

Biochimie cellulaire

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

Notre cours a porté cette année sur les bases moléculaires du polymorphisme génétique.

Si l'existence de ce polymorphisme est connue depuis fort longtemps tant à travers l'observation courante des variants morphologiques apparaissant à l'intérieur d'une espèce donnée qu'à travers la description déjà ancienne des isoenzymes, les mécanismes moléculaires sous-jacents commencent à peine à être révélés.

L'idée a prédominé pendant des décennies que le matériel génétique revêt une très grande stabilité, ne serait-ce que pour délimiter et perpétuer les propriétés phénotypiques de chacune des espèces appartenant au monde biologique.

La découverte des séquences d'ADN hautement répétées et sa complexité chimique ont conduit à réviser quelque peu cette notion, notamment depuis qu'ont été mises en évidence les unités de transposition ou transposons. Ainsi l'ADN génomique de chaque espèce, outre qu'il est l'objet de mutations génératrices d'une certaine diversité dans les produits d'expression des gènes, subit très fréquemment des processus de duplication qui sont à l'origine de séquences géniques réitérées (isogènes). De sorte que tout au long de l'évolution phylogénétique apparaissent des familles de gènes codant (ou non) pour des protéines chimiquement apparentées dont la chronologie et les taux de synthèse sont variables, tant d'une espèce à l'autre que, pour une espèce donnée, d'un tissu à l'autre, ou encore, pour un tissu particulier, d'une étape de développement à l'autre.

Cette redondance génétique, qui affecte donc à la fois les modalités de codage et les modalités de régulation, liée aux différentes phases de duplication d'une séquence ancestrale, paraît relever de mécanismes différents. Interviennent notamment des recombinaisons au niveau de courtes unités répétitives disposées

de part et d'autre d'une séquence de codage initiale, conduisant à des ensembles de séquences génomiques disposées en tandems. D'autres mécanismes sont concevables, tels que la transposition d'un gène par rétrovirus ou la réinsertion d'un c-ADN complémentaire résultant du copiage enzymatique d'un ARN messenger cytoplasmique (ce qui cause l'apparition dans le chromosome de séquences géniques non fonctionnelles, ou « pseudogènes », lesquelles sont dépourvues d'introns).

Il est clair que l'ADN est donc en quelque sorte dans un état dynamique, Les séquences de codage étant non seulement reproduites en plusieurs exemplaires, mais subissant après coup des mutations ou des recombinaisons qui en altèrent les propriétés. Il en résulte qu'une espèce biologique donnée pourra comprendre de nombreux variants. A la limite apparaîtront des sous-espèces, voire des espèces nouvelles. Cette instabilité phylogénétique des espèces, qui contribue puissamment à leur adaptation aux facteurs de l'environnement, est néanmoins *compensée* par divers mécanismes dont l'intervention se traduit par une réduction de la redondance duplicative. Citons notamment les conversions géniques, ou les recombinaisons inégales qui ont pour effet d'« homogénéiser » c'est-à-dire d'accroître le degré de similitude entre plusieurs séquences géniques issues d'un gène ancestral et différant les unes des autres. De nombreux arguments militent également en faveur d'une disparition progressive (délétions) des pseudogènes. Ces mécanismes de compensation ont donc pour effet de réduire le polymorphisme intraspécifique et de stabiliser en quelque sorte le phylum.

Après avoir décrit les premiers travaux de B. Mac Clintock (lesquels ont été à l'origine de la mise en évidence d'éléments transposables susceptibles de modifier le programme de développement d'une espèce — en l'occurrence le maïs), nous avons rappelé les propriétés générales des éléments mobiles chez les procaryotes (modules de type 15, famille Tn3, bactériophages transposables, etc.) et leurs mécanismes de transposition.

Nous avons abordé après coup l'étude détaillée des principaux éléments transposables chez les eucaryotes actuellement connus et notamment :

- les éléments « Ty » et « S » de la levure,
- les éléments mdg (*mobile dispersed genetic elements*) ou « copia » de la drosophile,
- les rétrovirus,
- le groupe des séquences courtes et longues, moyennement répétées, qui sont mélangées aux séquences de codage à copie unique (*short and long interspersed sequence elements*) encore appelées « éléments répétitifs ubiquitaires dispersés » dont les prototypes sont : les séquences de la famille « Alu » et de la famille « RSR »,
- les éléments répétitifs disposés en « tandems » (exemple : α DNA).

Notre cours traite ensuite des variations chromosomiques au cours de la différenciation cellulaire et du développement somatique ainsi que du rôle joué par les éléments mobiles dans ces processus. Les exemples suivants ont été développés :

- l'interconversion des polarités de croisement (*mating types*) chez la levure,
- la variation antigénique chez les trypanosomes,
- la réorganisation des macronoyaux chez les ciliés,
- les cycles chromosomiques chez les invertébrés,
- l'expression des immunoglobulines.

Ainsi il existe toute une série de mécanismes naturels qui, tant chez les eucaryotes que chez les procaryotes, provoquent d'importants réarrangements du matériel héréditaire et qui reposent en ordre principal sur la mobilisation d'éléments transposables dont le transfert dans certaines régions du chromosome accroît l'instabilité génétique de régions contiguës à ces transposons, modifie leur taux d'expression et cause des modifications réversibles du développement somatique.

A côté de ces mécanismes naturels, on dispose aujourd'hui, grâce aux progrès du génie génétique, de techniques permettant d'intégrer artificiellement des séquences génétiques étrangères à l'intérieur de chromosomes présents dans les cellules de tissu germinale ou somatique. Les techniques de transfert de séquences clonées après microinjection dans le cytoplasme ou dans l'un des pronuclei d'œufs fertilisés ont notamment permis, après transplantation des œufs ainsi transformés, de produire artificiellement des individus comportant dans leur patrimoine héréditaire des gènes artificiels. Il s'agit donc bien là, en un sens, de véritables expériences de polymorphisme génétique provoqué. Parmi les expériences décrites figurent notamment celles que l'on doit aux groupes de Jaenish, Gurdon et Ruddle, Wagner et B. Mintz, Palmiter et coll., ainsi qu'à celui de Spradling et Rubin, les espèces les plus fréquemment impliquées étant la souris et la drosophile.

F. G.

SÉMINAIRES

- M. P. DENOULET (Paris), *Polymorphisme de la tubuline et neurogenèse.*
- M. A. MINTY (Paris), *Polymorphisme des gènes « actine » de la souris.*
- M. D. MONTARRAS (Paris), *Rétrovirus et transformation oncogène.*
- M. M. CREPIN (Paris), *Les séquences LTR du virus de la glande mammaire.*
- M. H. EISEN (Paris), *Variations antigéniques chez les trypanosomes.*

ACTIVITÉS DU LABORATOIRE

BIOCHIMIE CELLULAIRE

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

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 1 méthyl cyclohexane carboxylique (CCA), un certain nombre de résultats originaux. Nous avons montré, notamment, le rôle du cytosquelette et de la membrane au cours de la différenciation.

Nous étudions maintenant certains des mécanismes moléculaires impliqués dans ce processus :

Energétique cellulaire

Le CCA stimule très fortement l'énergétique cellulaire du neuroblastome, mesurée par l'incorporation de ^{14}C -déoxyglucose (3 fois plus forte que dans les cultures témoins). Ceci apparaît comme un effet primaire de l'induction neuronale. En outre, le CCA protège les cellules de neuroblastome de l'oligomycine, poison de l'ATPase mitochondriale.

Nous avons donc dosé l'activité ATPasique des mitochondries extraites du cerveau de souris. En présence de CCA ajouté *in vitro* au milieu d'incubation, on constate : 1) une augmentation de l'activité ATPasique membranaire F1 (+ 34 %). Il n'y a pas de stimulation de l'activité ATPasique sodium-potassium ; 2) une protection de cette activité contre l'effet inhibiteur de l'oligomycine.

Il est certain que le CCA agit au niveau de la mitochondrie. Il faudra s'intéresser au fonctionnement physiologique général de la mitochondrie intacte et procéder à des mesures oxygraphiques en parallèle avec des mesures d'activité de toute une série d'enzymes. Nos premiers résultats sur l'évolution des protéines mitochondriales du neuroblastome au cours de la neurogenèse nous confortent dans l'idée que l'effet inducteur du CCA s'articule sur le déclenchement d'une forte augmentation du métabolisme qui correspond vraisemblablement à l'association structurale de la mitochondrie à certaines protéines filamenteuses du cytosquelette.

*Pérennité des effets du CCA sur la différenciation du neuroblastome.
Site d'action*

Le CCA se distingue par le caractère durable et stable de son action. Contrairement à la situation observée avec les autres inducteurs, l'effet sur la morphogenèse, le cytosquelette et les marqueurs neuronaux persiste plusieurs jours après enlèvement du CCA du milieu de culture. Nos expériences préliminaires avec le CCA radioactif indiquent que l'inducteur pénètre dans la cellule et se fixerait, au moins initialement, sur des structures insolubles.

Autres systèmes

Soucieux de ne pas nous limiter au neuroblastome, qui ne constitue qu'un modèle d'étude *in vitro* de la neurogenèse, nous abordons l'analyse des protéines extraites des cultures primaires de neurones de rat (en collaboration avec Michel WEBER) et de cerveau de souris. La comparaison des électrophorégrammes de neuroblastome, de neurones et de cerveau nous permet de déceler un certain nombre de marqueurs neuronaux et de confirmer le caractère spécifiquement neuronal de la protéine membranaire Y, fortement stimulée par le CCA dans le neuroblastome.

Par ailleurs, nous suivons, dans le neuroblastome, les cultures primaires de neurones et le cerveau de souris, l'évolution de certaines protéines que nous considérons comme des marqueurs neuronaux probables.

Nous allons nous attacher tout particulièrement à l'étude du compartiment mitochondrial de ces systèmes.

Expression génétique de la tubuline (C. JEANTET, P. DENOULET, A. WOLFF, B. DE NÉCHAUD, V. MOURA-NETO et D. CHILLET)

Nous avons démontré que le nombre d'isotubulines (7α et 14β) est toujours plus élevé dans le cerveau que dans n'importe quel autre organe, ce qui permet de dégager, à côté d'isotubulines ubiquitaires, des isotubulines spécifiques du système nerveux (α acides, β' et β acides). De plus, l'hétérogénéité des tubulines augmente spécifiquement dans le cerveau au cours de l'ontogenèse (embryon de 13 jours \rightarrow adulte). Ces isotubulines représentent donc de bons marqueurs de différenciation neurale, marqueurs échelonnés au cours du développement. Le problème de l'existence d'isotubulines cérébrales a été abordé plus précisément au cours de la neurogenèse (*in vivo*) ainsi que par l'étude du modèle neuronal que représente le neuroblastome murin.

Un certain nombre de points ont pu être dégagés :

1. L'étude des tubulines de neurones et de cellules gliales en culture

primaire provenant de différentes aires du cerveau a montré que ce sont les neurones qui sont responsables de l'hétérogénéité élevée des tubulines, observée au niveau du cerveau total, les cellules gliales ne montrant qu'une hétérogénéité restreinte. Un certain nombre d'isotubulines (α acides, β' et β acides) ont donc une spécificité neuronale.

2. La myéline du système nerveux central, production particulière des oligodendrocytes, possède un spectre d'isotubulines caractéristique des cellules gliales. En particulier, le composant β' est absent.

3. Les neurones du système nerveux périphérique (neurones bipolaires du ganglion rachidien) possèdent, comme les neurones du système nerveux central, le composant β' .

4. Enfin, en ce qui concerne le neuroblastome, il a été montré qu'au cours de sa différenciation, l'isotubuline β_2 (un élément du composant β') apparaît et s'accumule parallèlement à l'apparition et l'extension des neurites. Dans la cellule indifférenciée, l'autre élément du composant β' , β_1 , est néanmoins présent. β_1 pourrait donc représenter un marqueur très précoce de détermination neuronale, tandis que β_2 apparaît comme marqueur de différenciation de l'extension neuritique.

Parallèlement, nous avons entrepris une analyse systématique, d'une part, de clones génétiques (cDNA, β tubulines) et, d'autre part, de clones immunologiques (anticorps monoclonaux) dans le but d'obtenir des sondes moléculaires spécifiques des différentes isotubulines.

Expression génétique d'une protéine marqueur du neurone au cours de la maturation du tissu nerveux (L. LEGAULT-DEMARE et collaborateurs : N. LAMANDÉ, M. LAZAR, M. LUCAS, J. THIBAUT, Y. ZEITOUN)

Durant ces dernières années, le laboratoire a étudié les modalités d'expression de plusieurs protéines choisies en raison de leur importance dans la structure ou la fonction du neurone dans le but d'appréhender, à long terme, les mécanismes génétiques et épigénétiques sous-jacents au cours de la maturation ou du fonctionnement de cette cellule.

Un de ces événements marqueurs de la neurogenèse concerne la transition isozymique entre deux énoïases : $\alpha\alpha$ (forme embryonnaire) et $\gamma\gamma$ (forme spécifique du neurone fonctionnel), essentielles dans le métabolisme énergétique respectivement du neuroblaste et de la cellule différenciée.

Dans une première étape nous avons étudié les modalités d'expression des énoïases au cours de la maturation des cellules en culture ainsi que durant l'ontogenèse, et montré que les mécanismes moléculaires impliqués sont de nature transcriptionnelle et/ou post-transcriptionnelle.

Ces résultats ont conduit à la mise en route du clonage des gènes α et γ pour disposer de sondes spécifiques qui permettront d'avancer dans l'analyse de ces mécanismes tant au niveau des ARN messagers correspondants qu'à celui des gènes eux-mêmes.

L'obtention de telles sondes implique la mise au point d'une stratégie de clonage adaptée au cas de protéines minoritaires que sont les émolases. Cette stratégie devrait faciliter le clonage des gènes des autres protéines marqueurs étudiées puisqu'elles appartiennent, comme la majorité des protéines du cerveau, à la classe des protéines rares.

Les récepteurs de la toxine tétanique - marqueurs des neurones naissants
(A. KOULAKOFF et Y. BERWALD-NETTER)

Nos travaux précédents, portant sur le développement précoce du système nerveux de la souris, nous ont permis de montrer l'existence d'une corrélation chronologique étroite entre la neurogenèse, définie comme l'apparition des neurones en tant que cellules post-mitotiques, et l'apparition des cellules fixant la toxine tétanique. Depuis lors, nous avons tenté de déterminer avec précision la relation temporelle entre l'acquisition des récepteurs à la toxine tétanique et la division terminale des neuroblastes, précurseurs des neurones.

En associant l'immunocytochimie pour identifier les cellules liant la toxine tétanique et l'autoradiographie pour révéler l'incorporation de thymidine tritiée dans les cellules qui prolifèrent, nous avons pu établir que, dans le système nerveux central, les cellules en division n'expriment pas de récepteurs à la toxine tétanique. Ceux-ci deviennent décelables sur les neurones post-mitotiques dans un délai de 7 ± 1 heures après la dernière phase « S » du précurseur neuroblastique. Ainsi, dans le système nerveux central de la souris, l'acquisition des récepteurs à la toxine tétanique est une propriété très précoce des neurones naissants, marquant la transition du précurseur neuroblastique en neurone post-mitotique.

Par contre, les études effectuées sur des cellules du système nerveux périphérique (ganglions rachidiens) indiquent que l'expression des récepteurs à la toxine tétanique n'est pas nécessairement consécutive à l'arrêt mitotique. Nos résultats contribuent à souligner que les systèmes nerveux central et périphérique diffèrent en ce qui concerne la relation entre l'expression des propriétés phénotypiques des neurones et l'arrêt mitotique. L'expression du phénotype catécholaminergique (ROTHMAN et coll., 1980) est un autre exemple de cette différence.

Les canaux Na⁺ des cellules gliales (Y. BERWALD-NETTER, D. BEAUDOIN et E. HOUZET)

Au cours de nos études précédemment décrites sur les canaux Na⁺ voltage-dépendants des neurones, nous avons utilisé des cultures de cellules gliales comme contrôles présumés négatifs. Leur emploi nous a en fait conduits à mettre en évidence l'existence de structures analogues aux canaux Na⁺ voltage-dépendants sur les astrocytes. Nous avons donc entrepris l'étude de leurs propriétés.

Cette année, nos travaux ont porté sur la caractérisation des sites de liaison de deux neurotoxines connues pour leurs effets spécifiques sur les canaux Na⁺ voltage-dépendants : la saxitoxine et l' α -toxine de scorpion. L'existence de récepteurs spécifiques a été démontrée et leur affinité pour les toxines déterminée. Tandis que le récepteur de la saxitoxine présente sur la glie des caractéristiques très proches de celles des neurones, le récepteur pour l' α -toxine de scorpion est caractérisé par une affinité nettement plus faible.

L'affinité de liaison de l' α -toxine de scorpion pour ses récepteurs présents sur les neurones est sensible au voltage transmembranaire. Des expériences menées sur les cellules gliales démontrèrent que, ici également, l'affinité de l' α -toxine de scorpion pour son récepteur est voltage-sensible.

Les astrocytes semblent donc exprimer des structures membranaires analogues mais non identiques à celles associées aux canaux Na⁺ voltage-dépendants des neurones. Leurs propriétés fonctionnelles sont en cours d'étude.

Etude d'une nouvelle protéine, marqueur possible de la différenciation neuronale du système nerveux périphérique (MM. PORTIER et B. POUYET)

Nous avons remarqué la présence, dans la partie insoluble d'un extrait cellulaire de neuroblastome, d'une protéine de poids moléculaire 57 000 et de point isoélectrique 5,5 ; cette protéine est constituée de trois isoformes de poids moléculaires très voisins et qui ont la même composition peptidique.

Nous avons retrouvé cette protéine dans des cultures primaires de neurones sympathiques de rat nouveau-né. Avec B. de NÉCHAUD nous l'avons retrouvée à présent dans le nerf sciatique de souris. Par contre, nous ne l'avons trouvée ni dans le système nerveux central, ni dans aucun autre organe. En ce qui concerne le nerf sciatique, qui est un mélange de fibres motrices et sensorielles entourées par les cellules de Schwann, il a été observé que la quantité de cette protéine diminue fortement quand les axones dégénèrent

après section du nerf ; par contre les cellules de Schwann prolifèrent ; cette protéine serait donc bien présente dans les fibres nerveuses, et sans doute dans les fibres nerveuses sensorielles issues de corps cellulaires (ou neurones en T) présents dans les ganglions rachidiens.

Les ganglions sympathiques, dont une tumeur est à l'origine des cultures de neuroblastome, et les ganglions rachidiens sont tous dérivés des cellules de la crête neurale, qui sont aussi à l'origine de divers tissus non neuronaux. Nous avons donc recherché cette protéine assez systématiquement dans les tissus dérivés de la crête neurale, d'abord chez l'adulte, puis à présent chez l'embryon. Les résultats obtenus conduisent à penser qu'il s'agirait bien d'un marqueur du système nerveux périphérique.

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

Des dosages effectués sur des phéochromocytomes humains ont permis de déterminer le contenu de ces tumeurs en tyrosine hydroxylase, en dopamine β -hydroxylase et en Met-enképhaline. Deux tumeurs exprimant ces marqueurs à des taux différents ont été utilisées pour isoler leur RNA messenger ; les RNA poly A⁺ ont été traduits dans un système acellulaire de lysat de réticulocytes. Le RNA messenger de la tyrosine hydroxylase a été caractérisé après sédimentation sur gradient. Le mRNA codant pour la DBH n'a pu être caractérisé soit parce que sa faible abondance ne permet pas sa détection, soit parce que la protéine synthétisée *in vitro* n'a pas subi la glycosylation nécessaire à son antigénicité. Le mRNA précurseur de la Met-enképhaline a également été caractérisé.

Détermination de la structure de la tyrosine hydroxylase de rat (C. BOUIGE et J. THIBAUT)

A partir de phéochromocytome de rat il a été possible de purifier plusieurs milligrammes de tyrosine hydroxylase. Cette enzyme purifiée a fait l'objet de deux approches pour la détermination de sa structure :

1) En collaboration avec M^{me} DUBORD, dans le laboratoire de M^{me} OLOMUCKI, nous avons mené des essais de cristallisation de cette protéine.

2) Par action de chlorure de dansyle, nous avons montré que la tyrosine hydroxylase ne possédait pas d'extrémité N-terminale libre. Afin de pouvoir déterminer la structure primaire de cette enzyme la protéolyse de cette protéine a été effectuée par la trypsine et par le bromure de cyanogène.

Nous nous efforçons de purifier un gros peptide possédant une extrémité N-terminale dans le but de le séquencer.

Purification et synthèse acellulaire de la DBH de rat (C. BENLOT, D. PIGEON et J. THIBAULT)

La dopamine β -hydroxylase de phéochromocytome de rat s'est avérée être de purification difficile du fait de son instabilité fonctionnelle. L'isolement de granules sécrétrices s'avère délicat et ne permet pas d'appliquer les protocoles utilisés pour les enzymes des surrénales de bœuf. L'étude des propriétés physico-chimiques a été entreprise et a révélé la complexité des formes : formes hydrophile et hydrophobe, formes affines et non affines pour la concanavaleine A, formes solubles et particulières, formes thermosensibles et résistantes. La connaissance de l'ensemble de ces propriétés devrait nous permettre d'obtenir une forme pure de cette enzyme pour en préparer un antisérum.

Les mRNA poly A⁺ des phéochromocytomes de rat ont été purifiés et traduits par injection dans des ovocytes de Xénope. La mise au point de cette technique nous permettra de caractériser le RNA de cette protéine dès que nous obtiendrons l'antisérum.

Etude de l'expression génétique du tissu adipeux brun (F. BOUILLAUD, D. RICQUIER, J. THIBAULT)

Des rats soumis au froid pendant quelques jours ou porteurs de phéochromocytomes transplantés depuis quelques semaines présentent une activation du tissu adipeux brun. Ce phénomène implique et une mitogenèse et une induction des activités de ce tissu. L'examen direct des protéines accumulées dans un tissu activé, comparées à celles du tissu au repos, révèle l'augmentation d'une protéine de masse molaire 32 000. Il s'agit d'une protéine fixatrice de GDP, responsable du découplage de la phosphorylation ; celle-ci est synthétisée dans le cytoplasme et s'intègre dans la membrane interne des mitochondries du tissu adipeux brun.

Les mRNA du tissu dans les deux états ont été isolés et traduits dans un système acellulaire de lysat de réticulocytes. Plusieurs différences sont visibles après analyse des produits de traduction. Parmi les polypeptides synthétisés en plus grande proportion, nous avons reconnu la protéine GDP fixatrice qui est synthétisée sous la forme d'un polypeptide de masse molaire 32 000. Cette protéine semble être synthétisée sous sa forme définitive et des essais d'incorporation dans des mitochondries sont en cours. La quantité de cette protéine s'accroît d'un facteur 2 dans le tissu adipeux brun.

de rats porteurs de phéochromocytomes et d'un facteur 3 dans le tissu des animaux soumis au froid.

Le RNA messenger de cette protéine sédimente avec une constante de 17 S dans un gradient de saccharose contenant du méthyl-mercure. Il représente environ 1 % des RNA messagers totaux des tissus adipeux bruns des animaux soumis au froid, 0,5 % de ceux des animaux porteurs de phéochromocytomes et 0,3 % de ceux d'animaux témoins.

Par sédimentation dans un gradient de saccharose dans la fraction 17 S ce RNA est enrichi environ 4 fois et il devient envisageable d'entreprendre le clonage de ce gène à partir de son cDNA.

CYTOSQUELETTE ET MOTILITE

Au cours de cette année l'E.R. n° 230 du C.N.R.S. (M^{me} A. OLOMUCKI) a poursuivi l'étude du mécanisme de la motilité cellulaire à l'échelle moléculaire. Dans ce cadre, elle s'est occupée tout particulièrement des facteurs protéiniques et non-protéiniques susceptibles de moduler l'état structural de l'actine *in vivo*.

1. *α-actinine de plaquettes sanguines humaines* (F. LANDON, Y. GACHE et A. OLOMUCKI)

L' α -actinine est formée de deux sous-unités d'environ 100 kDa. Dans les préparations d' α -actinine de plaquettes trois types de sous-unités ont été mis en évidence. Ces trois types sont reconnus par un anticorps anti- α -actinine de muscle squelettique. Les cartes peptidiques en une dimension montrent que les sous-unités a et b sont très semblables, tandis que la sous-unité c est plus différente. Les dimères correspondant aux six combinaisons possibles ont été observés : aa, ab, ac, bb, bc, cc.

2. *Etude de la gelsoline de plaquette sanguine* (M. COUÉ, F. LEFÉBURE, C. HUC et A. OLOMUCKI)

Nous avons isolé des extraits plaquettaires un complexe très stable, composé de deux protéines, dont l'une s'est avérée être l'actine et l'autre une protéine de 90 kDa. Cette dernière est reconnue par l'anticorps anti-gelsoline de macrophage. Ce complexe actine-protéine 90 kDa, ajouté à une solution d'actine, augmente la vitesse initiale de polymérisation et inhibe l'élongation des filaments. Seul l'effet sur la nucléation est dépendant du calcium. Nous

essayons actuellement d'obtenir la protéine 90 kDa de plaquette sous forme libre afin d'étudier ses propriétés et de les comparer avec celles de la gelsoline de macrophage.

3. *Etude de la protéine sérique du transport de la vitamine D₃ (DBP)*
(A. OLOMUCKI et M. COUÉ, en collaboration avec J. CONSTANS
du Centre d'Hématologie de Toulouse)

La DBP sérique est capable de donner un complexe 1 : 1 avec l'actine. Ce complexe fixe les métabolites de la vitamine D avec une grande affinité. Dans le but d'obtenir des informations sur la fonction biologique de cette interaction de la DBP avec l'actine, nous avons entrepris une étude, *in vitro*, de ses effets sur la polymérisation de l'actine. Les résultats obtenus ont montré que la DBP sérique, isolée à l'état homogène, est un inhibiteur de la polymérisation de l'actine et qu'elle est également capable de dépolymériser l'actine F. Ces effets sont indépendants du calcium.

4. *Interaction actine-polyamines* (N.J. GRANT et C. ORIOL-AUDIT)

Sur la base d'expériences *in vitro*, nous avons formulé l'hypothèse que les polyamines (spermidine ou spermine) sont les inducteurs de la division cellulaire (cytokinèse). Les polyamines rempliraient cette fonction en induisant la formation des filaments d'actine qui constituent l'anneau contractile. Cette année, nous avons cherché à confirmer cette hypothèse *in vivo*. En microinjectant de la spermidine ou de la spermine dans des œufs non fécondés de Xénope, nous avons montré que les polyamines sont capables d'induire des sillons de clivage.

Par ailleurs, nous avons réalisé une étude par microscopie électronique des divers polymères d'actine induits par les polyamines (filaments, *bundles*, paracrystaux).

5. *Octopine déshydrogénase* (F. THOMÉ et D.B. PHO)

Nous poursuivons l'étude de l'octopine déshydrogénase (ODH) dans une perspective de comparaison de son site actif avec celui des déshydrogénases oligomériques. Nous centrons actuellement notre intérêt sur le résidu histidine qui pourrait être le résidu essentiel pour le transfert de proton dans la catalyse. Pour faire un marquage de ce résidu nous avons choisi le bromopyruvate, analogue structural de l'un des substrats. Les résultats de l'étude cinétique montrent que ce réactif se fixe en effet au même site que le pyruvate et avec une affinité comparable. Après la formation d'un complexe

réversible enzyme-bromopyruvate, l'inactivation irréversible de l'enzyme montre bien que le réactif alkyle un résidu essentiel de l'ODH ; celui-ci est en cours d'identification.

CHIMIE BIOORGANIQUE

Les recherches sur de nouvelles méthodes de modification chimique des bases des acides nucléiques ont été poursuivies par l'équipe de M. OLOMUCKI dans deux directions. On a cherché, d'une part, à acquérir une meilleure connaissance des aspects chimiques de ces dérivatisations et, d'autre part, à tester les propriétés biologiques des nouvelles molécules ainsi obtenues.

L'action d'un ester acétylénique sur l'adénosine transforme la base purique en un composé tricyclique. En utilisant, comme réactif de modification, un ester chlorotétrolique, on obtient le nouveau nucléotide sous forme de deux isomères. La chaîne latérale chlorométhyle que portent ces produits les rattache à la famille des dérivés halogénométhylés des nucléosides, dont certains sont doués d'activités anti-tumorales, d'autant plus intenses que le pouvoir alkylant du groupement halogénométhyle est grand. Nous avons donc entrepris de transformer les groupements chlorométhyle de nos composés en iodométhyle, fonction plus réactive. Par ailleurs, l'activité cytostatique des nucléosides alkylants pouvant augmenter lorsque les groupements OH dans le fragment sucre sont bloqués, nous cherchons à remplacer dans nos dérivés le ribose par le triacétylribose. L'ensemble de ces nouveaux composés sera soumis à des tests biologiques, faisant suite à ceux effectués antérieurement à l'Institut Pasteur sur nos premiers produits.

D'autres recherches, visant à utiliser cette nouvelle réaction des bases nucléiques pour obtenir des molécules planes pouvant s'intercaler dans l'ADN, ont été poursuivies à la lumière des résultats de la détermination de la structure de nos premiers dérivés par diffraction des rayons X. Dans ce but, l'adénosine a été traitée par un autre ester acétylénique, le propiolate d'éthyle. L'un des deux isomères possibles auxquels conduit cette réaction a été isolé et sa structure établie. La préparation de l'autre isomère et une étude plus détaillée de cette réaction sont en cours, en vue de déterminer les possibilités de ses applications biologiques.

ENDOCRINOLOGIE

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

Les recherches effectuées ont porté, d'une part, sur les effets métaboliques des hormones thyroïdiennes et de leurs dérivés et, d'autre part, sur l'influence de la thyroïdectomie sur les activités oxydophosphorylatives mitochondriales.

1. *Activités subcellulaires cérébrales des iodothyronines et de thyromimétiques*

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour la différenciation cellulaire et la maturation cérébrale durant la période périnatale. Cependant on a considéré pendant longtemps que le cerveau du sujet ou de l'animal adulte était peu sensible à l'état thyroïdien. Or, des recherches récentes ont établi que la 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T_3) franchissait la barrière hémato-encéphalique et se fixait sur des sites nucléaires cérébraux. Nous avons étudié les relations entre effets généraux et propriétés des particules subcellulaires du cerveau par comparaison à celles du foie chez le rat thyroïdectomisé ou thyroïdectomisé traité par les hormones thyroïdiennes (thyroxine ou T_4 , T_3) ou certains de leurs dérivés naturels, TRIAC, ou synthétiques, 3,5-diméthyl,3'-isopropyl-L-thyronine (DIMIT).

Il ressort de nos recherches que la croissance pondérale et le métabolisme basal sont ralentis par la thyroïdectomie. Ces paramètres sont maintenus à un niveau normal après injection ou diffusion régulière de T_3 ou DIMIT. T_4 ou TRIAC ont également un effet, mais plus faible. L'activité de l'ARN polymérase I est significativement abaissée dans les noyaux isolés de cerveau de rats thyroïdectomisés. Quel que soit le mode d'administration, T_4 a relativement peu d'effet tandis que T_3 , TRIAC et surtout DIMIT permettent le maintien de l'activité à un niveau normal. Dans les noyaux hépatiques, l'activité de l'ARN polymérase I, diminuée par la thyroïdectomie, est restaurée partiellement par T_4 , complètement par T_3 ou DIMIT et presque totalement par TRIAC.

L'administration de T_3 , de son métabolite acétique ou d'un dérivé synthétique non halogéné permet le maintien d'une activité enzymatique subcellulaire normale chez le rat thyroïdectomisé. Ainsi les hormones thyroïdiennes au niveau cérébral ont une influence métabolique faible mais jouent un rôle essentiel dans la réparation permanente de l'ensemble du matériel protéique.

2. *Fonction thyroïdienne chez le rat obèse*

Les recherches antérieures ont été poursuivies. Nous avons étudié chez les animaux génétiquement obèses la fonction thyroïdienne en comparant les taux des iodothyronines sériques à ceux provenant de jeunes rats témoins. Les concentrations de T_4 et T_3 totales et libres sont significativement plus

faibles chez les obèses, alors que la concentration de 3,3',5'-triiodo-L-thyronine (rT_3) n'est pas changée. La synthèse périphérique de T_3 à partir de T_4 est diminuée ainsi que le montrent des essais réalisés en présence d'homogénats hépatiques de rats obèses. Ceci se traduit par une baisse des oxydations phosphorylatives comparable à celle que l'on constate chez l'animal thyroïdectomisé ou présentant des lésions hypothalamiques. En conséquence, l'obésité génétique provoque une déshalogénéation périphérique préférentielle de T_4 en rT_3 , iodothyronine inactive, au lieu de T_3 , hormone active. Ces mécanismes sont sans doute responsables des perturbations biochimiques et métaboliques observées chez l'animal génétiquement obèse.

3. Effets de la thyroïdectomie sur les oxydations phosphorylatives

Le manque d'hormones thyroïdiennes diminue de plus de 20 % l'activité de l'ATPase stimulée par le Mg^{++} des mitochondries hépatiques. Comme la mesure de l'activité ATPasique permet d'estimer la capacité de biosynthèse de l'ATP, la diminution d'activité observée pourrait expliquer en partie la baisse des réactions de phosphorylation chez l'animal thyroïdectomisé.

Il semble que seule la fraction sensible à l'oligomycine de l'ATPase soit impliquée dans les oxydations phosphorylatives. Nous avons constaté que l'hypothyroïdie diminue de plus de 10 % la sensibilité de l'ATPase à l'oligomycine. Ainsi chez l'animal thyroïdectomisé, non seulement l'activité de l'ATPase est abaissée mais, de plus, la fraction impliquée dans les oxydophosphorylations est moins importante que chez les rats normaux. Ces deux phénomènes font que l'ATPase couplée au fonctionnement de la chaîne respiratoire est moins active de 30 % environ après ablation de la thyroïde.

4. Effets métaboliques du glucagon

L'injection I.V. de glucagon stimule la respiration *in vitro* des mitochondries hépatiques. L'effet est décelable dès 5 min après administration de l'hormone et il est maximum au temps 20 min. La glycémie est doublée 20 min après injection du glucagon. Le métabolisme de base est également stimulé d'environ 50 % au temps 20 min. Un prétraitement par du cycloheximide bloque les effets activateurs mitochondriaux.

PUBLICATIONS

P. DENOULET, M. DELARUE, C. AIMAR et C. JEANTET, *Microhétérogénéité de la tubuline dans l'oocyte et le cerveau de Xénope (Biol. Cell, 42, 6, 1981)*.

A. LE GUERN, A. WOLFF, F. GROS et C. JEANTET, *Isolement d'hybridomes spécifiques antitubulines* (*Biol. Cell*, 42, 6, 1981).

B. EDDÉ, C. WEILL, V. MOURA-NETO, C. JEANTET et F. GROS, *Mise en évidence d'une isoforme β -tubuline spécifique du neuroblastome différencié* (*Biol. Cell*, 42, 6, 1981).

C. JEANTET, *Microhétérogénéité de la tubuline* (*Biochimie*, 63, n° 10, III-V, 1981).

B. EDDÉ, C. JEANTET et F. GROS, *One β -tubulin subunit accumulates during neurite outgrowth in mouse neuroblastoma cells* (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 103, 1035-1043, 1981).

B. EDDÉ, M.M. PORTIER, C. SAHUQUILLO, C. JEANTET et F. GROS, *Changes in some cytoskeletal proteins during neuroblastoma cell differentiation* (*Biochimie*, 64, 141-151, 1982).

P. DENOULET, B. EDDÉ, C. JEANTET et F. GROS, *Evolution of tubulin heterogeneity during mouse brain development* (*Biochimie*, 64, 165-172, 1982).

P. DENOULET, C. JEANTET et F. GROS, *Tubulin microheterogeneity during mouse liver development* (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 105, 806-813, 1982).

A. WOLFF, P. DENOULET et C. JEANTET, *High level of tubulin microheterogeneity in the mouse brain* (*Neurosci. Lett.*, 31, 323-328, 1982).

V. MOURA-NETO, C. JEANTET, J. GLOWINSKI et A. PROCHIANTZ, *Studies on tubulin heterogeneity in cultured glial and neuronal cells* (*Biol. Cell*, 45, 145, 1982).

B. DE NÉCHAUD, C. JEANTET et J.M. BOURRE, *Identification of α and β tubulin isoforms in mouse brain myelin* (*Biol. Cell*, 45, 254, 1982).

B. DE NÉCHAUD, C. JEANTET et J.M. BOURRE, *Présence des sous-unités α et β de la tubuline dans la myéline de cerveau de souris* (*C.R. Acad. Sci., Paris*, 296, 11-14, 1983).

B. DE NÉCHAUD, A. WOLFF, C. JEANTET et J.M. BOURRE, *Characterization of tubulin in mouse brain myelin* (*J. Neurochem.*, 1983, sous presse).

V. MOURA-NETO, M. MALLAT, C. JEANTET et A. PROCHIANTZ, *Microheterogeneity of tubulin proteins in neuronal and glial cells from the mouse brain in culture* (*E.M.B.O. Journal*, 1983, sous presse).

M.J. KORNBLATT, A. KELLER et L. LEGAULT-DEMARE, *Changes in the expression of the α form of enolase during neuroblastoma differentiation* (*J. Neurochem.*, mars 1983, sous presse).

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.*, 5, 139-147, 1982).

A. KOULAKOFF, B. BIZZINI et Y. BERWALD-NETTER, *Neuronal acquisition of tetanus toxin binding sites : relationship with the last mitotic cycle* (*Develop. Biol.*, 1983, sous presse).

N. MARTIN-MOUTOT, F. COURAUD, E. HOUZET et Y. BERWALD-NETTER, *High affinity binding of scorpion toxin. A neuronal property* (*Brain Res.*, 1983, sous presse).

M.M. PORTIER, B. CROIZAT et F. GROS, *A sequence of changes in cytoskeletal components during neuroblastoma differentiation* (*F.E.B.S. Lett.*, 146, 283-288, 1982).

M.M. PORTIER, B. CROIZAT, F. BERTHELOT et F. GROS, *Molecular approach to the study of neural function and differentiation* (in *Gene expression in normal and transformed cells*, pp. 1-44, J.E. Celis et R. Bravo, édés., Plenum Press, New York and London, 1983).

D. RICQUIER, G. MORY, M. NECHAD, M. COMBES-GEORGE et J. THIBAUT, *Development and activation of brown fat in rats with pheochromocytoma PC 12 tumors* (*Am. J. Physiol. : Cell Physiol.*, 1983, sous presse).

D. RICQUIER, J. THIBAUT, F. BOUILLAUD et Y. KUSTER, *Molecular approach to thermogenesis in brown adipose tissue* (*J. Biol. Chem.*, 11, 6675-6677, 1983).

C. ORIOL-AUDIT, *Mécanisme inducteur de la cytokinèse : formation de l'anneau contractile* (*Biol. Cell*, 44, 18, 1982).

F. LANDON et A. OLOMUCKI, *Properties of α -actinin from human blood platelets* (*Biol. Cell*, 45, 251, 1982).

N.J. GRANT et C. ORIOL-AUDIT, *Induction of actin bundles and actin paracrystals by polyamines* (*Biol. Cell*, 45, 252, 1982).

M. COUÉ, F. LEFÉBURE et A. OLOMUCKI, *Studies of two protein factors from blood platelets which regulate the polymerization of actin* (*Biol. Cell*, 45, 605, 1982).

N.J. GRANT et C. ORIOL-AUDIT, *Effects of cytochalasin B on polyamine-induced polymerization of actin : relevance to cytokinesis* (*J. Muscle Res.*, 3, 490, 1982).

L. FORT, P.R. DANDO, P. ROUZÉ, M.-O. MONNEUSE et A. OLOMUCKI, *Immunological comparative studies of octopin dehydrogenase and other pyruvate reductases from different species* (*Comp. Biochem. Physiol.*, 73 B, 865-871, 1982).

F. LANDON et A. OLOMUCKI, *Isolation and physico-chemical properties of blood platelet α -actinin* (*Biochim. Biophys. Acta*, 742, 129-134, 1983).

N.J. GRANT, C. ORIOL-AUDIT et M.J. DICKENS, *Supramolecular forms of actin induced by polyamines : an electron microscopic study* (*Eur. J. Cell Biol.*, 30, 67-73, 1983).

M. COUÉ, J. CONSTANS, M. VIAU et A. OLOMUCKI, *The effect of serum vitamin D binding protein on polymerization and depolymerization of actin is similar to the effect of profilin on actin* (*Biochim. Biophys. Acta*, 1983, sous presse).

J. DIOPOH, M. KEITA et M. OLOMUCKI, *The chloro-o,o'-dinitrophenyl group : properties and use in protein chemistry* (*Bioorg. Chem.*, 10, 262-273, 1982).

J. DIOPOH et M. OLOMUCKI, *The use of the acetylenic function for direct chemical modification of proteins* (*Bioorg. Chem.*, 11, 463-477, 1982).

M. OLOMUCKI, J.Y. LE GALL et I. BARRAND, *A simple and efficient synthesis of chlorotetrolic esters* (*J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1290-1291, 1982).

C. BENELLI, O. MICHEL et R. MICHEL, *Effect of thyroidectomy on pregnenolone and progesterone biosynthesis in rat adrenal cortex* (*J. Steroid Biochem.*, 16, 749-754, 1982).

C. BENELLI, O. MICHEL et R. MICHEL, *Effect of thyroidectomy on the rat adrenal cortex enzyme activities involved in corticosterone and aldosterone biosynthesis* (*J. Steroid Biochem.*, 16, 755-761, 1982).

J.P. CLOT et M. BAUDRY, *Effect of thyroidectomy on oxidative phosphorylation mechanisms in rat liver mitochondria* (*Mol. Cell. Endocrinol.*, 28, 455-469, 1982).

L. LUCIANI, O. MICHEL et R. MICHEL, *Effets métaboliques de la 3,5-diméthyl-3'-isopropyl-L-thyronine chez le rat thyroïdectomisé* (*Pathologie Biologie*, 30, 636-637, 1982).

L. BRETON, J.P. CLOT et M. BAUDRY, *Effects of glucagon on basal metabolic rate and oxidative phosphorylation of rat liver mitochondria* (*Hormone Metab. Res.*, 1982, sous presse).

L. BRETON, J.P. CLOT et M. BAUDRY, *Effects to triiodothyronine or glucagon on liver mitochondria properties in thyroidectomized rat* (*Hormone Metab. Res.*, 1982, sous presse).

S. DURBIN-NALTCHAYAN, J. BOUHNİK et R. MICHEL, *Thyroid status in the obese syndrome of rats* (*Hormone Metab. Res.*, 1982, sous presse).

A. DEMBRI, M. BELKHIRIA, O. MICHEL et R. MICHEL, *Effets de l'administration des hormones thyroïdiennes, de l'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique (TRIAC) ou de la diméthyl-3'-isopropyl-L-thyronine (DIMIT) sur les activités subcellulaires cérébrales chez le rat thyroïdectomisé (Pathologie Biologie, 1983, sous presse).*

THÈSES

Thèses de Doctorat d'Etat

M^{me} M.-O. MONNEUSE, *L'octopine déshydrogénase (ODH). Propriétés catalytiques et conformationnelles de l'ODH du muscle de Pecten maximus L. Comparaison des ODHs de différentes espèces (Doctorat d'Etat ès Sciences Naturelles, juillet 1982, Université Paris-Sud, Orsay).*

M. J.P. CLOT, *Effets de la thyroïdectomie sur les activités enzymatiques et la synthèse protéique mitochondriale (Doctorat d'Etat ès Sciences Naturelles, Spécialité Endocrinologie, 1^{er} juillet 1982, Université René Descartes, Paris).*

Thèses de Doctorat de 3^e Cycle

M. L. BRETON, *Effets métaboliques du glucagon chez le rat normal ou thyroïdectomisé (29 juin 1982, UER de Biologie Humaine et Expérimentale, Université René Descartes, Paris).*

M^{me} C. GOYOT, *Thérapeutique par les antidépresseurs tricycliques clomipramine et amitryptiline. Surveillance plasmatique et interaction avec les hormones antéhypophysaires (11 octobre 1982, U.E.R. de Biologie Humaine et Expérimentale, Université René Descartes, Paris).*

M. P. GOUPIT, *Effets métaboliques et nucléaires des hormones thyroïdiennes et de la 3,5-diméthyl-3'-isopropyl-L-thyronine chez le rat thyroïdectomisé (14 octobre 1982, U.E.R. de Biologie Humaine et Expérimentale, Université René Descartes, Paris).*

M^{lle} M. BELKHIRIA, *Effets subcellulaires de l'administration au rat thyroïdectomisé des hormones thyroïdiennes et de certains de leurs analogues structuraux (15 octobre 1982, U.E.R. de Biologie Humaine et Expérimentale, Université René Descartes, Paris).*

Diplôme d'Etudes Approfondies

M. A. ROBICHON, *Action du glycérol sur la conformation et la polymérisation de l'actine musculaire* (D.E.A. de Biophysique, juillet 1982, Université Paris VI).

MISSIONS, CONFÉRENCES, PARTICIPATION A DES CONGRÈS

Le Professeur F. GROS a prononcé une conférence « Molecular aspects of tubulin polymorphism during neuronal differentiation » au Colloque international d'Arolla, en Suisse (septembre 1982). Il a conduit une importante délégation scientifique lors d'une mission en Chine, sur invitation de l'Académie des Sciences de Pékin (1983), et donné plusieurs conférences sur la myogenèse et sur l'importance des biotechnologies. Il a participé au Symposium international sur la myogenèse qui s'est tenu fin mars 1983 à Zurich sous les auspices de l'E.M.B.O. Plus récemment (avril 1983), il a été invité par le Ministre de l'Education et de la Recherche de Grèce et a fait une conférence à Athènes sur « Biotechnologies et Société ». Il s'est également rendu au Mexique, sur invitation du Ministre de la Santé, et a prononcé deux conférences (« Molecular aspects et myogenesis », et « Biotechnologies et Santé ») au Laboratoire National de la Fixation de l'Azote, ainsi qu'à l'Institut de Recherches Biomédicales de l'U.N.A.M. à Mexico (avril 1983).

M^{lle} B. DE NÉCHAUD a présenté un poster au 13th Annual Meeting of the American Society for Neurochemistry (New York, mars 1982) : *Occurrence of tubulin in myelin from C.N.S.* (B. de NÉCHAUD, C. JEANTET et J.M. BOURRE), Abstract book p. 191.

M. P. DENOULET a donné quatre conférences : 1) *Cytosquelette fonctionnel du neurone* (mai 1982) et 2) *Hétérogénéité des tubulines au cours de la neurogenèse* (avril 1983) dans le cadre des Conférences associées à l'Enseignement du D.E.A. de Biochimie de Paris VI (« Structure et Fonction des Protéines ») ; 3) *Polymorphisme de la tubuline et neurogenèse* (février 1983) au Collège de France, dans le cadre du cours du Professeur F. GROS ; 4) *Neurotubulines* (mai 1983) au Centre de Cytologie Expérimentale du C.N.R.S. à Ivry.

M. C. JEANTET a donné une conférence : *Microhétérogénéité de la tubuline au cours de l'ontogenèse du cerveau* (mars 1983) dans le cadre de l'enseignement « Neurochimie Expérimentale et Clinique » (DERBH-AEA) au C.H.U. Pitié-Salpêtrière.

M^{me} L. LEGAULT-DEMARE et M^{lle} Y. ZEITOUN ont présenté deux « posters » au First European Congress on Cell Biology (juillet 1982) : 1) *Preparation of mouse brain α and neuronal specific $\gamma\gamma$ enolase mRNAs for cloning cDNA* (Y. ZEITOUN, L. LEGAULT-DEMARE, N. LAMANDÉ et A. KELLER) n° 101, Abstracts p. 79 ; 2) *Molecular mechanisms of neuron specific enolases expression during neuroblastoma cells differentiation* (L. LEGAULT-DEMARE, N. LAMANDÉ et Y. ZEITOUN) n° 102, Abstracts p. 79.

M^{me} Y. BERWALD-NETTER a donné une conférence au 3rd Meeting of the International Society for Developmental Neurosciences, qui a eu lieu en juillet 1982 à Patras, Grèce, sur le thème : *Neuronal surface recognition sites for neurotoxins : a developmental study*. Elle y a également présenté une communication : *Developmental pattern of the Na⁺ channel system as index of neuronal maturation*, avec F. COURAUD, D. BEAUDOIN, N. MARTIN-MOUTOT et E. JOVER. Elle a participé à plusieurs communications au 1^{er} Congrès de Biologie Cellulaire à Paris, en juillet 1982, dont : *Developmental pattern of the Na⁺ channel system as probe for neuronal maturation. II - Ion flux studies*, avec N. MARTIN-MOUTOT, F. COURAUD et D. BEAUDOIN (*Biol. Cell*, 45, Abs. p. 138) et *Localization of voltage-sensitive Na⁺ channels using labeled scorpion toxin as an ultrastructural probe. II - Studies on cultured fetal nerve cells*, avec J.L. BOUDIER, J.A. BOUDIER, H.D. DELLMANN, P. CAU et F. COURAUD (*Biol. Cell*, 45, Abs. p. 137).

M^{lle} D. BEAUDOIN a présenté une communication au 1^{er} Congrès Européen de Biologie Cellulaire (Paris, juillet 1982) : *Developmental pattern of the Na⁺ channel system as probe for neuronal maturation : I - Neurotoxins binding studies*, avec N. MARTIN-MOUTOT, F. COURAUD et Y. BERWALD-NETTER (*Biol. Cell*, 45, Abs. p. 138).

M^{me} M.M. PORTIER a participé au Premier Congrès Européen de Biologie Cellulaire (Paris, juillet 1982) où elle a présenté un « poster » : *Effects of CCA, 1 methyl cyclohexane carboxylic acid, an inducer of neuroblastoma differentiation, on the synthesis of cytoskeletal components* (M.M. PORTIER, F. BERTHELOT, J.L. VAYSSIÈRE, D. PAULIN, B. CROIZAT et F. GROS).

M. M. OLOMUCKI a participé à la 12^e réunion du Groupe d'Etudes « Structure-Activité » (Port-Barcarès, mai 1982) et au Colloque « Relations entre Structure et Toxicité » (Orléans, novembre 1982). Il a donné une conférence : *Réactifs polyfonctionnels des macromolécules biologiques*, à l'Université de Lille (mars 1983).

M. R. MICHEL a présenté deux communications : 1) *Effects of thyroidectomy on steroid biosynthesis in rat adrenal cortex* (C. BENELLI, O. MICHEL et R. MICHEL) au VIth International Congress on Hormonal Steroids, Jerusalem (septembre 1982) ; 2) *Metabolic and brain subcellular effects of thyroid*

hormones and 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAC) on thyroidectomized rats (R. MICHEL, A. DEMBRI, M. BELKHIRIA et O. MICHEL) au X Congreso Panamericano de Endocrinologia, Panama (29 novembre - 4 décembre 1982).

DISTINCTIONS

Le Professeur F. GROS a été nommé membre de l'Académie Royale de Belgique (associé étranger) en février 1983.