amino Acid Incorporation. Biochem. Pharmacol. 18, 1919-1926, 1969.
- 35) Young, C.W. et al: Inhibition of the Synthesis of Protein in Intact Animals by Acetoxycycloheximide and a Metabolic Derangement Concomitant with this Blockade. Biochem. Pharmacol. 12, 855-863, 1963.



— EXPLANATION OF FIGURES —

Fig. 1. Control pancreas on day 5 (400x)

Fig. 2. Experimental pancreas on day 5 (400x)

Fig. 3. Experimental pancreas on day 3 (400x)

Fig. 4. Experimental pancreas on day 10 (400x)

Fig. 5. Experimental pancreas on day 16 (400x)

Fig. 6. Experimental pancreas on day 24 (400x)