

nouveau, ne résulte-t-il pas d'une simple solubilisation de l'appareil chromosomique de C_1 ? L'hypothèse est fort vraisemblable. Si elle répond à la réalité, elle ouvre des horizons tout à fait nouveaux et combien prometteurs en ce qui concerne la biochimie de l'hérédité. En particulier, c'est du côté de l'acide nucléique et non plus de la protéine de la macromolécule nucléoprotéidique constituant un gène qu'il faudrait chercher la raison des propriétés spéciales à ce gène. Cela amènerait à envisager la possibilité d'une structure — structure « primaire » ou plus vraisemblablement structure « secondaire » — susceptible de différencier entre eux les divers acides nucléiques à désoxy-ribose, sous leur état naturel de polymérisation.

Il semble ainsi qu'on puisse attendre beaucoup de l'étude du déterminisme chimique des caractères héréditaires chez les micro-organismes, pour la compréhension des processus les plus généraux et les plus fondamentaux de l'hérédité.

Service des Recherches Immunologiques
de l'Institut Pasteur, Garches-Paris.

175. Le sort des acides aminés lors de leur absorption

par F. Leuthardt et B. Glasson.

(15 VI 46)

Les acides aminés, comme les sucres, sont absorbés par la veine porte. Par conséquent, ils traversent le foie avant d'être distribués dans les différents tissus. D'autre part, le foie est également le siège de l'uréogénèse. Les acides aminés constituent la source principale d'azote pour la formation de l'urée. Selon l'opinion courante, ils sont désaminés dans les cellules hépatiques elles-mêmes, l'ammoniaque libérée fournissant l'urée par le cycle de l'ornithine. Quel est, dans ces conditions, le sort des acides aminés qui sont absorbés au niveau de l'intestin et qui entrent dans le foie par la veine porte ?

Si les groupes α -aminés constituent le point de départ de l'uréogénèse hépatique, il faut s'attendre à ce que la production maximale d'urée coïncide avec l'afflux maximal des amino-acides dans le foie et qu'une partie plus ou moins considérable de l'azote absorbé soit transformé en urée au moment où il traverse le foie. Plusieurs auteurs¹⁾

¹⁾ Folin, O., et Denis, W., J. Biol. Chem. **11**, 77, 161 (1912); **12**, 141 (1912); van Slyke, D. D., et Meyer, G. M., J. Biol. Chem. **16**, 197 (1913); Folin, O. et Berglund, H., J. Biol. Chem. **51**, 395 (1922); Seth, T. N. et Luck, J. M., Biochem. J. **19**, 366 (1925); Kiech, C., et Luck, J. M., J. Biol. Chem. **94**, 433 (1931); Terroine, E. F., et Firdmann, J., Bl. Soc. Chim. biol. **19**, 259 (1937).

ont étudié cette question. Leurs résultats, qui sont tout à fait concordants, montrent qu'il y a un décalage considérable entre l'afflux des aides aminés et l'apparition de l'urée.

Dans une série d'expériences sur le cobaye, nous avons étudié à l'aide d'une méthode perfectionnée, l'élimination de l'urée après ingestion d'acides aminés purs. Le graphique suivant (fig. 1) représente la marche horaire de cette élimination.

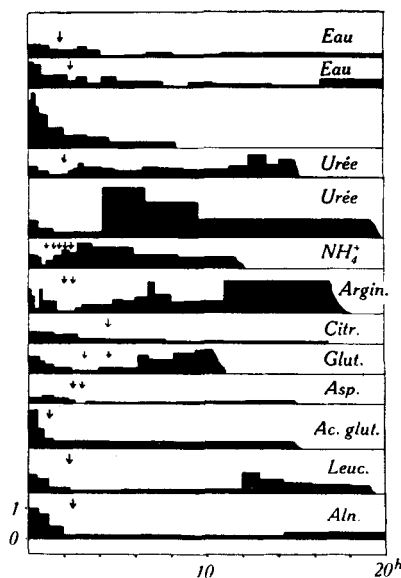


Fig. 1.

Marche horaire de l'élimination de l'urée après ingestion de substances azotées. Au moment indiqué par les flèches, 10 millimoles de la substance sont donnés par voie entérale. La surface noire donne l'élimination totale, la hauteur des blocs noirs, la vitesse moyenne de l'élimination pendant la période en question (mgr. par min.). Argin.: arginine; citr.: citrulline; glut.: glutamine; asp.: asparagine; ac. glut.: acide glutamique; leuc.: leucine; aln.: alanine (forme naturelle de tous les acides aminés).

L'urée elle-même ainsi que les sels d'ammonium provoquent une augmentation immédiate de l'urée urinaire. Les acides aminés peuvent être divisés en deux groupes: ceux qui font augmenter l'excrétion de l'urée d'une manière sensible dans les six premières heures après ingestion (arginine, glutamine et asparagine), et ceux dont l'ingestion ne change pas d'une manière significative la production de l'urée (alanine, leucine, acide glutamique, citrulline).

Ces expériences montrent d'une façon très nette que certains acides aminés semblent disparaître dans les tissus, sans provoquer une augmentation sensible de la production de l'urée lors de leur passage à travers le foie. Les autres, dont l'ingestion se traduit par une

augmentation nette de l'élimination horaire, sont ceux qui jouent un rôle particulier dans l'uréogénèse (arginine, glutamine). *Terroine* et *Firdmann*¹⁾ étaient arrivés à la conception suivante des processus qui ont lieu lors de l'absorption des acides aminés: l'afflux d'acides aminés submerge les capacités de rétention du foie. Les acides aminés passent dans la circulation générale et sont retenus dans les tissus. Au fur et à mesure que l'uréogénèse hépatique progresse, les amino-acides entreposés dans les tissus retournent dans le sang pour être désaminés au niveau du foie. Cette conception explique bien la production tardive de l'urée. Mais elle ne nous dit pas pourquoi le maximum de la production horaire de l'urée ne coïncide pas avec le maximum de la concentration des acides aminés dans le sang de la veine porte et dans le foie. Si dans le foie, la partie principale de l'urée était synthétisée aux dépens de groupes α -aminés, la vitesse de sa production devrait traduire la quantité d'amino-acides présents dans le foie. Le décalage considérable qui existe en réalité entre l'afflux de l'azote aminé et l'élimination de l'urée montre que le groupe α -aminé ne constitue pas la principale source d'azote de l'uréogénèse hépatique.

Terroine et *Firdmann*¹⁾ admettent que les amino-acides, après avoir traversé le foie, sont entreposés dans les tissus, sans subir de transformation. Cela est peu probable. Les recherches de l'école de *Schoenheimer*, utilisant des acides aminés marqués, ont démontré l'extrême rapidité avec laquelle les substances azotées sont entraînées par le « torrent métabolique ». Pour expliquer le retard de la formation de l'urée, nous admettons que le groupe α -aminé est dirigé vers une substance qui entre plus facilement dans le cycle de l'ornithine que le groupe α -aminé lui-même; cette substance serait transportée peu à peu dans le foie par la circulation générale et donnerait naissance à l'urée. La formation tardive de l'urée à partir de certains acides aminés s'expliquerait ainsi par la nécessité de la transition préliminaire du groupe aminé en une forme plus apte à réagir avec les ferments de l'uréogénèse.

Selon cette conception, il n'existe pas une multitude de substances azotées qui constituent la source de l'uréogénèse hépatique; nous admettons au contraire que le métabolisme azoté tissulaire converge vers une seule substance, ou un nombre très restreint de substances azotées, qui sont les vrais précurseurs de l'uréogénèse hépatique. En ce qui concerne la nature de ce précurseur d'urée, c'est surtout la glutamine qui entre en ligne de compte. Nous avons trouvé en 1938 qu'à part les sels d'ammonium, le groupe amide de la glutamine est le meilleur générateur d'urée²⁾. *Krebs* avait montré en 1935 que les tissus des mammifères (surtout les reins et le cerveau) sont capables

¹⁾ loc. cit.

²⁾ *Leuthardt, F.*, Z. physiol. Ch. **252**, 238 (1938).

de synthétiser la glutamine à partir de l'ammonium et de l'acide glutamique¹). Certaines observations encore incomplètes qui ont été faites dans notre laboratoire laissent entrevoir qu'il s'agit d'un processus plus répandu. *Hamilton*²), étudiant la répartition de la glutamine dans différents tissus par une méthode spécifique, trouve que cette amide constitue une fraction très élevée de l'azote aminé non protéinique dans les muscles (50—60 %). Cette constatation laisse entrevoir la possibilité d'une synthèse dans ce même tissu. Nos travaux sur l'uréogénèse à partir de la glutamine et les recherches de *Krebs* sur sa synthèse dans les tissus extrahépatiques nous avaient amenés à considérer la glutamine comme «transporteur d'ammoniaque», et son groupe amide comme de «l'ammoniaque potentielle». Une de ses fonctions consisterait à ramener au foie l'azote provenant des tissus périphériques et de le faire entrer dans le cycle de l'ornithine. Une fonction analogue a été découverte par *van Slyke* et ses collaborateurs³). L'ammoniaque urinaire (chez le chien) se forme aux dépens de la glutamine sanguine. De plus, *Hamilton*²) a trouvé que dans le plasma sanguin jusqu'à 25 % de l'azote aminé non protéinique est représenté par le groupe α -aminé de la glutamine. Ces différentes constatations nous amènent à attribuer à la glutamine un rôle particulier parmi les amino-acides du sang, et de voir dans cette substance l'un des pivots du métabolisme azoté.

Institut de Chimie physiologique de l'Université de Genève.

¹) *Krebs, H. A.*, *Biochem. J.* **29**, 1951 (1935).

²) *Hamilton, P. B.*, *J. Biol. Chem.* **158**, 397 (1945).

³) *van Slyke, D. D., Phillips, R. A., Hamilton, P. B., Archibald, R. M., Fletcher, P. H.*, et *Miller, A.*, *J. Biol. Chem.* **150**, 481 (1943).