

## Wirkung von Barbitol auf Enzyminduktionen in der Rattenleber

VON H. KRÖNER, H.-E. BOJAR<sup>1)</sup>, S. HOLLMANN UND W. STAIB

Aus dem Institut für Physiologische Chemie der Universität Düsseldorf

(Eingegangen am 1. September 1969)

Es wird über eine akute Hemmung von Enzyminduktionen durch Barbitol berichtet. Sowohl die Induktion der Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase und Tryptophanpyrrolase durch Cortisol als auch die Induktion der Threonindehydratase durch Caseinhydrolysat werden gehemmt. Die Induktionshemmung durch Barbitol ist noch zu einem Zeitpunkt zu erzielen, wenn Hemmstoffe der RNA-Synthese wie Aktinomycin D nicht mehr wirksam sind. Parallel zur Hemmung der Cortisol-bedingten Enzyminduktion geht eine Hemmung der Cortisolgluconeogenese durch Barbitol.

### *The action of barbital on enzyme induction in rat liver*

The acute inhibition of enzyme induction by barbital is reported. The induction of both tyrosine-2-oxo-glutarate transaminase and tryptophan pyrrolase by cortisol, and the induction of threonine dehydrase by casein are inhibited. Barbital is still active as an inhibitor in later stages of the induction when inhibitors of RNA synthesis, like actinomycin D, are no longer effective. In parallel with the inhibition of induction by cortisol, barbital also inhibits cortisol gluconeogenesis.

Barbitol-Natrium bewirkt kurzfristig eine Hemmung der Protein- und RNA-Synthese in der Rattenleber (1). Diese Synthesehemmung ist nicht allein mit einem durch Barbitol bedingten Abfall der Körpertemperatur zu erklären, vielmehr ist der Einfluß der veränderten Körpertemperatur auf die Proteinsynthese im „physiologischen Bereich“ vergleichsweise gering (2). Eine Folge der gehemmten Proteinsynthese ist die Aktivitätsabnahme verschiedener Leberenzyme und in der Leber synthetisierter Enzyme mit kurzer biologischer Halbwertszeit (3, 1).

In Fortführung dieser Arbeiten erschien es uns angezeigt, die akute Wirkung von Barbitol auf Enzyminduktionen zu untersuchen. Als Modell dienten uns einerseits die Induktionen der Tryptophan-Pyrrolase ( $\alpha$ -Tryptophan: Oxygen-Oxydoreduktase, EC 1.13.1.12) und der Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase ( $\alpha$ -Tyrosin: 2-Oxoglutarat-Aminotransferase, EC 2.6.1.5) durch Cortisol (4, 5), ferner die Induktion der Threonindehydratase ( $\alpha$ -Threonin Hydrolyase (desaminierend), EC 4.2.1.16) durch Hunger und Aminosäuregemische (6). Die Cortisolinduktion ist anfänglich durch Hemmer der RNA-Synthese wie Aktinomycin D, später nur noch durch Hemmer der Proteinsynthese wie Puromycin zu blockieren (7). Wir versprachen uns daher von Versuchen zur Induktionshemmung mit Barbitol Aufschluß darüber, ob Barbitol die Proteinsynthese nur indirekt über eine Hemmung der RNA-Synthese oder aber direkt und primär hemmt.

Für den Zusammenhang zwischen Cortisol-bedingter Enzyminduktion und Gluconeogenese (8, 9) erschien ein Vergleich der Hemmung beider Prozesse durch Barbitol interessant.

Wir haben daher neben den Enzymaktivitäten auch das Leberglykogen bestimmt.

<sup>1)</sup> Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Düsseldorf.

### Methodik

Sämtliche Versuche wurden an 200 bis 300 g schweren männlichen Albinoratten vom Wistar II-Stamm der Firma Brünger, Bokel, durchgeführt. Soweit doppelseitig adrenaletomierte Tiere Verwendung fanden, waren diese 5 Tage vor Versuchsbeginn in leichter Äthernarkose von einem dorsalen Medianschnitt aus operiert worden. Sie erhielten 0,9proz. NaCl-Lösung zum Trinken und, wenn nicht anders vermerkt, Standardfutter (Firma Höveler, Langenfeld-Immingrath). Die bei einem Teil der Versuche an der Threonindehydratase erforderliche proteinfreie Diät wurde nach den Angaben von PROR (10) hergestellt. 1 kg Diät enthielt 910 g Glucose, 50 g Mazolaöl, 40 g Salzmischung USP III (11) und Vitamine (12). 5—6 Tage lang vor Versuchsbeginn erhielten die Ratten diese proteinfreie Diät ad libitum.

Cortisol (Merck AG, Darmstadt) wurde in 0,9proz. NaCl-Lösung unter Zusatz eines Suspensionsträgers (Hoechst, Frankfurt) suspendiert und in einer Dosis von 5 mg/100 g Körpergewicht mittels Schlundsonde verabreicht.

Barbitol (Merck AG, Darmstadt) wurde in Form des Natriumsalzes als 1,5proz. Lösung in 0,9proz. NaCl-Lösung i. p. injiziert, und zwar 15 mg/100 g Körpergewicht.

Säurehydrolysiertes und pankreatisches Caseinhydrolysat (Merck AG, Darmstadt) wurde als 50proz. wäsr. Lösung in einer Dosis von 0,5 g/100 g Körpergewicht durch Schlundsonde verabfolgt.

Die Applikation von Cortisol, Barbitol-Natrium und Caseinhydrolysat erfolgte im Ätherrausch. Die Ratten wurden durch Schlag auf den Kopf getötet und aus den Bauchgefäßen entblutet. Die Leberproben für die Tryptophanpyrrolase und Threonindehydratase wurden sofort verarbeitet, die zur Bestimmung der Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase verwendeten Leberteile hingegen zunächst in flüssiger Luft tiefgefroren und dann bei  $-18^{\circ}$  5 bis 6 Stdn. aufbewahrt.

Die Bestimmung der Tryptophanpyrrolase erfolgte nach der von KNOX und AUERBACH (13) beschriebenen Methode.

Die Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase wurde nach den Angaben von EWALD und HÜBENER (14) bestimmt.

Die Messung der Threonindehydratase-Aktivität erfolgte nach PROR und Mitarbeiter (6). Diese Methode wurde dahingehend variiert, daß wir die Leber statt in der vierfachen in der neunfachen Puffermenge homogenisierten. Als Eichsubstanz für die verwendete Farbreaktion nach GREENBERG (15) diente 2-Oxobuttersäure reinst der Firma Schuchardt, München. Da diese Farbreaktion nicht spezifisch für 2-Oxobuttersäure ist, sondern allgemein Aldehyde und Ketone erfaßt, stört der auch im Äthanol p. a. der Firma Merck AG, Darmstadt enthaltene Acetaldehyd

(0,0005%). Um diese Fehlerquelle auszuschalten, haben wir den Alkohol, der der besseren Löslichkeit des Hydrazons dient, erst nach der Natronlauge hinzugefügt. Da die Hydrazonbildung der Protonenkatalyse bedarf, kann der Acetaldehyd jetzt die Ergebnisse nicht mehr verfälschen.

## Ergebnisse

Vier Stunden nach einmaliger Cortisolgabe mittels Schlundsonde ist die Aktivität der Leber-Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase auf das 3,7fache des Kontrollwertes signifikant angestiegen (Abb. 1). Eine zusätzliche intraperitoneale Injektion von Barbitol-Natrium bewirkt eine je nach Zeitraum der Applikation mehr

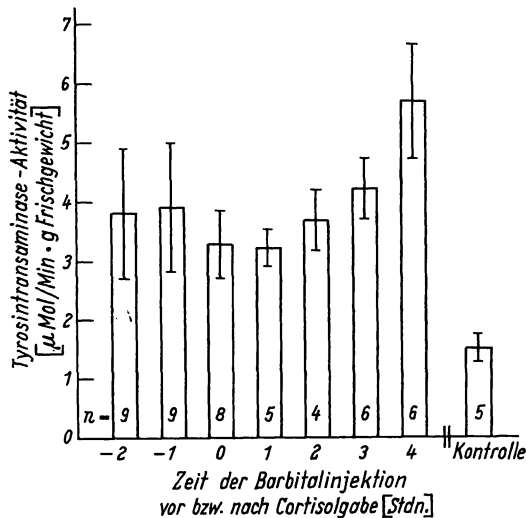


Abb. 1

Enzymaktivität der Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase in der Rattenleber nach Induktion mit Cortisol 50 mg/kg per os und zusätzlicher Injektion von Barbitol-Natrium, 150 mg/kg i. p. Die Abszissenwerte geben die Zeiten der Barbitolinjektion vor bzw. nach der Cortisolgabe an, Cortisol wurde immer 4 Stdn. vor der Tötung gegeben. Die Zahlen in den Säulen geben die Anzahl der Versuche an, eingezeichnet ist die Standardabweichung

oder weniger ausgeprägte Hemmung der Enzyminduktion durch Cortisol. Ein oder zwei Stunden vor Cortisol verabfolgt senkt Barbitol die Enzymaktivität um etwa 30%. Der niedrigste Enzymspiegel resultiert aus einer gleichzeitigen Gabe von Barbitol und Cortisol. Die Aktivität der Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase liegt dann um 52% niedriger als nach alleiniger Cortisolgabe. Der Aktivitätsunterschied ist mit  $p < 0,001$  hoch signifikant. Verabreicht man das Barbitol nach dem Cortisol, ist der hemmende Effekt um so geringer, je später die Barbitolinjektion erfolgt, bleibt aber auch noch signifikant, wenn Barbitol drei Stunden nach der Cortisolgabe, also eine Stunde vor dem Töten gespritzt wird ( $p < 0,01$ ).

Wird die Leber-Tryptophanpyrrolase wie die Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase durch eine einmalige Cortisoldosis induziert, so erreicht ihre Aktivität nach vier Stunden das 5,3fache des Kontrollwertes (Abb. 2). Injiziert man Barbitol ein oder zwei Stunden vor dem Cortisol, ist die Aktivität um 26% bzw. 48% ( $p < 0,01$ ) niedriger. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Barbitol und Cortisol zeigt die Induktion der Tryptophanpyrrolase ein Minimum, dessen Wert 48% unter dem Induktionsniveau

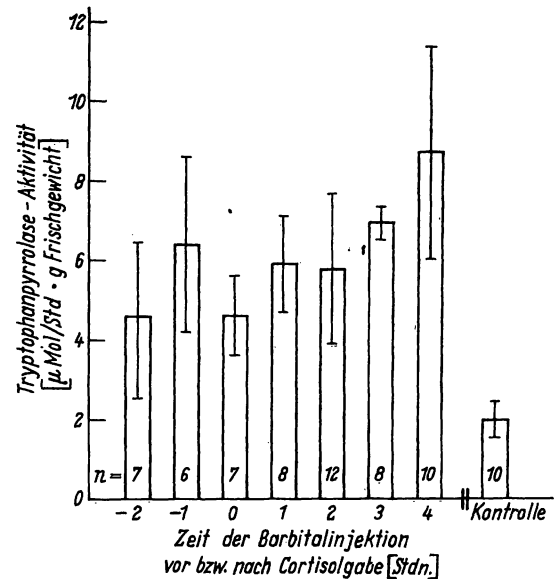


Abb. 2

Enzymaktivität der Tryptophanpyrrolase in der Rattenleber nach Induktion mit Cortisol 50 mg/kg per os und zusätzlicher Injektion von Barbitol-Natrium 150 mg/kg i. p. (s. Legende Abb. 1)

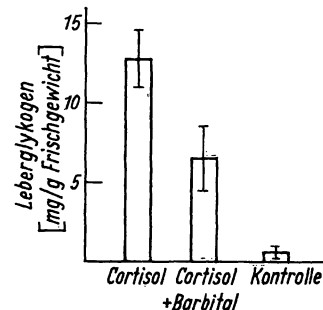


Abb. 3

Leberglykogen adrenaletomierter Ratten in mg/g Frischgewicht nach 20 Stdn. Nahrungsentzug und Gabe von Cortisol und Barbitol. Cortisol 50 mg/kg per os, Barbitol-Natrium 150 mg/kg i. p. jeweils 6 Stdn. vor der Tötung. Mittelwerte von 6 Einzelwerten  $\pm$  Standardabweichung

gelegenen, mit  $p < 0,01$  eindeutig signifikant ist. Ein oder zwei Stunden nach dem Cortisol verabfolgt, bewirkt Barbitol etwa die gleiche Hemmung der Induktion der Tryptophanpyrrolase von 32% ( $p < 0,01$ ). Selbst wenn das Barbitol drei Stunden später als das Cortisol gespritzt wird, beobachtet man noch eine Hemmung der Cortisolinduktion um 20%.

Die Cortisol-bedingte Gluconeogenese wird durch gleichzeitige Barbitolinjektion ebenfalls gehemmt (Abb. 3). 6 Stunden nach oraler Cortisolgabe an nüchterne adrenaletomierte Ratten enthält 1 g Leber 12,7 mg Glykogen. Im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren — 0,4 mg/g Leber — ist das eine erhebliche Zunahme. Wird gleichzeitig mit dem Cortisol Barbitol injiziert, so enthält 1 g Leber dieser Tiere 6 Stdn. später im Mittel nur 6,5 mg Glykogen, also fast genau 50% von dem Glykogengehalt, der nach alleiniger Cortisolbehandlung vorhanden ist. Dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Die Leber-Threonindehydratase ist im Gegensatz zur Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase und Tryptophanpyrrolase durch eine einmalige Cortisoldosis von 5 mg/100 g nicht kurzfristig induzierbar. Vier Stunden nach

Verabfolgung von Cortisol mittels Schlundsonde liegt die Aktivität der Threonindehydratase sowohl bei normal ernährten adrenalektomierten Ratten als auch bei Tieren mit proteinfreier Diät im Bereich der Kontrollwerte.

Läßt man nicht-adrenalektomierte, proteinfrei ernährte Tiere hungern, so kommt es innerhalb der ersten 24 Stdn. zu keiner statistisch gesicherten Änderung des Enzymspiegels (Tab. 1). Erst nach 30 Stdn. steigt die Threonindehydratase-Aktivität signifikant auf das Fünffache der Kontrollen an ( $p < 0,01$ ). Allerdings schwan-

Tab. 1

Einfluß von Hunger und einer einmaligen Gabe von säurehydrolysiertem Casein (0,5 g/100 g Körpergewicht) auf die Threonindehydratase-Aktivität bei proteinfrei ernährten Ratten

Futterentzug (Stdn.)	Threonindehydrataseaktivität (mU/g Leber-Frischgewicht)	
	nach der Hungerperiode	nach der Gabe von Caseinhydrolysat und anschließender Hungerperiode
8	—	0,41 ± 0,08 (n = 3)
12	0,81 ± 0,21 (n = 4)	1,31 ± 0,50 (n = 4)
24	0,67 ± 0,20 (n = 4)	—
30	2,53 ± 1,39 (n = 4)	7,06 ± 0,67 (n = 4)
Kontrollen	0,52 ± 0,23 (n = 5)	—

ken die Werte erheblich. Während einige Ratten nach 30 Stdn. Hunger einen hohen Enzymspiegel aufweisen, bleibt bei anderen die Aktivität im Kontrollniveau.

Eine ausgeprägtere und einheitlichere Induktion des Enzyms läßt sich dadurch erzielen, daß den nicht adrenalektomierten Ratten nach 5 bis 6 Tagen proteinfreier Diät zu Beginn der Hungerperiode eine einmalige Dosis von säurehydrolysiertem Casein mittels Schlundsonde verabreicht wird (Tab. 1). Nach 30 Stdn. ist die Threonindehydratase-Aktivität auf das Dreizehnfache des Ausgangswertes erhöht ( $p < 0,01$ ). Steiler und höher steigt die Enzymaktivität bei einer zweimaligen Gabe von pankreatischem Caseinhydrolysat an. Erhalten nicht adrenalektomierte, proteinfrei ernährte Ratten während einer 24-stdg. Hungerperiode 12 und 6 Stdn. vor dem Töten pankreatisches Caseinhydrolysat, beobachtet man einen Anstieg des Enzymspiegels auf das 38fache des Kontrollwertes.

Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, vermag eine zusätzliche intraperitoneale Barbitalinjektion den Aktivitätsanstieg der durch pankreatisches Caseinhydrolysat induzierten Threonindehydratase weitgehend zu hemmen. Verabreicht man Barbitol 3, 6 oder 9 Stdn. vor dem Töten, so erhält man im Vergleich zu nur mit Caseinhydrolysat behandelten Tieren eine signifikant erniedrigte Enzymaktivität ( $p < 0,01$ ). Das Optimum der Barbitolwirkung mit einer Hemmung von 67% erhält man bei Injektion des Barbiturats gleichzeitig mit der zweiten Caseindosis 6 Stdn. vor der Tötung. Auch bei einer früheren oder späteren Applikation beobachtet man eine deutliche Hemmung der Threonindehydratase-

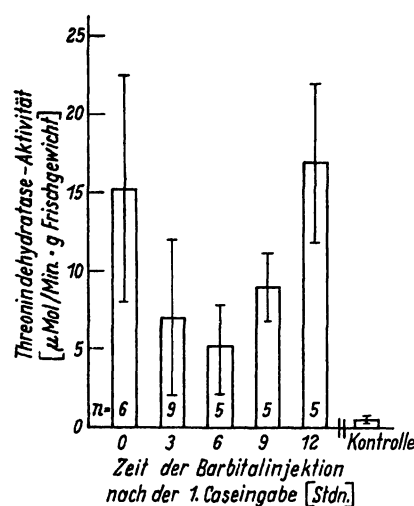


Abb. 4

Enzymaktivität der Threonindehydratase der Leber nach Induktion mit Caseinhydrolysat und zusätzlicher Gabe von Barbitol-Natrium, 150 mg/kg i. p. Die Abszissenwerte geben die Zeiten der Barbitol-injektion nach der ersten Caseingabe an. Die Zahlen in den Säulen geben die Anzahl der Versuche an. Eingezeichnet ist die Standardabweichung

Induktion von 58% und 47% bei Barbitolgabe 9 bzw. 3 Stdn. vor der Tötung. Injiziert man Barbitol dagegen 12 Stdn. vor dem Töten zusammen mit der ersten Caseindosis, beträgt die Aktivitätsminderung lediglich 10% und ist nicht signifikant.

## Diskussion

Wie schon einleitend erwähnt, erwarteten wir von den Versuchen zur Hemmung der Enzyminduktion durch Barbitol eine Bestätigung der Annahme, daß die Proteinsynthese nicht nur als Folge der RNA-Synthesehemmung, sondern primär und direkt durch Barbitol gehemmt wird (1). Die Aktivitätszunahme der Tryptophanpyrrolase und der Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase der Leber nach Zufuhr von Cortisol beruht auf einer Neusynthese von Enzymprotein (16, 17, 18). Diese Induktion läßt sich durch Hemmstoffe der RNA-Synthese wie Aktionomycin D nur zu einem frühen Zeitpunkt, etwa bis 1 Std. nach der Cortisolgabe stören (7). Eine spätere Hemmung der Cortisolinduktion ist nur noch über eine Hemmung der Proteinsynthese zu erzielen (19, 20). Die von uns gefundene Verminderung der Cortisol-bedingten Enzyminduktion durch Barbitol kurz vor der Tötung der Tiere, 3 Stdn. nach der Cortisolgabe kann daher auch nur auf einer primären Hemmung der Proteinsynthese beruhen.

Auf den Zusammenhang zwischen Enzyminduktion durch Cortisol und Gluconeogenese hatten schon HÜBENER und Mitarbeiter (8) hingewiesen. In letzter Zeit fanden STAIB und Mitarbeiter (9) bei Versuchen mit Aktinomycin D eine gute Korrelation zwischen Hemmung der Glykogensynthese in der Leber und Hemmung der Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase-Induktion. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß auch Barbitol gleichzeitig mit Cortisol verabreicht, die Enzyminduktion und die Gluconeogenese im gleichen Ausmaß hemmt. Die Aktivität der Tryptophan-

pyrrolase und der Tyrosin-2-Oxoglutarat-Transaminase sowie das Leberglykogen sind bei zusätzlicher Brabitalgabe nur halb so hoch wie bei alleiniger Cortisolgabe. Dieses Ergebnis ist nicht zuletzt in methodischer Hinsicht interessant, da Untersuchungen zur Cortisolglucogenese teilweise in langfristigen Barbiturat-Narkosen durchgeführt wurden (21, 22).

In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß von Barbital eine glykogenolytische Wirkung nicht bekannt ist (23). Nach wiederholten Gaben von Phenobarbital während mehrerer Tage fällt der Glykogengehalt bezogen auf 1 g Leberfrischgewicht nur etwa so viel ab, wie es der Protein- und RNA-Zunahme entspricht (24). Das Glykogen der Gesamtleber bleibt damit innerhalb mehrerer Tage praktisch unverändert. Die Threonindehydratase, als weiteres Beispiel für ein zu induzierendes Enzym bereitete uns zunächst einige Schwierigkeiten. Für unsere Fragestellung war eine kurzfristige und einheitliche Aktivitätszunahme erforderlich. Diese ließ sich weder durch eine einmalige Cortisolgabe noch durch Nahrungsentzug erzielen. Zu entsprechenden Ergebnissen kamen SCHMIDINGER und KRÖGER (25) bei der Untersuchung der Serindehydratase. Es spricht vieles dafür, daß Serindehydratase und Threonindehydratase nur ein Enzymprotein sind (26, 27, 28). Auch die Gabe von säurehydrolysiertem Casein

erwies sich nicht sehr wirksam (Tab. 1) aufgrund des fehlenden Tryptophans (29).

Aus der Kombination von Nahrungskarenz mit zweimaliger Gabe von pankreatischem Caseinhydrolysat resultiert die beste, d. h. schnellste und einheitlichste Induktion der Threonindehydratase. Die Hemmbarkeit dieser Induktion durch Barbital (Abb. 4) zeigt erneut, daß die Induktionshemmung wie die Hemmung der Protein- und RNA-Synthese durch Barbital unabhängig von den Nebennierenrindenhormonen ist. Auch in diesem Modell ist Barbital noch zu einem Zeitpunkt wirksam, wenn Aktinomycin D die Induktion nicht mehr beeinflusst, sondern nur noch Puromycin (6). Das ist eine weitere Bestätigung der primären Hemmung der Proteinsynthese durch Barbital.

PERAINO und Mitarbeiter (30) fanden bei ihren Untersuchungen über die Induktion der Threonindehydratase große Unterschiede, je nachdem, ob sie Phenobarbital nur einmal mit der ersten Caseindosis gaben oder ob sie die Tiere mehrere Tage mit Phenobarbital vorbehandelten. Diese Autoren vermuteten „Stoffwechseleffekte der akuten Phenobarbitalgabe“; aus den entsprechenden Diagrammen läßt sich eine Hemmung der Induktion von etwa 30% ablesen. Ein Hinweis dafür, daß zumindest Phenobarbital diesbezüglich eine ähnliche Wirkung wie Barbital hat.

### Literatur

1. KRÖNER, H., B. GUTENBERGER, S. HOLLMANN und W. STAIB, diese Z. 7, 8 (1969). — 2. KRÖNER, H. und W. STAIB, diese Z. 8, 41 (1970). — 3. HOLLMANN, S. und J. NEUBAUER, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 348, 877 (1967). — 4. KNOX, W. E., Brit. J. exper. Path. 32, 462 (1951). — 5. KENNEY, F. T. und R. M. FLORA, J. biol. Chemistry 236, 2699 (1961). — 6. PITOT, H. C. und C. PERAINO, J. biol. Chemistry 239, 1783 (1964). — 7. CSANYI, V., O. GREENGARD und W. E. KNOX, J. biol. Chemistry 242, 2688 (1967). — 8. DEGENHARDT, G., H. J. HÜBENER und J. ALESTER, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 323, 278 (1961). — 9. HERRMANN, J., G. A. LAUER und W. STAIB, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 348, 1395 (1967). — 10. PITOT, H. C., V. R. POTTER und H. P. MORRIS, Cancer Res. 21, 1001 (1961). — 11. HAGEMANN, E. und G. SCHMIDT, Ratte und Maus, Verlag de Gruyter und Co., Berlin (1960). — 12. FARBER, E., Cancer Res. 16, 142 (1956). — 13. KNOX, W. E. und V. H. AUERBACH, J. biol. Chemistry 214, 307 (1955). — 14. EWALD, W. und H. J. HÜBENER, Naturwissenschaften 48, 720 (1961). — 15. GREENBERG, D. M., in: Methods in Enzymology Bd. V, S. 936, Edit. S. Colowick, N. O. Kaplan, Academic Press, New York, London (1962). — 16. FEIGELSON, P. und O. GREENGARD, J. biol. Chemistry 237, 3714 (1962). — 17. KENNEY, F. T., J. biol. Chemistry 237, 1610 (1962). — 18. KENNEY, F. T., J. biol. Chemistry 237, 3495 (1962). — 19. EWALD, W., H. J. HÜBENER und E. WIEDERMANN, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 333, 57 (1963). — 20. SERVELL, K. F., Acta Endocr. K'havn Suppl. 88 (1963). — 21. HORN BROOK, K. R., H. B. BUSCH und O. H. LOWRY, Biochem. Biophys. Res. Comm. 18, 206 (1965). — 22. YOUNG, D. A., Arch. Biochem. Biophysics 114, 309 (1966). — 23. SCHAUDE, G., M. SIESS, W. VOGEL und G. NIESSING, Acta Histochem. (Jena) 26, 185 (1967). — 24. KUNZ, W., G. SCHAUDE, H. SCHIMASSEK, W. SCHMID und M. SIESS, Proc. Europ. Soc. Study Drug Toxicity Vol. VII, 138 (1966). — 25. SCHMIDINGER, H. und H. KRÖGER, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 348, 1367 (1967). — 26. GOLDSTEIN I., W. E. KNOX, E. J. BEHRMANN, J. biol. Chemistry 237, 2855 (1962). — 27. FREEDLAND, R. A. und E. H. AVERY, J. biol. Chemistry 239, 3357 (1964). — 28. HOSHINO, J. und H. KRÖGER, Herbsttagung der Gesellschaft für Biologische Chemie, Münster, Oktober 1968. — 29. PERAINO, C., R. L. BLAKE, H. C. PITOT, J. biol. Chemistry 240, 3039 (1965). — 30. PERAINO, C., C. LAMAR JR. und H. C. PITOT, J. biol. Chemistry 244, 2944 (1966).

Prof. Dr. S. Hollmann  
4000 Düsseldorf 1  
Witzelstr. 111