

### 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.

Les exposés ont porté principalement sur des domaines reliés à des recherches en cours au Collège de France, tant à Paris qu'au laboratoire de Biologie marine de Concarneau, recherches poursuivies par trois 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., et R. MICHEL, professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris. La liste de ces vingt exposés est la suivante :

Dr T. BARMAN (Institute for Dairying Research, Reading, Grande-Bretagne), *Proteins modification.*

—  *$\alpha$ -lactalbumin and lysozyme : homologous proteins.*

Prof. Dr T. K. NIKOLOV (Université de Sofia, Bulgarie), *La dégradation des ribosomes du foie de lapin par la ribonucléase pancréatique.*

Dr. L. SOKOLOFF (National Institute of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A.), *Enzymatic adaptation of brain to altered substrate supply.*

— *Action of thyroid hormones in nervous tissues.*

M<sup>me</sup> Cl. HUC, *Etude de l'octopine déshydrogénase.*

M. R. KASSAB, *Etude au spectre des rayons X des changements conformationnels des protéines enzymatiques provoqués par la fixation des substrats.*

M<sup>me</sup> A. OLOMUCKI, *Fixation des substrats sur les oxydoréductases.*

M<sup>me</sup> Ch. ORIOL-AUDIT, *Etude des réactions enzymatiques au spectre de fluorescence.*

M<sup>lle</sup> L. A. PRADEL, *Changements conformationnels des protéines enzymatiques dus à la fixation des substrats ou de leurs analogues.*

M. Cl. ROUSTAN, *Etude des étapes élémentaires des réactions enzymatiques au spectre de résonance magnétique nucléaire.*

M<sup>me</sup> E. DER TERROSSIAN, *La comparaison des peptides à résidu cystéine essentiel de la créatine kinase et de l'arginine kinase.*

M. NGUYEN VAN THEIM, *Formes transitoires actives des phosphotransférases.*

M. NGUYEN VAN THOAI, *Evolution biochimique des protéines enzymatiques.*

M<sup>me</sup> Cl. CORRÈZE, *Action des hormones thyroïdiennes sur la synthèse protéique.*

M. J.-F. LETERRIER, *Biosynthèse protéique dans les mitochondries.*

M. J. MAUCHAMP, *La régénération hépatique.*

M. J. BOUHNİK, *Influence des hormones thyroïdiennes sur les mitochondries surrénaliennes isolées.*

M<sup>lle</sup> M. LUCAS, *Influence des hormones thyroïdiennes sur l'état d'oxydation et le pH des mitochondries isolées.*

M. R. MICHEL, *Action découplante des hormones thyroïdiennes sur les mitochondries isolées.*

## RECHERCHES

### I. — Enzymologie

Le groupe de recherche dirigé par M. NGUYEN VAN THOAI, directeur scientifique au C.N.R.S., comprend : M<sup>me</sup> Y. ROBIN, directeur-adjoint à l'E.P.H.E., M<sup>lle</sup> L.-A. PRADEL, maître de recherche au C.N.R.S., MM. DANG BA PHO et R. KASSAB, M<sup>lle</sup> G. LACOMBE, M<sup>me</sup> A. OLOMUCKI, MM. NGUYEN VAN THIEM et M<sup>me</sup> F. THOMÉBEAU, chargés de recherche au C.N.R.S., M<sup>mes</sup> A. BREVET, Cl. HUC et Ch. ORIOL-AUDIT, M. Cl. ROUSTAN et M<sup>me</sup> E. DER TERROSSIAN, attachés de recherche au C.N.R.S., M. A. FATTOM, M<sup>les</sup> C. KLOTZ et F. LANDON, chercheurs libres, M<sup>lle</sup> G. DESVAGES, ingénieur au C.N.R.S., M<sup>lle</sup> F. REGNOUF, chimiste au C.N.R.S., M<sup>me</sup> Ch. DUBORD, M<sup>les</sup> J. FEINBERG, A. GUILLON et Y. GUILLOU, M<sup>mes</sup> V. LE COMTE et F. LEFÉBURE, techniciennes au C.N.R.S., M. M. OLOMUCKI, sous-directeur de laboratoire au Collège de France, MM. J. DIOPH et P. HÉBRARD, chercheurs libres.

Les recherches ont été poursuivies sur deux types d'enzymes ayant tous pour substrats communs, l'arginine et ses dérivés guanidiques : les phosphogènes kinases et deux oxydoréductases.

Après l'obtention à l'état cristallisé de l'arginine phosphokinase de poids moléculaire 43 000 et l'isolement à l'état homogène d'une autre de poids moléculaire 86 000, un nouvel enzyme du même type, de PM 160 000 a été préparé à l'état pur. Il a été établi, par dissociation et par dosage des groupes carboxyles terminaux, que la différence de poids moléculaire correspond à divers degrés de polymérisation (G. LACOMBE, N. V. THIEM ; Y. ROBIN, C. KLOTZ ; F. REGNOUF).

Les arginine phosphokinases diffèrent principalement des autres phosphagène kinases isolées et étudiées au laboratoire par leur cinétique de transphosphorylation. Celle-ci ressort du type dit « ping-pong », tandis que celle des autres enzymes est du type séquentiel ou concerté (G. LACOMBE, N. V. THIEM et Cl. ROUSTAN).

La conformation moléculaire des phosphagène kinases étudiées en dispersion optique rotatoire et en dichrographie circulaire est caractérisée par une teneur élevée en  $\alpha$ -hélice (25 à 40 %) mélangée à de la pelote statistique, et par l'absence ou la présence en très faible pourcentage de structure  $\beta$  (Ch. ORIOL-AUDIT et M. F. LANDON). Ces enzymes sont caractérisés par la présence de quatre résidus d'acides aminés essentiels à l'activité enzymatique : cystéine, histidine, lysine, tyrosine. Il a été établi qu'il existe un résidu actif par unité de 40 000 g de protéine (L. A. PRADEL et R. KASSAB).

L'étude en spectrophotométrie différentielle des phosphagène kinases, soit en présence des substrats, soit en présence de réactifs spécifiques des résidus d'acides aminés essentiels, permet d'envisager le rôle respectif de ces derniers dans la fixation des substrats, dans la catalyse enzymatique et dans le maintien de la structure protéique favorable à l'activité biologique (Cl. ROUSTAN, L. A. PRADEL et R. KASSAB).

La séquence d'acides aminés entourant le résidu cystéine actif a été déterminée pour l'arginine phosphokinase (E. DER TERROSSIAN). Celle des peptides correspondants des kinases de la lombricine et de la taurocyamine est en cours de détermination (E. DER TERROSSIAN, A. BREVET, G. DESVAGES).

Les deux oxydoréductases étudiées sont l'arginine oxygénase décarboxylante et l'octopine déshydrogénase. Elles présentent plusieurs caractères communs : leur rôle particulier dans le métabolisme de l'arginine et leur spécificité étroite et identique ; les études cinétiques et spectrophotométriques montrent que les substrats se fixent sur l'enzyme correspondant par au moins deux fonctions : le groupement guanidique et le groupement carboxyle. L'utilisation de réactifs spécifiques semble démontrer l'existence d'un résidu histidine essentiel à l'activité enzymatique. En ce qui concerne plus particulièrement l'octopine déshydrogénase, qui a été obtenue à l'état homogène, la spectrophotométrie différentielle a permis d'étudier la fixation du coenzyme sur la protéine, l'ordre de la réaction enzymatique et le rôle éventuel d'un résidu tryptophane (A. OLOMUCKI, DANG BA PHO, Cl. HUC, F. THOMÉ-BEAU et LÊ-THI LAN).

Le groupe d'enzymologie travaille en étroite coopération avec l'équipe d'organiciens dirigée par M. M. OLOMUCKI, sous-directeur du laboratoire. L'objectif commun est de trouver de nouveaux réactifs de marquage des protéines enzymatiques et, particulièrement, des réactifs bifonctionnels destinés à ponter deux résidus d'acide aminé essentiels voisins. Ces recherches ont conduit à la synthèse de nouveaux réactifs tels que le chloroacétylamino-maléimide, le chloro-4 dinitro-3,5 benzimidate d'éthyle, le dinitro-3,5 bromoacétyl-4 chlorobenzène, qui se sont montrés des inhibiteurs puissants des phosphagènes kinases et d'autres enzymes. Parallèlement, des travaux de chimie organique sur de nouvelles réactions de synthèse ont été poursuivis (P. HÉBRARD, J. DIOPOH, R. PRÉ).

## II. — *Biochimie de la régulation hormonale*

Les travaux ont été poursuivis dans ce domaine par l'équipe de recherche n° 18 du C.N.R.S. dirigée par M. J. NUNEZ, directeur scientifique : M. J. MAUCHAMP et M<sup>me</sup> M. PAVLOVIC-HOURNAC, chargés de recherche ; M<sup>mes</sup> L. RAPPAPORT, Cl. CORRÈZE et R. LAHALLE, attachées de recherche ; M<sup>me</sup> A. FELLOUS, assistante ; M. J. POMMIER, technicien ; M<sup>lle</sup> J. OSTY, technicienne ; M. J.-F. LETERRIER, étudiant D.E.A. ; M<sup>me</sup> S. de PRAILAUNÉ, ingénieur C.N.R.S. Le Dr L. SOKOLOFF, chef de service au National Institute of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A., a passé une année sabbatique dans le laboratoire.

L'équipe effectue ses recherches sur deux systèmes : 1) hormonogénèse thyroïdienne, action de la TSH ; 2) action des hormones thyroïdiennes sur la synthèse protéique au cours de la différenciation cellulaire et chez l'animal adulte. L'ensemble de ces deux systèmes permet de poser de nombreux problèmes relatifs au mode d'action hormonal.

Dans le premier, la TSH agit à la fois sur la synthèse de la thyroglobuline en l'augmentant (action sur la synthèse d'une protéine) et sur l'activité d'enzymes impliqués dans l'hormonogénèse (modulation de l'activité enzymatique). Dans ce dernier cas, l'action est probablement secondaire à la production du deuxième messenger, l'AMP cyclique.

Dans le second système, la thyroxine induit la synthèse de protéines nouvelles au cours de la différenciation et règle la chronologie des événements biochimiques qui correspondent à la métamorphose, probablement par un effet sélectif géotropique programmé. Chez l'animal adulte, elle maintient une activité de biosynthèse protéique élevée (effet généralisé sur la synthèse protéique, apparemment non sélectif).

Ces divers domaines de recherche, qui n'ont pas encore tous atteint le même degré de développement, correspondent probablement à des types d'action

hormonale différents. Alors que la TSH pourrait agir partiellement ou totalement, selon le modèle de SUTHERLAND (2° messenger), les hormones thyroïdiennes semblent exercer leur action selon un mécanisme différent.

Les résultats obtenus sur le mécanisme de l'iodation des protéines seront particulièrement retenus. L'intérêt des résultats acquis dans ce domaine relève d'ailleurs plutôt de l'enzymologie générale que de la régulation hormonale.

### 1. *Hormonogénèse thyroïdienne et régulation par la TSH de l'halogénéation*

La séquence de réactions qui conduit à l'iodure à la thyroxine est réglée par la TSH.

Cette séquence a été étudiée dans chacune de ses étapes. Avec M. POMMIER et M<sup>me</sup> de PRILAUNÉ, nous avons étudié le problème posé par le mécanisme même de l'halogénéation dans lequel l'enzyme qui catalyse la réaction est une peroxydase. En prenant la peroxydase de raifort comme modèle nous avons montré que :

1) L'enzyme a deux substrats : l'iodure, qui est oxydé en  $I_0$ , et les résidus de tyrosine de la protéine, qui sont oxydés en Tyr $_0$ . Le mécanisme chimique de la réaction est de type radicalaire (addition des deux radicaux libres, Tyr $_0$  et  $I_0$ ).

2) L'enzyme renferme un double site de fixation du substrat donateur d'un électron ; l'un fixe l'iodure, l'autre la protéine. Selon l'ordre de fixation de chacun des substrats, la vitesse de la réaction est différente. Les courbes qui représentent la relation V/S ont une allure sigmoïde. La sigmoïcité résulte d'un mécanisme réactionnel enzymatique de type nouveau, que nous avons appelé « séquentiel au hasard avec voie privilégiée ».

3) Lorsque la protéine se fixe la première à l'enzyme, l'activité de l'enzyme est modifiée probablement par changement conformationnel ; une telle situation est donc susceptible de représenter un bon modèle des interactions protéines-protéines et des modifications d'activité qui en sont le résultat.

4) On montre que l'enzyme étudié change de spécificité vis-à-vis du substrat selon le pH, et cela dans une très large marge (pH 3 à 9), sans que l'enzyme soit dénaturé. Toute une série de conformations de l'enzyme seraient possibles, chacun d'entre elles correspondant à l'acquisition d'un site relativement stéréospécifique. La nature de la réaction chimique (transfert d'électrons) proprement dite serait, elle, relativement indépendante des changements conformationnels, qui n'auraient pour résultat que de modifier le site de fixation du substrat.

5) Une analyse quantitative théorique effectuée avec le Dr SOKOLOFF et M. POMMIER, et dont l'équation finale a été résolue à l'aide du service de calcul du Collège de France et grâce à l'aide de M. VASSENT, du laboratoire

de Physiologie cellulaire, est en parfait accord avec les données expérimentales. Elle a permis de donner une valeur précise aux diverses constantes de la réaction (9 constantes dans l'équation simplifiée, 15 dans l'équation générale).

Ce travail présente donc en lui-même un intérêt qui relève de l'enzymologie. Il constituait cependant un préalable à l'étude de la réaction catalysée par la peroxydase thyroïdienne. A cet égard une purification de l'enzyme a été entreprise. Avec M. LETERRIER nous essayons, en outre, de purifier les membranes de l'ergastoplasme qui contiennent l'activité péroxydasique et les membranes basales qui renferment l'adénylcyclase. Avec M<sup>mes</sup> PAVLOVIC-HOURNAC et RAPPAPORT, une étude *in vitro* sur des coupes de tissu en présence de TSH, de théophylline et d'AMP cyclique a été entreprise, ayant pour but de définir les conditions d'activation du système peroxydasique par l'hormone hypophysaire ou le deuxième messager hormonal.

Ces recherches s'intègrent donc dans un ensemble ayant pour but : 1) d'étudier le mécanisme de l'iodation et sa régulation dans le système physiologique complexe thyroïdien ; 2) de définir parallèlement avec précision, sur un modèle, l'enzyme cristallisé de raifort, le mécanisme enzymatique d'une telle réaction.

## 2. Régulation par la TSH de la synthèse de la thyroglobuline

Ayant montré avec M<sup>mes</sup> RAPPAPORT et PAVLOVIC-HOURNAC que la TSH assure sélectivement la régulation de la synthèse de la thyroglobuline, nous avons étudié le mécanisme de cette action. L'hormone produisant son effet seulement lorsqu'elle est administrée *in vivo*, ce qui est le cas général pour presque toutes les hormones qui jouent un rôle sur la synthèse protéique sélective, les moyens d'approche du mécanisme sont en nombre très réduit, surtout si l'on dénie une grande signification à l'utilisation *in vivo* d'antibiotiques. Les recherches ont donc mis en œuvre des moyens indirects. L'hormone affecte-t-elle la synthèse ou la dégradation du m-ARN spécifique ? Pour répondre à cette question, nous avons utilisé la méthode de préincubation et constaté que cette dernière n'affecte ni relativement ni d'une manière absolue la synthèse de la thyroglobuline dans les systèmes *in vitro* provenant d'animaux normaux ou hormonoprives. En mesurant la radioactivité protéique respectivement associée aux particules et présente dans la fraction soluble, nous avons montré que la libération des chaînes est affectée par l'absence d'hormones. Avec l'actinomycine *in vitro* nous avons confirmé cette conclusion. Il semble que l'hormone agisse à la fois sur le processus de synthèse du m-ARN et sur sa traduction. Cependant, la poursuite de ces recherches sera probablement ardue compte tenu du faible nombre de méthodes disponibles chez les pluricellulaires pour étudier ce type de problèmes.

### 3. *Action de la thyroxine chez l'animal adulte*

(avec M<sup>m</sup><sup>es</sup> CORRÈZE, FELLOUS et LAHALLE, M<sup>lle</sup> OSTY et M. MAUCHAMP)

L'hormone thyroïdienne exerce chez l'animal adulte une action sur la synthèse de nombreuses, sinon toutes, les protéines cellulaires. Si cette proposition est exacte, le mécanisme de l'action doit donc être recherché au niveau des éléments du système qui n'impliquent pas la sélection de l'information. Tel est le cas en ce qui concerne le ribosome pour lequel nous avons confirmé l'existence d'une altération intrinsèque qui porte sur la structure même de cette particule. Des expériences de traitement de ribosomes défectueux et normaux par la trypsine nous permettent de spéculer sur l'effet de l'hormone à ce niveau et de conclure en faveur, soit de la présence sur le ribosome d'une fraction protéique inhibitrice, soit de l'existence de populations de ribosomes inactives et actives, présentes en proportions différentes selon qu'elles proviennent d'animaux hormonoprives ou non.

Le deuxième effet mis en évidence, dû à l'absence d'hormone, est celui lié à l'existence d'une deuxième défectuosité au niveau des facteurs solubles. Nous avons pu montrer que cette deuxième altération n'est pas due à la présence en moindre concentration d'un facteur limitant. En fait, là encore la carence en hormone entraînerait, soit une défectuosité structurale d'un ou plusieurs facteurs solubles, soit l'accumulation d'un inhibiteur.

Enfin, par injection de triiodothyronine à l'animal hormonoprive nous avons montré que cette hormone est bien responsable des défauts observés et analysé la chronologie de leur disparition ; il s'avère que le défaut de la fraction soluble est plus rapidement supprimé par administration d'hormone que celui du monosome.

Ces recherches, préliminaires dans leurs aspects biochimiques, seront développées dans deux directions : définition plus précise des altérations observées et site d'action de la thyroxine.

### 4. *Etude ultramicroscopique et autoradiographique des cellules thyroïdiennes isolées*

Ce travail, poursuivi en collaboration avec le groupe dirigé par M<sup>m</sup><sup>es</sup> TIXIER-VIDAL (laboratoire de Biologie moléculaire), a permis de mettre en évidence qu'il existe une thyroglobuline halogénée intracellulaire qui pourrait être iodée au niveau de l'ergastoplasme rugueux de la cellule thyroïdienne. Cette étude, effectuée parallèlement par des méthodes morphologiques ultrastructurales et biochimiques, apporte des arguments en faveur du rôle important joué par les compartimentations subcellulaires dans l'établissement d'une spécificité d'halogénéation.

### III. — *Action des hormones thyroïdiennes au niveau subcellulaire*

Le groupe de recherche dirigé par M. R. MICHEL, professeur d'Endocrinologie à la Faculté de Pharmacie, comprend : M<sup>me</sup> O. MICHEL, maître-assistante au Collège de France, MM. J.-P. ACCARY et J. BOUHNİK, attachés de recherche à l'I.N.S.E.R.M., M<sup>lle</sup> M. LUCAS, stagiaire de recherche à l'I.N.S.E.R.M., M. M. BAUDRY, M<sup>lle</sup> Cl. DOMANGE, MM. J.-L. JUNIEN et A. LEGRAND, M<sup>lle</sup> V. MARTIN, M. J. PAIRAULT et M<sup>lle</sup> B. RAOUL, chercheurs libres, M<sup>mes</sup> E. MARQUE et M. J. ROMAN, techniciennes au C.N.R.S., et M<sup>lle</sup> Y. ZEITOUN, technicienne au Collège de France.

L'influence qu'exercent les iodothyronines et leurs métabolites acétiques sur le fonctionnement mitochondrial et les effets des mêmes corps sur le métabolisme, la croissance et l'ARN-polymérase hépatique ont été étudiés.

#### 1. *Action mitochondriale*

L'action mitochondriale des hormones thyroïdiennes sur les phénomènes d'oxydo-phosphorylation se manifeste à la fois sur la respiration et sur la biosynthèse de l'ATP.

L'effet des dérivés iodés varie avec l'état thermodynamique mitochondrial. Dans l'état contrôlé (état 4), la vitesse respiratoire est activée aux faibles doses, mais réduite aux doses élevées. Après addition d'ADP et d'antibiotique inhibiteur des phosphorylations (oligomycine ou rutamycine), le comportement des produits thyroïdiens ressemble à celui observé dans l'état 4 alors que dans l'état actif (état 3) la consommation d'oxygène est inhibée à toutes les concentrations. Dans les mêmes conditions, aucune inhibition n'est constatée avec le 2,4-dinitrophénol, considéré comme découplant type, ou avec le dicoumarol.

Des travaux entrepris sur l'inhibition dans l'état 3 par la 3,5,3'-triiodo-L-thyronine et son dérivé acétique en fonction de la température absolue montre que, d'une part, leur concentration inhibitrice à 50 p. 100 à la température absolue pour une concentration déterminée de protéine est une fonction linéaire de la concentration mitochondriale et que, d'autre part, les deux corps réagissent vraisemblablement avec le même site sensible.

L'inhibition respiratoire, provoquée par les phénols halogénés quand les mitochondries sont dans l'état 3, est en partie levée par l'ATP endogène, ce qui semble montrer que l'activité ATPasique reste faible. Les produits thyroïdiens affectent de façon complexe la consommation d'oxygène selon la concentration en phosphate. Comme ils sont insensibles à la présence de  $Mg^{++}$ , on peut exclure l'intervention hormonale au niveau des réactions de transfert de l'énergie.

Les effets du 2,4-dinitrophénol et des dérivés iodés s'ajoutent, mais l'activité respiratoire du premier atteint une limite en présence des seconds, lesquels freinent aussi intensément l'état 3 que celui activé par  $Sr^{++}$ . Il en ressort que les hormones et leurs métabolites acétiques semblent se comporter simultanément en agent découplant et en inhibiteur des chaînes de transfert d'électrons.

L'action des produits thyroïdiens sur les fonctions des mitochondries ne peut être mise en évidence, dans les conditions expérimentales adoptées, qu'avec des quantités considérablement plus fortes que celles efficaces *in vivo*. Cependant, lorsqu'on diminue la concentration du substrat, on constate que les doses de 3,5,3'-triiodothyronine ou d'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique qui activent le plus l'état 4 ou qui inhibent de 50 p. 100 l'état 3 sont d'autant plus faibles que les concentrations en substrat le sont aussi.

Alors que le 2,4-dinitrophénol affecte compétitivement l'oxydation du succinate en présence d'ADP et de façon complexe avec  $Sr^{++}$ , la L-thyroxine et l'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique manifestent un effet inhibiteur non compétitif sur la respiration mitochondriale activée par ADP ou  $Sr^{++}$ .

L'ensemble de ces travaux, entrepris avec du succinate, a été étendu à d'autres substrats oxydables.

Les produits thyroïdiens activent aux faibles concentrations la vitesse respiratoire dans l'état contrôlé et lèvent l'inhibition de l'état 3 oligomycine quel que soit le substrat, mais l'inhibent aux fortes concentrations, sauf avec le mélange ascorbate-tétraméthylephénylènediamine (TMPD).

Les hormones iodées et leurs métabolites acétiques agissent vraisemblablement sur le (ou les) même site sensible et de la même manière que l'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique. Les effets qu'ils exercent sur le degré d'oxydo-réduction des coenzymes respiratoires confirment qu'elles affectent de deux façons opposées, mais non forcément égales, la consommation d'oxygène mitochondriale : l'une activatrice, située au niveau des étapes de couplage des trois phosphorylations, se révèle être oxydante, l'autre inhibitrice se manifeste par la réduction des coenzymes flaviniques, laquelle est consécutive à l'arrêt du flux électronique en amont du cytochrome *b*, dans la région occupée par l'ubiquinone, au carrefour des déshydrogénases. Diverses raisons font penser que les deux phénomènes sont sans doute simultanés, mais autonomes et antagonistes.

## 2. Action sur la croissance et l'ARN-polymérase

L'administration chronique de faibles doses d'hormones thyroïdiennes au rat thyroïdectomisé provoque des effets dont les intensités sont différentes. Avec 1  $\mu g$  de 3,5,3'-triiodothyronine par jour la croissance des rats thyroïdectomisés est sensiblement normale, mais le métabolisme basal dépasse celui des

témoins, tandis que l'ARN-polymérase reste pourtant inférieure. Cette dissociation est encore plus nette avec  $TA_3$ .

Il semble que les propriétés distinctes sur la protéinogénèse et sur la respiration mises en évidence ne sont guère en faveur d'une action primaire qui, localisée au niveau nucléaire, se répercuterait ensuite sur les mitochondries, d'autant plus que les variations de l'ARN-polymérase ne sont que partielles. Il n'est donc pas impossible que les hormones agissent d'une part en favorisant la formation des différents ARN et, d'autre part, en affectant directement les coenzymes respiratoires.

#### THÈSES

M. P. HÉBRARD a soutenu une thèse de Doctorat 3<sup>e</sup> cycle intitulée : *Sur une nouvelle méthode de synthèse d'amines primaires et la préparation directe des dérivés guanidiques à partir des halogénures correspondants.*

M<sup>me</sup> R. LAHALLE a soutenu une thèse de Doctorat ès sciences intitulée : *Etude d'un système de synthèse protéique intranucléaire.*

M. J. POMMIER a soutenu une thèse de Doctorat ès sciences intitulée : *Mécanisme de l'iodation des protéines catalysée par une peroxydase.*

#### MISSIONS, CONFÉRENCES, CONGRÈS

M. Jean ROCHE a présidé la réunion annuelle de l'Association européenne de recherches sur le corps thyroïde (Marseille, septembre 1968). Il a donné des conférences à l'Académie de Médecine de Rome et à l'Université de Naples.

M. N.-V. THOAI et M<sup>lle</sup> L.-A. PRADEL ont participé au congrès de Biochimie de l'European Federation of Biochemical Societies, à Madrid (avril 1969).

M. N.-V. THOAI, M<sup>me</sup> ROBIN, M<sup>lle</sup> L.-A. PRADEL, M<sup>me</sup> A. OLOMUCKI et M<sup>lle</sup> F. LANDON ont présenté des communications au Colloque de Biochimie franco-belge de Liège, Belgique (mai 1969).

MM. P. HÉBRARD et M. OLOMUCKI ont présenté une communication aux Journées de Chimie organique d'Orsay (1968).

M. J. NUNEZ a présenté un rapport et deux communications au III<sup>e</sup> congrès international d'Endocrinologie, à Mexico (1968). Il a donné diverses conférences en France et à l'étranger.

M. J. MAUCHAMP a fait un séjour d'un an à l'Institut Weizmann (professeur Katchalski) de Rehovoth, Israël.

M. R. MICHEL, M. J. BOUHNIC et M<sup>me</sup> O. MICHEL ont adressé un rapport et une communication au congrès international d'Endocrinologie de Mexico (1968). Ils ont présenté une communication à la réunion de l'Association européenne de recherches sur la glande thyroïde, à Marseille (septembre 1968).

#### PUBLICATIONS

G. DESVAGES et N.-V. THOAI, *Synthèse de l'hypotaurocyamine ou acide guanidino-2-éthane sulfonique* (*Compt. Rend. Acad. Sc.*, t. 267, 1968, p. 1868).

G. LACOMBE, N.-V. THIEM et N.-V. THOAI, *L'ATP : L-arginine phosphotransférase de poids moléculaire élevé* (*European J. Biochem.*, sous presse).

C. ORIOL-AUDIT, M.-F. LANDON, Y. ROBIN et N.-V. THOAI, *Etude de la conformation de diverses phosphagène phosphotransférases par dispersion optique rotatoire* (*Biochim. Biophys. Acta*, sous presse).

N.-V. THOAI, *Homologous phosphagen phosphokinases* (in *Homologous enzymes and biochemical evolution*, N.-V. THOAI et J. Roche édrs., Gordon and Breach, New York, 1968, p. 199).

— *Biochemical evolution of phosphagen phosphokinases* (rapport au congrès de la Federation of European Biochemical Societies (FEBS), Madrid, 1969, sous presse).

N.-V. THOAI, Cl. HUC, D.-B. PHO et A. OLOMUCKI, *Octopine déshydrogénase : purification et propriétés catalytiques* (*Biochim. Biophys. Acta*, sous presse).

N.-V. THOAI et A. OLOMUCKI, *L-arginine decarboxylating oxygenase* (in *Methods in Enzymology*, S. P. Colowick and N. O. Kaplan edrs., vol. « Metabolism of amino acids and amines », Acad. Press, New York, sous presse).

F. THOMÉ-BEAU, LE-THI LAN, A. OLOMUCKI et N. V. THOAI, *L'ATP : thiamine pyrophosphotransférase. Purification et étude du mécanisme de réaction* (*Biochim. Biophys. Acta*, sous presse).

G. DESVAGES et M. OLOMUCKI, *Recherches sur les bases guanidiques de Galega officinalis L. : galéagine et hydroxygaléagine* (*Bull. Soc. Chim. France*, 1969, sous presse).

M. OLOMUCKI et P. HÉBRARD, *Procédé pour l'obtention d'amines primaires* (Brevet ANVAR, 1<sup>re</sup> addition, 1968, n° P.V. 182 781).

— *Transformation des dérivés halogénés en amines primaires par l'intermédiaire des dérivés guanidiques correspondants (Tetrahedron Letters, 1969, p. 13).*

Cl. CORREZE et J. NUNEZ, *Rôle des hormones thyroïdiennes dans l'activité du pH 5-enzyme en système acellulaire de synthèse protéique (Bull. Soc. Chim. Biol., sous presse).*

J. MAUCHAMP et M. SHINITZKY, *The nature of thyroxine and related compounds as electron donors (Biochemistry, t. 8, 1969, p. 1554).*

J. NUNEZ, *Action hormonale sélective sur la synthèse de protéines spécifiques (Bull. Soc. Chim. Biol., t. 50, 1968, p. 2385).*

— *Données récentes sur la glande thyroïde (Actualités Endocrinologiques, L'Expansion scientifique française, Paris, 1968, p. 211).*

— *Processus biosynthétiques thyroïdiens (IIIrd International Congress of Endocrinology, Mexico, 1968. Excerpta Medica International Congress Ser. 157, sous presse).*

J. NUNEZ et J. POMMIER, *Iodation des protéines par voie enzymatique. 3 - Complexe intermédiaire enzyme-protéine et mécanisme de la réaction (European J. Biochem., t. 7, 1969, p. 286).*

A. TIXIER-VIDAL, R. PICART, L. RAPPAPORT et J. NUNEZ, *Ultrastructure et autoradiographie de cellules thyroïdiennes isolées incubées en présence de  $^{125}\text{I}$  (J. Cell. Biol., sous presse).*

R. MICHEL, *Action of thyroid hormones on isolated mitochondria (Proceedings IIIrd International Congress of Endocrinology, Mexico, 1968. Excerpta Medica International Congress Ser. 157, sous presse).*

R. MICHEL, J. BOUHNIC et O. MICHEL, *Action des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme basal, la croissance et l'ARN-polymérase hépatique du rat (Compt. Rend. Soc. Biol., t. 162, 1968, p. 1915).*

— *Influence de l'adrénaline sur la consommation d'oxygène du rat thyroïdectomisé traité chroniquement aux hormones thyroïdiennes (Compt. Rend. Soc. Biol., t. 162, 1969, p. 2104).*

— *Synthèses et activités biologiques des dérivés thyroxiniens et adrénérgiques. XIV - Croissance et ARN-polymérase hépatique du rat thyroïdectomisé traité chroniquement aux hormones thyroïdiennes et effets de l'adrénaline sur le métabolisme basal (Gen. Comp. Endocrinol., 1969, sous presse).*

R. MICHEL et A. LEBLANC, *Synthèses et activités biologiques des dérivés thyroxiniens et adrénérgiques. IX - Influence des hormones thyroïdiennes et de leurs métabolites acétiques sur la respiration mitochondriale (Bull. Soc. Chim. Biol., 1969, sous presse).*

— *Synthèses et activités biologiques des dérivés thyroïdiens et adrénérgiques. X - Influence sur la respiration mitochondriale des produits thyroïdiens associés à divers effecteurs de la synthèse de l'ATP (Bull. Soc. Chim. Biol., 1969, sous presse).*

R. MICHEL, A. LEBLANC et C. CAYSSALIÉ, *Action de la 3,5,3'-triiodo-L-thyronine et de son métabolite acétique sur la respiration des mitochondries en présence de concentrations variables de substrat (Compt. Rend. Soc. Biol., t. 162, 1968, p. 1717).*

R. MICHEL, A. LEBLANC et O. MICHEL, *Synthèses et activités biologiques des dérivés thyroïdiens et adrénérgiques. XI - Site d'action des hormones thyroïdiennes et de leurs métabolites acétiques sur la chaîne respiratoire (Bull. Soc. Chim. Biol., 1969, sous presse).*

R. MICHEL et M. LUCAS, *Synthèses et activités biologiques des dérivés thyroïdiens et adrénérgiques. XV - Effets des produits thyroïdiens et des agents découplants sur la respiration et le pH des suspensions mitochondriales (Bull. Soc. Chim. Biol., 1969, sous presse).*

R. MICHEL, O. MICHEL et B. RAOUL, *Action des hormones thyroïdiennes sur l'état d'oxydoréduction des coenzymes respiratoires (Compt. Rend. Acad. Sc., t. 267, 1968, p. 969).*

R. MICHEL et J. PAIRAULT, *Action quantitative comparée des produits thyroïdiens et du 2,4-dinitrophénol sur la respiration des mitochondries (Compt. Rend. Acad. Sc., t. 268, 1969, p. 1549).*