

BULLETIN
DE
L'ACADEMIE ROYALE DE MEDECINE
DE
BELGIQUE

VI^e SÉRIE. — TOME XX. — N^o 11.

(Pages 447 à 464).

EXTRAIT

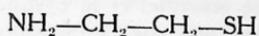
Le métabolisme de la cystéamine,
par
M. Walter G. VERLY,
Associé du Fonds National Belge
de la Recherche Scientifique.

BRUXELLES
IMPRIMERIE MEDICALE ET SCIENTIFIQUE (SOC. AN.)
67, RUE DE L'ORIENT, 67

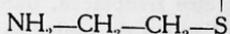
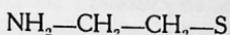
—
1955

Le métabolisme de la cystéamine, par M. Walter G. VERLY (*).

On a donné le nom de cystéamine à la β -mercaptoéthylamine et le nom de cystamine au disulfure correspondant, le β, β' -diamino-diéthyl-disulfure (1).



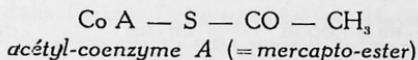
cystéamine



cystamine

Les biologistes s'intéressent au métabolisme de la cystéamine pour deux raisons :

1) La cystéamine est un constituant du coenzyme A. Le coenzyme A catalyse les acylations biologiques et la condensation du fragment à deux carbones (acétate actif) avec l'oxaloacétate, réaction qui donne du citrate, premier acide tricarboxylique du cycle de Krebs; le cycle de Krebs fournit la plus grande partie de l'énergie qui est indispensable à la vie de la cellule. Aussi bien dans les acylations biologiques que dans la réaction de condensation, il se forme, d'une manière intermédiaire, un mercapto-ester du coenzyme A riche en énergie : c'est la mercapto-éthylamine qui est l'angle actif du coenzyme A.



2) La cystéamine a une série d'actions pharmacologiques intéressantes : elle protège les organismes contre le rayonnement X; on l'utilise pour traiter le mal des rayons; elle exerce une action utile contre les leucémies chroniques et l'empoisonnement par l'oxygène.

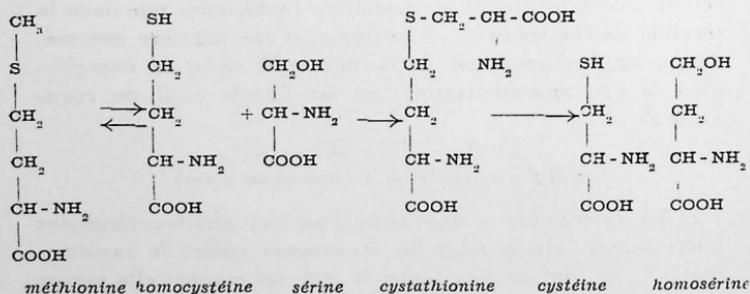
(*) Associé du Fonds National Belge de la Recherche Scientifique.

La cystéine est considérée comme le précurseur de la cystéamine du coenzyme A et de la pantéthéine. De plus, il existe un parallélisme entre le catabolisme de la cystéamine et celui de la cystéine. C'est pourquoi cet exposé débutera par un bref résumé du métabolisme de la cystéine.

LE MÉTABOLISME DE LA CYSTÉINE.

Le sulfate n'est presque pas utilisé par les mammifères pour la biosynthèse des acides aminés soufrés: méthionine et cystéine (ou cystine).

La méthionine est un acide aminé essentiel et la cystine ne peut être remplacée, dans le régime, que par la méthionine. Seul l'atome de soufre de la méthionine est utilisé pour la biosynthèse de la cystéine; cette réaction de « transsulfuration » peut être décomposée en 3 étapes: déméthylation de la méthionine en homocystéine; combinaison de l'homocystéine et de la sérine pour donner la cystathionine; clivage de la cystathionine en cystéine et homosérine (2). La molécule de cystathionine ne peut être brisée que d'un seul côté de l'atome de soufre, de sorte que la réaction de transsulfuration est irréversible; le S de la cystéine ne peut pas servir à la biosynthèse de la méthionine et les atomes de C de la cystéine ne sont pas des précurseurs de la sérine (3).

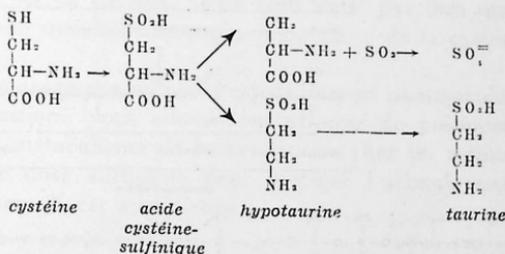


La cystéine ingérée, ou produite dans l'organisme à partir de la méthionine, est catabolisée principalement en taurine et

sulfate. La cystéine est oxydée en acide cystéine-sulfonique qui peut être détruit de deux manières différentes :

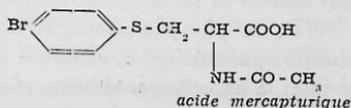
a) il peut être décomposé en SO_2 et alanine; la désulfinase catalyse cette réaction (4). Le SO_2 est oxydé en sulfate qui est excrété dans l'urine, libre ou estérifié. L'alanine peut être transformée en acide pyruvique, ce qui explique que la cystéine soit un acide glycogénique;

b) l'acide cystéine-sulfonique peut être décarboxylé en acide amino-éthane-sulfonique (hypotaurine) qui est oxydé en taurine (5). La taurine est très stable; elle est excrétée par le foie dans l'intestin et revient au foie par le système porte; elle est lentement éliminée par l'urine.



La cystéine peut aussi être décomposée en alanine et H_2S ; H_2S est oxydé en sulfate (6).

La cystéine est utilisée pour la synthèse des acides mercapturiques. Des substances étrangères comme le naphthalène ou le bromobenzène se combinent à la cystéine et le produit de cette réaction est acétylé; l'acide mercapturique ainsi formé est excrété dans l'urine. Cette synthèse est classée parmi les mécanismes de détoxication (elle permet à l'organisme de se débarrasser de substances étrangères) bien que l'acide mercapturique soit très toxique (7).



La cystéine est aussi utilisée pour la biosynthèse de la pantoéthine et du coenzyme A. C'est au cours de ces biosynthèses que naît la cystéamine naturelle. Voici les étapes de la synthèse du coenzyme A telles qu'on les a déduites de travaux

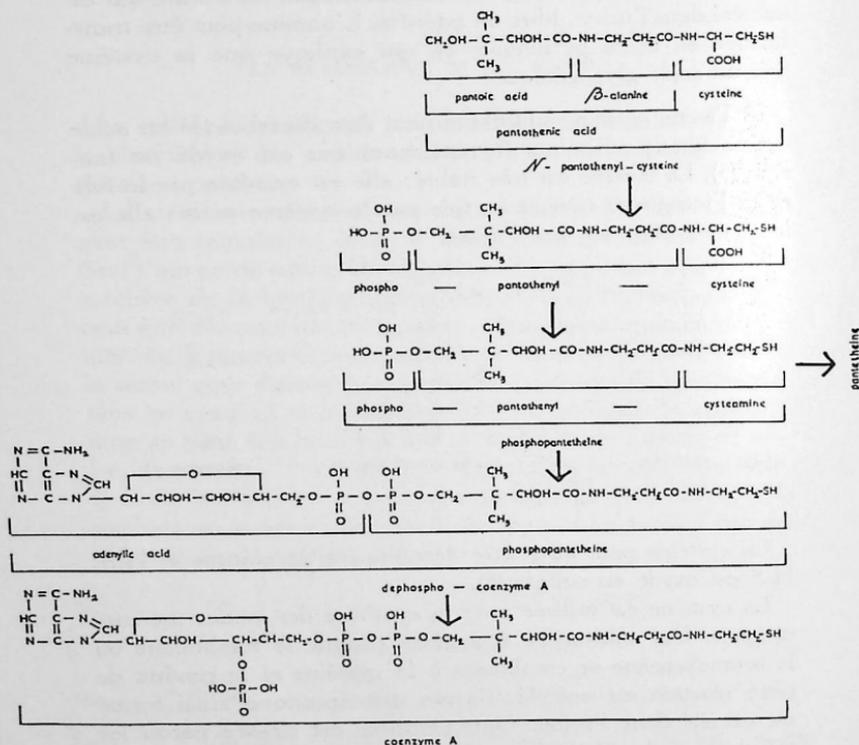


FIG. 1. — Biogénèse du coenzyme A.

réalisés avec des microorganismes : l'acide pantothénique réagit avec la cystéine pour donner la N-pantothényl-cystéine qui est phosphorylée par ATP ; la phospho-pantothényl-cystéine est décarboxylée en phospho-pantothényl-cystéamine que l'on appelle phosphopantéthine ; la phosphopantéthine réagit avec ATP pour donner le déphospho-coenzyme A qui est phosphorylé en coenzyme A par une troisième molécule de ATP (8).

Les deux enzymes nécessaires pour transformer la phosphopantéthéine en coenzyme A se trouvent dans le foie de rat qui contient aussi les enzymes qui catalysent la biosynthèse de la pantéthéine; dans ces biosynthèses, la cystéine ne peut pas être remplacée par la cystéamine (9).

La cystéamine naturelle apparaît donc à l'état combiné : dans une molécule de phosphopantéthéine. On ne connaît pas d'enzyme qui puisse décarboxyler la cystéine libre en cystéamine libre. Si la cystéamine existe naturellement à l'état libre, elle doit vraisemblablement provenir de l'hydrolyse de molécules de pantéthéine ou de coenzyme A; on a trouvé dans le foie des oiseaux un enzyme qui catalyse cette réaction (10). Néanmoins, la cystéamine libre n'a jamais été identifiée dans les tissus ou les excréta; il ne peut donc pas être question d'étudier un métabolisme « physiologique » de la cystéamine libre.

Nous envisagerons immédiatement l'aspect pharmacologique de la question. Nous allons nous efforcer de présenter une image du métabolisme de la cystéamine chez un mammifère lorsqu'une dose suffisante pour protéger l'animal contre le rayonnement X est administrée.

LE MÉTABOLISME DE LA CYSTÉAMINE.

Une dose de rayons X de 700 r tue 100 % des souris noires C57 qui y sont exposées; aucune souris ne meurt si elle a reçu 3 mg. de cystéamine dans le péritoine immédiatement avant l'irradiation (Bacq *et al.*, 11). La protection est de courte durée: elle a déjà diminué 1/4 d'heure après l'injection et elle est nulle si l'irradiation est faite 60 minutes après l'administration de la cystéamine. L'administration de la cystéamine après l'irradiation est sans effet.

Nous avons étudié le métabolisme de la cystéamine chez la souris C57 noire de 20 g. La cystéamine était marquée avec du soufre radioactif et nous avons injecté 3 mg. de cette substance dans le péritoine de chaque souris.

Dans une première étude, nous avons considéré l'animal entier.

Les souris ont été tuées 15 minutes, 1 heure, 6 heures et 24 heures après l'injection et le S^{35} total du corps a été mesuré. Pour apprécier la précision des résultats, il est nécessaire de dire quelques mots de la technique qui a été utilisée.

La souris entière a été oxydée par fusion avec du peroxyde de sodium; le résidu vitreux a été dissous dans l'eau donnant une solution claire et très alcaline; cette solution a été traitée par un acide sulfonique insoluble [Amberlite IR-120 (H)] jusqu'à ce qu'elle soit acide au tournesol; après filtration, l'Amberlite a été rincée abondamment à l'eau et les eaux de lavage ont été ajoutées au filtrat. Ce filtrat, qui contenait tous les anions minéraux qui se trouvaient dans la souris ou qui ont été produits par l'oxydation, après addition d'un peu de NaCl, a été évaporé à sec. Le résidu a été dissous dans un peu d'eau et le sulfate a été précipité par le dichlorhydrate de benzidine. Les mesures de radioactivité ont toujours été faites sur des précipités de sulfate de benzidine.

La méthode a été contrôlée en deux étapes :

a) Du salicylate de cystamine a été oxydé en sulfate. Dans un cas, l'oxydation a été faite avec HNO_3 en tube scellé suivant la méthode analytique de Carius. Dans un autre cas, la substance a été oxydée par le peroxyde de sodium en suivant la méthode qui vient d'être décrite. Les quantités de sulfate de benzidine obtenues par les deux méthodes à partir de quantités égales de cystéamine, étaient identiques.

b) Un certain volume d'une solution de chlorhydrate de S^{35} -cystéamine a été oxydé par le peroxyde de sodium. Un volume identique de la même solution a été injecté dans le péritoine d'une souris morte et la souris entière a été oxydée par le peroxyde de sodium. La radioactivité trouvée dans le précipité de sulfate de benzidine provenant de la souris était égale à environ 95 % de l'activité trouvée dans le précipité préparé à partir de l'échantillon qui avait été directement oxydé.

Nous admettons qu'il y a une erreur de 5 à 10 % par défaut dans les résultats qui ont servi à tracer la courbe supérieure de la figure 2. Cette courbe représente la persistance du soufre

radioactif (en % de la dose injectée) dans le corps de la souris après injection intrapéritonéale de 3 mg. de S^{35} -cystéamine. Vingt-quatre heures après l'injection, 34 % de la dose administrée sont encore dans le corps de la souris (12).

Il fallait, bien entendu, savoir quelle fraction de cette radioactivité se trouvait encore dans des molécules de cystéamine ou de cystamine. Voici un bref aperçu de la méthode que nous avons mise au point pour isoler la cystéamine-cystamine (nous ne pouvons pas distinguer le thiol et le disulfure; le thiol est transformé en disulfure avant l'isolement).

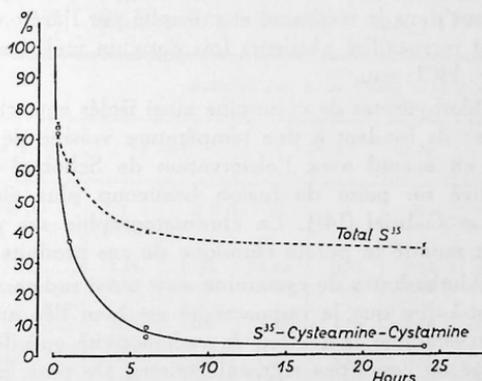


FIG. 2. — S^{35} total et S^{35} -cystéamine-cystamine dans le corps de la souris après injection intrapéritonéale de 3 mg de cystéamine marquée. Les activités sont exprimées en % de la dose injectée. (Verly, Grégoire, Rayet et Urbain : *Biochem. J.*, 1954, 58, 660.)

La souris est gelée dans la neige carbonique, puis pulvérisée dans un moulin à viande. A la poudre, on ajoute une quantité connue de dichlorhydrate de cystamine comme entraîneur, puis de l'eau; le mélange est porté à l'ébullition qui est maintenue pendant 1 h. Après refroidissement, la suspension est filtrée; on ajoute de l'iode au filtrat après acidification (pour oxyder la cystéamine en cystamine) et on extrait les lipides et l'excès d'iode à l'éther. La solution aqueuse est passée à travers une colonne d'un échangeur de cations sous forme acide [Amberlite IR-120 (H)] qui retient la cystamine tandis que les méta-

bolites acides sont entraînés avec les eaux de lavage. La cystamine est éluée avec HCl et l'éluat est évaporé à sec. Pour se débarrasser des ampholytes, le résidu dissous dans l'eau est passé à travers une colonne d'un échangeur d'anions sous forme basique [Amberlite IRA-410 (OH)]; la cystamine n'est pas retenue et se trouve dans les eaux de lavage alcalines; celles-ci sont évaporées sous vide jusqu'à un petit volume de façon à éliminer les bases volatiles; après addition de HCl, la solution est évaporée à sec. Le dichlorhydrate de cystamine est extrait du résidu à l'éthanol; les chlorures minéraux peu solubles sont ainsi éliminés. Le dichlorhydrate de cystamine est redissous dans le méthanol et précipité par l'acétone; il est finalement recristallisé plusieurs fois dans un mélange méthanol : éther : HCl : eau.

Les dichlorhydrates de cystamine ainsi isolés sont chimiquement purs; ils fondent à une température voisine de 220° C [ceci est en accord avec l'observation de Schöberl (13) qui avait trouvé un point de fusion beaucoup plus élevé que Coblentz et Gabriel (14)]. La chromatographie sur papier a également montré la pureté chimique de ces produits.

Ces dichlorhydrates de cystamine sont aussi radioactivement purs, c'est-à-dire que la radioactivité est bien liée aux molécules de cystamine. En effet, la radioactivité spécifique n'a pas changé au cours des recristallisations. De plus, par chromatographie sur papier, en se servant d'un mélange de collidine-lutidine saturé d'eau comme solvant pour développer le chromatogramme, nous avons trouvé une seule tache radioactive dont le Rf était celui du dichlorhydrate de cystamine.

La courbe inférieure de la figure 2 montre la persistance de la cystéamine (ou de la cystamine) dans le corps de la souris après injection intrapéritonéale de 3 mg. de cystéamine.

La cystéamine disparaît rapidement: 50 % ont disparu après 40 minutes environ; cette observation est en accord avec la très courte durée de la radio-protection.

La courbe inférieure de la figure 2 peut être directement comparée à la courbe supérieure qui représente le S³⁵ total de l'organisme. Quinze minutes après l'injection, presque tout le S³⁵ se trouve encore dans des molécules de cystéamine ou de

cystamine; après 1 heure et plus, une grande partie du S^{35} ne se trouve plus dans des molécules de cystéamine ou de cystamine. Il faut en conclure que la cystéamine est métabolisée dans le corps de la souris (15).

Nous allons étudier maintenant la localisation de la radioactivité dans le corps de la souris.

TABLEAU I. — *Distribution de la radioactivité dans les organes de la souris après injection intrapéritonéale de 3 mg. ($66,6 \times 10^5$ c/m) de cystéamine marquée [Verly, Bacq, Rayet et Urbain (12)]. (Biochem. et Biophys. Acta, 1954, 13, 233.)*

<i>Activité par g de tissu; c/m/g $\times 10^{-5}$</i>							
<i>Temps après injection.</i>	<i>15 min.</i>		<i>1 heure</i>		<i>6 h</i>	<i>24 heures</i>	
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
<i>Souris No</i>							
Sang	1.14	1.11	0.69	0.69	0.18	0.14	0.15
Foie	5.10	4.55	4.38	4.34	5.60	2.86	3.54
Intestin + pancréas	3.78	2.98	2.22	3.04	2.55	3.24	3.46
Reins	5.37	6.08	4.00	3.31	1.47	1.73	2.05
Encéphale	1.81	1.55	1.57	1.83	0.27	0.30	0.31
Reste	1.94	1.63	1.44	1.63	0.80	0.80	0.63

Dans le tableau I, nous montrons la concentration du S^{35} dans quelques organes de la souris, 15 minutes, 1 heure, 6 heures et 24 heures après l'injection intrapéritonéale de 3 mg. de cystéamine; cette concentration est plus grande dans le foie, l'intestin et les reins que dans le reste du corps (12).

Sauf en ce qui concerne le foie, nous n'avons pas étudié quelle fraction de ce S^{35} se trouvait encore dans des molécules de cystéamine ou de cystamine.

Bien qu'ils ne peuvent pas nous aider à discuter notre sujet, nous présentons dans le tableau II des résultats publiés par Eldjarn et Nygaard dans les *Archives Internationales de Physiologie* (16). Voici quelques conclusions de leur travail:

a) Trente minutes après l'injection sous-cutanée de cystéamine, la concentration de cystéamine (ou cystamine) est élevée dans des organes comme la moelle osseuse, les surrénales, organes qui semblent jouer un rôle important dans les réactions de l'organisme à l'irradiation.

b) La concentration de cystéamine-cystamine est faible dans les testicules.

TABLEAU II. — Radioactivité en SS+SH et en soufre total d'organes variés du Rat 30 minutes après injection de 8 mg. de cystamine —S³⁵ ou de cystéamine —S³⁵. Les activités sont exprimées par comparaison avec celles des SS+SH du sérum et par gramme de tissu. [Eldjarn et Nygaard (16)]. (Arch. Int. Phys., 1954, 62, 476.)

Composé administré	Cystamine				Cystéamine			
	SS + SH		Soufre total		SS + SH		Soufre total	
	I	II	I	II	III	IV	III	IV
Thyroïde	2.5	2.5	3.2	3.6	—	7.9	5.8	8.0
Reins	1.9	3.3	6.4	6.9	0.4	—	6.6	—
Moelle osseuse	1.2	2.6	2.9	3.3	(5.2)	(3.9)	3.8	3.3
Surrénales	0.8	1.5	2.7	3.0	—	3.3	6.1	6.3
Rate	1.6	1.2	4.3	3.2	0.8	—	5.0	—
Sérum	1.0	1.0	1.4	1.8	1.0	1.0	1.6	1.1
Poumons	0.5	1.2	2.4	2.6	0.4	—	3.4	—
Côlon	—	—	—	—	0.7	—	2.5	—
Intestin grêle	—	—	—	—	0.3	—	3.9	—
Cœur	0.4	0.5	2.1	2.2	—	—	—	—
Cerveau	0.3	0.7	0.9	1.3	0.3	—	0.9	—
Muscle squelettique	0.2	0.3	0.7	0.7	—	—	—	—
Epididyme	0.1	0.2	0.7	0.7	—	—	—	—
Foie	0.2	0.7	8.8	4.8	0.1	0.2	3.4	3.1
Testicules	0.02	0.2	0.4	0.6	0.06	—	0.6	—

c) La concentration de cystéamine-cystamine dans le foie est faible, bien que la concentration du S³⁵ soit élevée.

Dans ce travail, Eldjarn isole la cystéamine et la cystamine sous forme de dibenzoyl-cystamine.

Les résultats de Eldjarn ne peuvent pas être comparés aux nôtres parce qu'il utilise le rat et que la cystéamine est injectée.

tée sous la peau. Ce qui est plus important encore, c'est que la dose de cystéamine (30 mg./kg) utilisée par Eldjarn dans ses travaux est trop faible pour donner une radio-protection. C'est une erreur d'invoquer les résultats de Eldjarn pour essayer d'analyser la situation lorsqu'une dose radio-protectrice de cystéamine a été injectée.

Nous avons étudié la persistance de la cystéamine (ou de la cystamine) dans le foie de la souris 15 minutes et 1 heure après l'injection intrapéritonéale de 3 mg. de cystéamine; le tableau III montre les résultats de cette expérience. On voit que 15 minutes et 1 heure après l'injection, une grande partie de la radioactivité du foie se trouve encore dans des molécules de cystéamine ou de cystamine. Il est très important de remarquer que — contrairement à ce que l'on aurait pu déduire des

TABLEAU III. — Radioactivité du foie de la souris après injection intrapéritonéale de 3 mg ($53,7 \times 10^3$ c/m) de cystéamine marquée.

Temps après injection.		15 minutes		60 minutes	
		1	2	3	4
c/m $\times 10^{-5}$	S ³⁵ total	3.46	3.96	2.77	3.10
	S ³⁵ cystéamine- cystamine	2.66	2.49	1.99	1.86

résultats de Eldjarn par une extrapolation tout à fait injustifiable — lorsqu'on injecte une dose de cystéamine suffisante pour procurer une radio-protection, la concentration de la cystéamine. (ou cystamine) dans le foie de la souris est loin d'être négligeable tant que dure cette radio-protection.

Quinze minutes après l'injection intrapéritonéale de 3 mg. de S³⁵-cystéamine à la souris, la presque totalité de la radioactivité du corps se trouve encore dans des molécules de cystéamine ou de cystamine alors que 30 % de la radioactivité du foie ne se trouve déjà plus sous cette forme; on pourrait en déduire l'hypothèse que le foie catabolise la cystéamine.

Eldjarn (17) a montré que des tranches de foie de rat peuvent métaboliser la cystéamine.

* * *

Nous allons maintenant identifier quelques métabolites qui dérivent de la cystéamine.

Nous avons montré dans notre laboratoire, et Eldjarn (17) a aussi montré, que la cystéamine ne peut pas être recarboxylée en cystéine.

Pour identifier quelques métabolites de la cystéamine, nous avons d'abord analysé des urines de chiens qui avaient reçu de la cystéamine radioactive en injection intraveineuse.

Un chien mâle de 7 kg. a reçu 104 mg. de cystéamine radioactive dans la veine fémorale; l'urine a été recueillie directement des uretères dans un récipient qui était changé toutes les deux heures; chacun de ces échantillons d'urine a été analysé. En 8 heures, 16 % de la radioactivité injectée a été excrétée dans l'urine (fig. 3).

La quantité de cystéamine-cystamine radioactive excrétée a diminué d'un échantillon d'urine au suivant et le dernier échantillon n'en contenait presque plus; 4 % seulement de la cystéamine injectée ont été excrétés sans modification chimique (ou sous forme de cystamine) dans les urines; cela signifie que la cystéamine est métabolisée très efficacement par le chien.

Une grande partie de la radioactivité de l'urine se trouvait dans des molécules de sulfates, libres ou estérifiés. Un peu de radioactivité se trouvait dans des molécules de taurine.

Cystéamine-cystamine, taurine et sulfates ne rendent pas compte de la totalité de la radioactivité urinaire; il existe d'autres métabolites qui n'ont pas été identifiés.

Un mot doit être ajouté sur les méthodes qui ont été utilisées pour ces mesures. Le S^{35} total a été mesuré sur des précipités de sulfate de benzidine après oxydation de l'urine par le réactif de Benedict. Le S^{35} présent dans les sulfates a été mesuré après hydrolyse acide et conversion en sulfate de benzidine.

Pour isoler la taurine et la cystamine, nous avons procédé de la manière suivante: à l'urine, nous avons ajouté de la

taurine, du dichlorhydrate de cystamine et du sulfate de Na comme entraîneurs, puis l'urine a été soumise à une hydrolyse par HCl. Les thiols ont été transformés en disulfures par addition d'iode et les sulfates précipités par addition de BaCl_2 . Après filtration, la solution a été évaporée à sec et le résidu,

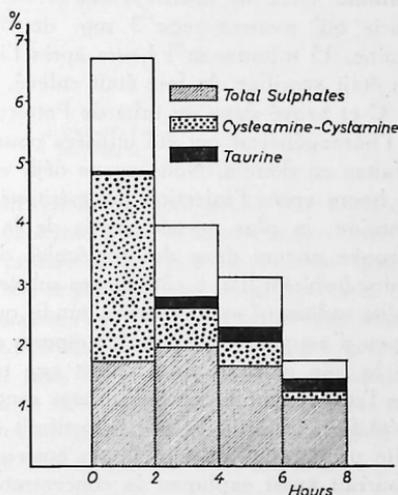


FIG. 3. — Excrétion urinaire du S^{35} après injection intraveineuse de 104 mg de cystéamine marquée à un chien de 7 kg; distribution de la radioactivité entre sulfates, taurine, cystéamine-cystamine et métabolites inconnus. Les activités sont exprimées en % de la dose injectée. (Verly et Koch : *Biochem. J.*, 1954, 58, 663.)

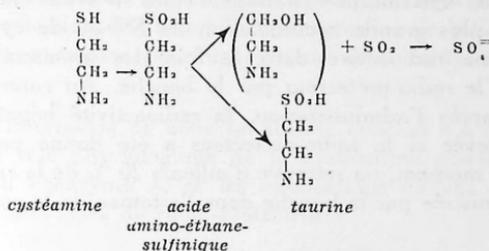
dissous dans l'eau, a été passé dans une colonne d'Amberlite IR-120 (H) : la cystamine a été retenue sur la résine tandis que la taurine est sortie avec les eaux de lavage (malgré son groupe aminé, la taurine ne se comporte pas comme un ampholyte, mais comme un acide). La cystamine a été purifiée et isolée comme on l'a déjà décrit. Les taurines ont été recristallisées plusieurs fois; elles étaient pures chimiquement et radioactivement.

Toutes les analyses ont été faites en double sur des fractions des échantillons d'urine; les résultats ont toujours été en excellent accord (18).

Ces résultats obtenus avec des chiens ne peuvent pas être comparés aux résultats obtenus avec des souris. Les doses utilisées sont très différentes : 150 mg./kg. pour les souris, 15 mg. par kg. pour les chiens. Mais nous avons pu montrer que la taurine et le sulfate sont aussi des produits du métabolisme de la cystéamine chez la souris. Nous avons analysé les foies de souris qui avaient reçu 3 mg. de S^{35} -cystéamine dans le péritoine, 15 minutes et 1 heure après l'injection. Dès que la souris était sacrifiée, le foie était enlevé, lavé à l'eau, refroidi à 0° C et broyé dans un tube de Potter; des portions aliquotes de l'homogénéisat ont été utilisées pour les analyses qui ont été faites en double. Nous avons déjà vu que quinze minutes et 1 heure après l'injection intrapéritonéale de 3 mg. de S^{35} -cystéamine, la plus grande partie de la radioactivité du foie se trouve encore dans des molécules de cystéamine ou de cystamine (tableau III); à côté de ces substances, le principal métabolite radioactif est la taurine, tandis que les sulfates contiennent peu d'activité. On pourrait supposer que la taurine circule entre le foie et l'intestin et n'est que très lentement excrétée dans l'urine, tandis que les sulfates sont excrétés peu après avoir été formés; ainsi le sulfate pourrait être le principal métabolite urinaire. Cette circulation entéro-hépatique de la taurine pourrait aussi expliquer la concentration élevée du S^{35} dans l'intestin après injection intrapéritonéale de S^{35} -cystéamine.

La cystéamine est donc catabolisée en taurine et sulfate. On sait que la cystéine est aussi métabolisée en taurine et sulfate. Par analogie avec ce que l'on connaît pour la cystéine, on pourrait penser que la cystéamine est oxydée en acide amino-éthane-sulfinique. Cette hypothèse est appuyée par une observation de Eldjarn (19) qui a analysé par chromatographie sur papier les produits de l'incubation de cystamine radioactive avec des tranches de foie de rat; il a ainsi trouvé une tache radioactive dont le Rf est celui de l'acide amino-éthane-sulfinique. On pourrait également supposer que cet acide amino-éthane-sulfinique est décomposé par une désulfinase en SO_2 et quelque chose comme l'éthylamine ou l'ainoéthanol; on sait que le SO_2 est oxydé en sulfate par le mammifère. D'autre

part, on sait que l'acide amino-éthane-sulfinique peut être oxydé en taurine, l'acide sulfonique correspondant.



Il semblerait que la cystéine puisse être transformée en taurine via le coenzyme A et la cystéamine. Cette voie métabolique n'est probablement pas importante quantitativement; pour qu'elle soit importante, les tissus devraient contenir beaucoup de coenzyme A et ce coenzyme devrait avoir une grande vitesse de renouvellement. Il semble donc que cette suite de réactions soit sans importance dans le métabolisme intermédiaire et que la conversion de la cystéine en taurine se fait via l'acide cystéine-sulfinique et l'acide amino-éthane-sulfinique comme on l'a dit antérieurement.

LA CYSTAMINE.

Bacq a montré que la cystamine (0,4 mg./g.), donnée par la bouche à des souris, les protège efficacement contre le rayonnement X; la protection est maximum 30 minutes après l'administration (20). On s'est demandé si, lorsqu'on donnait le radioprotecteur (cystamine ou cystéamine) par la bouche, il ne s'accumulait pas dans le foie.

Pour étudier ce problème, nous avons utilisé 4 groupes de souris à jeun; les animaux du premier groupe ont reçu de la cystéamine dans le péritoine; ceux du second groupe l'ont reçue par la bouche; les souris du troisième groupe ont reçu de la cystamine dans le péritoine, et celles du quatrième groupe l'ont reçue par la bouche; une dose de 3 mg. de la substance marquée a été utilisée dans tous les cas. Nous avons mesuré

dans les foies de ces animaux, soit 15 minutes, soit 1 heure après l'administration, le S^{35} total, le S^{35} sulfate, le S^{35} taurine et le S^{35} -cystéamine-cystamine. Nous n'avons jamais observé une plus grande accumulation de S^{35} ou de cystéamine-cystamine radioactive dans le foie des animaux qui avaient reçu le radio-protecteur par la bouche. Au contraire, 15 minutes après l'administration, la radioactivité hépatique est moins élevée si le radio-protecteur a été donné par la bouche; à ce moment, on retrouve d'ailleurs 20 % de la radioactivité administrée par la bouche dans l'estomac de la souris.

CHEZ L'HOMME.

Je n'ai pas parlé du métabolisme de la cystéamine chez l'homme parce que les petites doses de S^{35} -cystéamine ou de S^{35} -cystamine qui ont été utilisées pour l'étudier, ne correspondent pas aux doses qu'il faudrait utiliser (10 g. pour un homme de 70 kg.) pour donner une protection contre le rayonnement X. Les résultats n'ont, pour notre sujet, qu'une valeur qualitative. Eldjarn (19) a montré que, après l'administration de cystéamine ou de cystamine radioactive à l'homme, de la taurine et des sulfates radioactifs apparaissent dans l'urine et que la taurine est le métabolite principal de la bile. Ces résultats sont en accord avec ce qui a été trouvé chez d'autres animaux.

POURQUOI LA CYSTÉAMINE ET LA CYSTAMINE PROTÈGENT-ELLES CONTRE LE RAYONNEMENT X ?

Nous avons observé un parallélisme entre l'affaiblissement de la radioprotection et la disparition de la cystéamine-cystamine de l'organisme. D'autre part, les métabolites connus de la cystéamine, taurine et sulfate, ne sont pas des radio-protecteurs. Il semble donc que ce sont les molécules de cystéamine ou de cystamine elles-mêmes qui sont radio-protectrices et non un de leurs métabolites.

La cystéamine ou la cystamine réagirait, dans chaque cellule, avec des radicaux oxydants dangereux, comme HO_2 , produits par le rayonnement X en présence d'oxygène, et elle

empêcherait ainsi la destruction de molécules importantes [Bacq et Alexander (21)]. Cette explication semble la plus vraisemblable, mais personne n'oserait prétendre que c'est la seule explication de l'action radio-protectrice de la cystéamine ou de la cystamine pour un système aussi complexe qu'une souris !

Il est intéressant de noter qu'aucune relation n'a été établie entre le rôle physiologique de la cystéamine comme constituant du coenzyme A et les explications de ses propriétés pharmacologiques de radio-protecteur.

RÉSUMÉ.

1. Nous avons étudié le métabolisme d'une dose de cystéamine capable de diminuer de 50 % les effets biologiques du rayonnement X.

2. Pendant les 24 heures qui suivent l'injection dans la cavité péritonéale de la souris d'une dose radio-protectrice de cystéamine marquée avec du S^{35} (3 mg. pour une souris de 20 g.), la concentration du radioisotope est plus grande dans le foie, l'intestin et le rein que dans le reste du corps.

3. La demi-vie biologique de 3 mg. de cystéamine injectés à une souris de 20 g. est d'environ 40 minutes. Il existe un parallélisme entre la persistance de la cystéamine (ou de la cystamine) dans l'organisme et la durée de la radio-protection; ceci suggère que l'action protectrice est due aux molécules de cystéamine et de cystamine et non de l'un de leurs métabolites. La teneur du foie en cystéamine-cystamine reste élevée tant que dure la radio-protection.

4. Le chien, comme la souris, catabolise la cystéamine en taurine et sulfate. Dans l'urine du chien, le sulfate (libre ou estérifié) est le principal métabolite. Dans le foie de la souris, c'est la taurine qui est le principal métabolite. Une circulation entéro-hépatique de taurine marquée pourrait expliquer la richesse en soufre radioactif de l'intestin chez les animaux qui ont reçu des injections de cystéamine marquée.

5. Après l'ingestion de cystéamine ou de cystamine marquée, on n'a pas observé une plus grande concentration de ces substances, ni d'ailleurs du S^{35} , dans le foie de la souris qu'après l'injection dans la cavité péritonéale d'une même quantité de ces produits.

(Laboratoire de Pathologie générale; Laboratoire de
Recherches pour la protection des populations civiles.
Université de Liège.)

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) Z. M. BACQ, J. BADDILEY, L. ELDJARN, F. LIPMANN & F. LYNEN. *Science*, 1954, 119, 163; — (2) V. DU VIGNEAUD, W. G. KILMER, J. R. RACHELE & M. COHN. *Journ. Biol. Chem.*, 1944, 155, 645; — (3) W. P. ANSLOW, S. SIMMONDS & V. DU VIGNEAUD. *Journ. Biol. Chem.*, 1946, 166, 35; — (4) B. BERGERET & F. CHATAGNER. *Biochim. Bioph. Acta*, 1952, 9, 141; — B. BERGERET, F. CHATAGNER et C. FROMAGEOT; *Biochim. Bioph. Acta*, 1952, 9, 147; — (5) J. AWAPARA & W. J. WINGO. *Journ. Biol. Chem.*, 1953, 203, 189; — (6) C. FROMAGEOT, E. WOOKEY & P. CHAIX. *Comptes rendus Acad. Sc.*, 1939, 209, 1019; — (7) R. T. WILLIAMS. *Detoxication Mechanisms*. Wiley & Sons, New York, 1947; — (8) G. M. BROWN & E. E. SNELL. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, 2782; — W. S. PIERPONT & D. E. HUGUES. *Biochem. Journ.*, 1954, 56, 130; — (9) M. B. HOAGLAND & G. D. NOVELLI. *Journ. Biol. Chem.*, 1954, 207, 767; — (10) J. D. GREGORY & F. LIPMANN. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 4017; — (11) Z.-M. BACQ, G. DECHAMPS, P. FISCHER, A. HERVE, H. LE BIHAN, J. LECOMTE, M. PIROTTE & P. RAYET. *Science*, 1953, 117, 633; — (12) W. G. VERLY, Z.-M. BACQ, P. RAYET & M.F. URBAIN. *Biochim. Bioph. Acta*, 1954, 13, 233; — (13) A. SCHOBBERL. *Zeitschr. f. phys. Chem.*, 1933, 216, 193; — (14) W. COBLENTZ & S. GABRIEL. *Ber. chem. Ges.*, 1891, 24, 1122; — (15) W. G. VERLY, S. GREGOIRE, P. RAYET & M. F. URBAIN. *Biochem. Journ.*, 1954, 58, 660; — (16) L. ELDJARN & O. NYGAARD. *Arch. Int. Physiol.*, 1954, LXII, 476; — (17) L. ELDJARN. *Journ. Biol. Chem.*, 1954, 206, 483; — (18) W. G. VERLY & G. KOCH. *Biochem. Journ.*, 1954, 58, 663; — (19) L. ELDJARN. *The Scand. Journ. of Clin. & Lab. Invest.*, 1954, 6, supplement 13, 63; — (20) Z.-M. BACQ. *Bull. Acad. Roy. Méd. de Belg.*, 1953, 83, 411; — (21) Z.-M. BACQ & P. ALEXANDER. *Principes de Radiobiologie. Sciences et Lettres*, Liège, 1955.