

Sur la préparation et le métabolisme d'iodocaséines radioactives d'inégale activité biologique (1),

par J. ROCHE, R. COURRIER, G. H. DELTOUR, M. MAROIS, R. MICHEL et F. MOREL.

L'activité biologique de protéines artificiellement iodées présente, à égalité de teneur en halogène, des différences importantes (2) attribuées par Reineke et Turner à la diversité de leur teneur en thyroxine. Or, certains d'entre nous ont établi que la formation de celle-ci par action de l'iode sur les protéines en milieu neutre ou faiblement alcalin évolue assez régulièrement (3), tandis que l'assimilation des produits auxquels cette réaction donne naissance paraît présenter des écarts notables (4). Nous avons étudié le métabolisme de l'iode radioactif de deux iodocaséines marquées d'activités biologiques différentes, afin de préciser dans quelle mesure leur résorption digestive est susceptible de limiter l'efficacité de ces produits considérés comme source de thyroxine.

De la caséine pure de Vache préparée selon Linderström-Lang a été iodée par la technique de Reineke, Williamson et Turner (2), en arrêtant dans un cas (produit I) les opérations au premier temps de celle-ci (action de 6 atomes d'iode par molécule de tyrosine pendant 2 heures à 37° et à pH = 7,4, sous agitation) et en appliquant dans l'autre (produit II) la méthode originale (chauffage de 18 heures à 70° après exécution du premier temps). Il convenait, pour halogéner la protéine en lui conférant une radioactivité permettant de l'employer à dose physiologique, de mettre en œuvre l'isotope marqué  $I^{131}$  dilué dans  $I^{127}$ , 8 cm<sup>3</sup> de solution du premier à l'état ionique (2,10<sup>9</sup> impulsions/minute au compteur de Geiger-Müller) ont été additionnés de 75 mg. d'iodure de potassium, puis goutte à goutte de 4,5 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique concentré. Le précipité de 55 mg. d'iode métalloïdique ( $I^{131} + I^{127}$ ) recueilli par centrifugation renfermait la totalité de l'iode marqué. Les iodocaséines I et II à la préparation desquelles il a servi (5) présentaient les caractères suivants : Iodocaséine I, 1 p. 100 = 9,50, thyroxine p. 100 = 1,20 radioactivité = 3.200.000 impulsions/minute/mg. ; Iodocaséine II, 1 p. 100 = 9,40, thyroxine p. 100 = 1,29, radioactivité : 2.350.000 impulsions/min. mg. L'action antigotitrogène

(1) L'iode radioactif  $I^{131}$  utilisé nous a été fourni en décembre 1948 par le Laboratoire d'Oak Ridge (U.S.A.) grâce à des dispositions prises par le Centre National de la Recherche Scientifique. Nous remercions ces deux organismes d'avoir ainsi permis la réalisation de nos recherches sur les iodoprotéines marquées.

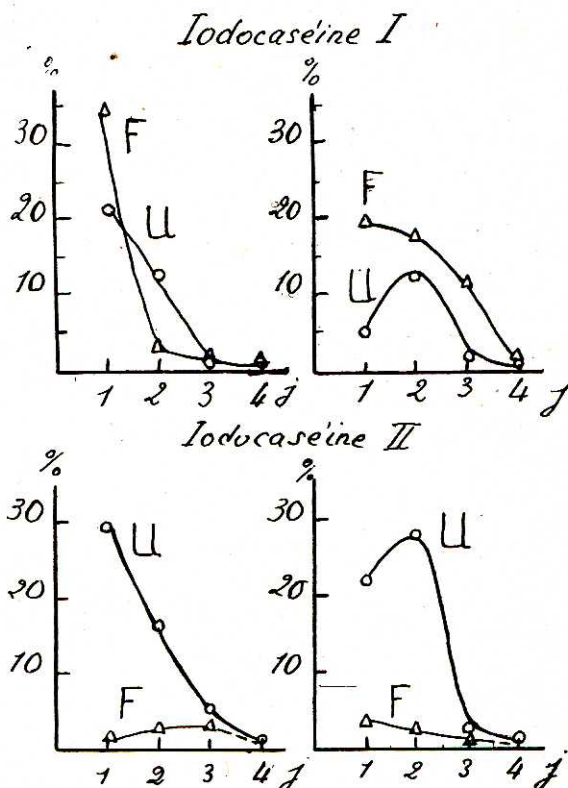
(2) E. P. Reineke et C. W. Turner, *Res. Bull. Mo. agric. exper. St.*, 1942, n° 355 et *J. biol. Chem.*, 1943, t. 149, p. 555 ; E. P. Reineke, M. B. Williamson et C. W. Turner, *J. biol. Chem.*, 1942, t. 143, p. 285 et *Ibid.*, 1943, t. 147, p. 115 ; R. Pitt Rivers et S. Randall, *J. Endocrinol.*, 1945, t. 4, p. 221 ; R. Deansely et A. S. Parkes, *J. Endocrinol.*, 1945, t. 4, p. 356.

(3) J. Roche, R. Michel et M. Lafon, *Biochim. Biophys. Act.*, 1947, t. 1, p. 453.

(4) C. H. Deltour, S. Mayer, R. Michel et J. Roche, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1948, t. 142, p. 1337.

(5) La méthode de préparation des iodocaséines adoptée a été employée indépendamment de nous par F. Hamilton, M. H. Power et A. Albert dans un travail publié en mars dernier (*J. biol. Chem.*, 1949, t. 178, p. 213). L'iode a été dosé dans nos produits par 2 méthodes de Leipert, la thyroxine par celle de Roche et Michel et la radioactivité mesurée au compteur de Geiger-Müller avec les précautions d'usage. Les valeurs de celles-ci indiquées correspondent au moment de l'utilisation du produit.

de protéines du type I (action de l'iode à  $pH = 7,4$  et à  $37^{\circ}$  pendant 2 heures), administrées par voie buccale, étant beaucoup plus faibles que celles des protéines du type II (produits I chauffés 18 heures à  $70^{\circ}$  à  $pH = 7,4$ ) (4), l'étude de l'excrétion d'iode marqué par l'urine et les fèces d'animaux ingérant les iodocaséines I et II devait permettre de relier l'efficacité physiologique de celles-ci à leur assimilation.



Excrétion urinaire (U) et fécale (F) d'iode radio-actif par le Rat après ingestion d'une dose d'iodocaséine I. Compartiment droit : 800  $\gamma$  et 1.520.000 impulsions/min., compartiment gauche : 200  $\gamma$  et 380.000 impulsions/min.) et II (compartiments droit et gauche : 142  $\gamma$  et 167.000 impulsions/min.).  
Abscisses : temps écoulé depuis l'ingestion (jours).  
Ordonnées : p. 100 de la dose ingérée retrouvée dans les fèces ou l'urine.

Les caséines marquées ont été administrées à huit rats (110 à 135 g.) à des doses de 142, 200 et 568 et 800  $\gamma$ , chacune étant ingérée au début des essais par une paire d'animaux. La radioactivité des aliments, des pertes alimentaires, de l'urine et des fèces a été déterminée toutes les 24 heures pendant 4 jours. L'ensemble des résultats a été d'une homogénéité satisfaisante et ceux obtenus sur quatre animaux ont été reportés sur la figure 1 afin de présenter quelques exemples de manière objective.

Indépendamment des écarts individuels enregistrés dans l'élimination fécale de l'iode, il est manifeste que celle-ci est beaucoup plus importante avec l'iodocaséine I, la résorption du produit II étant presque complète. L'iodurie toujours importante dans les premières vingt-quatre heures, le demeure au moins pendant 2 jours ; elle traduit l'élimination d'iodures libérés par la dégradation progressive des acides aminés iodés présents dans les caséines marquées. Elle porte sur une fraction plus élevée de l'iodure ingérée avec la protéine II (plus de 50 p. 100 en 4 jours), fait qui constitue une preuve indirecte de la meilleure résorption de ce produit. Il est probable que la dose d'iodoprotéine administrée exerce une influence non négligeable sur le degré d'utilisation de celle-ci, même quand elle varie dans des limites aussi étroites que celles entre lesquelles nous nous sommes tenus.

*Conclusions.* — L'inégalité de la résorption digestive explique au moins en partie les différences d'activité biologique des iodocaséines préparées par diverses méthodes, l'efficacité d'une iodoprotéine étant nécessairement fonction à la fois de sa teneur en thyroxine et des modalités d'utilisation de celle-ci.

(Collège de France).

---