

Biochimie cellulaire

M. François GROS, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Au cours de ces dix dernières années les techniques de la biologie moléculaire, du génie génétique et de l'immunologie ont permis d'apporter des éclairages importants et décisifs à l'étude de la caractérisation, du fonctionnement et de la différenciation des cellules nerveuses.

Ainsi, la connaissance des messagers chimiques intervenant dans la transmission synaptique s'est considérablement enrichie. En dehors des neurotransmetteurs classiques, qui comprennent : l'acétylcholine, les médiateurs monoaminergiques (norépinéphrine, dopamine, sérotonine, histamine), certains acides aminés (acide glutamique, acide aspartique) ainsi que l'acide γ -aminobutyrique et la taurine, plus certaines purines, un très grand nombre de peptides à fonction neurotransmettrice ont été découverts. On connaît aujourd'hui plus de 25 peptides à chaîne courte qui sont localisés dans les neurones (évidence immunocytochimique) et qui sont susceptibles de provoquer l'inhibition, l'excitation (ou les deux à la fois) au niveau des neurones « cibles » lorsqu'ils sont appliqués par iontophorèse.

Fait remarquable, certains de ces peptides avaient été précédemment mis en évidence, et leur rôle hormonal bien établi, au niveau d'organes « cibles » distincts du cerveau (ex. : angiotensine, gastrine). D'autres étaient déjà connus en tant que produits de neurosécrétion (oxytocine, vasopressine, somatostatine, hormone lutéinisante (LH) ou hormone libérant la thyrotropine (LRH).

L'idée se dégage donc peu à peu qu'en dehors de leur fonction hormonale au sein de certains tissus, ces peptides peuvent, dans d'autres tissus, agir comme des neurotransmetteurs (substances qui sont libérées directement au niveau de leur site d'action et non véhiculées sur une grande distance avant d'agir). Cette situation s'explique peut-être si l'on admet qu'une spécialisation fonctionnelle (cellules neurosécrétrices, cellules nerveuses) se serait établie au cours de l'évolution, peut-être à partir d'un type cellulaire produisant les deux formes de signaux chimiques.

L'étude des neuropeptides est entrée aujourd'hui dans une phase très active, sans doute du fait de leur attrait pour le pharmacologue. Certains peptides sont en effet localisés dans des régions du cerveau que l'on pense être impliquées dans la perception de la douleur, du plaisir, ou d'émotions diverses.

En règle générale, l'action des neuropeptides est plus durable que celle des neurotransmetteurs classiques, mais il convient de préciser que dans nombre de cas un même neurone est capable de libérer *en même temps* un neuropeptide et un transmetteur classique (ex. : libération conjointe d'acétylcholine et de peptide à activité vaso-intestinale ou VIP ; ou encore de norépinéphrine et de somatostatine). La libération « coordonnée » de ces deux substances douées d'activités post-synaptiques potentiellement différentes suggère des possibilités nouvelles pour la signalisation au niveau des cellules cibles. On ne possède, malheureusement, que des informations très fragmentaires sur les récepteurs post-synaptiques « reconnus » par les neuropeptides (à l'exclusion toutefois du VIP et des peptides à activité morphinomimétique). De plus, les systèmes responsables de l'élimination des neuropeptides, une fois ces derniers combinés aux récepteurs, commencent à peine à être étudiés (enképhalinasés etc.). Parmi les neuropeptides ayant suscité récemment le plus d'intérêt figurent ceux dont les activités ressemblent à celles des opiacées (peptides opioïdes). Il s'agit des « endorphines » et des « enképhalines ». Dans notre cours nous avons consacré d'assez grands développements à l'analyse de leurs propriétés chimiques et de leur mode d'action. Nous nous sommes également arrêtés aux propriétés du peptide vaso-intestinal (VIP), de la sécrétine, de la substance P et des somatostatines tant au plan pharmacologique que biochimique.

L'une des particularités parmi les plus remarquables de ces neuropeptides est que, dans la plupart des cas, ils sont engendrés par le clivage enzymatique de très longs précurseurs. Si la Biologie moléculaire, conjuguée à l'utilisation des traceurs, a permis, dans bien des cas, de caractériser ces précurseurs, d'élucider pour partie leur séquence, ces travaux se sont néanmoins heurtés le plus souvent à certaines difficultés liées aux très faibles durées de vie métabolique des molécules étudiées.

C'est ici que les techniques du « génie génétique » se sont avérées d'une extrême fécondité en facilitant le plus souvent l'identification de la séquence génomique codant pour le très long précurseur. Ce résultat conduit en effet à l'établissement par inférence à partir du code génétique de la séquence polypeptidique correspondante. Dans certains cas il permet ainsi de compléter très rapidement certaines données obtenues par le recours aux techniques plus classiques de la chimie des peptides conjuguées à l'emploi de la chromatographie de haute pression (HPLC).

Ainsi le clonage du cDNA correspondant au RNA messager codant pour la β -endorphine bovine (peptide normalement lié de façon covalente à l'ACTH) a permis d'établir rapidement la *séquence complète* du précurseur naturel des β -endorphines, de l'ACTH, des hormones mélanostimulantes (α , β , γ) ainsi que de la β -lipotropine. La séquence « génomique » codant pour cette proopiomélanocortine a été également déterminée. On a pu préciser la position des « introns » démontrant leur absence dans la partie β -endorphinique alors qu'ils interrompent les régions non codantes en 5'.

Dans la même veine, on a réussi à caractériser tout récemment, grâce au génie génétique, le précurseur à longue chaîne, qui, une fois clivé, libère le mélange des Met- et Leu-enképhalines. Il s'agit bien d'un précurseur distinct de la proopiomélanocortine.

Nombre de résultats ont été obtenus touchant aux séquences codant pour les somatostatines, séquences appartenant à une famille multigénique, etc.

Si le génie génétique s'est avéré décisif pour faire progresser nos connaissances en matière de neuropeptides, on peut dire que l'immunologie moderne a apporté quant à elle des informations d'importance encore plus grande, tant sur la diversité des cellules nerveuses que sur leur organisation et leur développement.

Grâce aux techniques d'immunofluorescence indirecte ou à l'emploi d'anticorps couplés à la peroxydase (anticorps dirigés contre des antigènes propres à tel ou tel type cellulaire), il est désormais possible de caractériser sans ambiguïté les divers *types* de cellules constitutives du système nerveux central ou périphérique. On connaît en effet des antigènes de surface particuliers aux neurones (ex. : « rat neuronal antigen »...), des récepteurs de toxines (ex. : toxine tétanique) etc., qui permettent de distinguer, au sein d'une population cellulaire provenant d'une préparation de tissu nerveux, les neurones proprement dits des autres cellules. La même remarque s'applique aux cellules gliales, en ayant recours à des anticorps dirigés contre la protéine GFA (« glial fibrillary acidic protein ») ou contre les gangliosides (cellules de Schwann, oligodendrocytes)... De même est-il possible de distinguer par immunocytochimie les cellules leptoméningées, celles de la microglie, les fibroblastes etc. (R. Mirsky, M. Cohn et Stallcup ; Y. Netter et A. Koulakoff ; Y. Netter, A. Koulakoff et F. Couraud ; M. Schachner, etc.). L'utilisation des anticorps conventionnels conduit d'ailleurs à la mise en évidence, dans nombre de cas, des neuropeptides sécrétés dans des aires particulières du cerveau. Elle a également débouché sur des résultats intéressants touchant à la caractérisation des contacts synaptiques (anticorps dirigés contre des anticorps vésiculaires) ou à l'étude de certaines protéines du cervelet [P 400 des cellules de Purkinje (Changeux et collaborateurs)]. Mais c'est, sans

contredit, l'emploi des anticorps monoclonaux qui a rendu ici les plus grands services.

Du fait de leur spécificité très étroite ces réactifs permettent un grand raffinement dans la caractérisation des neurones sur des bases fonctionnelles. Ainsi les travaux de Barnstable révèlent qu'il est possible de distinguer au sein du tissu rétinien les couches externes, portées par les cellules photoréceptrices (et plus particulièrement les cônes), des couches internes, composées sans doute par d'autres batteries d'antigènes. Certains anticorps ne reconnaissent que les cellules gliales propres à la rétine (cellules de Müller) mais pas les autres types de cellules gliales.

Poursuivant ces travaux, l'école de Nirenberg a pu montrer qu'en immunisant des souris BalBc avec des extraits rétiniens de poulet, on pouvait isoler des hybridomes sécrétant un anticorps dirigé spécifiquement contre un antigène particulier jouant un rôle considérable dans l'organisation topologique des cellules au cours du développement de la rétine (antigène TOP). L'antigène TOP est distribué en fonction d'un gradient ventro-dorsal régulier et il y a des raisons de penser qu'il permet aux cellules de se « positionner » les unes par rapport aux autres.

Mais ce sont, pour une très large part, les travaux de Zipser et de ses collaborateurs qui semblent dégager les perspectives les plus vastes. En préparant des hybridomes à partir de souris immunisées à l'aide de fractions membranaires provenant du système nerveux de la sangsue, ces auteurs ont caractérisé près de 400 hybridomes sécrétant des anticorps dirigés contre les cellules de ce système nerveux. 40 anticorps possèdent une très haute spécificité au point de ne reconnaître pour chacun d'entre eux qu'un seul type de neurone, voire un seul neurone, présent dans les ganglions de tête ou de queue ou dans les ganglions intermédiaires.

On peut donc désormais, grâce à l'emploi des anticorps monoclonaux conjugué aux techniques histologiques et électrophorétiques, analyser non seulement la distribution topologique des cellules mais encore leurs interactions et leur positionnement au cours du développement embryonnaire.

F. G.

SÉMINAIRES

M^{me} Y. NETTER (Paris), *Anticorps spécifiques et neurotoxines : leur application dans l'étude de la complexité cellulaire du tissu nerveux et de sa maturation ontogénique.*

M. J. ROSSIER (Gif-sur-Yvette), *Biosynthèse des enképhalines.*

M. G. ROSSELIN (Paris), *Le peptide intestinal vasoactif est-il une hormone ou un neurotransmetteur ?*

M. J. MALLET (Orsay), *La tyrosine hydroxylase : un marqueur de la différenciation des neurones catécholaminergiques. Isolement et caractérisation des clones cDNA.*

ACTIVITÉS DU LABORATOIRE

BIOCHIMIE CELLULAIRE

Etude du développement des structures associées avec le canal Na⁺ voltage-dépendant et de sa fonction dans le système nerveux central (Y. BERWALD-NETTER, D. BEAUDOIN, E. HOUZET, A. KOULAKOFF)

Les canaux Na⁺ voltage-dépendants jouent un rôle essentiel dans le processus de la genèse et de la propagation du potentiel d'action des cellules excitables. Au moins trois sites indépendants liant des neurotoxines ont été identifiés comme parties intégrantes des structures formant ces canaux : le site I lie les inhibiteurs de l'activité du canal (e.g. saxitoxine), le site II lie des toxines activatrices du canal (e.g. vératridine) et un troisième site (III) est associé avec le blocage de l'inactivation du canal conduisant à l'augmentation de durée de l'état actif de celui-ci (p. ex. sous l'effet d' α -toxine de scorpion).

Nous avons employé ces toxines dans l'étude de l'ontogenèse des structures associées avec les canaux Na⁺ et de leur fonction, au cours de la maturation des cellules du système nerveux central de la souris fœtale. Nos études ont porté sur les cellules se développant *in vivo* ou au cours de leur différenciation *in vitro*.

Dans un rapport précédent, nous avons fait état de nos résultats obtenus grâce à l'emploi de l' α -toxine de scorpion (α -ScTx) marquée à l'¹²⁵I. La chronologie d'apparition, le profil d'évolution et les propriétés de liaison des sites ont été rapportés. Au cours de l'année passée, ces travaux ont été poursuivis et complétés par l'étude des sites liant la saxitoxine marquée au ³H, afin de déterminer la relation temporelle et quantitative de l'expression de ces sites par rapport aux structures liant l' α -ScTx. Les résultats obtenus indiquent clairement que les deux types de sites sont exprimés de manière coordonnée tant sur le plan de leur apparition initiale au cours

de l'embryogenèse que sur le plan de leur évolution ultérieure au cours de l'organogenèse du système nerveux central. Le rapport quantitatif des sites est constant : 3/1 = sites saxitoxine / sites α -ScTx. Comme pour l' α -ScTx, les propriétés de liaison de la ^3H -saxitoxine sont stables sur le plan de l'affinité ($K_D = 3\text{-}6 \text{ nM}$).

Des essais de flux de $^{22}\text{Na}^+$ ont été effectués afin de corrélérer l'expression des composants structuraux du canal avec sa fonction. Une excellente concordance temporelle a été trouvée entre l'apparition des sites de liaison pour les toxines et de la fonctionnalité du canal. Ces essais ont également permis l'exploration du troisième site du canal — sensible aux agonistes telle la vétratridine — pour l'étude duquel nous ne disposions pas de molécules marquées aux isotopes radioactifs. L'emploi des agonistes révéla une maturation des sites correspondants, associée avec la différenciation du neurone et reflétée dans l'accroissement de l'affinité de l'activation du canal.

L'induction neuronale dans le neuroblastome et d'autres systèmes (B. CROIZAT, M.-M. PORTIER, F. BERTHELOT et J.-L. VAYSSIERE)

L'étude approfondie sur le neuroblastome de certains aspects de la neurogenèse nous a fourni, en grande partie grâce à un nouvel inducteur, l'acide l méthyl cyclohexane carboxylique (CCA), un certain nombre de résultats originaux. Le thème central s'articule sur les interactions membrane/cyto-squelette/ontogenèse et fonctions neurales.

Cependant, soucieux de ne pas nous limiter au neuroblastome, qui ne constitue qu'un modèle, nous nous intéressons maintenant à un système plus « normal », les cultures primaires de neurones du ganglion cervical de rat nouveau-né. Nous abordons également l'étude directe du cerveau de souris.

Les protéines de ces différents systèmes sont marquées avec de la méthionine ^{35}S . En comparant les électrophorégrammes des protéines, d'une part, i) du neuroblastome, ii) des cultures de neurones, iii) des cerveaux de souris fœtales, néonatales et adultes et, d'autre part, du foie et du rein de souris (l'analyse des protéines du foie et du rein a été faite par P. DENOULET), nous pouvons à coup sûr repérer, sinon identifier pour l'instant, un certain nombre de marqueurs neuronaux. En outre, les différences, d'ordre quantitatif ou qualitatif, entre les protéines des trois systèmes sont susceptibles de rendre compte de variations dans l'expression génétique. Citons les espèces qui nous paraissent les plus intéressantes :

— La protéine B. Nous avons décelé cette protéine dans les cultures de neurones, le cerveau, où elle croît du fœtus à l'adulte, et à l'état de traces

dans le neuroblastome. Cette protéine est considérée comme un marqueur spécifique de la différenciation neurale du tératocarcinome.

— La protéine C₂, décelée dans les neurones et le cerveau, où elle devient très importante (au plan quantitatif) chez l'adulte.

— La protéine Y. Rappelons que nous avons décelé Y dans le neuroblastome mais non dans des systèmes cellulaires d'origine non neurale. L'incorporation de méthionine dans Y est très fortement stimulée par le CCA lorsque les cellules de neuroblastome adhèrent au substrat. Or, nous avons montré que la neurogenèse induite par la drogue est médiée par une série d'interactions membrane-substrat. On peut éliminer l'hypothèse selon laquelle Y, qui n'a jamais été décrite, serait une protéine de « transformation » puisque nous l'avons identifiée par analyse peptidique, dans des neurones normaux de cultures primaires. Nous préparons l'anticorps contre Y.

A côté de ces nouveaux systèmes, nous continuons l'étude du neuroblastome où beaucoup reste à faire, notamment au niveau des mécanismes et sites d'action du CCA.

Expression génétique de l'énolase spécifique du neurone au cours du développement du tissu nerveux (L. LEGAULT-DEMARE, Y. ZEITOUN, N. LAMANDÉ et J. KORNBLATT)

Au cours du développement, il se produit dans les neuroblastes une transition de l'énolase embryonnaire $\alpha\alpha$ vers l'énolase $\gamma\gamma$ qui est la forme enzymatique spécifique du neurone adulte. Le même phénomène est observé bien que partiellement dans des cultures de lignées neuronales en voie de maturation.

Plus récemment, nous avons établi que durant la différenciation de ces cellules la stabilité de ces deux antigènes demeure inchangée, la modulation de leur expression dépendant de celle de leurs taux de synthèse respectifs. *In vivo* et en culture la transition observée entre ces deux formes émolase paraît essentiellement corrélée à un changement de niveau des ARN messagers correspondants.

Les résultats acquis soulignent la nécessité d'acquérir maintenant les sondes d'ADN complémentaires spécifiques des ARN messagers de ces protéines dans le but d'étudier l'organisation de leurs gènes et de progresser dans l'analyse des mécanismes moléculaires qui contrôlent leur expression. La recherche et l'obtention de conditions de différenciation en culture favorisant une transition plus complète vers la forme $\gamma\gamma$ devraient permettre de disposer d'une situation de choix pour étudier *in vitro* de tels mécanismes grâce aux sondes obtenues.

Expression de l'acétylcholinestérase (AChE) dans les cellules nerveuses en culture (M. LAZAR)

L'AChE responsable de l'hydrolyse rapide du neurotransmetteur dans les synapses cholinergiques constitue un marqueur intéressant de la neurogenèse. J'ai étudié, en collaboration avec Y. BERWALD-NETTER et l'équipe de J. MAS-SOULIÉ (Ecole Normale Supérieure), l'évolution quantitative et qualitative de cet enzyme dans des cultures primaires à long terme de cerveau fœtal de souris. Il s'est avéré que ces populations cellulaires (exclusivement neuronales dans les conditions de culture employées) sont capables d'exprimer un programme de maturation de l'AChE très proche de celui observable *in vivo*. On trouve, en particulier, à partir d'une semaine en culture — c'est-à-dire au cours d'une période équivalent au développement post-natal *in vivo* — une accumulation de la forme tétramérique G4 de l'AChE caractéristique du cerveau adulte. Ces cultures seront donc très utiles pour poursuivre notre analyse des mécanismes qui contrôlent l'expression des diverses formes actives de l'AChE au cours du développement. C'est dans cette optique que nous avons parallèlement effectué, par la technique de marquage de densité, une étude détaillée du métabolisme des formes globulaires de l'AChE cellulaire et sécrétée dans les cellules de neuroblastome différenciées.

Etude de l'expression génétique de phéochromocytomes humains (J. ANTREASIAN, C. BENLOT, J. THIBAUT, en collaboration avec X. BERTAGNA et L. PIQUE, C.H.U. Cochin, et F. CESSÉLIN, C.H.U. Pitié)

Sur 10 tumeurs de la glande médullosurrénale, obtenues après résection chirurgicale, ont été effectués les dosages de deux peptides hypophysaires : la γ -LPH et la β -endorphine, de deux peptides opiacés : la Met- et la Leu-enképhalines, de deux protéines de la synthèse des catécholamines : la tyrosine hydroxylase et la dopamine β -hydroxylase. Toutes ces tumeurs expriment ces marqueurs à un taux élevé mais très variable d'un tissu à l'autre, et il ne semble pas y avoir de corrélation dans l'expression génétique de ces différents marqueurs sauf en ce qui concerne la β -endorphine et la γ -LPH.

L'une de ces tumeurs a servi de matériel d'extraction des RNA messagers. Il a été possible de caractériser dans les produits de synthèse acellulaire de ce messenger la tyrosine hydroxylase (TH) humaine, qui a pu être immunoprécipitée par un antisérum anti-TH de rat ; il s'agit, comme pour le rat, d'un polypeptide de masse moléculaire 62 000. Parallèlement, nous avons tenté de caractériser le précurseur des enképhalines en protéolysant

les produits de synthèse acellulaire par la trypsine puis la carboxypeptidase. Les peptides obtenus sont précipités par une double immunoprécipitation (anti-sérum de lapin, anti-Met-enképhaline et sérum de mouton anti-lapin). La Met-enképhaline est ensuite caractérisée par chromatographie liquide à haute pression ; nous cherchons actuellement à obtenir un meilleur rendement de la méthode de manière à pouvoir donner une estimation quantitative du précurseur.

Une troisième protéine est en cours de caractérisation parmi les produits de synthèse obtenus *in vitro* : la dopamine β -hydroxylase, à l'aide d'un anti-sérum anti-dopamine β -hydroxylase qui nous est fourni par J.-P. Henry (I.B.P.C.).

Purification de la dopamine β -hydroxylase de rat (C. BENLOT et J. THIBAULT)

A partir de tumeurs PC 12 transplantées chez le rat, nous avons entrepris la purification de la dopamine β -hydroxylase. Nos résultats préliminaires révèlent des différences entre les caractéristiques moléculaires de l'enzyme isolée par nous et celles décrites dans la littérature. Nous nous efforçons d'éclaircir ces points.

Activation du tissu adipeux brun (Y. KUSTER et J. THIBAULT, en collaboration avec D. RIQUIER, laboratoire de Physiologie Comparée, Paris VI)

Nous avons abordé, avec l'outil de la synthèse acellulaire qu'est le lysat de réticulocytes, l'étude de l'expression génétique des tissus adipeux bruns de rat soumis au froid ou porteur de phéochromocytome (PC 12). Les premiers résultats révèlent un important bouleversement des populations de RNA messagers, et quelques marqueurs protéiques sont en cours de caractérisation.

CYTOSQUELETTE ET MOTILITÉ

Au cours de cette année, l'équipe de M^{me} A. OLOMUCKI (E.R. n° 230, C.N.R.S.) s'est occupée principalement des problèmes du cytosquelette et, en particulier, des facteurs cellulaires impliqués dans différents événements motiles.

I. - *Plaquettes sanguines humaines*

On sait que les protéines contractiles et tout particulièrement l'actine sont impliquées dans le fonctionnement des plaquettes durant l'hémostase. Notre recherche comprend deux approches : nous essayons, d'une part, de mettre en évidence et d'isoler des plaquettes des facteurs protéiniques qui, en interagissant avec l'actine, sont susceptibles de modifier l'état structural de celle-ci ; d'autre part, nous étudions les modifications des protéines du cytosquelette lors de l'activation de la plaquette.

1. *Régulation de l'état structural de l'actine*

a) *α -actinine plaquettaire (F. LANDON et A. OLOMUCKI)*

Nous avons précédemment obtenu, à partir des plaquettes sanguines, une protéine ayant de nombreuses propriétés physicochimiques en commun avec l' α -actinine musculaire. Cette année, nous avons réussi à la purifier avec un bon rendement et à compléter l'étude de ses propriétés. C'est, tout comme l' α -actinine de muscle, un dimère d'environ 200 000 daltons, se présentant à l'état natif sous la forme d'un bâtonnet (microscopie électronique). Cette protéine diffère des α -actinines musculaires par la présence des isoformes et, surtout, par la sensibilité au calcium de son action de gélification de l'actine. Cette dernière propriété semble être une caractéristique des α -actinines non musculaires.

b) *Protéines régulant la polymérisation de l'actine* (M. COUÉ, F. THOMÉ et A. OLOMUCKI)

Nous avons isolé des extraits plaquettaires deux facteurs protéiniques (A et B) inhibant la polymérisation de l'actine *in vitro*. L'inhibiteur A contient deux polypeptides majeurs, l'un de 90 000 et l'autre de 42 000 (actine), formant un complexe très stable. Ce facteur, tout comme la villine, la gelsoline ou la fragmine, isolées d'autres cellules, accélère la phase de nucléation et ralentit la phase d'élongation des filaments d'actine au cours de sa polymérisation. L'inhibiteur B contenant un polypeptide majeur de 74 000 inhibe la polymérisation de l'actine de façon analogue à celle des cytochalasines.

2. *Activation de la plaquette par l'ADP (DANG BA PHO)*

Nous avons synthétisé deux analogues de l'ADP susceptibles de se fixer de façon covalente sur les récepteurs membranaires de l'ADP.

L'o-ADP, dialdéhyde obtenu par l'oxydation de l'ADP avec le periodate, est un activateur des plaquettes. Par un de ses groupements aldéhydes, il pourrait former avec un groupement $-NH_2$ du récepteur membranaire une base de Schiff, susceptible d'être ensuite tritiée pour donner un marquage covalent et radioactif. Cependant, la tritiation des plaquettes en présence de cet activateur n'a pas donné lieu à un tel marquage. Ceci peut être dû soit à l'absence de groupement $-NH_2$ capable de réagir, soit à l'intervention de l'ensemble des deux groupements aldéhydes dans la réaction, donnant un produit saturé.

L'azido-ADP, dont nous avons dû remettre au point la synthèse, est aussi un activateur. Sa photolyse donne naissance à un nitrène très réactif capable de s'attacher au récepteur. Nous essayons actuellement d'obtenir un marquage spécifique par cet analogue.

II. - *Division cellulaire : formation de l'anneau contractile* (C. ORIOL-AUDIT)

L'anneau contractile, qui est l'organelle de clivage de la cellule, est constitué par l'alignement de filaments d'actine. Sur la base d'expériences réalisées *in vivo* par des auteurs étrangers et *in vitro* par nous-mêmes, nous avons proposé que les polyamines biologiques sont les inducteurs de l'anneau contractile. Des études physicochimiques nous ont amené à montrer que cet anneau pourrait être induit par les polyamines à partir de filaments d'actine préformés en moins d'une minute. L'anneau contractile pourrait être immédiatement désorganisé sous l'action de l'ATP et reformé à nouveau par une nouvelle addition de polyamines. Ce phénomène cyclique de polymérisation-dépolymérisation est en accord avec les observations faites *in vivo* sur la cytokinèse.

III. - *Octopine déshydrogénase (ODH)*

1. *Comparaison de l'ODH de Pecten maximus avec les ODH d'autres organismes* (M.O. MONNEUSE, L. FORT et A. OLOMUCKI)

En collaboration avec P. Dando (Plymouth, Angleterre) et en utilisant des anticorps dirigés contre les deux isoformes de l'enzyme de *P. maximus*, nous avons obtenu des résultats qui montrent que l'ODH de *P. maximus* semble avoir une structure globale voisine de celles des animaux phylogénétiquement proches, et qu'elle présenterait une homologie conformationnelle avec l'isoenzyme assurant la même fonction (oxydation de NADH et formation de l'octopine) chez des mollusques beaucoup plus évolués. Ce

résultat fait supposer l'existence d'une structure commune à des espèces éloignées, correspondant à une fonction catalytique donnée de l'ODH se traduisant par une parenté antigénique.

2. *Cristallisation de l'enzyme* (C. DUBORD et A. OLOMUCKI)

Nous avons entrepris, en collaboration avec l'équipe de M. Bouteille (Laboratoire de Pathologie Cellulaire, ER n° 189, C.N.R.S.), une étude des cristaux de l'ODH au microscope électronique à haute résolution.

CHIMIE BIOORGANIQUE

L'équipe de M. OLOMUCKI a poursuivi des recherches sur de nouvelles méthodes de modification chimique des bases des acides nucléiques. Rappelons que lorsqu'on traite l'adénosine dans des conditions douces par un ester acétylénique chloré, la base purique engendre un dérivé tricyclique contenant comme chaîne latérale un groupement chlorométhyle et pouvant exister sous forme de deux isomères, dont l'un est photolabile. La synthèse du réactif permettant cette modification, l'ester chlorotétronique, a été considérablement simplifiée, rendant ce composé-clef facilement accessible. Certains analogues halogénométhylés des nucléosides étant connus pour leurs activités antitumorales, les deux dérivés de l'adénosine ont été testés à l'Institut Pasteur par J.C. Chermann ; ils n'ont cependant pas montré d'activité protectrice contre le développement de la leucémie L1210 chez la souris, et seulement un faible effet sur le virus de Friend polycythémiant. L'étude de la structure des deux isomères par diffraction des rayons X, effectuée par le professeur F. Durant à l'Université de Namur, a apporté des données utiles à l'élaboration de molécules semblables pouvant s'intercaler dans les acides nucléiques.

En collaboration avec P. Rouzé de l'I.N.R.A., un travail a été entrepris visant à détecter l'octopine ou ses analogues structuraux (substrats de la lysopine-déshydrogénase présente dans la tumeur végétale « crown-gall ») par des méthodes immunochimiques (ELISA). Dans ce but, le dérivé chloro-acétylé de l'acide octopinique a été synthétisé pour être couplé, d'une part, à une molécule immunogène (RNase A) et, d'autre part, à un enzyme (β -galactosidase) servant à la détection.

L'étude des propriétés du groupement chloro-o,o'-dinitrophényle et de ses applications en chimie des protéines a été complétée et achevée.

ENDOCRINOLOGIE

Le groupe de recherche dirigé par le professeur R. MICHEL a poursuivi ses travaux sur la biochimie thyroïdienne.

1. *Biosynthèse de la corticostérone et de l'aldostérone chez le rat thyroïdectomisé*

Nous avons antérieurement établi que la thyroïdectomie provoque un ralentissement des mécanismes d'hydroxylation du cholestérol et de la formation de la prégnénolone et de la progestérone. Ces recherches ont été étendues à l'étude des effets de l'hypothyroïdie sur la biosynthèse de la corticostérone et de l'aldostérone.

La transformation de la progestérone en desoxycorticostérone comporte une réaction microsomiale d'hydroxylation en 21 qui est réduite chez le rat thyroïdectomisé. Les travaux montrent également que la desoxycorticostérone est hydroxylée en corticostérone plus lentement chez l'animal thyroïdectomisé, ce qui explique la baisse de la concentration plasmatique de cette hormone.

Les mitochondries corticosurréaliennes sont capables d'assurer la biosynthèse de 18-hydroxycorticostérone et d'aldostérone, à partir de la corticostérone en l'absence de NADPH exogène, mais en présence de substrats respiratoires. Chez l'animal thyroïdectomisé, les activités de la 18-hydroxylase et de la 18-deshydrogénase sont significativement diminuées, ce qui a pour conséquence une baisse du taux d'aldostérone responsable, sans doute, des troubles de l'équilibre hydrominéral. L'état thyroïdien, qui intervient préférentiellement sur le métabolisme énergétique de la mitochondrie, influence aussi la réactivité de la 18-hydroxylase comme il affecte celle des systèmes de coupure de la chaîne latérale du cholestérol ainsi que celle de la 11 β -hydroxylase. Le système de transformation de la 18-hydroxycorticostérone en aldostérone est également diminué par la thyroïdectomie, ce qui s'explique par le fait que la réaction enzymatique ne serait pas catalysée par une deshydrogénase mais plutôt par une oxydase mixte, qui est liée au métabolisme énergétique mitochondrial comme toutes les oxydases.

2. *Activités de divers thyromimétiques*

Les travaux ont consisté à étudier d'une part les effets de l'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique (TRIAC) sur la biosynthèse protéique chez le rat génétiquement obèse et, d'autre part, les activités de la 3,5-diméthyl-3'-isopropyl-L-thyronine (DIMIT) chez le rat thyroïdectomisé.

a) *Rat génétiquement obèse*

L'administration de TRIAC à la ratte génétiquement obèse ralentit la prise de poids sans modifier cependant les teneurs des diverses fractions lipidiques du sérum. On pouvait supposer que le ralentissement de la croissance pondérale provenait d'un catabolisme activé des protéines. Les recherches entreprises ont consisté à administrer de la L-leucine ^{14}C et de la L-leucine ^3H à des temps différents et à déterminer le rapport des radioactivités $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ dans les protéines de divers tissus, en particulier du muscle.

La radioactivité ^3H injectée la veille du sacrifice de l'animal exprime principalement la biosynthèse des protéines ; celle du ^{14}C administré 6 jours auparavant permet d'estimer leur catabolisme. Le rapport $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ traduit ainsi la vitesse de renouvellement relative des protéines, qui est d'autant plus élevée que la valeur du rapport est plus grande. Les valeurs de ces rapports déterminés avec divers tissus et en particulier avec le muscle squelettique sont les mêmes chez les rattes obèses non traitées ou chez celles recevant du TRIAC pendant un mois. Ces résultats montrent que le métabolisme protéique n'est pas affecté par ce métabolite de la 3,5,3-triiodo-L-thyronine (T_3) chez les obèses. Il est probable que la baisse de poids provienne d'une stimulation du catabolisme des glucides.

b) *Effets de la DIMIT chez le rat thyroïdectomisé*

Nous avons comparé les effets de la DIMIT à ceux de la L-thyroxine (T_4) ou de T_3 chez le rat hypothyroïdien. Les hormones et leur dérivé sont administrés en injection quotidienne ou par diffusion continue au moyen d'une minipompe osmotique.

La DIMIT rétablit d'une part la croissance pondérale et, d'autre part, le métabolisme de base avant et après adrénaline, diminués par l'hypothyroïdie. Son effet au niveau mitochondrial est similaire à celui des iodothyronines puisqu'elle augmente les vitesses respiratoires des particules isolées. Il convient toutefois de remarquer que l'activité de la DIMIT est sans doute beaucoup plus faible que celle de T_4 ou de T_3 puisque les expériences ont été effectuées avec des doses relativement élevées.

En conclusion, notre travail établit que la DIMIT possède les principales propriétés des hormones thyroïdiennes, qu'elle agit de façon directe puisque les essais ont été réalisés chez des animaux thyroéoprives et, enfin, que la présence d'iode n'est pas indispensable à l'activité thyromimétique.

3. *Influence de la thyroïdectomie sur les propriétés des particules subcellulaires*

Les expériences ont été réalisées avec des particules subcellulaires cérébrales et musculaires. Le cerveau adulte a été considéré pendant longtemps comme peu sensible à l'état thyroïdien. Les difficultés que l'on rencontre dans l'étude des propriétés des particules subcellulaires et surtout des mitochondries tiennent au fait que leurs systèmes enzymatiques sont très sensibles à l'anoxie. Nous avons donc mis au point une technique rapide d'isolement des mitochondries du cortex cérébral. Nous avons trouvé que l'hypothyroïdie provoque une diminution de la vitesse respiratoire des mitochondries isolées du cerveau de rat. La préparation des noyaux cérébraux a été réalisée. L'activité de l'ARN polymérase est diminuée après thyroïdectomie. Ces résultats montrent que le cerveau du rat adulte est affecté par les hormones thyroïdiennes.

PUBLICATIONS

Y. BERWALD-NETTER, F. COURAUD et A. KOULAKOFF, *Surface membrane markers as probes for neuronal development (Cold Spring Harbor Reports in the Neurosciences, 2, 29-37, 1981).*

Y. BERWALD-NETTER, F. COURAUD, A. KOULAKOFF et N. MARTIN-MOUTOT, *Neurotoxins as probes in the study of neuronal development (Toxicol., 20, 129-139, 1982).*

A. KOULAKOFF, B. BIZZINI et Y. BERWALD-NETTER, *A correlation between the appearance and the evolution of tetanus toxin binding cells and neurogenesis (Develop. Brain Res., 1982, sous presse).*

D.L. BEGLEY, E. SERRANO, B. RANSON, J. DE VELLIS, Y. BERWALD-NETTER et L.F. ENG, *Immunohistochemical characterization of primary cultures of fetal mouse spinal cord (Neuroscience, USA, 7, abs. p. 693, 1981).*

Y. BERWALD-NETTER, D. BEAUDOIN, N. MARTIN-MOUTOT et F. COURAUD, *Sodium channel reactive neurotoxins as probes for neuronal development (Neuroscience, Europ., suppl. 7, abs. S 25, 1982).*

A. KOULAKOFF et Y. BERWALD-NETTER, *Early expression of tetanus toxin binding sites on fetal nervous system neurons : demonstration of a close temporal correlation with neurogenesis (Neuroscience, Europ., suppl. 7, abs. S 121, 1982).*

B. CROIZAT, F. BERTHELOT, M.M. PORTIER, H. OHAYON et F. GROS, *Effects of 1-methyl cyclohexane carboxylic acid (CCA) on 2-deoxyglucose utilization in neuroblastoma cells (Biochem. Biophys. Res. Commun., 103, 1044-1051, 1981).*

B. CROIZAT, M.M. PORTIER et F. GROS, *Modulations of the cytoskeleton components and neuronal induction by CCA, a new inducer of the neuroblastoma morphological differentiation (Tables Rondes Roussel UCLAF, 40, 45-46, 1981).*

F. GROS, B. CROIZAT, M.M. PORTIER, F. BERTHELOT et A. FELSANI, *The regulation of gene expression during terminal neurogenesis (In Molecular Genetic Neuroscience, pp. 335-347, Raven Press, 1982).*

H. SCARNA, A. KELLER, T.J. PUJOL, L. LEGAULT-DEMARE, Y. ZEITOUN, N. LAMANDÉ, D. LANDO et M.A. COUSIN, *Developmental studies with the 14-3-2 antigen and the neuron specific enolase (NSE) associated activities. I. (Neurochemistry International, 3, 295-301, 1981).*

L. LEGAULT-DEMARE, N. LAMANDÉ, Y. ZEITOUN, F. GROS, H. SCARNA, A. KELLER, D. LANDO et M.A. COUSIN, *Transition between isozymic forms of enolase during in vitro differentiation of neuroblastoma cells. II. (Neurochemistry International, 3, 303-310, 1981).*

A. MRAKOVIC-ZENIC, C. ORIOL-AUDIT et E. REISLER, *On the alkali light chains of vertebrate skeletal myosin (Eur. J. Biochem., 115, 565-570, 1981).*

E. REISLER, P. CHEUNG, C. ORIOL-AUDIT et J. LAKE, *Growth of synthetic myosin filaments from myosin minifilaments (Biochemistry, 21, 701-707, 1982).*

M. COUÉ, F. LANDON et A. OLOMUCKI, *Comparison of the properties of two kinds of preparations of human blood platelet actin with sarcomeric actin (Biochimie, 64, 219-226, 1982).*

C. ORIOL-AUDIT, *Actin-polyamines interaction : relationship between physicochemical properties and cytokinesis induction (Biochem. Biophys. Res. Commun., 105, 1096-1101, 1982).*

L. FORT, P.R. DANDO, P. ROUZÉ, M.O. MONNEUSE et A. OLOMUCKI, *Immunological comparative studies of octopine dehydrogenase and other « pyruvate reductases » from different species (Comp. Biochem. Physiol. section B, sous presse, 1982).*

M. OLOMUCKI, M. JERRAM, R. PARFAIT, A. BOLLEN et F. GROS, *Synthesis and properties of a new cleavable nucleic acid-protein crosslinking reagent (Bioorg. Chem., 10, 455-469, 1981).*

J. DIPOH, M. KEITA et M. OLOMUCKI, *The chloro-o,o'-dinitrophenyl group : properties and use in protein chemistry* (*Bioorg. Chem.*, sous presse).

A. DEMBRI et R. MICHEL, *Activités mitochondriales et nucléaires cérébrales du rat thyroïdectomisé* (*C.R. Soc. Biol.*, 175, 457-461, 1981).

C. BENELLI, O. MICHEL et R. MICHEL, *Mécanisme des hydroxylations dans la corticosurrénale du rat thyroïdectomisé* (*Path. Biol.*, 26, 337, 1981).

P. DUMAS, N. AUTISSIER, A. LOIREAU et R. MICHEL, *Effet de l'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique sur le métabolisme des protéines chez des rattes génétiquement obèses et non obèses Zucker* (*C.R. Soc. Biol.*, 176, 178-183, 1982).

L. LUCIANI, O. MICHEL, E.C. JORGENSEN et R. MICHEL, *Effets métaboliques de l'administration par minipompe osmotique de la 3,5-diméthyl-3'-isopropyl-L-thyronine au rat hypothyroïdien* (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 294, série III, 361-364).

C. BENELLI, O. MICHEL et R. MICHEL, *Effects of thyroidectomy on pregnenolone and progesterone biosynthesis in rat adrenal cortex* (*J. Ster. Biochem.*, sous presse, 1982).

C. BENELLI, O. MICHEL et R. MICHEL, *Effect of thyroidectomy on the rat adrenal cortex enzyme activities involved in corticosterone and andosterone biosynthesis* (*J. Ster. Biochem.*, sous presse, 1982).

THÈSES, DIPLÔMES

M^{lle} R. DRISSI-DAOUDI a soutenu une thèse de Doctorat de 3^e Cycle : *Purification de la tyrosine hydroxylase de phéochromocytome de rat. Etude de quelques propriétés physico-chimiques et structurales* (Université Paris VII, janvier 1982).

M^{lle} L. FORT a obtenu un D.E.A. « Membranes biologiques », intitulé : *Contribution à l'étude de l'octopine déshydrogénase* (Université Paris VI, juin 1981).

M^{lle} M. COUÉ a soutenu une thèse de Doctorat de 3^e Cycle : *Etude de l'actine de plaquettes sanguines et de deux facteurs protéïniques, isolés de la plaquette, régulant la polymérisation de l'actine* (Université Paris VI, avril 1982).

M^{lle} I. DOBO a obtenu un D.E.A. de Biologie cellulaire et moléculaire : *Etude d'un nouveau type de dérivés alkylants et fluorescents des nucléotides* (Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, septembre 1981).

M^{me} C. BENELLI-NÉGRÉ a soutenu, le 3 juin 1981, une thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences : *Mécanismes d'hydroxylations dans la corticosurrénale du rat thyroïdectomisé* (Université René Descartes, Paris).

M. S. WEINACHTER a soutenu, le 10 septembre 1981, une thèse de Doctorat de 3^e Cycle : *Influence de l'état thyroïdien sur des enzymes du cerveau de rat* (Université René Descartes, Paris).

M. J.P. LAYAC a soutenu, le 23 septembre 1981, une thèse de Doctorat de 3^e Cycle : *Effet de la thyroïdectomie sur la composition lipidique des mitochondries hépatiques et musculaires de rat* (Université René Descartes, Paris).

M. A. DEMBRI a soutenu, le 13 octobre 1981, une thèse de Doctorat de 3^e Cycle : *Effets du traitement par les hormones thyroïdiennes et la 3,5-di-méthyl-3'-isopropyl-L-thyronine sur les propriétés des mitochondries et des noyaux de cerveau de rats thyroïdectomisés* (Université René Descartes, Paris).

M^{lle} F. BAI a soutenu, le 20 octobre 1981, une thèse de Doctorat de 3^e Cycle : *Effets du traitement par le dipyridamole ou la procaine sur les propriétés respiratoires et énergétiques des mitochondries cérébrales de rat* (Université René Descartes, Paris).

MISSIONS, CONFÉRENCES, PARTICIPATION A DES CONGRÈS

Le Professeur F. GROS a prononcé le discours à la séance d'ouverture du Colloque national « Recherche et Technologie » organisé par le Ministère de la Recherche et de la Technologie (Palais des Congrès, Paris, 13-16 janvier 1982). Il a prononcé le discours d'ouverture du Colloque sur l'Impact des Biotechnologies sur le Tiers Monde, organisé par le Conservatoire des Arts et Métiers (Paris, 2-4 février 1982). Il a prononcé une allocution à la séance plénière du 18 mars du Colloque organisé par la Société des Anciens Elèves de l'Ecole Polytechnique (AX) : « Techniques de pointe : quelle place pour la France ? » (Maison de la Chimie, Paris, 17-18 mars 1982). Il a présidé, le 26 mars, la séance sur « la contractilité cellulaire » aux Journées d'Hémostase et Thrombose, organisée par le Laboratoire d'Hémostase et Thrombose Expérimentales (Professeur Caen) (Hôpital Lariboisière,

Paris, 26-27 mars 1982). Il a prononcé une conférence « Approches moléculaires à l'étude de la différenciation des cellules nerveuses », à la 3^e Ecole de Biologie moléculaire « Neurobiologie » (Palais des Nations, Alger, 29 mars - 3 avril 1982). Il a été désigné modérateur de la session « Biotechnologie et recherche médicale » au Colloque Franco-Japonais sur les Technologies de Pointe, dans le cadre du voyage présidentiel (Tokyo, Japon, 14-17 avril 1982). Il a prononcé une conférence, le 29 avril, sur les Biotechnologies au 100^e Congrès de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences (Institut Pasteur, Paris, 27-29 avril 1982). Il a donné deux conférences : 1) *Recombinant DNA techniques and the study of myogenesis* ; 2) *Molecular approach to the study of neural function and differentiation*, à la Gulbenkian Foundation Summer School, N.A.T.O. (Lisbonne, Portugal, 23-29 mai 1982). Il a donné une conférence le 4 juin : « Biotechnologies et bioindustries » aux Journées nationales de Réflexion sur la Science et la Technique, organisées par le gouvernement sénégalais (Dakar, Sénégal, 3-5 juin 1982). En outre, il a participé, le 25 février 1982, à l'émission de France Culture sur les conclusions du Colloque National « Recherche et Technologie ». Il a prononcé une allocution au dîner donné au P.L.M. Saint-Jacques à Paris, dans le cadre du Colloque International « Chercheurs et Chefs d'Entreprise », organisé par les anciens élèves de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie (17 mars 1982).

M^{me} Y. BERWALD-NETTER a donné deux conférences : 1) dans le Département de Pharmacologie du Professeur M. Shelanski à New York University, School of Medicine ; 2) au 13^e Meeting de la Société américaine de Neurochimie qui s'est tenu à Grossinger, N.Y., en mars 1982, dans le cadre du Symposium « Glial Cell Development and Function ». Elle a également présenté une communication au 1st International Brain Research Organization Meeting qui a eu lieu à Lausanne, Suisse, en avril 1982 : *Sodium channel reactive neurotoxins as probes of neuronal development*, avec D. BEAUDOIN, N. MARTIN-MOUTOT et F. COURAUD.

M^{me} A. KOULAKOFF a présenté une communication au 1st Meeting International Brain Research Organization (Lausanne, avril 1982) : *Early expression of tetanus toxin binding sites on fetal nervous system neurons : demonstration of a close temporal correlation with neurogenesis*, avec Y. BERWALD-NETTER.

M. B. CROIZAT a donné un séminaire : *Induction neuronale du neuroblastome*, au Laboratoire d'Embryologie du Collège de France (M^{me} N. Le Douarin) (Nogent-sur-Marne, décembre 1981).

M^{me} M.M. PORTIER a participé comme instructeur à l'E.M.B.O. Practical Course : « Molecular Approach to the Neuroscience » (Institut Weizmann,

Rehovot, Israël, 14-26 février 1982), où elle a fait également une conférence : *A new inducer of neuroblastoma differentiation : its effects on cellular energetics and cytoskeletal components* (M.M. PORTIER, B. CROIZAT, F. BERTHELOT et F. GROS).

M^{me} L. LEGAULT a donné une conférence à l'Institut de Biologie, Université Paris XI (juin 1981). Elle a participé au 30^e Colloque « Protides of the Biological Fluids », Session A : « Neuronal Markers » (Bruxelles, 3-6 mai 1982), où elle a présenté deux « posters » : 1) *Preparation of mouse $\alpha\alpha$ and neuronal $\gamma\gamma$ enolase mRNAs for cloning cDNA* (L. LEGAULT-DEMARE, Y. ZEITOUN et N. LAMANDÉ, 1.01, p. 35); 2) *Molecular mechanisms of neuron specific enolases expression during neuroblastoma cells differentiation and mouse brain development* (L. LEGAULT-DEMARE, N. LAMANDÉ, Y. ZEITOUN et A. KELLER, 1.02, p. 35).

M^{me} M. LAZAR a participé à la Réunion commune des Sociétés de Chimie Biologique française, suisse et allemande (Strasbourg, 21-23 septembre 1981) et aux Rencontres de Biologie et de Pathologie moléculaires (Hôpital de la Salpêtrière, Paris, 2-3 novembre 1981), où deux communications ont été présentées en collaboration avec l'équipe de J. MASSOULIÉ : 1) *Hydrophobic and soluble forms of AChE*, 2) *Le polymorphisme de l'AChE chez les Vertébrés*.

M^{me} C. ORIOL-AUDIT a présenté deux « posters » : 1) *Actin-polyamines interaction : relationship between physicochemical properties and biological function*, à l'European Cytoskeletal Club, Changins-Nyon, Suisse (mai 1981); 2) *The action of polyamines on actin, a protein involved in numerous cellular events*, à la 11th Linderstrøm-Lang Conference, Helsinki (août 1981). Elle a donné une conférence intitulée : *L'interaction actine-polyamines dans la division cellulaire*, au Laboratoire d'Enzymologie (D. Pantaloni), Gif-sur-Yvette (février 1982).

M^{lle} F. LANDON a présenté avec M^{me} A. OLOMUCKI un « poster » intitulé : *Sur une protéine semblable à l' α -actinine, dans les plaquettes sanguines humaines*, à la 7^e Journée du Club Francophone du Muscle, Paris (mars 1981). Elle a donné une conférence : *α -Actinine des plaquettes sanguines humaines*, à l'Hôpital Lariboisière, U 27, I.N.S.E.R.M. (février 1982).

M. R. MICHEL a participé au Deuxième Congrès français d'Endocrinologie (Paris, 24-26 septembre 1981) où deux communications ont été présentées : 1) *Mécanismes de formation in vitro de la prégnénone et de la progestérone dans la corticosurrénale du rat thyroïdectomisé* (C. BENELLI, O. MICHEL et R. MICHEL); 2) *Nouvelles propriétés thyromimétiques de la 3,5-diméthyl-3'-isopropyl-L-thyronine* (L. LUCIANI, O. MICHEL, E.C. JORGENSEN et R. MICHEL).