

## LA NON-RÉVERSIBILITÉ DE LA TRANSFORMATION DE LA MÉTHIONINE OU DE LA THRÉONINE EN ACIDE $\alpha$ -AMINOBUTYRIQUE CHEZ LE RAT

par

CLAUDE FROMAGEOT ET HUBERT CLAUSER

*Laboratoire de Chimie biologique de la Faculté des Sciences, Paris (France)*

L'acide  $\alpha$ -aminobutyrique n'est pas, comme on l'avait pensé autrefois, un constituant des protéines, mais il se rencontre fréquemment parmi les acides aminés libres dans divers milieux biologiques<sup>1, 2</sup>, en particulier dans l'urine. Les expériences de DENT<sup>1</sup> sur le rat ont montré qu'il se forme à partir de la méthionine. On pouvait alors se demander si la transformation de la méthionine en acide  $\alpha$ -aminobutyrique était réversible et si, par conséquent, il était possible de remplacer la méthionine dans l'alimentation de l'animal, par un mélange convenable d'acide  $\alpha$ -aminobutyrique comme fournisseur de la chaîne carbonée en C<sub>4</sub>, de choline comme donateur du groupement méthyle, et soit de cystine, réductible dans l'organisme en cystéine, soit de sulfure de sodium, comme apport du groupement sulfhydryle. On pouvait également se demander, au cas où la transformation de la méthionine en acide  $\alpha$ -aminobutyrique se révélerait irréversible, si l'apport des substances précédentes à un régime pauvre en méthionine serait suivi d'une économie de cette dernière, autrement dit si cet apport abaisserait la dose minima de méthionine nécessaire à une croissance normale de l'animal.

La possibilité de la réversibilité de la transformation biologique de la méthionine en acide  $\alpha$ -aminobutyrique était rendue vraisemblable par des observations antérieures dont nous avons souligné le caractère préliminaire<sup>3</sup>, mais ces observations, faites dans des conditions matérielles défectueuses, par suite de la destruction du laboratoire, ont dû être reprises. Le présent travail porte ainsi sur l'étude des effets éventuels produits par le remplacement plus ou moins complet de la méthionine, dans un régime auquel sont soumis des rats, par l'acide  $\alpha$ -aminobutyrique accompagné de choline et d'une source de soufre.

D'autre part, des expériences de CHARGAFF ET SPRINSON<sup>4</sup> ont montré la possibilité de la transformation de la thréonine en acide  $\alpha$ -cétobutyrique chez les bactéries et ont rendu vraisemblable l'existence de cette réaction chez les animaux supérieurs; or, on sait que l'acide  $\alpha$ -cétobutyrique peut être facilement transformé chez ces organismes en l'acide aminé correspondant. Aussi avons-nous complété nos investigations par des expériences portant sur le remplacement éventuel de la thréonine par l'acide  $\alpha$ -aminobutyrique, expérience faite dans des conditions analogues à celles portant sur la méthionine.

Disons tout de suite que dans toutes les expériences, conduites cette fois sans aucune ambiguïté, l'acide  $\alpha$ -aminobutyrique s'est constamment révélé incapable de

remplacer, même partiellement, soit la méthionine, soit la thréonine. Il apparaît donc que la transformation de ces acides aminés en acide  $\alpha$ -aminobutyrique est tout à fait irréversible.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les animaux utilisés sont de jeunes rats albinos provenant soit de l'élevage de l'INSTITUT PASTEUR, soit de celui de la société L'ALIMENTATION EQUILBRÉE (rats WISTAR). Au début des expériences, leur poids est compris entre 45 et 75 grammes. Les animaux sont divisés en séries selon la composition des régimes de base auxquels ils sont soumis. Cette composition est indiquée dans le Tableau I.

TABLEAU I  
COMPOSITION DES RÉGIMES DE BASE  
Les chiffres ci-dessous sont exprimés en % du poids du régime total

RÉGIME I		Mélange d'acides aminés* :	
Mélange d'acides aminés . . . . .	20	Pour 100: glycine 0.44; DL-alanine 1.78; DL-valine 8.84; L-Leucine 7.08; DL isoleucine 7.97; DL-sérine 0.88; DL-thréonine 6.20; DL-phénylalanine 6.64; L-tyrosine 4.43; L-tryptophane 1.79; L-hydroxyproline 0.44; acide L-aspartique 0.88; acide L-glutamique 9.72; L-histidine HCl 3.10; L-arginine HCl 2.66; DL-lysine HCl 19.91; bicarbonate de sodium 17.24.	
Saccharose . . . . .	58		
Saindoux . . . . .	15		
Huile de foie de morue . . . . .	3		
Sels minéraux . . . . .	4		
RÉGIME II		RÉGIME III	
Arachine <sup>3</sup> . . . . .	15	Arachine <sup>3</sup> . . . . .	15
Saccharose . . . . .	40	Saccharose . . . . .	75
Amidon . . . . .	35	Saindoux . . . . .	5
Saindoux . . . . .	5	Huile de foie de morue . . . . .	1
Huile de foie de morue . . . . .	1	Sels minéraux . . . . .	4
Sels minéraux . . . . .	4		

Les sels minéraux sont ceux du mélange de OSBORNE-ET MENDEL<sup>5</sup>.

Les animaux reçoivent en outre une quantité suffisante de l'ensemble des vitamines B, sous forme de "Bécozyme Roche", et un supplément de vitamine A sous forme d'huile de flet à forte teneur en cette vitamine. Ils disposent de papier filtre et d'eau à volonté.

Chaque animal reçoit chaque jour 10 g de ce régime. On y ajoute les substances dont la nature et la quantité sont indiquées dans les Tableaux II, III et IV, qui donnent le détail des expériences et les résultats obtenus.

Les chiffres de ce tableau permettent les observations suivantes:

1. La présence d'acide  $\alpha$ -aminobutyrique dans un régime ne modifie en aucune façon la croissance d'animaux plus ou moins carencés en méthionine, mais recevant des groupes méthyle et du soufre assimilable en quantités suffisantes, ou en thréonine et recevant d'autre part du soufre assimilable.

2. Le sulfure de sodium s'est montré toxique à la longue dans le cas du régime apportant des acides aminés libres; il a toutefois permis une certaine croissance de deux animaux sur quatre (rats 8 et 10). Au contraire, il a été bien toléré dans le cas des régimes à arachine.

3. Les animaux soumis au régime contenant de l'amidon ont une croissance cons-

\* Ce mélange est celui utilisé par DU VIGNEAUD et ses collaborateurs<sup>6</sup>, sauf en ce qui concerne la proline, qui est remplacée par une quantité égale d'acide glutamique.

tamment supérieure, toutes conditions égales d'ailleurs, à celle des animaux ne recevant comme corps hydrocarboné que du saccharose.

TABLEAU II  
RATS SOUMIS AU RÉGIME I (ACIDES AMINÉS)

T = Durée de l'expérience, en jours

Pi = Poids de l'animal au début de l'expérience, en grammes

Pf = Poids de l'animal à la fin de l'expérience, en grammes

ΔP = Accroissement moyen journalier du poids, en grammes

C = Consommation moyenne journalière du régime, en grammes

L'acide α-aminobutyrique est sous la forme DL-.

Rat	Supplément au régime de base (% du régime total)	T	Pi	Pf	ΔP	C
1 2	{ Méthionine 0.6 Moyenne	32	60 45 52.5	88 64 76	0.87 0.59 0.73	6.7 7.7 7.2
3 4	{ Méthionine 0.1 Cystine 0.54 Choline 0.50 Moyenne	21	46 72 59	58 82 70	0.57 0.47 0.52	6.7 7.4 7.05
5 6	{ Méthionine 0.1 Cystine 0.54 Choline 0.50 Ac. α-aminobutyrique 1.08 Moyenne	21	68 58 63	77 73 75	0.43 0.71 0.57	6.3 7.1 6.7
7** 8**	{ Méthionine 0.1 Choline 0.5 Na <sub>2</sub> S.9 H <sub>2</sub> O 0.9 Moyenne	25	54 75 64.5	55 85 70	0.57 0.40 0.22	6.7 7.7 7.35
9** 10**	{ Méthionine 0.1 Choline 0.5 Na <sub>2</sub> S.9 H <sub>2</sub> O 0.9 Ac. α-aminobutyrique 1.08 Moyenne	13	42 65 53.5	43 70 56.5	0.08 0.38 0.23	6.2 6.9 6.55
11 12	{ Choline 0.5 Cystine 0.54 Ac. α-aminobutyrique 1.08 Moyenne	21	49.0 51 50	49 49 49	0.00 - 0.10 - 0.05	6.2 6.1 6.15
13 14	{ Choline 0.5 Cystine 0.54 Moyenne	21	45 45 45	44 44 44	- 0.05 - 0.05 - 0.05	7.0 6.0 6.5
15** 16	{ Méthionine 0.05 Choline 0.5 Cystine 0.54 Moyenne	23	53 64 ~ 58.5	65 76 70.5	0.52 0.52 0.52	6.7 7.5 7.1

Rat	Supplément au régime de base (% du régime total)	T	Pi	Pf	$\Delta P$	C
17 18**	Méthionine 0.05 Choline 0.5 Cystine 0.54 Ac. $\alpha$ -aminobutyrique 1.08 Moyenne	22	40 41 40.5	41 43 42	0.05 0.10 <u>0.07</u>	6.7 6.3 6.5
3 bis* 4 bis*	Méthionine 0.6 Cystine 0.54 Moyenne	10	60 82 71	52 71 61.5	- 0.8 - 1.1 <u>- 0.95</u>	4.8 5.2 5.0
5 bis* 6 bis*	Méthionine 0.6 Cystine 0.54 Ac. $\alpha$ -aminobutyrique 1.08 Moyenne	10	79 78 78.5	71 64 67.5	- 0.8 - 1.4 <u>- 1.1</u>	4.8 5.3 5.05

\* Les régimes de ces quatre rats ont été privés de thréonine.

\*\* Rat no. 7 mort le 26ème jour.

Rat no. 8 mort le 31ème jour.

Rat no. 9 mort le 14ème jour.

Rat no. 10 mort le 16ème jour.

Rat no. 15 mort le 24ème jour.

Rat no. 18 mort le 23ème jour.

TABLEAU III  
RATS SOUMIS AU RÉGIME II (ARACHINE, AMIDON)

T = Durée de l'expérience, en jours

Pi = Poids de l'animal au début de l'expérience, en grammes

Pf = Poids de l'animal à la fin de l'expérience, en grammes

$\Delta P$  = Accroissement moyen journalier du poids, en grammes

C = Consommation moyenne journalière du régime, en grammes

L'acide  $\alpha$ -aminobutyrique est sous la forme DL

Rat	Supplément au régime de base (% du régime total)	T	Pi	Pf	$\Delta P$	C
19 20	Méthionine 0.6 Moyenne	46	45 44 44.5	134 130 132	1.94 1.87 <u>1.91</u>	7.58 7.26 7.42
21 22	Choline 0.5 Choline 0.5 Ac. $\alpha$ -aminobutyrique 1.08	46 46	47 45	85 84	<u>0.83</u> <u>0.85</u>	5.94 5.95
23 24	Choline 0.5 Cystine 0.54 Choline 0.5 Cystine 0.54 Ac. $\alpha$ -aminobutyrique 1.08	46 46	45 52	88 87	<u>0.93</u> <u>0.76</u>	5.60 5.53
25 26	Choline 0.5 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 0.9 Choline 0.5 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 0.9 Ac. $\alpha$ -aminobutyrique 1.08	46 46	43 47	83 92	<u>0.87</u> <u>0.96</u>	5.80 5.73

TABLEAU IV  
RATS SOUMIS AU RÉGIME III (ARACHINE)

T = Durée de l'expérience, en jours

Pi = Poids de l'animal au début de l'expérience, en grammes

Pf = Poids de l'animal à la fin de l'expérience, en grammes

$\Delta P$  = Accroissement moyen journalier du poids en grammes

C = Consommation moyenne journalière du régime, en grammes

L'acide  $\alpha$ -aminobutyrique est sous la forme DL

Rat	Supplément au régime de base (% du régime total)	T	Pi	Pf	$\Delta P$	C
27	Methionine 0.6	46	40	114	1.61	7.26
68			40	115	1.63	6.43
	Moyenne		40	114.5	1.62	6.85
29	Choline 0.5	46	48	73	0.54	4.83
30			43	70	0.59	5.28
	Moyenne		45.5	71.5	0.57	5.05
31	Choline 0.5 Ac. $\alpha$ -aminobutyrique 1.08	46	42	72	0.72	5.56
32	Choline 0.5	46	52	86	0.74	5.86
	Cystine 0.54					
33	Choline 0.5	46	45	84	0.85	5.37
	Cystine 0.54					
	Ac. $\alpha$ -aminobutyrique 1.08					

### RÉSUMÉ

Contrairement à des conclusions publiées précédemment, l'acide  $\alpha$ -aminobutyrique est incapable de remplacer, même partiellement, soit la méthionine, soit la thréonine dans un régime d'autre part complet, sauf en ce qui concerne l'un de ces acides aminés.

### SUMMARY

Contrarily to previously published conclusions, the  $\alpha$ -aminobutyric acid cannot even partially replace methionin or threonin in a diet which is complete except for these two amino acids.

### ZUSAMMENFASSUNG

Im Gegensatz zu früher veröffentlichten Schlussfolgerungen, kann die  $\alpha$ -Aminobuttersäure nicht einmal teilweise Methionin oder Threonin in einer sonst vollständigen Diät ersetzen.

### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> C. E. DENT, *Science*, 105 (1947) 335.
- <sup>2</sup> C. E. DENT, W. STEPKA ET F. C. STEWARD, *Nature*, 160 (1947) 682.
- <sup>3</sup> C. FROMAGEOT ET H. CLAUSER, *Biochim. Biophys. Acta*, 1 (1947) 449.
- <sup>4</sup> E. CHARGAFF ET D. B. SPRINSON, *J. Biol. Chem.*, 151 (1943) 273.
- <sup>5</sup> T. B. OSBORNE ET L. B. MENDEL, *J. Biol. Chem.*, 37 (1919) 557.
- <sup>6</sup> V. DU VIGNEAUD, J. P. CHANDLER, A. W. MOYER ET D. M. KEPPEL, *J. Biol. Chem.*, 131 (1939) 57.

Reçu le 24 février 1949