

INFLUENCES COMPARATIVES DE DIFFÉRENTES SUBSTANCES SÉLÉNIÉES ET SOUFRÉES SUR LA FRAGILITÉ DES LYSOSOMES ET DES MITOCHONDRIES *IN VITRO*

P. VAN CANEGHEM

Laboratoire de Radiobiologie de l'Université de Liège, Boulevard de la Constitution 149,
B-4000 Liège, Belgique

(Received 11 February 1974; accepted 23 April 1974)

Abstract—The activity of various organic selenium compounds and of some of their sulphur analogues on lysosomes and mitochondria *in vitro* has been studied. Diselenium compounds, acyclic and cyclic, with adjacent selenium atoms labilize the lysosomes and the mitochondria. Monoselenium products where the selenium atom is not incorporated in a ring are inactive on lysosomes. The activity of heterocyclic products with two different adjacent heteroatoms depends on the presence of double bonds and of other groups on the same ring which modify its stability. 4-Hydroxycoumarine and its sulphur and selenium analogues inhibit the swelling of mitochondria. An active selenium product is more active than its sulphur analogue.

LE SÉLÉNIUM présente un intérêt tant au point de vue de sa toxicité que de son rôle dans les organismes vivants.¹ La substitution du sélénium au soufre dans la cystamine et le sulfite de sodium rend ces molécules plus actives sur la fragilisation des lysosomes.² Cette observation nous a incité à étendre nos investigations à d'autres molécules et à un autre organite, la mitochondrie, afin de nous assurer qu'il s'agissait bien d'une règle et non de cas particuliers.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Lysosomes. La préparation d'une fraction riche en lysosomes à partir du foie de rats, la labilisation de ces organites et le dosage des cathepsines comme indicateur de fragilisation ont été effectués comme précédemment.² Résumons qu'un homogénat de foie dans 4 volumes de saccharose 0,25 M a été soumis à deux centrifugations successives: une première à 800 *g* durant 10 min et une seconde du surnageant obtenu à partir de la première à 15.000 *g* durant 20 min. Le culot est remis en suspension dans un tampon phosphate Sørensen pH 7,4. Les substances étudiées ont été ajoutées à une concentration finale de $2,5 \times 10^{-4}$ M en soufre ou en sélénium au lieu de $2,5 \times 10^{-3}$ M, et la durée de l'incubation labilisante effectuée à 37° dans du tampon phosphate pH 7,4, a été réduite à 15 min au lieu de 30 afin de mieux mettre l'effet labilisant en évidence. L'activité cathepsique a été mesurée à pH 3,8 par une méthode polarographique décrite par Homolka et Soušek³ légèrement modifiée.² De l'albumine bovine sert de substrat. Rappelons que l'activité cathepsique mesurée dans le surnageant en présence de Triton X-100 et exprimée en unités arbitraires est considérée comme représentant l'activité cathepsique totale (= 100%). Elle est comparée

à l'activité de l'échantillon incubé sans Triton et cette dernière est exprimée en pourcentage de l'activité totale. L'influence d'une substance sur la fragilisation des lysosomes est estimée en comparant le pourcentage en présence et en absence de la substance dans la même suspension. Les différences sont étudiées statistiquement par le test des séries appariées.⁴ La différence est considérée comme étant statistiquement significative si $P < 0,05$. Les valeurs de $P < 0,05$ et $P < 0,01$ sont indiquées respectivement par un ou deux astérisques après la moyenne du résultat en présence de la substance. Les moyennes obtenues ne peuvent être comparées qu'avec leurs propres contrôles (même ligne horizontale dans les Tableaux 1 et 2).

Mitochondries. Les méthodes de préparation d'une fraction riche en mitochondries et l'étude de la stabilité de ces organites sont dérivées de celles de Lipsett et Corwin⁵ et de Myers et Slater.⁶ Le foie de rat est homogénéisé dans 9 volumes de solution Tris 0,02 N, pH 7,4, additionnée de saccharose à la concentration de 0,25 M. L'homogénat est centrifugé à 4° durant 5 min à 800 *g*. Le surnageant est conservé. Le culot est réhomogénéisé dans 4,5 vol. du même milieu et centrifugé comme ci-dessus. On réunit les surnageants et on les centrifuge à 7000 *g* durant 10 min. Le culot est repris dans 4,5 vol. de la même solution et est recentrifugé dans les mêmes conditions. Le nouveau culot est centrifugé à 18.000 *g* durant 10 min après mise en suspension dans 2,25 vol. de la solution Tris-saccharose. On jette le surnageant et on met le culot

TABLEAU 1. INFLUENCE DE DIFFÉRENTES SUBSTANCES ORGANIQUES SÉLÉNIÉES SUR LA FRAGILITÉ DES LYSOSOMES *in vitro* À LA CONCENTRATION DE $2,5 \times 10^{-4}$ M EN SÉLÉNIUM

Substances	n	Témoins		Traités	
		Activité totale	Fragilisation (%)	Activité totale	Fragilisation (%)
Sélénourée ¹	6	103,5	58,0	89,7	61,2
Sélenocystamine	5	90,6	59,8	101,2	82,2**
no. 1	5	78,8	57,0	89,2	72,4**
Sélenocystine (sat)	5	110,4	57,6	107,2	64,2*
no. 2	5	78,8	57,0	84,4	70,2*
Sélenométhionine	5	111,6	60,0	113,2	62,4
no. 6	5	96,6	56,6	94,8	59,8
no. 3	5	95,2	56,8	100,8	57,8
no. 4 (sat)	5	99,8	52,8	104,0	53,4
no. 5	5	95,4	52,6	104,4	51,6
no. 11 (sat)	6	102,0	53,8	97,3	59,5
no. 12 (sat)	5	96,6	56,6	100,8	56,0
no. 13	7	91,3	55,3	93,7	60,6
no. 14	6	92,5	53,7	93,3	70,7*
no. 9	5	88,0	45,2	86,4	56,8*
no. 7	5	89,6	56,0	88,0	51,8
no. 8	6	120,0	40,0	123,7	40,3
no. 10	5	89,6	56,0	96,0	60,4
no. 15	5	123,8	36,4	134,4	36,2
no. 15'	5	92,0	68,6	97,2	61,8
no. 16	5	123,8	36,4	106,8*	81,2**
no. 17	5	123,8	36,4	124,0	36,6
no. 18 (sat)	5	123,8	36,4	114,8	38,4
no. 19 (sat)	5	123,8	36,4	131,2*	43,4*

(sat) Signifie que la substance n'est pas complètement solubilisée à la concentration indiquée. Dans la deuxième colonne le nombre d'expériences (n) est indiqué. Pour la signification des numéros, voir Fig. 1. Pour la signification des astérisques, voir le texte.

Source: ¹ Schuchardt.

TABLEAU 2. ACTIONS COMPARÉES DE DIFFÉRENTES SUBSTANCES SOUFRÉES ET DE LEURS ANALOGUES SÉLÉNIÉS SUR LA FRAGILISATION DES LYSOSOMES *in vitro* À LA CONCENTRATION DE $2,5 \times 10^{-4}$ M EN SOUFRE OU EN SÉLÉNIO

Substances	n	Témoins		Traités	
		Activité totale	Fragilisation (%)	Activité totale	Fragilisation (%)
Na ₂ S ¹	6				
Na ₂ Se ² (sat)	6	104,0	58,5	116,3	67,0
Na ₂ SO ₃ ¹	5			92,0	78,0**
Na ₂ SeO ₃ ¹	5	90,6	59,8	98,0	71,2
Thiourée ¹	5			79,2	74,0*
Sélénourée ²	6	103,5	58,0	112,0	57,8
Cystamine ⁴	6			89,7	61,2
Sélénocystamine	5	90,6	59,8	92,8	67,8*
Cystine (sat) ¹	5			101,2	82,2**
Sélénocystine (sat)	5	110,4	57,6	108,4	54,8
Méthionine ³	5			107,2	64,2*
Sélénométhionine	5	111,6	60,0	114,8	62,8
Benzisothiazole	5			113,2	62,4
Benzisosélnazole (no. 14)	5	118,0	33,0	116,8	35,2
Hydroxythiocoumarine	5			119,2	44,0*
Hydroxysélnocoumarine (no. 8)	6	120,0	40,0	136,3*	39,7
Benzodithiolone (sat)	6			123,7	40,3
Benzodisélnolone (sat) (no. 19)	5	94,4	72,0	96,8	89,6**
	5			90,4	81,4*

(sat) Signifie que la substance n'est pas complètement solubilisée à la concentration indiquée. Dans la deuxième colonne le nombre d'expériences (n) est indiqué. Pour la signification des astérisques, voir le texte.

Sources: ¹ Merck, ² Schuchardt, ³ Sigma, ⁴ Labaz.

en suspension dans 0,5 vol. de Tris-saccharose. La concentration des protéines dans la suspension mitochondriale est de $23,78 \pm 1,52$ mg/ml (dosage par la méthode d'Ojama et Eagle⁷).

A 10 ml d'une solution contenant du KCl 0,125 M et du Tris 0,02 M, ajustée au pH 7,4 au moyen d'HCl 1 N, on ajoute la substance à étudier à la concentration finale de $2,5 \times 10^{-4}$ M, comme pour les lysosomes. On répartit ce volume en deux parties égales, à l'une d'elles on ajoute environ 0,05 ml de la suspension mitochondriale de façon à obtenir au spectrophotomètre à 520 nm une extinction d'environ 0,400 (Spectrophotomètre Spectronic 20 Bausch & Lomb, cuvettes rondes). On mesure l'extinction en fonction du temps à la température du laboratoire (22°) par rapport à l'autre partie servant de blanc (solution contenant la substance, mais sans suspension mitochondriale). On compare la courbe ainsi obtenue avec celle d'un témoin ne contenant pas la substance. La diminution de la densité optique observée est due principalement au gonflement des mitochondries conditionné par leur perméabilité au milieu extérieur. Cette perméabilité peut être modifiée par différentes substances (voir p. ex. ^{5,6,8,9}). Les derniers auteurs ont montré⁹ que le sélénite de Na fait gonfler les mitochondries.

Polarographies. Quelques substances ont été polarographiées à la concentration de 2×10^{-4} M dans un tampon de Britton-Robinson pH 10 (sa composition est la suivante: à une solution de H₃PO₄, CH₃COOH et H₃BO₃ 0,04 M on ajoute v/v 43,8% de NaOH 0,2 N) en absence ou en présence de cystéine à la même molarité. Nous nous sommes servis d'un polarographe à 3 électrodes, à contrôleur de gouttes

et à tension alternative superposée (Polarecord Metrohm). Une électrode Ag/AgCl/KCl saturé sert d'électrode auxiliaire. Les conditions utilisées sont les suivantes: tension de départ 0 V, écart de tension -2 V, sensibilité 5×10^{-9} , tension superposée 10 mV, 5 gouttes de mercure par sec.

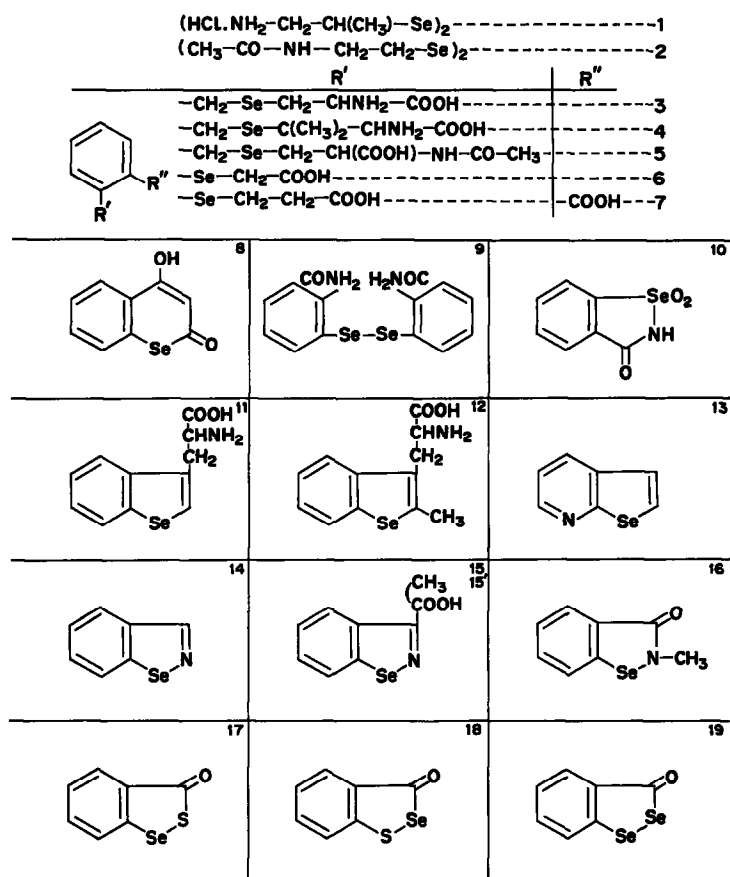


FIG. 1. Formules de différentes substances organiques sélénées avec leur numéro d'ordre utilisé dans le texte.

Substances. La plupart des substances faisant l'objet de ce travail ont été synthétisées au laboratoire de chimie organique de l'Université de Liège (Prof. M. Renson). L'origine de celles qui ne l'ont pas été, est indiquée dans les tableaux. Pour des raisons de clarté et de facilité ces produits, sauf les plus simples, ont reçu des numéros d'ordre pour lesquels on peut se référer à la Fig. 1.

RÉSULTATS

Quelques substances (Tableaux 1 et 2, 5^{me} colonne) paraissent avoir une certaine action sur l'activité cathepsique totale soit par action directe sur l'enzyme indicateur, soit par action sur la matrice lysosomale.

Les résultats concernant le pouvoir fragilisateur de différents dérivés organiques sélénés sur les lysosomes sont consignés dans le Tableau 1. Plusieurs de ces sub-

TABLEAU 3. ACTIONS COMPARÉES DE DIFFÉRENTES SUBSTANCES SUR LES LYSOSOMES ET LES MITOCHONDRIES

Substance	Lysosomes	Mitochondries
Cu^{2+}	—	—
Zn^{2+}	+	—
2,2'-Dithiodipyridine ¹	—	—
4,4'-Dithiodipyridine ¹	—	—
Iodoacétamide ²	0	—
ac. Iodo-acétique ³	0	0
1-Fluoro-2,4-dinitro-benzol ³	—	—
ac. <i>p</i> -Chloromercuribenzoïque ²	—	—
Réactif de Girard T ⁴	+	—
Périodate (Na) ⁵	—	—
Suramine (Na) ⁵	—	—
CNBr ⁶	—	—

(+) Action stabilisante; (—) action labilisante; (0) pas d'action dans le test considéré.

Sources: ¹ Aldrich, ² Calbiochem, ³ Merck, ⁴ Fluke, ⁵ Spécia, ⁶ Schuchardt.

stances fragilisent les lysosomes. Ce phénomène paraît être lié à certaines particularités moléculaires sur lesquelles nous reviendrons dans la discussion. Les autres produits sont inactifs. Aucun à la dose utilisée ne paraît renforcer la stabilité des lysosomes.

Quand on compare l'activité de quelques-uns de ces dérivés avec leurs analogues soufrés (Tableau 2), on peut voir qu'à une exception près, le produit sélénié est plus actif que son analogue soufré. L'exception (no. 19) n'est probablement qu'apparente, ce produit étant très peu soluble dans nos conditions expérimentales.

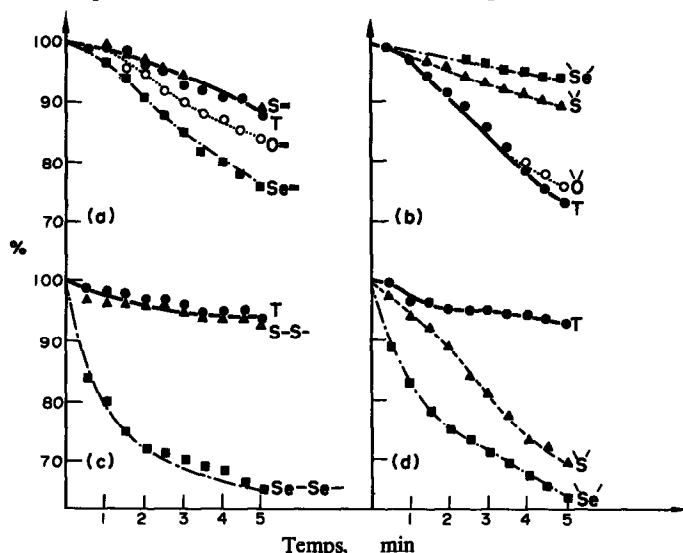


FIG. 2. Variations de l'extinction de suspensions riches en mitochondries en fonction du temps à 520 nm. Les courbes témoins (T) sans adjonction de substances sont indiquées par des traits pleins. Ordonnée: extinction en % de la valeur au temps 0. Abscisse: temps en minutes. (a) Urée (O=O), Thiourée (S=S), sélénourée (Se=Se), (b) 4-hydroxycoumarine (O), 4-hydroxythiocoumarine (S), 4-hydroxysélénocoumarine (Se), (c) cystamine (—SS—), sélénocystamine (—SeSe—). (d) benzisothiazole (S), benzosélénazole (Se).

La plupart de ces substances et d'autres ont également été essayées sur les mitochondries. En règle générale celles qui labilisent les lysosomes font également gonfler les mitochondries, mais il y a des exceptions. Dans le Tableau 3 nous avons à titre indicatif comparé l'action de différentes substances, pour la plupart déjà utilisées au cours d'expériences précédentes,² sur les lysosomes et les mitochondries. La Fig. 2 montre que l'observation de la plus grande activité des dérivés sélénisés comparée à leurs analogues soufrés (Tableau 2) est également valable pour les mitochondries. Les dérivés de la 4-hydroxycoumarine stabilisent les mitochondries comme le dicoumarol.⁵ Les dérivés de l'urée, inactifs sur les lysosomes dans nos conditions expérimentales, agissent sur les mitochondries.

La Fig. 3 représente des polarogrammes de la cystéine (b) et de 4 produits cycliques sélénisés ou soufrés dont deux labilisent les lysosomes (e et g) tandis que les deux autres sont inactifs (c et i). Pour chacune de ces substances on a enregistré deux polarogrammes, un avec et un sans cystéine. La hauteur du pic de la cystéine (vers $-0,7$ V) est proportionnelle à la concentration de la cystéine dans la solution. En d et j ce pic reste à peu près identique à celui obtenu à partir de la solution contenant

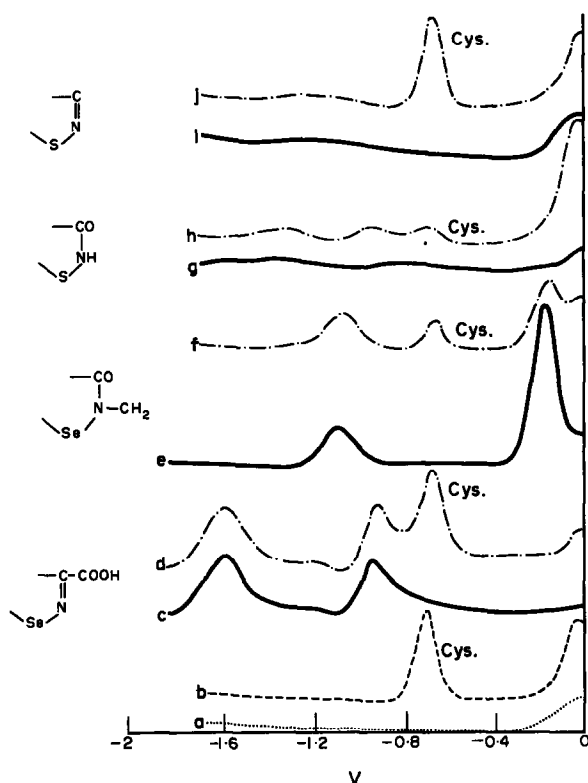


FIG. 3. Polarogrammes de différents produits organiques soufrés ou sélénisés à la concentration de 2×10^{-4} M en présence (d, f, h, j) ou en absence (c, e, g, i) de cystéine 2×10^{-4} M dans un tampon Britton-Robinson pH 10. Abscisse: voltage. Ordonnée: courant en μ A. (a) Tampon; (b) cystéine; (c) substance no. 15; (d) no. 15 + cystéine; (e) substance no. 16; (f) no. 16 + cystéine; (g) benzisothiazolone-3; (h) id. + cystéine; (i) benzisothiazole; (j) id. + cystéine. Le pic dû à la présence du groupement $-SH$ de la cystéine (Cys) est indiqué sur les polarogrammes b, d, f, h et j.

uniquement de la cystéine (b), tandis qu'il diminue nettement en f et en h, signe d'une disparition de $-SH$ libres dans la solution. Remarquons en outre que la substance no. 16 qui a un pic nettement individualisé vers $-0,18$ V (e), voit ce pic diminuer fortement en présence de cystéine (f).

DISCUSSION

Nous avons comparé l'action de différentes substances organiques contenant du soufre ou du sélénium sur la stabilité des lysosomes et des mitochondries dans un milieu aqueux à pH 7,4. Quand ces substances sont actives, le dérivé sélénié l'est plus que le dérivé soufré. Un facteur limitatif est certainement l'hydrosolubilité plus faible des dérivés sélénés.

Les produits sélénés que nous avons utilisés, peuvent être répartis quant à leur action labilisante sur les lysosomes en plusieurs groupes. Les produits monosélénés dans lesquels le sélénium est intercalé dans une chaîne ($C-Se-C$) ou dans un cycle

ne contenant pas d'autre hétéroatome $\begin{pmatrix} C & & C \\ & \diagdown & / \\ & Se & \end{pmatrix}$ sont inactifs. Par contre les produits disélénés dans lesquels les atomes de sélénium adjacents forment une liaison

disélénure ($C-SeSe-C$) ou sont intercalés dans un cycle $\begin{pmatrix} C & & C \\ & \diagdown & / \\ & Se-Se & \end{pmatrix}$ sont actifs. Le cas des produits bicycliques condensés à deux hétéroatomes adjacents différents est plus complexe. Les produits où le sélénium est placé à côté d'un atome

d'azote dans un hétérocycle $\begin{pmatrix} C & & C \\ & \diagdown & / \\ & Se-N & \end{pmatrix}$ sont actifs, néanmoins la présence d'un groupement méthyle ou carboxyle en position 3 (produits no. 15 et 15') rend la molécule inactive, de même que la présence d'oxygène sur le sélénium (sélénosaccharine, no. 10). Les deux substances hétérocycliques contenant un soufre et un sélénium con-

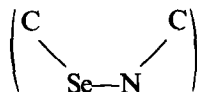
tigus $\begin{pmatrix} C & & C \\ & \diagdown & / \\ & Se-S & \end{pmatrix}$ sont également inactives.

Nous avons aussi essayé quelques produits contenant du tellure sur les lysosomes. Leur activité obéit aux mêmes règles, mais elle est plus faible que celle des dérivés sélénés, leur relative insolubilité limitant leur utilisation dans nos conditions expérimentales.

Si la labilisation des lysosomes par une substance donnée s'accompagne généralement d'une accélération du gonflement des mitochondries, les 2 phénomènes ne sont pas toujours superposables (voir p. ex. Tableau 3). Ceci provient probablement du fait que les mitochondries ont une structure beaucoup plus complexe que les lysosomes et sont le siège d'importantes chaînes de réactions métaboliques avec lesquelles certaines de ces substances peuvent interférer. On sait que le dicoumarol stabilise les mitochondries,⁵ les 4-hydroxycoumarines font de même avec une activité croissante dans le sens $O < S < Se$. Comme dans nos conditions expérimentales le 2,4-dinitrophénol, puissant agent de découplage de la phosphorylation oxydative inhibe fortement le gonflement des mitochondries, il est probable que les 4-hydroxycoumarines agissent par un mécanisme semblable étant donné leur parenté chimique

avec le dicoumarol qui est également un découpleur de la phosphorylation. Pour les dérivés de l'urée l'activité labilisante sur les mitochondries se fait dans l'ordre $S < O < Se$ (Fig. 2). On peut considérer que vraisemblablement l'activité des substances organiques contenant un élément appartenant au groupe VI_a du système périodique sur les organites étudiés varie généralement suivant l'ordre: $O < S < Se \gg Te$, l'activité des produits contenant du tellure étant limitée comme mentionné plus haut par leur très faible solubilité.

L'activité labilisante des diséléniures repose probablement sur le même mécanisme que celui des disulfures, formation de sélénio-sulfures avec blocage des groupements —SH des membranes, groupements paraissant indispensables à l'intégrité de la structure membranaire. Dickson et Tappel¹⁰ ont montré que la sélélocystine peut réagir rapidement avec la cystéine et le glutathion. Merishi et Grasseti¹¹ et Grasseti et Murray¹² ont montré que le dérivé disulfure d'un des acides pyridine carboxyliques, l'acide 6,6'-dithiodinicotinique [ou acide 2,2'-dithiobis-(5-pyridine carboxylique)] se combine avec les groupements —SH de la membrane plasmique avec libération d'une thione chromophore provoquant un déplacement du maximum d'absorption (344 nm), ce qui permet d'utiliser cette substance à des fins analytique.¹¹ Or les quatre isomères disulfures de l'acide pyridine carboxylique labilisent les lysosomes.² Nous avons pu constater que de même que l'acide 2,2'-dithiobis-(3-pyridine carboxylique) présente un maximum vers 355 nm en présence de thiols, l'acide 2,2'-disélénobis-(3-pyridine carboxylique) en présente un vers 375 nm, l'extinction augmentant quantitativement avec la concentration de thiols présents dans la solution, ce qui permettrait d'utiliser également les dérivés diséléniés de l'acide pyridine carboxylique pour doser les groupements —SH. Il est possible que dans ce but le dérivé disélénié avec un groupement carboxyle en position 5 soit à ce point de vue plus intéressant comme c'est le cas pour le dérivé disulfure préconisé par Grasseti et Murray,¹³ qui a le plus grand coefficient d'extinction molaire des quatre isomères. L'activité de certains produits



cycliques condensés à deux hétéroatomes adjacents déjà mentionnés plus haut pourrait s'expliquer par un mécanisme analogue avec ouverture du cycle entre les deux hétéroatomes. L'activité dépendra de la stabilité de cette liaison qui peut être influencée par la présence de doubles liaisons et d'autres groupements sur le cycle. On retrouve le même phénomène quand on compare le benzisothiazole (cf no. 14, avec un S en position 1 à la place du Se: $C-S-N=C$) qui ne labilise pas les lysosomes et la benzisothiazolone-3 (cf no. 18, avec un NH à la place du Se en position 2: $C-S-NH-CO$) qui est active (cette dernière substance n'est pas reprise dans les tableaux). L'existence d'électrons π dans le cycle isothiazole de la première substance stabilise la molécule et diminue par conséquent sa réactivité. La présence d'un groupement (R) en position 3 dans le cycle $C-Se-N=C-R$ favorise probablement la délocalisation électronique et stabilise encore davantage le cycle. Nous constatons en effet que la substance no. 16 labilise nettement les lysosomes (Tableau 1), la substance no. 14 est déjà moins labilisante, tandis que les produits no 15 et 15' sont inactifs.

Les polarogrammes (Fig. 3) enregistrés en présence de cystéine montrent que le pic dû à la présence du groupement —SH de la cystéine (Cys) ($CySH + Hg \rightarrow CySHg + Hg^+ + e$)¹⁷ change peu sur les tracés d et j comparés à celui d'une

solution de cystéine pure (polarogramme b), tandis qu'il diminue fortement sur les tracés f et h, indice d'une réaction entre le groupement thiol de la cystéine et de la substance présente. Les deux premières substances labilisent les lysosomes, alors que les deux dernières sont inactives, or toute substance se combinant aux groupements thiols tend à labiliser les lysosomes. Ces constatations, montrant que certaines substances hétérocycliques soufrées et sélénées sont capables de se combiner avec les groupements thiols (diminution de 1^{er} pic, polarogrammes e et f, Fig. 3), tendent à ramener le mécanisme de leur action sur les lysosomes à un processus analogue à celui que nous avons invoqué plus haut à propos des produits disélénés.

Afin d'expliquer pourquoi les composés sélénés sont plus actifs que leurs analogues soufrés, on peut avancer différentes hypothèses en partie connexes. Le sélénium est plus lipophile que le soufre, il est aussi plus nucléophile et moins électronégatif. D'après Mautner¹⁶ la polarisabilité d'une molécule serait davantage modifiée par l'introduction de sélénium que de soufre. Le fait que les membranes au niveau cellulaire sont composées en majeure partie de substances lipidiques et ont une charge globale négative vers l'extérieur peut favoriser l'accès à certains sites et la pénétration d'une substance porteuse de sélénium. Nous savons que pour la pénétration à travers d'autres membranes, telles que la couche cornée épidermique, le coefficient de partage eau/solvant organique joue un rôle très important, le pouvoir pénétrant passant par un optimum dans une série homologue.^{14,15} Ceci peut éventuellement être mis en parallèle avec l'activité maximale des dérivés sélénés dans le groupe VI_a. D'après Fredga¹⁴ la liaison S—S serait en outre plus stable que la liaison Se—Se.

Remerciements—Je remercie tout particulièrement le Prof. M. Renson et ses collaborateurs du Laboratoire de Chimie organique de l'Université de Liège d'avoir mis la plupart des substances étudiées à ma disposition, ainsi que de leurs suggestions lors de la réalisation de ce travail. Je remercie également Madame M. De Bruyn et Mademoiselle A. Dethier de l'aide technique apportée.

BIBLIOGRAPHIE

1. M. SANDHOLM, Thèse, Helsinki (1973).
2. P. VAN CANEGHEM, *Biochem. Pharmac.* **21**, 2417 (1972).
3. J. HOMOLKA und O. SOUŠEK, *Clin. Chim. Acta* **18**, 33 (1967).
4. D. SCHWARTZ, *Méthodes Statistiques à l'Usage des Médecins et des Biologistes*, 2^{me} éd. Flammarion, Paris (1963).
5. M. LIPSETT and L. CORWIN, *J. biol. Chem.* **234**, 2448 (1959).
6. D. MYERS and E. SLATER, *Biochem. J.* **67**, 558 (1957).
7. V. OYAMA and H. EAGLE, *Proc. Soc. exp. Biol. N.Y.* **91**, 305 (1956).
8. D. NEUBERT and A. LEHNINGER, *J. biol. Chem.* **237**, 952 (1962).
9. O. LEVANDER, V. MORRIS and D. HIGGS, *Biochemistry* **12**, 4586 (1973).
10. R. DICKSON and A. TAPPEL, *Archs Biochem. Biophys.* **130**, 547 (1969).
11. J. MERISHI and D. GRASSETTI, *Nature, Lond.* **224**, 563 (1969).
12. D. GRASSETTI and J. MURRAY, *Biochem. Pharmac.* **19**, 1836 (1970).
13. D. GRASSETTI and J. MURRAY, *Archs Biochem. Biophys.* **119**, 41 (1967).
14. J. TREHERNE, *J. Physiol.* **133**, 171 (1956).
15. C. VALETTE et R. CACIA, *Arch. int. Pharmac.* **97**, 232 (1954).
16. H. MAUTNER, *Ann. N.Y. Acad. Sc.* **192**, 167 (1972).
17. B. NYGÅRD, *Acta chem. scand.* **15**, 1039 (1961).

Résumé—Dans le cadre de cette étude les produits organiques disélénés avec atomes de sélénium adjacents —SeSe— labilisent les lysosomes. Les produits organiques monosélénés —Se— avec atome de Se non inséré dans un cycle sont inactifs. L'activité des produits organiques hétérocycliques avec deux hétéroatomes adjacents dépend de l'absence ou de la présence dans le cycle de doubles liaisons et d'autres groupements qui modifient sa stabilité.

Un produit sélénié actif sur la stabilité des lysosomes ou des mitochondries l'est plus que son analogue soufré. Aucun produit étudié ne paraît avoir un pouvoir stabilisant sur les lysosomes. La 4-hydroxycoumarine et ses analogues soufrés et séléniés inhibent le gonflement des mitochondries. Tant pour les produits séléniés cycliques qu'acycliques un mécanisme d'action par combinaison avec des groupements thiols de la paroi semble vraisemblable.