

Biochimie générale et comparée

M. Jean ROCHE, membre de l'Institut (Académie des Sciences),
professeur

L'enseignement a été donné dans une série de séminaires suivis de discussions dirigées par le professeur. Il a été complété par une série de cinq cours donnés par M. Emil L. SMITH, professeur de Biochimie à l'Université de Californie de Los Angeles, invité pendant un mois. Les exposés ont porté sur des domaines directement reliés à des recherches en cours au Collège de France, tant à Paris qu'au laboratoire de Biologie marine de Concarneau, recherches poursuivies par quatre équipes autonomes de travailleurs placées respectivement sous la direction de MM. NGUYEN VAN THOAI, directeur scientifique au C.N.R.S., J. NUNEZ, directeur scientifique au C.N.R.S., J. HEDEGAARD, maître de recherche au C.N.R.S., et R. MICHEL, professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.

I. — Hormones thyroïdiennes

P. LANGER (Bratislava), *Substances goitrogènes naturelles et fonction thyroïdienne.*

J. POMMIER, *Modèle d'iodation de la thyroglobuline.*

J. POMMIER, *Iodation enzymatique des protéines par la peroxydase du raifort : formation d'un complexe intermédiaire peroxydase-halogène.*

J. POMMIER, *Iodation enzymatique des protéines par la peroxydase du raifort : interaction protéine-enzyme.*

II. — Biosynthèse des purines et des pyrimidines

A. HANSON (Lund), *Métabolisme de la N-acétylhistidine chez les poissons téléostéens.*

J. HEDEGAARD, *Données récentes sur les activités XMP-aminasiques : mécanisme d'action et donateurs d'azote.*

Y. LE GAL, *Relations entre les biosynthèses purique et pyrimidique. Rôle des ions ammonium et du carbamylphosphate.*

III. — *Oxydations phosphorylantes*

R. MICHEL, *Action des hormones thyroïdiennes sur les oxydations phosphorylantes.*

R. MICHEL, *Action de divers effecteurs sur les oxydations phosphorylantes.*

R. MICHEL, *Influence de phénols iodés parasubstitués sur divers systèmes enzymatiques.*

IV. — *Enzymologie*

A. GOFFEAU, *Régulation de l'activité d'une nucléoside diphosphokinase mitochondriale.*

R. KASSAB, *Résidus actifs des phosphagène kinases : résidu lysine.*

B. LABOUESSE, *Fixations spécifiques de ligands et contrôle de conformation dans la chymotrypsine.*

G. LACOMBE, *Arginine phosphokinase de poids moléculaire 80.000. Comparaison avec l'enzyme de poids moléculaire 40.000.*

L. A. PRADEL, *Résidus actifs des phosphagène kinases : résidu histidine.*

Y. ROBIN, *Isoenzymes et hétéroenzymes des phosphagène kinases.*

E. DER TERROSSIAN, *Résidus actifs des phosphagène kinases : peptide incluant le résidu cystéine actif.*

NGUYEN VAN THOAI, *Site catalytique des phosphagène kinases.*

V. — *Structure et évolution des protéines*

E. L. SMITH (Los Angeles), *Cytochrome C : différences spécifiques.*

— *Cytochrome C : conformation.*

— *Evolution de fonctions nouvelles dans les protéines.*

— *Structure et propriétés des subtilisines.*

— *Structure et propriétés de la papaïne.*

J. YON, *Mise en évidence d'interactions électrostatiques au centre actif de la trypsine.*

RECHERCHE

I. — *Enzymologie et biochimie comparée des phosphokinases*

Les recherches poursuivies dans ce domaine ont été coordonnées par M. NGUYEN VAN THOAI et réalisées par diverses équipes de chercheurs groupées autour de M^{lle} L. A. PRADEL, maître de recherche au C.N.R.S., de M^{me} Y. ROBIN, directeur adjoint à l'École Pratique des Hautes Etudes, et de M^{me} A. OLOMUCKI, chargée de recherche au C.N.R.S.

A. — *Structure, sites actifs et mécanisme de réaction des phosphokinases*

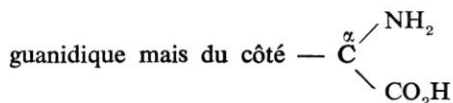
1) *Différents degrés de polymérisation des arginine kinases.* La différence de poids moléculaire entre l'arginine kinase cristallisée de Homard (P.M. 43.000) et celle de Siponcle (P.M. 86.500) est due au fait que la première ne renferme qu'une seule chaîne peptidique et la seconde, deux. Ce fait a été établi par la détermination d'un seul résidu d'acide aminé carboxyl terminal (méthionine) dans l'enzyme du Homard et de deux résidus carboxyl terminaux (lysine) dans celui du Siponcle (F. REGNOUF, L. A. PRADEL et R. KASSAB). Le premier n'est pas dissociable par l'urée 8 M, tandis que le second, traité dans les mêmes conditions, est dissocié en deux sous-unités de P.M. 40.000 environ, électrophorétiquement identiques (G. LACOMBE et N. V. THIEM).

L'arginine kinase de P.M. 160.000, récemment identifiée dans plusieurs espèces de vers marins, paraît correspondre à un degré de polymérisation plus élevé encore (Y. ROBIN et C. KLOTZ).

2) *Comparaison de l'arginine kinase de P.M. 86.500 avec l'enzyme de P.M. 43.000.* La diversité du degré de polymérisation des arginine kinases se traduit par des similitudes (spécificité, composition totale en acides aminés) et des différences dans le nombre de groupes SH totaux et réactifs, et dans leur autooxydabilité (G. LACOMBE et N. V. THIEM).

3) *Spectrophotométrie différentielle des phosphagène kinases.* La fixation de l'ADP sur l'arginine- et la créatine kinases donne lieu à un phénomène de protonation du nucléotide que traduit l'apparition d'un spectre identique à celui obtenu en étudiant la spectrophotométrie différentielle de l'ADP entre pH 1,6 et 6,7. La mesure de l'amplitude d'un des pics d'absorption en fonction des concentrations croissantes d'ATP-Mg et d'ADP-Mg montre que la créatine kinase et l'arginine kinase de Homard possèdent un site catalytique par sous-unité de P.M. 40.000.

L'arginine kinase de Homard en présence d'arginine, d'isoleucine ou d'iodoacétamide donne naissance à un même spectre d'absorption dont l'un des pics semble correspondre au démasquage des résidus tyrosine proches du groupe SH servant à la fixation de l'arginine. Contrairement à ce qui a été admis jusqu'à présent, ce dernier fixe le substrat non du côté du groupe



(Cl. ROUSTAN, R. KASSAB et L. A. PRADEL).

4) *Résidus d'acides aminés essentiels à l'activité des phosphagène kinases.* Après avoir montré que les différentes phosphagène kinases possèdent un ou deux groupes SH essentiels à l'activité enzymatique, les recherches pour-

suivies à l'aide du 1-diméthylaminonaphtalène 5-sulfochlorure (DNS) ont montré que la créatine kinase renferme deux groupes ε -NH₂ lysine essentiels à l'activité, tandis que l'arginine kinase de Homard n'en possède qu'un. L'isolement du peptide incluant le groupe ε -DNS lysine est en cours (R. KASSAB, L. A. PRADEL et Cl. ROUSTAN).

Le pyrocarbonate d'éthyle inhibe la créatine- et l'arginine kinases et cette inhibition est antagonisée par l'arginine et, mieux encore, par l'arginine + ATP-Mg. L'analyse spectrophotométrique des enzymes carbéthoxylés montre que l'inhibition totale est due à la modification d'un résidu histidine dans l'arginine kinase et de deux résidus histidine dans la créatine kinase (L. A. PRADEL et R. KASSAB).

5) *Mécanisme de réaction des arginine kinases et de la thiamine pyrophosphokinase.* L'étude cinétique des transphosphorylations montre que les réactions catalysées par les enzymes de Homard et de Siponcle sont toutes du type « ping-pong » (N. V. THIEM et G. LACOMBE).

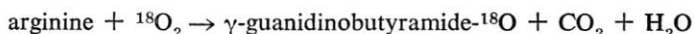
La thiamine pyrophosphokinase hautement purifiée donne lieu au même type de réaction, la concentration de l'un des substrats (ATP ou thiamine) n'influençant pas la fixation de l'autre. Les premiers essais entrepris avec l'ATP-³²P semblent montrer la formation d'un phosphoenzyme intermédiaire (F. THOMÉ, LE THI LAN et A. OLOMUCKI).

6) *Etude immunochimique de l'analogie structurale des phosphagène kinases.* L'antisérum d'arginine kinase de Homard réagit avec l'enzyme de même spécificité présent chez d'autres espèces de crustacés, mais non avec celui des mollusques et d'autres invertébrés marins. Par contre, l'anticorps de taurocyamine kinase d'arénicoles réagit non seulement avec l'enzyme de même spécificité présent chez d'autres espèces de vers, mais il réagit également avec la lombricine kinase et l'ophéline kinase. Il ne réagit pas avec l'hypotaurocyamine kinase qui présente cependant une interspécificité très large avec la taurocyamine kinase. Inversement, l'antisérum de lombricine kinase donne une réaction positive avec ce dernier enzyme comme avec les kinases de l'ophéline et de la lombricine.

Du point de vue immunochimique, les différences structurales entre deux enzymes de spécificité identique peuvent donc être plus importantes que celles qui séparent des enzymes de spécificité différente (Y. ROBIN et B. VIALA).

B. — Mécanisme de réaction des oxydoréductases

1) *Arginine oxygénase décarboxylante.* L'arginine oxygénase catalyse la réaction :



Il a été montré qu'en anaérobiose comme en aérobie cet enzyme forme

également des traces d'acide α -céto- δ -guanidinovalérique, comme dans la réaction catalysée par la L-amino-acide oxydase. Les recherches en cours ont pour objet d'expliquer la double réaction catalysée par l'arginine oxygénase (A. OLOMUCKI et D. B. PHO).

2) *Octopine déshydrogénase*. La cinétique de formation de l'octopine en fonction des concentrations croissantes du mélange équimoléculaire : arginine + pyruvate se traduit par une courbe sigmoïde. En présence d'un excès d'arginine ou de pyruvate, la courbe obtenue est du type Michaelis classique. La question se pose de savoir si la courbe sigmoïde manifeste le comportement d'un enzyme allostérique ou la superposition des vitesses de formation spontanée de la base de Schiff et de réduction enzymatique de celle-ci en présence de NADH (Cl. HUC, D. B. PHO et A. OLOMUCKI).

II. — Réactifs polyfonctionnels de marquage de protéines

M. Martin OLOMUCKI et ses collaborateurs se sont occupés de la synthèse des réactifs polyfonctionnels de marquage des protéines. La mise au point de nouveaux composés contenant deux fonctions aptes à réagir avec des résidus d'acides aminés des protéines enzymatiques a été poursuivie. En plus des fonctions étudiées précédemment (esters actifs, halogénures mobiles, groupements maléimides), la possibilité d'utiliser les imidoesters en tant que réactifs de l' ϵ -NH₂ de la lysine est examinée. Parallèlement aux essais d'inhibition d'enzymes, des réactions modèles de substitution de différents acides aminés par les réactifs obtenus jusqu'à présent sont en cours (M. OLOMUCKI, P. HÉBRARD, J. DIOPOH).

Une méthode de préparation d'amines primaires à partir des halogénures, par l'intermédiaire des dérivés guanidiques correspondants, a été mise au point (M. OLOMUCKI et P. HÉBRARD).

III. — Hormones thyroïdiennes et thyroglobuline

Des travaux ont été poursuivis dans ce domaine par une équipe de recherches dirigée par M. J. NUNEZ, directeur scientifique au C.N.R.S. Les études ont porté : 1° sur le processus biosynthétique dans la glande thyroïde, notamment sur la biosynthèse et l'iodation de la thyroglobuline ; 2° sur le mode d'action de la TSH sur ces processus ; 3° sur les modifications, dues aux hormones, du fonctionnement de la machinerie de la synthèse protéique.

A. — Biosynthèse de la thyroglobuline (avec M^{lle} JERUSALMI)

Les études sur la biosynthèse de la thyroglobuline ont permis de décrire les étapes de formation de la partie polypeptidique de la molécule. Nous nous sommes attachés depuis à l'étude des polysomes thyroïdiens et des ARN qu'ils contiennent. La préparation des polysomes a été effectuée selon diverses

méthodes mettant en œuvre, ou non, des détergents. L'action de la RNase endogène, libérée au cours de l'homogénéisation, a été totalement supprimée grâce à l'utilisation d'un inhibiteur cytoplasmique d'origine hépatique qui a été ajouté aux préparations tout au long des traitements. En procédant de la sorte, il a été possible de préparer des polysomes sans membranes, de taille élevée, qui sédimentent dans un gradient de saccharose de 20 à 50 %. On observe l'absence complète de monosomes de 70 S marqués et de matériel de coefficient de sédimentation inférieur à cette valeur. Le marquage a été effectué avec de l'uridine ^3H et a permis d'extraire des ARN polysomiques non dégradés. Des fractions d'ARN polysomiques non ribosomiques ont été ainsi identifiées et sont en cours d'étude.

B. — *Action de la TSH sur la synthèse de la thyroglobuline* (avec M^m PAVLOVIC-HOURNAC et M^m RAPPAPORT).

Les résultats préliminaires obtenus l'an dernier ont été confirmés et complétés de la manière suivante : il a été montré par ultracentrifugation en gradient de saccharose, précipitation par un anticorps antithyroglobuline de rat, précipitation par TCA, etc. que l'hypophysectomie réduit considérablement (des $\frac{2}{3}$) la synthèse *in vitro* de la thyroglobuline dans les coupes de glandes thyroïdes de rat. Cette diminution ne porte que sur la thyroglobuline et non sur les autres protéines solubles. L'injection de TSH à l'animal hypophysectomisé établit la synthèse à son niveau normal. La synthèse des protéines insolubles n'est pas affectée par l'hypophysectomie mais est augmentée par la TSH. Nous avons mis ainsi en évidence une action *sélective* de l'hormone hypophysaire. Cette sélectivité implique en première analyse l'existence d'un mécanisme d'action de l'hormone au niveau de l'expression génétique (ou de mécanismes inconnus au niveau de la traduction, qui assureraient une régulation sélective de la synthèse de certaines protéines). L'action de la TSH sur cette synthèse est tardive ; par contre, la même hormone exerce, *in vitro*, divers effets très rapides. Par exemple la TSH, comme beaucoup d'autres hormones, augmente la production d'AMP cyclique. Le problème se pose de la liaison entre ces effets précoces mais non sélectifs et l'effet tardif sur la synthèse sélective de la thyroglobuline. On est conduit ainsi à supposer l'existence de plusieurs cibles d'action pour la TSH. Des expériences sur la synthèse des ARN thyroïdiens chez les animaux hypophysectomisés sont en cours, en vue d'étudier le mécanisme de cette action sélective. Les recherches sur la synthèse de la thyroglobuline en culture organotypique sont également activement poursuivies. La mise au point du système n'est cependant pas achevée.

C. — *Mécanisme d'action hormonale. Etudes sur les ribosomes et la fraction soluble de foie d'animaux hypophysectomisés* (avec M^m CORRÈZE).

Korner a montré que les polysomes de foie de rats hypophysectomisés incorporent moins d'acides aminés marqués que ceux des animaux normaux.

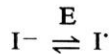
Garren et Tomkins ont montré que cette diminution est due non au défaut de m-ARN mais au monosome lui-même. En croisant les ribosomes et les « pH 5 enzymes » des deux origines, nous avons montré que les facteurs solubles nécessaires à la synthèse protéique présents dans le « pH 5 enzyme » d'animaux hypophysectomisés sont également défectueux : l'incorporation d'acides aminés marqués est réduite de 50 % environ. En étudiant l'incorporation de ^{14}C -phénylalanine dans les monosomes, en présence de Poly U, on vérifie ces résultats et on montre que le facteur limitant principal est le ribosome puisque le croisement ribosome normal + « pH 5 enzyme » d'hypophysectomisé est fortement déprimé (par rapport au témoin ribosome normal + « pH 5 enzyme » normal), alors que le croisement ribosome d'hypophysectomisé + « pH 5 enzyme » d'hypophysectomisé donne des résultats presque identiques à ceux obtenus avec le mélange ribosome d'hypophysectomisé + « pH 5 enzyme » normal.

L'étude de la fraction soluble devrait être plus facile que celle du ribosome de foie de rat hypophysectomisé. L'absence de thyroxine étant probablement responsable du phénomène observé, des études seront poursuivies en présence de cette hormone tant dans le foie de rat que dans celui du têtard en voie de métamorphose.

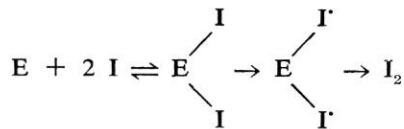
D. — *Mécanisme d'action de la peroxydase de raifort et de la peroxydase thyroïdienne dans la réaction enzymatique d'iodation des protéines* (avec J. POMMIER et M^m de PRAILAUNÉ).

1) *Peroxydase de raifort*. Les études sur le mécanisme de la réaction peroxydasique d'iodation avec cet enzyme végétal cristallisé ont beaucoup avancé et nous sommes en mesure de proposer un schéma cohérent et bien documenté.

Nous avons, en effet, montré que la réaction comprend les étapes suivantes :



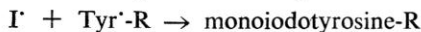
Quand l'iodeure est en excès on obtient I_2 libre selon la réaction :



Quand la protéine est en excès, on observe une inhibition de la réaction. La protéine n'est pas un simple accepteur d'iode oxydé; elle est elle-même substrat, son (ou ses) résidus de tyrosine étant oxydés en radical libre Tyr $^{\cdot}$.



La réaction d'iodation se fait probablement par addition radicalaire :



L'enzyme contient probablement deux sites partiellement équivalents. La structure de la protéine joue un rôle dans la compétition vis-à-vis de l'iodure. Cette structure dans le cas de la thyroglobuline, qui contient plusieurs résidus de tyrosine susceptibles d'être halogénés, évolue elle-même en fonction du degré d'iodation. On obtient ainsi des courbes complexes, que nous avons pu interpréter notamment en utilisant de la thyroglobuline « désensibilisée » par traitement à 55° et 70° C, halogénéation partielle, etc. On observe que la vitesse initiale d'halogénéation augmente chaque fois que la molécule est modifiée par ces traitements.

Enfin, en utilisant des méthodes diverses, nous avons pu montrer la formation des complexes intermédiaires enzyme-iodure oxydé et enzyme-protéine oxydée. Ces deux complexes ont pu être isolés.

2) *Enzyme thyroïdien* (avec M¹¹⁶ OSTY). Cet enzyme n'est pas encore assez pur pour que des études poussées du même type puissent être effectuées. C'est pourquoi nous avons entrepris de le purifier. Sur une préparation partiellement purifiée, nous avons montré que l'accepteur protéique est inhibiteur de la réaction d'iodation, ce qui nous permet de supposer que l'étude avec la peroxydase de raifort est un bon modèle de l'halogénéation thyroïdienne.

IV. — *Action mitochondriale des hormones thyroïdiennes*

Le groupe de travail dirigé par M. R. MICHEL a poursuivi au niveau mitochondrial un ensemble de recherches dans deux directions principales.

La première de celles-ci a suscité l'étude de l'activité des produits thyroïdiens sur le métabolisme mitochondrial de divers cations. La L-triiodothyronine et l'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique inhibent la capture de Mn²⁺ et l'augmentation de la consommation d'O₂ consécutive à l'addition de Mn²⁺ en leur absence. En outre, les mêmes composés chassent Mg²⁺ endogène des mitochondries hépatiques et cardiaques. L'ensemble des faits observés confirme que l'action mitochondriale des hormones thyroïdiennes et de leurs dérivés porte vraisemblablement sur l'une des étapes de la fixation active des cations.

L'autre voie de recherches suivie a été l'étude de l'action exercée par les hormones thyroïdiennes et leurs dérivés sur les oxydations phosphorylantes. Les mitochondries hépatiques des rats nouveau-nés sont, comme celles des rats adultes, sensibles aux iodothyronines, lesquelles exercent leur effet découplant et abaissent le pH du milieu. Les produits thyroïdiens modifient l'état d'oxydo-réduction des coenzymes respiratoires ; ils provoquent la réduction des flavoprotéines et l'oxydation des cytochromes, ce qui illustre leur intervention sur les chaînes respiratoires, peut-être au niveau de l'ubiquinone.

V. — Biosynthèse des purines et métabolisme de la L-histidine

Le groupe de recherche dirigé par M. J. HEDEGAARD a poursuivi l'étude du métabolisme de la L-histidine parallèlement à celle de la biosynthèse des nucléotides puriques, chez *Escherichia coli* B.

La dégradation initiale de la L-histidine par *E. coli* B qui consiste en une désamination non oxydative de l'acide aminé a été étudiée en collaboration avec R. WICKRAMASINGHE. La L-histidine transaminase qui catalyse cette réaction a été partiellement purifiée et l'étude de son induction, de sa répression *in vivo* ainsi que de son inhibition *in vitro* est actuellement en cours.

L' α -cétocoacide aromatique réductase qui catalyse la réduction de l'acide imidazolepyruvique en acide imidazolelactique a été purifiée en collaboration avec R. CORTESE et J. BREVET. Les caractéristiques de ce nouvel enzyme semblent lui confier un rôle régulateur dans la dégradation de la L-histidine chez *E. coli* B.

Une étude comparée du métabolisme de l'histidine chez *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas fluorescens*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae* et *Escherichia coli* a été entreprise avec M^{me} A. BREVET et J. HOFFMEYER. Elle a permis de préciser que les systèmes enzymatiques catalysant la dégradation de l'histidine en acide imidazolelactique sont présents dans l'ensemble de ces microorganismes bien que la désamination initiale de l'histidine semble, dans certains cas (*Proteus vulgaris*), être due à l'action d'une L-aminoacide oxydase plutôt qu'à une transaminase. Une dégradation ultérieure de l'acide imidazolelactique n'a cependant pas pu être mise en évidence dans aucun des microorganismes étudiés et le rôle biologique de la L-histidine transaminase et de l' α -cétocoacide aromatique réductase d'*E. coli* reste à définir.

Des recherches sur la biosynthèse des purines ont été poursuivies avec M. L. LE GAL et Y. LE GAL. Il a été établi que la biosynthèse de l'acide inosinique *in vitro* est fortement stimulée par les dérivés formiminés naturels, servant alors de donateurs d'azote plus activement que la glutamine lors de la formation de formylglycinamide ribotide chez *E. coli* B. Des mécanismes très complexes de régulation s'exercent lors de la formation de la 5'-phosphoribosylamine dans la biosynthèse des purines.

NOMINATIONS, THÈSES

M. J. NUNEZ a été nommé directeur scientifique au C.N.R.S., M. J. HEDEGAARD, professeur de microbiologie à l'École Polytechnique supérieure du Danemark (Copenhague) à partir du 1^{er} septembre 1968 et M^{lle} C. AUDIT, chargée de recherche au C.N.R.S.

M. Y. LE GAL a soutenu une thèse de doctorat ès sciences physiques intitulée : *Influence des dérivés formiminés sur la biosynthèse des purines chez Escherichia coli B.*

M. A. LEBLANC a soutenu une thèse de doctorat ès sciences physiques intitulée : *Etude de l'action des hormones thyroïdiennes et d'analogues structuraux sur les phosphorylations oxydatives de mitochondries de Rat.*

M. A. HANSON (Lund, Suède) a soutenu une thèse d'Université (Sciences) intitulée : *Métabolisme de la L-histidine chez les Téléostéens.*

M. P. HUET a soutenu une thèse de doctorat d'Etat en Pharmacie intitulée : *Action des produits thyroïdiens et du Ca^{2+} sur les mitochondries isolées.*

M^{lle} M. C. LAURY a soutenu une thèse de doctorat ès sciences naturelles intitulée : *Contribution à l'étude du phénomène de tachyphylaxie. Cas du nicotatate de sodium.*

M^{me} M.-Th. HLUSZKO a obtenu le diplôme d'études supérieures de sciences sur le sujet : *Bilan calorique, protéidique et lipidique chez des rats adaptés à 30° et 5° C et soumis à divers régimes alimentaires.*

MISSIONS, CONFÉRENCES, CONGRÈS

M. NGUYEN VAN THOAI et M^{lle} L.-A. PRADEL ont participé à des cours d'été à Londres sur le mécanisme des réactions enzymatiques.

M. J. NUNEZ a présenté un rapport au Symposium Gunma d'Endocrinologie, à Maebashi, Japon, aux Journées Biochimiques latines de Monaco, aux Journées d'Endocrinologie de la Pitié à Paris et au Congrès international d'Endocrinologie de Mexico. M^{me} M. PAVLOVIC-HOURNAC a présenté deux communications à la IV^e Conférence Européenne d'Endocrinologie comparée de Carlsbad. M. J. MAUCHAMP effectue actuellement un stage à l'Institut Weizmann (Rehovoth, Israël) sous la direction du professeur Ephraïm KATCHALSKI. MM. LANGER (Bratislava) et Ben SHAÛL (Israël) ont effectué un stage dans notre laboratoire.

M. R. MICHEL a donné des conférences à Prague et à Bratislava et il a participé à divers congrès internationaux où il a présenté des communications avec M^{me} O. MICHEL sur les oxydations phosphorylantes.

M. J. HEDEGAARD a effectué deux stages à l'Université de Naples et y a donné des conférences. M. Y. LE GAL et M^{me} M. L. LE GAL effectuent depuis le 1^{er} janvier 1968 un séjour d'étude à l'Université d'Illinois, Urbana, U.S.A.

Dans le cadre de l'Ecole pratique des Hautes Etudes (3^e Section), le laboratoire de Pharmacodynamie biochimique a donné, du 13 au 18 mai 1968, un cycle de conférences et travaux pratiques sur le thème : *Environnement et Nutrition*. Le professeur J. LEBLANC, de la Faculté de Médecine de

Québec, a participé aux recherches effectuées dans le laboratoire. MM. L. CHEVILLARD et R. PORTET, M^{lles} M. CADOT et R. BERTIN ont présenté des communications à la 36^e Réunion de l'Association des Physiologistes (Québec-Montréal), au XXIVth International Congress of Physiological Sciences (Washington) et à l'International Symposium on Altitude and Cold (Aspen, Colorado).

PUBLICATIONS

J. ROCHE, *Marquage de protéines à l'iode et au tritium* (Rapport final Euratom Eur 3 283 f, Contrat Euratom n° 063-64-7 RISF, Vanmelle impr., Bruxelles, 1967).

J. NUNEZ, *La thyroglobuline, protéine iodée naturelle* (*J. Labelled Compounds*, t. 3, 1967, p. 75).

J. NUNEZ, J. MAUCHAMP, A. JERUSALMI et J. ROCHE, *Synthèse acellulaire de la thyroglobuline et site d'iodation* (*Biochim. Biophys. Acta*, t. 145, 1967, p. 127).

J. NUNEZ, M. PAVLOVIC-HOURNAC, L. RAPPAPORT et J. ROCHE, *Synthèse in vivo et in vitro de la thyroglobuline et de ses précurseurs chez le Rat* (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. 49, 1967, p. 1 295).

M. PAVLOVIC-HOURNAC, L. RAPPAPORT et J. NUNEZ, *Action de la TSH sur la synthèse de la thyroglobuline* (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. 49, 1967, p. 1 309).

J. NUNEZ, M. PAVLOVIC-HOURNAC et L. RAPPAPORT, *Synthèse de la thyroglobuline in vivo et in vitro et en culture organotypique. Facteurs de régulation* (*Gunma Symposia on Endocrinology*, Maebashi, Japon, 1967, vol. V, sous presse).

J. MAUCHAMP et J. NUNEZ, *Synthèse et iodation de la thyroglobuline chez l'*Axolotl* (*Ambystoma mexicanum*) et le têtard prémétamorphique (*Rana catesbeiana*)* (*Gen. Comp. Endocrinol.*, t. 10, 1968, p. 47).

J. NUNEZ et J. POMMIER, *Iodation des protéines par voie enzymatique. II. Formation d'un composé intermédiaire : peroxydase-halogène* (*Europ. J. Biochem.*, t. 5, p. 114, 1968).

J. ROCHE, M. ANDREOLI et G. SALVATORE, *Interaction : hormones thyroïdiennes — protéines plasmatiques et transport sanguin des hormones* (Rapport au Colloque international de Biologie Clinique, Paris, 1966 ; *Ann. Biol. Clin.*, t. 25, 1967, p. 597).

M.-L. LE GAL, Y. LE GAL, J. ROCHE et J. HEDEGAARD, *Purine biosynthesis : enzymatic formation of ribosylamine 5-phosphate from ribose 5-phosphate and ammonia* (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, t. 27, 1967, p. 618).

Y. LE GAL, J. HEDEGAARD et J. ROCHE, *Activité de donateurs d'azote des dérivés formiminés au cours de la biosynthèse des purines chez Escherichia coli B* (*Biochim. Biophys. Acta*, t. 149, 1967, p. 325).

R. WICKRAMASINGHE, J. HEDEGAARD et J. ROCHE, *Dégradation de la L-histidine chez Escherichia coli B. : formation de l'acide imidazolepyruvique par une histidine-transaminase* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 161, 1967, p. 1 891).

A. BREVET, J. HEDEGAARD et J. ROCHE, *Sur la spécificité des donateurs d'azote pour la xanthosine 5'-phosphate aminase d'Escherichia coli B, in vitro* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 161, 1967, p. 1 938).

Y. LE GAL, J. HEDEGAARD et J. ROCHE, *Activité des ions ammonium lors des premières étapes de la biosynthèse des purines chez Escherichia coli B* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 161, 1967, p. 2 408).

R. CORTESE, J. BREVET et J. HEDEGAARD, *Characterization of an imidazolepyruvic acid reducing system from Escherichia coli B* (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, t. 31, 1968, p. 209).

R. CORTESE, J. BREVET, J. HEDEGAARD et J. ROCHE, *Identification et purification d'une α -cétocoacide aromatique réductase d'Escherichia coli B* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 162, 1968, p. 390).

R. MICHEL et O. MICHEL, *Action des produits thyroïdiens sur le pH des suspensions mitochondriales* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 161, 1967, p. 1 883).

R. MICHEL, *Action de l'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique sur le magnésium endogène mitochondrial* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 161, 1967, p. 1 887).

— *Action comparée de l'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique et de diverses guanidines substituées sur la respiration mitochondriale activée par l'ion Sr^{2+}* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 161, 1967, p. 1 944).

R. MICHEL, J. BOUHNİK et O. MICHEL, *Action des produits thyroïdiens sur les oxydations phosphorylantes de mitochondries hépatiques de Rats nouveau-nés* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 161, 1967, p. 2 151).

J. ROCHE, R. MICHEL et H. J. CAHNMANN, *Action des m-iodothyronines sur la morphologie et les oxydations phosphorylantes de mitochondries hépatiques de Rat* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 161, 1967, p. 44).

R. MICHEL, O. MICHEL et A. LEBLANC, *Action de l'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique (TA_3) sur l'état d'oxydoréduction des coenzymes respiratoires* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 161, 1967, p. 98).

R. MICHEL et M. LUCAS, *Effet sur les oxydations phosphorylantes de l'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique perfusé à des suspensions mitochondriales* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 162, 1968, sous presse).

Y. ROBIN et B. VIALA, *Sur la présence d'ATP : arginine phosphotransférase chez Tetrahymena pyriformis W. Cambridge* (*Comp. Biochem. Physiol.*, t. 18, 1966, p. 405).

N. V. THOAI, R. LEBAR, F. REGNOUF et A. OLOMUCKI, *Isolement d'un peptide phosphoré et guanidique, l'aspartyllombricine, des muscles de Bonellia viridis* (Bull. Soc. Chim. Biol., t. 49, 1967, p. 805).

A. OLOMUCKI, D. B. PHO, R. LEBAR, L. DELCAMBE et N. V. THOAI, *Arginine oxygénase décarboxylante. V. Purification et nature flavinique* (Biochim. Biophys. Acta, t. 151, 1968, p. 353).

N. V. THOAI, E. DER TERROSSIAN, L. A. PRADEL, R. KASSAB, Y. ROBIN, M. F. LANDON, G. LACOMBE et N. V. THIEM, *Comparaison de la composition en acides aminés des phosphagène phosphokinases* (Bull. Soc. Chim. Biol., t. 50, 1968, p. 63).

N. V. THOAI, *Homologous phosphagen kinases* (in *Homologous enzymes and biochemical evolution*, N. V. Thoai et J. Roche éds., Gordon and Breach, New York, 1968, sous presse).

R. KASSAB, Cl. ROUSTAN et L. A. PRADEL, *Site actif des ATP : guanidine phosphotransférases. I. Réaction des groupes ϵ -NH₂ lysine essentiels avec le 1-diméthylaminonaphtalène 5-sulfochlorure* (Biochim. Biophys. Acta, sous presse).

L. A. PRADEL et R. KASSAB, *Site actif des ATP : guanidine phosphotransférases. II. Mise en évidence de résidus histidine essentiels au moyen du pyrocarbonate d'éthyle* (Biochim. Biophys. Acta, sous presse).

Cl. ROUSTAN, R. KASSAB, L. A. PRADEL et N. V. THOAI, *Interaction des ATP : guanidine phosphotransférases avec leurs substrats, étudiés par spectrophotométrie différentielle* (Biochim. Biophys. Acta, sous presse).

G. LACOMBE, N. V. THIEM et N. V. THOAI, *L'ATP : L-arginine phosphotransférase de poids moléculaire élevé (APK II)* (Biochim. Biophys. Acta, sous presse).

M. OLOMUCKI et P. HÉBRARD, *Procédé pour l'obtention d'amines primaires* (demande de brevet n° P. V. 149.107 déposée le 23-5-68).

L. CHEVILLARD, M. CADOT, M.-F. JULIEN et J.-M. GAVARET, *Effet d'un changement du milieu thermique sur l'activité thyroïdienne du Rat* (J. de Physiol. Paris, t. 59, 1967, p. 374).

R. PORTET, R. BERTIN et L. CHEVILLARD, *Influence de la température d'adaptation sur la thermorégulation du Rat* (J. de Physiol. Paris, t. 59, 1967, p. 476).

L. CHEVILLARD et M.-C. LAURY, *Action de la chlorpromazine et de la réserpine sur le phénomène de tachyphylaxie présenté par le nicotatate de sodium* (Compt. Rend. Soc. Biol., t. 161, 1967, p. 1 905).

M.-C. LAURY, *Action de différents adrénolytiques α et β sur la vasodilatation due au nicotatate de sodium* (Compt. Rend. Soc. Biol., t. 161, 1967, p. 1 951).

L. CHEVILLARD et M.-C. LAURY, *Intervention du système sympathique dans le phénomène de tachyphylaxie présenté par le nicotatate de sodium* (Compt. Rend. Soc. Biol., t. 161, 1967, p. 1954).

L. CHEVILLARD, C. COMBESCOT, R. PORTET, C. SENAULT et F. REYNOUARD, *Incidence de la température d'élevage et du régime alimentaire (taux des lipides, nature des glucides) sur la fréquence d'apparition de l'athérome aortique chez le Rat* (Compt. Rend. Acad. Sc., t. 266, sér. D, 1968, p. 266).