



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARI

Vol. II

N. 24

EDUARDO CRUZ COKE

LA PRODUCTION DE CHALEUR
ET LES DEUX FACTEURS QUI LA COMPOSENT:
VITESSE ET RENDEMENT



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

Vol. II - N. 24

pag. 1-24

LA PRODUCTION DE CHALEUR ET LES DEUX FACTEURS QUI LA COMPOSENT: VITESSE ET RENDEMENT

EDUARDO CRUZ COKE

Académicien Pontifical

SUMMARIVM — Disserit Auctor de duabus condicionibus ex quibus explicari possunt nonnullae anomaliae quae se referunt ad basis metabolismum, qui incurrit in auctum corporis aut in eius vitiosam pinguedinem.

L'expression actuelle de la production de chaleur par l'organisme animal ne nous dit rien sur les conditions métaboliques qui la déterminent. Dans l'ordre expérimental nous savons bien que la thyroxine et le dinitrophénol augmentent cette production, et que l'insuline et l'hormone de croissance la diminuent sans que nous connaissions bien les mécanismes qui produisent ces modifications. D'un autre côté, dans l'ordre clinique, nous nous trouvons tres souvent avec d'étranges paradoxes à ce sujet, comme par exemple, les cas ou une obésité s'accompagne d'un métabolisme basal élevé et ceux où un métabolisme au-dessous de la normale est lié a un syndrome d'hyperthyroïdis-

Note présentée le 26 Avril 1968 au cours de la Session Plénière de l'Académie Pontificale des Sciences.

me reconnu à d'autres manifestations qu'à celles de l'énergie. Mais ce sont surtout dans les variations autant normales que pathologiques de la croissance en relation avec la production de chaleur que se trouvent les cas où aucune explication n'est donnée de l'intervention des différentes hormones et des éléments pharmacologiques qui modifient ces processus.

Comme le remarque très justement WURMSER (1930), les réactions du métabolisme intermédiaire se poursuivent sans interruption, non seulement dans un sens de dégradation mais aussi de resynthèse. La réversibilité d'une grande partie de ces réactions payées au prix de la combustion totale d'une autre partie, nous cache la réalité changeante des structures vivantes qui paraissent stables, mais qui ne sont que la résultat d'un équilibre dynamique obtenu par une égalité de vitesse en sens contraire de deux réactions semblables.

Ce point de vue qui avait été posé par BORSOOK et KEIGHLEY en 1935, a propos du N, trouve une brillante confirmation dans les travaux de HEVESY (1923), SHOENHEIMER et RITTENBERG (1937-1941), CHARGAFF (1939-1941) et d'autres, au moyen de l'emploi des isotopes.

C'est avec ces atomes marqués, qu'il est possible de montrer que les amino-acides les contenant comme la leucine, la glycocolle et l'acide aspartique (SHOENHEIMER, 1942) ne sont pas éliminés après leur ingestion mais entrent dans la constitution protéique de l'économie, tandis que ce sont des molécules aminées qui proviennent de la dégradation protéique qu'on trouve dans les déchets. La stabilité apparente de l'état adulte est donc un équilibre dynamique de ce genre.

Nous savons l'importance qu'un tel fait a pour l'organisme. En effet, ces équilibres ont la propriété d'être extraordinairement sensibles aux déplacements dans n'importe quel sens, et représentent la possibilité de la mise en marche instantanée des réactions brusquement nécessaires à l'adaptation de l'organisme, aux circonstances changeantes de son milieu. En un mot

la réaction de resynthèse de PASTEUR-MEYERHOF, telle qu'elle se présente dans le muscle, se réalise partout, quoique dans des conditions différentes selon le produit à refaire.

Ce qui obscurcit les relations entre la respiration qui paye la resynthèse et la resynthèse elle-même, est le fait que pour tout autre tissu que le tissu musculaire, il ne s'agit pas seulement de resynthèse mais aussi de synthèse, puisque pour la plupart des resynthèses autres que celles intervenant au cours de l'activité fonctionnelle du muscle et pour les synthèses nouvelles dans la croissance l'engrenage entre la part de la respiration qui compense la synthèse et la synthèse elle-même reste encore assez obscur. Cependant, un phénomène observé depuis très longtemps, l'action dynamique spécifique, jette quelque lumière a ce sujet.

On n'observe généralement pas assez, que l'action dynamique spécifique (A.D.S.) ne se manifeste que dans les limites du métabolisme basal comme le fait remarquer SCHAEFFER (1938). Au-dessus de celui-ci l'A.D.S. n'existe pas. Pourquoi donc les protéines produisent-elles une extra-chaleur dans ces limites et pas au-dessus? Pourquoi, quelle que soit l'explication de la source de l'extra-chaleur, celle de RUBNER, ou celle de SCHAEFFER, les protéines n'excitent la production calorique que dans les limites et pour le service du métabolisme minimum?

Parce que le métabolisme minimum représente les dépenses énergétiques nécessaires a l'achat de la resynthèse des constituants structurels. C'est un métabolisme d'organisation.

La cellule est une machine qui peut brûler directement autant de graisses que de protéines ou d'hydrates de carbon qu'on lui présente, mais qui seulement peut faire passer de l'énergie pour de la resynthèse, d'une réaction a l'autre en brûlant certaines molécules préférentielles: glucose (RUBNER, 1902), alcool (LE BRETON, 1936), glycérine (MC CANN et HAMMON, 1923) (JOHNSON. CARLSON et JOHNSON, 1933), acides gras

(BARNES, DRURY, GREELEY et VICK, 1940). C'est à WURMSER (1923) que nous devons la conception d'un couplage stoechiométrique dans la synthèse de l'alanine en partant de l'acide pyruvique et de l'ammoniaque en brûlant du glucose. Selon SCHAEFFER et LE BRETON (1938) le phénomène déterminant de l'A.D.S. serait l'excitation des nerfs sympathiques par les amino-acides. La critique que SCHAEFFER et LE BRETON (1938) font des différentes hypothèses émises a ce sujet doit être enrichie par les acquisitions de la chimie et de la physique moderne. Ainsi en est-il de la théorie de RUBNER qui nous a permis de poser le problème, après les belles expériences déjà classiques d'AUBEL et de WURMSER à ce sujet (1924) sur une conception un peu plus large. En effet il était logique que d'autres molécules, en plus de celle du glucose, pussent servir à la cellule comme combustible et que pour les molécules aussi, une différence dût être établie entre combustions liées à la resynthèse et combustions indépendantes de tout couplage stoechiométrique. Dans ce domaine les recherches sur la réaction de PASTEUR jettent beaucoup de lumière. Ce n'est pas le cas d'y insister. Nous nous en rapportons aux deux importants mémoires de BURK (1931) et de DIXON (1937), et aux études sur l'assimilation fermentative de VAN NIEL et ANDERSON (1941).

Le fait que le tartrate d'ergotamine aux doses inhibant l'action des hormones sympathiques empêche l'apparition de l'A.D.S. et que la section des deux splanchniques la diminue, démontrent en réalité comme le font voir SCHAEFFER et LE BRETON l'importance d'un mécanisme de ce genre dans la genèse de l'extra-chaleur, mais ne dévalorise pas nos considérations précédentes quant à la signification plus profonde de cette A.D.S., en relation avec le métabolisme moléculaire même. Il est probable que l'absence d'A.D.S. correspond à une grande diminution de la vitesse de remplacement du métabolisme de structure. En effet, nous savons que la paralysie neuro-végétative expérimentale, pharmacologique ou chirurgicale, se

traduit par une grande diminution ou bien par une suppression de la croissance ce qui veut dire suppression de tout un groupe de synthèses. D'autre part les agents sympathicolytiques comme l'érgotamine empêchent aussi l'action calorigène de l'hormone thyroïdienne qui selon l'hypothèse que nous allons formuler, agirait sur la vitesse métabolique de base, c'est-à-dire sur le circuit de remplacement matériel, mais n'empêche pas l'action calorigène du dinitrophenol qui n'agit pas sur ce circuit mais seulement sur les oxydation *non couplées* à une synthèse ou resynthèse.

Nous ne sommes pas encore entrés au coeur du sujet énoncé, qui est surtout le problème posé par l'action semblable de la thyroxine et du dinitrophénol sur la production de chaleur. Il était nécessaire cependant d'établir ce que nous venons d'exposer pour comprendre les faits qui suivent.

OBSERVATIONS QUI SERVENT DE POINT DE DÉPART

L'action de l'hormone thyroïdienne sur le métabolisme basal est connue depuis longtemps. C'est ainsi que les animaux qui reçoivent de la thyroïde peuvent aller jusqu'à doubler leur production de chaleur. Le même phénomène se produit avec le dinitrophénol et certaines molécules analogues comme l'ont fait voir MAYER et ses collaborateurs (1932) ainsi que C.M. SUTTER qui étudie avec beaucoup de détail la structure et l'action bactéricide des dérivés du phénol.

Nous savons que les cliniciens se sont servis de ces faits pour traiter l'obésité. Le dinitrophénol aurait sur l'hormone thyroïdienne, dans certains cas, l'avantage de ne pas toucher à certaines fonctions qu'il s'agit de ne pas modifier, comme par exemple les fonctions neuro-végétatives, le rythme cardiaque, etc. On a tâché d'expliquer l'action de ces deux substances sur les échanges, en étudiant leur point d'attaque sur le

métabolisme intermédiaire. Aucune hypothèse ne nous a paru cependant interpréter tous les faits trouvés jusqu'à présent.

Celle qui suit explique non seulement la différence d'activité des substances en question, mais aussi celles de toutes les molécules qui ont une action sur la production de chaleur.

LE RENDEMENT ET LA VITESSE

La production de chaleur par l'organisme, mesurable au calorimètre ou par le moyen de la consommation d'oxygène, dépend de deux facteurs.

1. Un facteur vitesse qui règle la quantité de molécules mobilisées dans le circuit réversible (dégradation-synthèse) dans un temps donné. C'est ce facteur que la thyroxine augmente et l'excès de chaleur qu'elle produit n'est que le résultat de l'excès d'oxygène consommé par les produits intermédiaires qui ont besoin d'être brûlés en excès pour payer l'accélération de l'élément synthèse de ce circuit.

2. Un facteur rendement qui dépend de la proportion de métabolites intermédiaires, par exemple l'acide lactique dans le cas de la contraction musculaire, qui doivent être brûlés complètement pour compenser énergétiquement la resynthèse (travail musculaire, remplacement de l'autolyse physiologique) ou la synthèse des produits nouveaux (croissance). Dans le cas de la contraction musculaire ce facteur ne serait autre chose que le quotient de MEYERHOFF qui a une valeur proche de 5, ce qui correspond à un rendement de 20%. Le dinitrophénol augmente la production de chaleur en diminuant le facteur rendement du métabolisme, c'est-à-dire, en détruisant partiellement l'efficacité du passage stoechiométrique de l'énergie du glucose brûlés à l'énergie de synthèse des produits sujets à réversibilité ou à synthèse.

Dans le cas de la croissance le phénomène du rendement a été mis en valeur par TAMIIYA (1935).

L'augmentation d'une même quantité de chaleur peut donc être due à deux causes absolument différentes l'une agissant sur la vitesse du circuit (la thyroxine peut la doubler), l'autre agissant sur le rendement (le dinitrophénol peut le diminuer de moitié et même davantage). En général CRUZ-COKE et PLAZA DE LOS REYES on pu montrer que c'est surtout la méthylation et en général les alquilants, les radicaux libres qui déterminent l'activité de l'hormone thyroïdienne. La méthylation n'agit pas, par contre, sur l'activité du dinitrophénol. Les substances toxiques comme le dinitrophénol et la gramicidine qui agissent sur le rendement, le font en augmentant le qO_2 mais par contre en diminuant l'absorption de P (DUBOS).

Si l'hypothèse dont il s'agit est juste, nous devons nous attendre à trouver des substances avec une action inverse des précédentes, c'est-à-dire réduisant la production de chaleur soit en diminuant le facteur vitesse, soit en augmentant le facteur rendement. C'est justement ce qui arrive comme nous allons le voir avec l'hormone de croissance qui augmente le rendement ainsi que l'insuline et le carotène et avec les narcotiques qui diminuent la vitesse.

Nous ne voulons, dans ce premier mémoire, que réunir les principaux faits qui jettent de la lumière sur ces points de vue et citer quelques expériences personnelles a ce sujet.

ACTION COMPARÉE DE LA THYROXINE ET DU DINITROPHÉNOL DANS LA PRODUCTION DE CHALEUR

Depuis les travaux de MAGNE, MAYER et PLANTEFOL (1931) (1932), nous savons que les dinitrophénols 1, 2, 4 (DNP) augmentent l'intensité des oxydations cellulaires chez les animaux, et que cette action peut être généralisée aux tissus végétaux et

aux levures comme l'ont montré PLANTEFOL (1932), FIELD J. (1935), FIELD J., MARTIN et FIELD S. M. (1933) (1934).

Une expérience de PLANTEFOL ne laisse la-dessus aucun doute et nous permet en même temps de séparer cette action du dinitrophénol, de son intervention sur la multiplication cellulaire.

Des cultures de *Sterigmatocystis* sont passées les unes sur du RAULIN, les autres sur du RINGER, avec et sans D.N.P. En prenant comme unité les oxydations au départ; on observe, dans les premières, après cinq heures, une diminution de la consommation d'oxygène dans (II) par rapport aux contrôles sans Dinitrophénol (I) tandis que dans les secondes on trouve une augmentation des oxydations dans les cultures avec D.N.P. (IV par rapport a celles sans D.N.P.) (III).

		qO_2
Culture I	Glucose	1,61
» II	Glucose + (D.N.P. 0,05%)	0,77
» III	Pas de glucose	0,24
» IV	Pas de glucose (D.N.P. 0,05%) (Observations de PLANTEFOL)	0,72

Ceci s'explique en admettant que le D.N.P. dans II manifeste en premier lieu une action inhibitrice des multiplications cellulaires tandis que dans IV apparait son action stimulatrice des oxydations.

Ces oxydations qui ne sont pas profitables a la multiplication cellulaire, justifient notre manière de poser le problème.

Si d'autre part nous observons l'action de l'hormone thy-

roïdienne sur des oxydations semblables nous trouvons cette fois qu'à côté de leur augmentation nous observons un accroissement parallèle à la multiplication cellulaire. Depuis les études de NOVIKOFF (1908) sur les paramécies, de nombreux auteurs ont confirmé cette action de la thyroïde sur la multiplication cellulaire: SHUNWAY (1914), BUDINGTON et HARVEY (1915) entres autres (cités par L. BLANCHARD, H. PENAU et H. SIMMONNET (1936).

Nous devons d'autre part a VERNE et ODIETTE (1936) des expériences qui montrent d'une manière très nette l'influence stimulatrice de l'hormone thyroïdienne sur la multiplication in vitro des fibroblastes de poulet.

Ces oxydations sont profitables à la multiplication cellulaire en augmentant la vitesse sans agir sur le rendement comme le montre le fait que la thyroxination n'augmente pas le rendement du travail musculaire mais par contre donne une plus grande production d'indol dans le cas des colibacilles soumis à l'action de la thyroïdine, ainsi que d'autres produits intermédiaires du métabolisme anaérobique ce qui n'est pas le cas dans la stimulation respiratoire par les dinitrophénols.

En effet, tandis que la thyroxine agit sur le métabolisme anaérobique (VELASQUEZ, 1928) et surtout sur lui (HAFFNER, V. 1927), le dinitrophénol ne semble avoir de l'influence que sur la phase aérobique du métabolisme (PLANTEFOL, 1932; CROLAND, 1937).

BODINE et BOELL (1938) on étudié à ce sujet, la stimulation par les dinitrophénols de la respiration des embryons de *Melapoplus*. Leurs résultats sont très intéressants quoique nous pensions que l'interprétation qu'ils font de leurs expériences pourrait ne pas être exacte en ce qui se rapporte à l'oxydation du glucose.

En utilisant des concentrations moléculaires de dinitrophénol de l'ordre de $2,5 \times 10^{-5}$ ils obtiennent une stimulation respiratoire qui varie entre 200 et 300%. Quand dans ces conditions ils font agir sur les embryons de l'HCN a une concentration

moléculaire de 1×10^{-3} et de 1×10^{-4} , ils ne trouvent plus d'action simulatrice par les dinitrophénols.

Nous reproduisons ici un groupe de leurs expériences:

EMBRYONS EN DEVELOPPEMENT (mm^3 de O_2 par 100 grs.)

Conc. moléc. HCN	Contrôles sans D.N.P.		Contrôles avec D.N.P.	
	$\text{mm}^3 \text{O}_2$	% variation	$\text{mm}^3 \text{O}_2$	% Variation
0 contrôle . . .	12,4	100	25,4	205
1×10^{-3} . . .	4,1	33	4,7	38
0 contrôle . . .	13,6	100	26	191
1×10^{-4} . . .	9,1	67	10,2	75
0 contrôle . . .	12,4	100	25,4	205
1×10^{-5} . . .	12,5	100	22,1	178

Nous savons que l'HCN est un poison des ferments respiratoires ce qui fait penser que le point d'action des dinitrophénols se trouve à ce niveau.

Il est encore plus intéressant de constater que, selon ces mêmes auteurs, l'action inhibitrice du CO sur la stimulation respiratoire en question est supprimée par la lumière. Le dinitrophénol agirait donc sur les mécanismes respiratoires normaux sensible à l'action du cyanure et du CO.

BODINE et BOELL d'autre part font agir sur leurs embryons, de l'iodacétate et du flourure, et trouvent que l'inhibition due au DNP, est du même ordre que celle produite sur la respiration normale: c'est-à-dire très insignifiante. Ils en concluent que ce n'est pas du glucose que brûle le DNP. D'autres expériences leur montrent qu'il s'agit probablement des protéines.

Nous pensons que cette conclusion n'est pas exacte. Autant l'iodacétate que le flourure n'agissent pas d'ordinaire sur la respiration, mais sur certains points du métabolisme intermédiaire anaérobie en relation avec la mobilisation de l'hydrogène et le transport du phosphore. C'est justement là, qu'agit la thyroxine et pas le dinitrophénol. Quant à l'effet respiratoire de toute diminution du métabolisme intermédiaire anaérobie, nous savons qu'elle se traduit aussi en dernier terme en une diminution du matériel oxydé mais dans des proportions beaucoup moindres que celles qu'on obtient en agissant comme nous venons de le voir sur les ferments respiratoires eux-mêmes. L'accroissement de la production de nitrogène ammoniacal par le DNP, qui est interprété par BODINE et BOELL comme étant dû à une oxydation des protéines, est plutôt le signe de l'irréversibilité que le DNP détermine dans le cycle énergétique constructif de l'embryon. En effet, CLOWES et KRAHL (1936) ont montré dans les oeufs de l'*Arbacia Punctulata*, qu'à la même concentration, les nitrophénols augmentent la consommation d'oxygène, en même temps qu'ils bloquent la multiplication cellulaire avec plus ou moins d'irréversibilité selon les doses. Nous savons, au contraire, que ce n'est pas le cas de la thyroïde qui tout en augmentant la consommation d'oxygène augmente la multiplication cellulaire (VERNE et ODIETTE, 1936). Il s'agirait donc d'une différence dans le rendement de la synthèse dans l'un et l'autre cas.

C'est KRAHL et CLOWES (1940) aussi qui viennent de montrer que plusieurs nitrocresols et nitrophénols n'agissent probablement pas directement sur les processus de mitose ni sur la stimulation directe de la respiration, ni sur la glycolyse anaérobie, mais sur une réaction inconnue oxydo-réductrice où ils agiraient en supprimant ou diminuant un transfert d'énergie d'un système à l'autre. Nous interprétons leurs résultats comme une inhibition de l'accouplement stoechiométrique des réactions de resynthèse ou de synthèse que nous avons cités au commencement de ce travail.

CLIFTON (1937) en étudiant l'action du dinitrophénol sur l'activité oxydante de l'acide acétique des suspensions de *Pseudomone Calco Acética* a pu démontrer aussi que des concentrations critiques du premier corps poussent la réaction vers une oxydation complète de l'acide en empêchant en même temps l'assimilation observée dans les contrôles.

Ceci est en parfait accord avec les expériences de RONZONI et EHRENFEST (1936) qui en étudiant l'effet du dinitrophénol sur le métabolisme du muscle de crapaud a vu que l'hydrolyse de la phosphocréatine et de l'adénosinetriphosphate est beaucoup plus rapide chez cet animal que la resynthèse de ces produits malgré des oxydations 800% plus intenses. Il s'agit clairement ici d'une incapacité de resynthèse produite par le DNP.

Quant à la thyrosine il est à peu près établi qu'elle agit en activant les déshydrogénases. Comme nous l'avons démontré avec J. CABELLO (1929) la thyroxine accélère les processus hydrolytiques tandis que le dinitrophénol ou n'agit pas ou agit en sens inverse. Cette action de la thyroïde est irréversible seulement *in vitro*. *In vivo* elle est compensée par le phénomène de la resynthèse en présence d'oxygène. ANDRUS et Mc EACHERN (1937) ont pu démontrer d'un autre côté que les animaux hyperthyroïdiens contiennent de plus grandes quantités de succino-déshydrogénase que les normaux.

On connaît, d'autre part, depuis longtemps l'action inhibitrice des déshydrogénases par les narcotiques (uréthane et barbituriques). Ces mêmes narcotiques dépriment l'action calorigène de la thyroxine sans par contre agir sur cette même action produite par les dinitrophénols.

Comme conséquence de leur action sur des moments différents du métabolisme matériel, l'action calorigène du dinitrophénol et de la thyroxine s'ajoutent. En présence de luminal comme l'ont montré ALWALL et SYLVAN (1937) et MARTENSON (1937), cette sommation ne se réalise plus car alors ce n'est que le dinitrophénol seul qui agit sur la consommation d'oxygène.

Des expériences récentes de ADDIS et KARNOPOLY (1938)

montrent que la thyroxine tout en augmentant le métabolisme augmente aussi la proportion de protéines totales trouvées dans le coeur, les reins et le foie des animaux, tandis que le dinitrophénol qui produit chez eux un accroissement semblable de la chaleur, détermine au contraire une diminution de ces protéines, ce qui est en parfait accord avec l'interprétation que nous donnons aux expériences de BODINE et BOELL déjà citées.

Effet de la thyroxine, thyroïdectomie et dinitrophénol dans la proportion des protéines trouvées dans le coeur, rein et foie du rat.

Nombre des rats	Relation aux contrôles		
	Coeur %	Rein %	Foie %
Contrôles 90	100	100	100
Thyroxine 30	+ 29	+ 28	+ 4
Thyroïdectomisés 41	—23	—16	—12
Dinitrophénol	— 7	+ 1	— 4

HALLE et LINDSAY (1938) ont observé aussi que les animaux thyroïdectomisés présentent une diminution très nette de leur activité spontanée. Cette activité n'est pas rétablie par le dinitrophénol mais elle l'est par l'hormone thyroïdienne.

Nous pouvons ajouter que l'hormone thyroïdienne augmente la consommation de vitamine B comme le démontrent les travaux de COWGILL (1934), SURE et BUCHANAN (1937), PETERS et ROSSISTER (1939) ce qui n'arrive pas avec le dinitrophénol, qui agit sur le rendement, et secondairement seulement sur la vitesse. Ceci est d'accord avec l'action sur la synthèse et la resynthèse que possède la vitamine B¹.

HORMONE DE CROISSANCE ET FACTEUR RENDEMENT

Nous allons considérer maintenant l'intervention que peuvent avoir sur les facteurs vitesse et rendement les hormones et substances qui produisent une diminution de la production de chaleur.

D'après notre hypothèse nous devrions attendre que les corps qui diminuent la vitesse en agissant sur les déshydrogénases et diastases intermédiaires, diminuent la production de chaleur, et que ceux qui augmentent le rendement, en agissant sur l'efficacité de la resynthèse, la diminuent. C'est ce qui en réalité arrive. Le luminal et les narcotiques, de son genre par exemple, diminuent la production de chaleur et neutralisent, comme nous l'avons vu, l'action de la thyroxine à ce niveau. L'insuline et l'hormone de croissance, par contre, agissent sur le rendement de la resynthèse et de la synthèse respectivement et produisent donc une diminution des oxydations nécessaires à l'accomplissement du cycle métabolique.

L'hormone de croissance d'après les investigations de LEE, TEEL et GAGNON (1929) et LEE et GAGNON (1930) réduit le métabolisme basal d'environ 60%. Ces mêmes résultats ont été confirmés par EVANS et ses collaborateurs (1924, 1930, 1932).

Le mécanisme de cette action s'explique facilement si nous considérons les changements biochimiques que produit, chez les animaux d'expériences, l'administration de l'hormone. En effet, LEE et SCHAFFER (1934) ont observé que les changements les plus importants produits par cette hormone sont représentés par un accroissement, chez les rats, de la quantité de N total protéique ainsi que des cendres et par une diminution des graisses.

Selon les expériences de TEEL et WATKINS (1929), TEEL et CUSHING (1930) et GAEBLER (1933) rapportées par VAN DYKE (1938), l'azote non protéique du sang diminue de 20 à 30%. Il y aurait donc comme nous devrions le prévoir une moindre

consommation de protéines; molécules nécessaires à synthèse de construction.

Le fait que nous avons signalé, d'après lequel la thyroxine augmente la fixation des protéines dans les principaux organes, exactement comme le fait l'hormone de croissance en produisant plus de chaleur tandis que celui-ci le fait en la diminuant, nous montre la nature différente de l'action sur la vitesse et sur le rendement qu'ont ces deux hormones.

Les expériences de EVANS, SIMPSON et PENCHARZ (1939) que nous allons signaler confirmant les considérations antérieures.

Ces auteurs ont pu montrer en effet que la croissance ne dépend pas de la présence de la thyroïde, mais est plus grande quand celle-ci existe. Par contre, l'hormone thyroïdienne ne détermine de la croissance que s'il y a de l'hormone hypophysaire.

Cela se comprend si on accepte que l'hormone hypophysaire agit sur les rendements des synthèses par molécule métabolisée et que l'hormone thyroïdienne augmente le nombre de molécules métabolisées.

Le tableau qui suit montre clairement les activités spécifiques de la thyroxine et de l'hypophyse sur la croissance.

POIDS FINAL DES ANIMAUX

	Contrôles	Thyroxine	H. de cr.	H. de cr. + thyroxine
Animal normal . .	263	268	445	492
Thyroïdectomisé . .	133	256	345	503
Thyroïdectomisé et hypophysectomisé . .	136	155	250	400

L'augmentation du rendement énergétique que produit l'hormone de croissance est de l'ordre qui suit:

Energie nécessaire par grammes de protéine gagné (N × 6,25)	
Témoins	325 calories
Animaux traités par l'hormone	125 calories

LA VITAMINE A ET L'INSULINE

Quant à la vitamine A, elle paraît agir au niveau de la re-synthèse ou elle augmenterait le rendement et diminuerait donc la production de chaleur. Son antagonisme avec la thyroxine serait de cette nature. Du côté de la croissance l'action de la vitamine A, par contre, est synergique avec l'hormone citée. Quand on la fait agir sur des animaux soumis à l'action du dinitrophénol, on n'obtient pas une neutralisation de l'action calorigène, comme dans le cas de la thyroxine, car, comme nous l'avons vu, le premier de ces corps agit justement en détruisant le mécanisme de la re-synthèse, lieu où intervient la vitamine. Les récentes expériences de LOGARAS et DRUMMOND (1938) nous donnent, sur ce point, d'intéressants renseignements.

MÉTABOLISME BASAL. mm³ de O₂ par kgr. minute.

	Sans vitamine A	3.000 unités Vit. A
Contrôles	21%	22%
Thyroxine	55%	14%
Dinitrophénol		
5 mgr. par kgr.	47%	53%
10 mgr. par kgr.	90%	119%

L'insuline parait aussi agir sur le facteur rendement quoique d'une tout autre manière. Nous savons, en effet, que la pancréatectomie produit une élévation assez forte du métabolisme basal des animaux d'expériences ce qui n'est pas dû à une action compensatrice de la thyroïde. Nous l'interprétons comme étant dû à une augmentation du rendement de la resynthèse, chose parfaitement démontrée dans les classiques expériences d'HOUSSAY et ses élèves (DAMBROSI, 1933; FOGLIA, FERNÁNDEZ, LELOIR et NOVELLI, 1933). D'autre part, l'insuline comme nous l'avons montré avec GUTIÉRREZ (1937) diminue la production de chaleur. Quant au diabète humain c'est une maladie trop complexe pour en tirer des conclusions à ce sujet. La plupart des auteurs cependant sont d'accord sur le fait d'avoir trouvé dans les diabètes graves pancréatiques plutôt un métabolisme basal élevé. Les cliniciens utilisent aussi depuis longtemps l'insuline pour des cures d'engraissement, ce qui est juste car cette hormone diminue fortement la quantité de graisse brûlée et empêche la désamination, surtout au niveau du foie.

DISCUSSION

On pourrait objecter à la différence entre vitesse et rendement, que nous avons établie au cours de ce travail, le fait que le dernier de ces facteurs dépend aussi d'une certaine vitesse.

Par exemple, HOUSSAY et ses collaborateurs (1937) parmi lesquels nous avons rapporté surtout les importants travaux de DAMBROSI, FOGLIA et FERNÁNDEZ (1933) ont bien établi que la resynthèse du glycogène musculaire n'est pas supprimée chez l'animal sans pancréas après tétanisation, mais seulement retardée. C'est d'ailleurs aussi ce qu'ont établi KAHN et HOUGET.

Si l'insuline rétablit la vitesse normale de formation de glycogène pourquoi parler de rendement et non pas de vitesse?

C'est en observant ce qui arrive en même temps avec la chaleur produite qu'apparaît l'effet sur le rendement. En effet, dans le cas où la vitesse de formation de glycogène, au niveau du muscle, est diminuée par manque d'insuline, on peut observer que la production de chaleur qui correspond à cette formation, augmente. Il s'établit donc un déséquilibre entre la relation de

$$\frac{\text{quantité de glycogène musculaire formé}}{\text{quantité de chaleur produite}}$$

pendant une unité de temps. C'est ce que nous appelons justement rendement. Ceci nous explique le métabolisme basal élevé des animaux pancréatoprivés et la diminution de ce même métabolisme dans les animaux ayant reçu de l'insuline.

Cette dernière hormone joue dans le processus glycogénique musculaire la même rôle que l'hormone de croissance dans celui de la formation de structure pendant le développement.

Ei nous comparons maintenant l'intervention que la thyroxine et l'hormone de croissance ont sur cette formation, nous observons que toutes les deux y coopèrent mais d'une manière différente. Tandis que la thyroxine n'agit pas sur le rendement mais sur la vitesse métabolique, l'hormone de croissance agit sur le rendement en non pas sur cette vitesse. Ces phénomènes ont une traduction physique très nette; la multiplication cellulaire et la croissance cellulaire. La thyroxine augmente la première; l'hormone de croissance la seconde.

CONCLUSION

1. La chaleur produite par l'organisme animal dépend:

- a) d'une certaine vitesse de transformation des molécules du métabolisme intermédiaire jusqu'à leur arrivée au stade où elles vont être brûlées irréversiblement et à ce niveau;

- b) d'un certain rendement énergétique du couplage de l'oxydation avec la synthèse des produits dont l'organisme a besoin pour se maintenir, pour croître ou pour fonctionner;
- c) le pouvoir inhibiteur des nitrophénols dépend de la mobilité des protons. Donc le PK lui est favorable par contre la chelation avec un moyen coloré en ortho ne favorise pas l'activité inhibitrice. Voit-on aussi un certain parallélisme entre la fonction inhibitrice des nitrophénol et l'apparition d'une fermentation qui joue sûrement un rôle dans les tumeurs. On remarque aussi que les 2:4 dinitrophénols portant un groupe alkyle dans la position 6 sont toujours les plus actifs malgré l'élévation progressive du PK. Il y a sans doute comme le fait remarquer DEKEN une compétition entre la liposolubilité et l'augmentation du PK.

Nous avons appelé facteur ou composant vitesse du métabolisme le premier de ces éléments, et facteur ou composant rendement le second.

2. La connaissance de la proportion dans laquelle ces facteurs interviennent dans la production de la chaleur nous permet de pénétrer plus profondément dans le mécanisme des échanges. Elle nous explique aussi tous les faits jusqu'ici connus à propos de l'intervention des substances autant normales qu'étrangères à l'organisme sur la production de chaleur et ses variations.
3. Les différents corps, selon qu'ils augmentent ou diminuent le facteur vitesse, augmentent ou diminuent le métabolisme basal. Parmi les premiers nous trouvons la thyroxine; parmi les seconds, les narcotiques.

Les différents corps, selon qu'ils augmentent ou diminuent le facteur rendement diminuent ou augmentent le métabolisme basal. Parmi les premiers nous trouvons l'hormone de croissance et l'insuline; parmi les seconds, les dinitrophénols.

SUMMARY

- 1) The heat produced by an animal organism depends on two factors:
 - a) the speed with which the molecules are transformed in the intermediary metabolism;
 - b) the energetic yield of the oxydation-synthesis reactions. Taking those two factors into account, a lot of known facts concerning heat production can be more easily explained.
- 2) Thyroxine, for instance, does increase basal metabolism and does increase the factor speed; narcotic decrease both basal metabolism and speed.
- 3) Growth hormone and insulin decrease basal metabolism and increase second factor mentioned; dinotrophenols increase basal metabolism, but are responsible for a decrease in energetic yield.

In conclusion, it may be said that any factor increasing speed, or decreasing the energetic yield will increase the basal metabolism and vice versa.

BIBLIOGRAPHIE

- ADDIS T., KARNOFSKY D., LEW W., et POO L.J., « J. Biol. Chem. », 121, 33 (1938).
- ALWALL N., « Skand. Arch. Physiol. », 76 (1936).
- ALWALL N. et SYLVAN S., « Skand. Arch. Physiol. », 77, 5 (1937).
- ANDRUS E.C., et MC EACHERN D., « Western J. Surg. Obstet. Gynec. », 15, 16 (1937).
- AUBEL E., « Ann. Physiol. Phys. Ch. Biol. », 1, 31 (1924).
- « Ann. Physiol. Phys. Ch. Biol. », 4, 672 (1928).
- AUBEL E. et WURMSER R., « C. R. Ac. Sc. », 179, 848 (1924).
- BARNES R.H., DRURY D.R., GREELEY P.D., et WICK A.N., « Amer. J. of Physiol. », 130, 144 (1940).
- BLANCHARD L., PENAU H., et SIMONNET H., *La Thyroïde*. Les Presses Universitaires de France, Paris (1931).
- BORSOOK H. et KEIGHLEY G.L., « Proc. Roy. Soc. B. », 118, 488 (1935).
- BUDINGTON R.A. et HARVEY H.F., « Journal of Cellular and comparative Physiol. », 41 (1915).
- BODINE J.H. et BOELL E.J., « Journal of Cellular and comparative Physiol. », 41 (1938).
- BURK D., « J. Physiol. Chem. », 35, 432 (1931).
- CABELLO J., *Tesis de Licenciatura*, Santiago de Chile (1932).
- CLIFTON CH. E., « Nature », 140, 318 (1937).
- CLOWES G.H.A. et KRAHL M.E., « J. Gen. Physiol. », vol. 20, 145 (1936).
- COWGILL G.R. et PALMIERI, « Amer. J. Physiol. », 10, 223 (1933).
- CROLAND R., « Ann. Physiol. et Phys. Ch. Biol. », 13, 303 (1937).
- CRUZ-COKE E. y CALVO C.J., 1st International Congress of Biochemistry, Cambridge, August 1949.
- CHARGAFF E., « J. Biol. Chem. », 128, 587 (1939).
- DAMBROSI R.C., « Rev. Soc. Arg. Biol. », 9, 430 (1933).

- « Rev. Soc. Arg. Biol. », 114, 1230 (1933).
- « G.R. Soc. Biol. », 114, 1224 (1933).
- DIXON K.C., « Biol. Rev. », 124, 435 (1937).
- DUROS R., « The Bacterial cell. », p. 317 (1945).
- EVANS H.M., « Harvey Lect. », 19, 212 (1924).
- EVANS H.M. et SIMPSON M.E., « Anat. Rec. », 45, 215 (1930).
- EVANS H.M., MEYER K., SIMPSON M.E. et REICHERT F.L., « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 29, 857 (1932).
- FIELD J., MARTIN A.W. et FIELD S.M., « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 31, 56 (1933).
- « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 31, 56 (1934).
- FIELD J., « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 32, 1342 (1935).
- FOGLIA V.G., FERNÁNDEZ R., LÉLOIR L.F. et NOVELLI A., « Rev. Soc. Arg. Biol. », 9, 522 (1933).
- FOGLIA V.S. et FERNÁNDEZ R., « Rev. Soc. Arg. Biol. », 11, 556 (1935).
- GÄEBLER O.H., « J. Exp. Med. », 57, 349 (1933).
- GUTIÉRREZ G.M., *Contrib. Estudio del Met. Basal*. Tesis licenciatura. Santiago de Chile (1937).
- HALL V.E. et LINDSAY M., « Endocr. », 22, 66 (1938).
- HEVESY G., « Bioch. J. », 17, 439 (1923).
- HOUSSAY B.A., « J. Amer. J. of Med. », 193, 581 (1937).
- JOHNSON, CARLSON et JOHNSON, cités par SHAEFFER et LE BRETON, p. 64. Hermann et Cie. 1938 (1933).
- KRAHL M.E. et CLOWES G.H.A., « J. Gen. Physiol. », 230-413 (1940).
- LEE M.O., TEEL H.M. et GAGNON J., « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 27, 33 (1929).
- LEE M.O. et GAGNON J., « Endocr. », 14, 89-92 (1930).
- LEE M.O. et SHAEFFER H.K., « J. Nutr. », 7, 337 (1934).
- LE BRETON E., « Ann. Physiol. Phys. Chim. Biol. » (1936).
- MAGNE H., MAYER A. et PLANTÉFOL J., « Assoc. des Physiol. dans Ann. Physiol. Phys. Ch. Biol. », 7, 269 (1931).
- MAGNE H., MAYER A. et PLANTÉFOL L., « Ann. Physiol. et Phys. Ch. Biol. », 8, 1 (1932).
- MANTENSON J., *Ibid.*, 77, 59 (1937).
- MC CANN et HAMMON, cité par SHAEFFER et LE BRETON, Hermann et Cie., p. 63, 1938 (1923).
- MEYERHOF O., « Biochem. Z. », 35, 246 (1911).
- « Pflügers Archiv. », 146, 159 (1912).

- NOWIKOFF M., « Arch. für Protistenk », 11, 309 (1908).
- PLANTEFOL L., « Ann. Physiol. Phys. Ch. Biol. », 8, 127 (1932).
- PETERS R.A. et ROSSISTER R.J., « Biochem. J. », 33, 1140 (1939).
- RONZONI E. et EHRENFEST E., « J. Biol. Chem. », 115, 749 (1936).
- RUBNER M., *Die des Energieverbranche bei der Ernahrung Dent.* Wien- Leipzig. 1902, vol. I (1902).
- SCHAEFFER G. et LE BRETON, *L'action dynamique spécifique des protides.* Paris, Hermann et Cie. 2 vol. « Actualités scientifiques et industrielles » n. 642 (1938).
- SHUMWAY W., « Journal of Exp. Zool. », 17, 297 (1914).
- SURE B. et BUCHANAN K.S., « J. Nutr. », 13, 513 (1937).
- SUTTER C.M., « Chemical Reviews », vol. 28, 269 (1941).
- SHOEHEIMER R. et RITTENBERG D., « J. Biol. Chem. », 120, 155 (1937).
- TAMIYA H., *Le bilan matériel et l'énergétique des Synthèses Biologiques.* Paris, Hermann et Cie., 1 vol. « Act. scientifiques et industrielles » (1935).
- TEEL H.M. et WATKINS O., « Amer. J. Physiol. », 89, 662 (1929).
- TEEL H.M. et WUSHING H., « Endocr. », 14, 157 (1930).
- VAN NIEL C.B. et ANDERSON E.H., « J. Cell. Comp. Physiol », 17, 49 (1941).
- VAN DYKE H.B., *The Physiol. and Pharmacol. of the Pituitary body.* Vol. I (1936), vol. II (1939). The University of Chicago Press. (1936-1939).
- VELASQUEZ, « Arc. f. Exp. Path. Pharm. » (1928).
- VERNE J. et ODIETTE D., « C.R. Soc. Biol. », 122, 988 (1936).
- WURMSER E., « Bull. Soc. Chem. Biol. », 5, 487 (1923).
- *Oxidations et Réductions.* Les Presses Universitaires de France, Paris (1930).