

CARACTÈRES COMPARÉS DE L'OXYDATION DE LA NORADRÉNALINE ET DE L'ADRÉNALINE ÉVOLUANT EN SOLUTION TAMPON PHOSPHATE OU BICARBONATE*

par

PAULETTE CHAIX ET CLAUDE PALLAGET

Laboratoire de Chimie Physiologique de la Faculté des Sciences de Lyon (France)

Adrénaline et noradrénaline (ou artérénol) ont des propriétés physiologiques nettement distinctes³ bien que leurs molécules ne diffèrent que d'un groupement méthyle à l'extrémité de la chaîne latérale (Fig. 1). *In vitro*, ces deux hormones, placées dans les mêmes conditions, s'oxydent à des vitesses différentes⁴⁻⁷. En vue d'établir une comparaison précise entre les aptitudes réactionnelles de ces deux molécules, nous avons effectué sur la noradrénaline une étude analogue à celle précédemment entreprise à propos de l'adrénaline^{1, 2}.

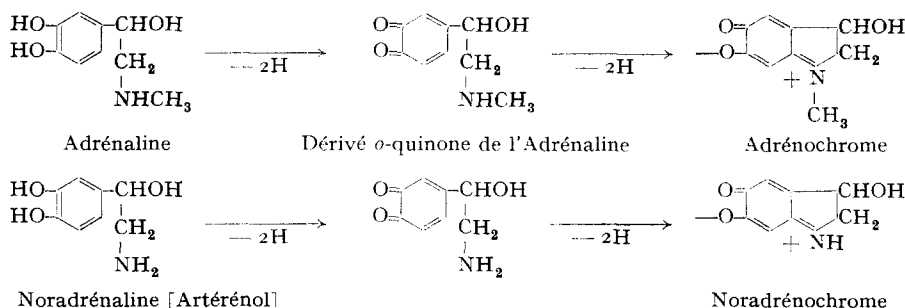


Fig. 1

CONDITIONS GÉNÉRALES ET TECHNIQUES DES EXPÉRIENCES

La noradrénaline est utilisée sous forme de chlorhydrate (DL) provenant des laboratoires "Delta Chemical Works" New York; point de fusion = 141°. Le spectre de ce chlorhydrate de noradrénaline (solution dans l'eau bidistillée; concentration $0.5 \cdot 10^{-3} M$; pH = 5 à 6; atmosphère = N₂; épaisseur = 1 cm) présente un maximum d'absorption à $\lambda = 280 m\mu$ autrement dit identique à celui du chlorhydrate d'adrénaline.

Les conditions générales des expériences sont dans l'ensemble les mêmes que celles décrites dans nos publications antérieures^{1, 2}. Les réactions sont, dans tous les cas, étudiées en atmosphère définie, dans des récipients clos, à une température de 37°. L'oxygène éventuellement fixé ou le CO₂ éventuellement dégagé sont mesurés à l'aide de la technique manométrique de Warburg. Noradrénaline ou adrénaline, sous forme de chlorhydrates, sont toujours placés dans l'ampoule latérale des récipients sous un volume de 0.02 à 0.04 ml et renversés, au temps zéro de l'expérience, dans la capacité principale contenant le tampon additionné du catalyseur ou du système oxydant sous un volume total de 2 ml. Les spectres ultra-violets sont réalisés à l'aide d'un spectrographe de HILGER.

* Les traits essentiels de cette comparaison ont déjà été exposés, sous forme d'une communication, au 2ème Congrès International de Biochimie, à Paris, le 23 Juillet 1952.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

*Oxydations évoluant en présence de bicarbonate 0.03 M**1. Inaptitude de la noradrénaline à s'autoxyder en absence de sels de métaux lourds*

Si en atmosphère d'($O_2 + 5\% CO_2$) on renverse 0.02 ml de solution de chlorhydrate de noradrénaline 10^{-1} M dans 2 ml de solution de CO_2NaH 0.03 M ($pH = 7.3$) non additionné de sels de métaux lourds, on ne constate ni variation manométrique appréciable, ni changement d'aspect des solutions qui restent incolores pendant environ 20 minutes à 37° . Les faibles colorations et variations manométriques ultérieures sont vraisemblablement à mettre sur le compte d'une légère oxydation rendue possible par les traces d'impuretés métalliques contenues dans les récipients et les solutions.

2. Oxydation de la noradrénaline en atmosphère ($O_2 + 5\% CO_2$). $pH = 7.3$, en présence d'ions Cu^{++}

Si l'expérience précédente est répétée en utilisant une solution de CO_2NaH additionnée de Cl_2Cu à une concentration moléculaire égale à la concentration moléculaire de l'adrénaline, la préparation primitivement incolore passe par les teintes citron, orange, rouge, fraise écrasée de plus en plus trouble et de plus en plus violacée, puis grisâtre; on constate de plus, immédiatement après de renversement de l'adrénaline, une dénivellation positive brutale suivie d'une dénivellation négative plus lente se poursuivant sans avoir tendance à se stabiliser pendant au moins 90 minutes.

La dénivellation initiale positive dépend, comme dans le cas de l'adrénaline, de la formation d'un complexe (noradrénaline-Cu). En effet, d'une part des essais témoins effectués en atmosphère ($N_2 + 5\% CO_2$) donnent lieu au dégagement d'une molécule de CO_2 par molécule de noradrénaline et d'autre part des essais en atmosphère ($O_2 + 5\% CO_2$) dans lesquels on fait varier les concentrations moléculaires de noradrénaline et de Cl_2Cu (10^{-4} ; $0.5 \cdot 10^{-3}$; 10^{-3} ; $2 \cdot 10^{-3}$ et $3 \cdot 10^{-3}$ M), donnent lieu à des dégagements immédiats de CO_2 dans le même rapport que les concentrations en noradrénaline et correspondant, là encore, à une molécule de CO_2 par molécule de noradrénaline.

Ces faits montrent qu'en présence de Cu^{++} , la noradrénaline est oxydable par l'oxygène moléculaire et que cette oxydation dépend de la formation d'un complexe (noradrénaline-Cu) autoxydable. Le produit d'oxydation rouge, noradrénochrome, est caractérisé par un spectre à 2 maxima $\lambda = 300 m\mu$ et $\lambda = 400 m\mu$ (comme l'adrénochrome); il n'est pas stable: en l'espace de 15 minutes la teinte rouge devient violacée, puis au bout d'environ une heure violette et au bout d'environ une heure et demi grisâtre. Dans les mêmes conditions, l'adrénaline se comporte d'une façon analogue, mais l'adrénochrome se forme plus rapidement et présente une stabilité telle qu'il est possible de vérifier par des mesures manométriques que la transformation adrénaline-adrénochrome en milieu bicarbonate nécessite bien la fixation d'une molécule d'oxygène par molécule de substrat.

3. Oxydation de la noradrénaline par le ferricyanure de potassium en atmosphère exempte d'oxygène

Si en atmosphère ($N_2 + 5\% CO_2$) $pH = 7.3$, on provoque l'oxydation de la noradrénaline par du ferricyanure de potassium, le dégagement de CO_2 traduisant une mobili-

sation d'ions H^+ en milieu bicarbonate, est compris entre une et deux molécules de CO_2 par molécule de noradrénaline, pour une concentration moléculaire en ferricyanure égale à celle de la noradrénaline, et atteint 5 molécules de CO_2 par molécule de noradrénaline quand la concentration moléculaire en ferricyanure est 4 fois celle de la noradrénaline. Les variations manométriques sont brutales et identiques à celles observées dans le cas de l'adrénaline; toutefois, la substance rouge (noradrénochrome) formée est moins stable que l'adrénochrome (Tableau I).

TABLEAU I

COMPARAISON ENTRE LES COLORATIONS DES PRODUITS D'OXYDATION D'ADRÉNALINE ET NORADRÉNALINE EN SOLUTION TAMPON PHOSPHATE OU TAMPON BICARBONATE EN PRÉSENCE DE DIFFÉRENTS SYSTÈMES OXYDANTS

Concentration en adrénaline ou en noradrénaline $10^{-3} M$.

Système oxydant I { tampon bic. ou bic. + phos. $O_2 + 5\% CO_2$
tampon phos. O_2 pur
Systèmes oxydants II et III { tampon bic. ou bic. + phos. $N_2 + 5\% CO_2$
tampon phos. N_2 .

Température = 37° .

R = rouge; r = rose; vi = violet; O = orange; J = jaune; V = vert; m = brun-madère; g = gris.

Systèmes oxydants	Temps en min.	Bicarbonate 0.03 M		Bicarbonate 0.03 M + phosphate K 0.2 M		Phosphate K 0.2 M	
		Adrénaline	Noradrénaline	Adrénaline	Noradrénaline	Adrénaline	Noradrénaline
I							
O ₂ + catalyseur métallique (Cl ₂ Cu 10 ⁻³ M) pH = 7.3	5	R	r	R	—	R	r
	15	R +	r.vi	R	—	R	r.vi
	30	—	—	m	—	m	vi
	50	R +	vi	—	—	m +	vi.g
II							
Ferricyanure de potassium 4.10 ⁻³ M pH = 7.3	5	R	R	—	R	R	R
	15	R +	R	—	R.vi	m	V
	30	—	—	—	g.J	—	—
	50	R +	R.vi	—	V.J	m +	V
III							
Porphyrindine 2.10 ⁻³ M pH = 6.4	5	R	R	R	R	R	R
	15	R	R	O	O	O	J
	40	R	O	J	J	J	J

4. Oxydation de la noradrénaline par la porphyrindine en atmosphère exempte d'oxygène

Si l'oxydation de l'adrénaline ou de la noradrénaline est provoquée par la porphyrindine⁸ (E'_0 à pH 7 = +0.57) à une concentration moléculaire égale environ à deux fois celle de la noradrénaline (atmosphère CO_2 pur; pH = 6.4) la solution bleue de porphyrindine dans le bicarbonate vire immédiatement au rouge après introduction de l'adrénaline ou de la noradrénaline. La coloration rouge vif correspondant à l'adrénochrome reste stable pendant plus d'une heure; la coloration rouge vif correspondant au noradrénochrome, nettement moins stable, évolue vers l'orange en l'espace d'environ 45 minutes (Tableau I).

Bibliographie p. 470.

*Oxydations évoluant en présence de tampon phosphate K 0.2 M**1. Oxydation de la noradrénaline par l'oxygène moléculaire en présence d'ions Cu^{++}*

La noradrénaline placée dans une solution tampon phosphate à pH voisin de la neutralité et à 37°, en présence d'oxygène moléculaire mais en l'absence de métal lourd, ne manifeste comme l'adrénaline aucune tendance à s'oxyder pendant environ 20 à 30 minutes (*cf.* Tableau II et Fig. 4).

TABLEAU II
OXYDATION DE LA NORADRENALINE EN FONCTION DE LA CONCENTRATION EN IONS Cu^{++}
Noradrénaline 10^{-3} M
Tampon phosphate K 0.2 M. pH = 7.3; atmosphère O_2 pur.

Temps en minutes	Concentrations moléculaires en Cl_2Cu					
	0	10^{-4}	$0.5 \cdot 10^{-3}$	10^{-3}	$2 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-3}$
Molécules d'oxygène consommées par molécule de noradrénaline						
5	0	0.09	0.104	0.105	0.150	0.136
10	0	0.138	0.270	0.401	0.338	0.324
15	0	0.207	0.396	0.450	0.511	0.527
20	0	0.307	0.500	0.636	0.716	0.715
30	0.03	0.414	0.744	0.930	1.02	1.02
60	0.114	0.697	1.23	1.47	1.63	1.61
100	0.330	0.986	1.65	1.85	1.97	1.94

Si le même essai est effectué en présence de différentes concentrations en Cl_2Cu , (Tableau II) les vitesses initiales de fixation d'oxygène croissent jusqu'à ce que la concentration moléculaire en sel de cuivre soit sensiblement égale à la concentration moléculaire en noradrénaline. Ainsi donc dans le cas de la noradrénaline, comme dans le cas de l'adrénaline, l'oxydation dépend de la concentration en ions Cu^{++} du milieu, et ceci vraisemblablement du fait de la formation d'un complexe (noradrénaline-Cu). La pression partielle d'oxygène (Tableau III) et le pH (Tableau IV), influencent la vitesse de cette réaction.

TABLEAU III
EXPÉRIENCES EFFECTUÉES SOIT EN PRÉSENCE D'OXYGÈNE MOLÉCULAIRE SOIT EN PRÉSENCE D'AIR, MONTRANT L'INFLUENCE DE LA PRESSION PARTIELLE D'OXYGÈNE

Noradrénaline et Cl_2Cu : 10^{-3} M.
Tampon phosphate K: 0.2 M. pH = 7.3.

Temps en minutes	O_2 pur	air (21 % de O_2)
Molécules d'oxygène consommées par molécule de noradrénaline		
5	0.0517	0.034
10	0.181	0.0855
15	0.304	0.136
20	0.419	0.170
25	0.525	0.205
30	0.610	0.238
40	0.805	0.323
50	0.980	—
60	1.135	0.495
70	1.265	0.560
85	1.430	0.650

TABLEAU IV

INFLUENCE DU pH (MAINTENU CONSTANT PAR UN TAMPON AU PHOSPHATE) SUR LA VITESSE D'OXYDATION DE LA NORADRÉNALINE EN PRÉSENCE D'UNE QUANTITÉ ÉQUIMOLÉCULAIRE DE CHLORURE CUIVRIQUE, ATMOSPHÈRE D'OXYGÈNE PUR

Noradrénaline et Cl_2Cu ; $10^{-3} M$ – tampon phosphate de potassium: $0.2 M$.

Temps en minutes	pH = 6.6	pH = 7.0	pH = 7.5	pH = 8.0
Molécules d'oxygène consommées par molécule de noradrénaline				
5	0.03	0.056	0.250	0.208
10	0.07	0.140	0.457	0.575
15	0.125	0.240	0.734	0.870
20	0.150	0.342	0.915	1.11
35	0.259	0.510	1.36	1.64
45	0.315	0.647	1.524	1.73
55	0.40	0.80	1.718	1.86
65	0.44	0.917	1.830	1.93

Les courbes de fixation d'oxygène évaluées en molécules d' O_2 par molécule d'adrénaline ou de noradrénaline, dans les conditions optima, en fonction du temps, sont représentées Fig. 2. Il apparaît clairement que, l'oxydation de la noradrénaline, se stabilise après consommation de 2 molécules d'oxygène par molécule de noradrénaline alors que l'oxydation de l'adrénaline se stabilise après consommation de 3 molécules d'oxygène par molécule d'adrénaline. Les variations de coloration se manifestant au cours des essais manométriques sont données dans le Tableau I.

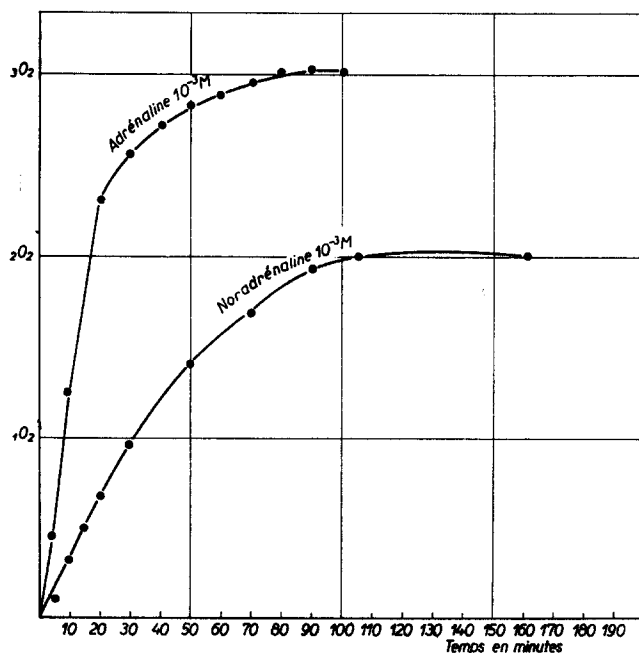


Fig. 2. Stabilisation de l'oxydation de l'adrénaline $10^{-3} M$ et de la noradrénaline $10^{-3} M$. Tampon phosphate K $0.2 M$; pH 7.3; CuCl_2 $10^{-3} M$ (catalyseur); atmosphère O_2 pur; 37°C .
 Ordinate: molécules d'oxygène consommées par molécule d'adrénaline ou de noradrénaline.

Des mesures manométriques effectuées comparativement en présence ou en l'absence de potasse concentrée (destinée à fixer le CO_2 éventuellement formé) permettent dans le cas de l'adrénaline, de mettre en évidence (Fig. 3) une réaction de décarboxylation. Les écarts constatés dans le cas de la noradrénaline sont trop voisins des erreurs expérimentales pour qu'on puisse affirmer qu'intervienne, là aussi, une décarboxylation.

2. Oxydation de la noradrénaline par l'oxygène moléculaire en présence d'ions Ni^{++} , Co^{++} , Mn^{++} , Fe^{++} , Mg^{++}

Il est remarquable que les ions Cu^{++} , Ni^{++} , Mn^{++} , Fe^{++} , Mg^{++} ont, vis à vis de l'oxydation de la noradrénaline, des activités catalytiques tout à fait homologues de celles qu'ils exercent vis à vis de l'adrénaline (Fig. 4). Le cuivre est dans les deux cas, et de beaucoup, le catalyseur le plus actif.

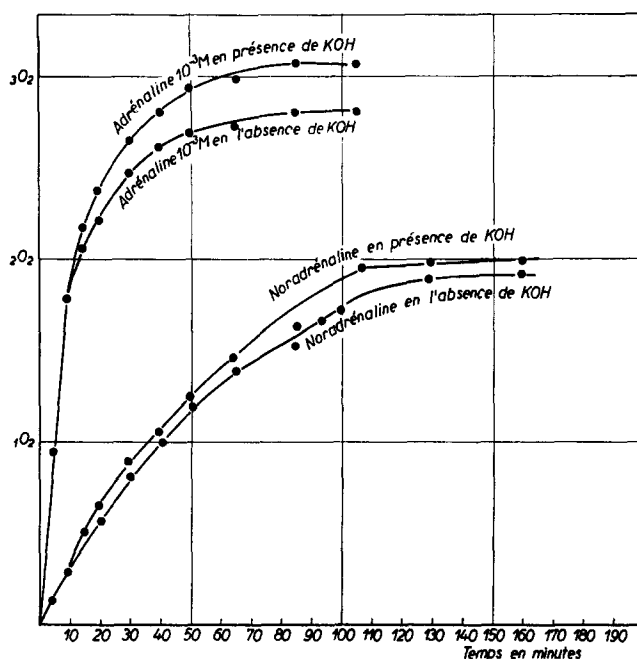


Fig. 3. Essais en présence ou en absence de KOH 20% (KOH destinée à fixer CO_2 éventuellement formé). Tampon phosphate K 0.2 M; pH 7.3; CuCl_2 10^{-3} M; atmosphère O_2 pur; 37°C .

Ordinate: molécules d'oxygène consommées par molécule d'adrénaline ou de noradrénaline.

3. Oxydation par le ferricyanure de potassium en atmosphère exempte d'oxygène

Quand l'agent d'oxydation est le ferricyanure de potassium à une concentration moléculaire 4 fois supérieure à celle de la noradrénaline, on constate, qu'en présence de phosphate, la réaction ne marque pas un temps d'arrêt au stade rouge (noradrénochrome) comme elle le faisait en présence de tampon bicarbonate; elle évolue du rouge au vert en l'espace d'environ 20 minutes (Tableau I). Il en est de même non seulement en présence de tampon phosphate seul, mais aussi quand phosphate et bicarbonate sont en même temps présents. L'influence exercée par les phosphates ne se manifeste ici que par des changements de colorations; aucune mesure manométrique n'est possible.

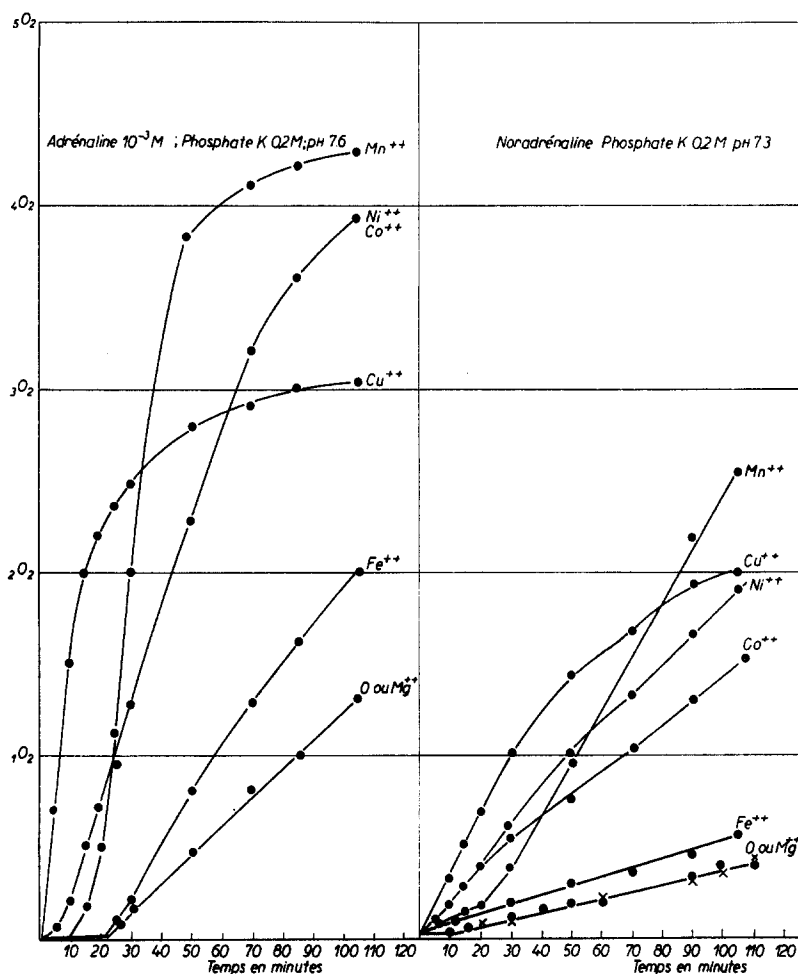


Fig. 4. Catalyse de l'oxydation de l'adrénaline $10^{-3} M$ et de la noradrénaline $10^{-3} M$ par des ions métalliques. Tampon phosphate K 0.2 M; pH alcalin; O_2 pur; $37^\circ C$.
Ordinate: molécules d'oxygène consommées par molécule d'adrénaline ou de noradrénaline.

4. Oxydation par la porphyrindine en atmosphère exempte d'oxygène

Quand l'agent oxydant est la porphyrindine, la préparation passe du rouge au jaune de plus en plus clair dans le cas de la noradrénaline et du rouge à l'orange et au jaune dans le cas de l'adrénaline. Aucune mesure manométrique n'est possible, mais la simple observation des colorations des essais en fonction du temps indique encore, qu'en présence de phosphate, les transformations oxydatives dépassent rapidement le stade adrénochrome ou noradrénochrome (Tableau I).

CONCLUSIONS

Nos expériences montrent que les réactions d'oxydation de la noradrénaline comme

celles de l'adrénaline évoluent de façon différentes suivant que la réaction a lieu en milieu tampon bicarbonate ou en milieu tampon phosphate.

En solution tampon bicarbonate quel que soit le système oxydant employé (O_2 en présence de Cu^{++} ; ferricyanure de K ou porphyrindine), adrénaline et noradrénaline subissent respectivement une oxydation brutale en adrénochrome ou noradrénochrome (substances homologues). Dans ces conditions l'adrénochrome apparaît comme une substance relativement stable; le noradrénochrome comme substance beaucoup moins stable.

La présence de phosphate a pour effet de retarder la formation de l'adrénochrome ou du noradrénochrome, et de plus, d'entraîner la réaction jusqu'à des stades d'oxydation beaucoup plus avancés, *et non homologues*, où elle se stabilise. C'est ainsi que lorsque le système oxydant est l'oxygène moléculaire, en présence d'ions Cu^{++} , la réaction se stabilise après consommation de 2 molécules d' O_2 par molécule de noradrénaline, alors qu'elle se stabilise après consommation de 3 molécules d' O_2 par molécule d'adrénaline. Ces derniers faits suggèrent le rôle important de la fonction amine des molécules étudiées quand la réaction a lieu en présence de phosphate.

RÉSUMÉ

L'étude des réactions d'oxydation de la noradrénaline dans des conditions définies de température et de pH, par différents systèmes oxydants, en présence de tampon phosphate ou bicarbonate, permet de mettre en évidence dans quelle mesure ces réactions se distinguent de celles de l'adrénaline obtenues dans les mêmes conditions.

1. *Expériences en solution tampon bicarbonate*

La noradrénaline, comme l'adrénaline, forme avec les ions Cu^{++} un complexe (noradrénaline- Cu) autoxydable. Il y a transformation de la noradrénaline en noradrénochrome (identifiée par son spectre). Cette réaction est moins rapide que la transformation adrénaline-adrénochrome. Le noradrénochrome est moins stable que l'adrénochrome et évolue vers des composés violacés et grisâtres.

L'oxydation par le ferricyanure de potassium ou la porphyrindine donne lieu à des phénomènes très voisins.

2. *Expériences en solution tampon phosphate*

L'oxydation de la noradrénaline par l'oxygène moléculaire, est comme celle de l'adrénaline, catalysée par les ions Cu^{++} , Ni^{++} , Co^{++} et Mn^{++} ; Cu^{++} étant le catalyseur le plus actif et la réaction dépendant de la concentration en Cu^{++} de la pression partielle d'oxygène et du pH. Dans les conditions optima, l'oxydation après avoir atteint (plus lentement qu'en présence de bicarbonate) le stade adrénochrome ou noradrénochrome, évolue rapidement jusqu'à des composés brun-madère dans le cas de l'adrénaline et violacé-grisâtre dans le cas de la noradrénaline; la réaction se stabilise après consommation de 3 molécules d'oxygène par molécule d'adrénaline et après consommation de 2 molécules d'oxygène par molécule de noradrénaline.

Ces faits joints à l'observation des colorations apparaissant au cours de l'oxydation de l'adrénaline ou de la noradrénaline en présence de phosphate, soit par le ferricyanure de potassium, soit par la porphyrindine, montrent que les phosphates interviennent, *mais de manières différentes*, au cours des réactions d'oxydation de ces deux molécules.

SUMMARY

The study of oxidation reactions of noradrenalin under defined conditions of temperature and pH with different oxidation systems, in the presence of a phosphate or bicarbonate buffer, shows to what extent these reactions are distinguished from those of adrenalin under the same conditions.

1. *In bicarbonate buffer solution*

Noradrenalin, like adrenalin, forms with Cu^{+2} ions an autoxidisable complex (noradrenalin- Cu). Noradrenalin is transformed into noradrenochrome (identified by its spectrum). This reaction is not as rapid as the adrenalin-adrenochrome transformation. Noradrenochrome is less stable than adrenochrome and it evolves into violet- and grey-coloured compounds.

Bibliographie p. 470.

Oxidation by potassium ferricyanide or porphyrindine gives rise to very similar phenomena.

2. In phosphate buffer solution

Oxidation of noradrenalin by molecular oxygen is, similar to that of adrenalin, catalysed by Cu^{+2} , Ni^{+2} , and Mn^{+2} , Cu^{+2} being the most active catalyst, and the reaction depending on the concentration of Cu^{+2} , the partial pressure of oxygen, and the pH. Under optimum conditions, oxidation, having brought about the formation (more slowly than in the presence of bicarbonate) of adrenochrome and noradrenochrome, continues rapidly until the formation of madeira brown compounds in the case of adrenalin and violet-grey compounds in the case of noradrenalin; the reaction is stabilised after the consumption of 3 molecules oxygen per molecule adrenalin and 2 molecules oxygen per molecule noradrenalin.

These facts, together with the observation of the colours appearing in the course of oxidation of adrenalin or noradrenalin, in the presence of phosphate, by potassium ferricyanide or porphyrindine, show that the phosphates intervene in different ways in the course of the oxidation reactions.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Studie der Oxydationsreaktionen des Noradrenalins bei durch Temperatur und pH festgelegten Bedingungen mit verschiedenen Oxydationsmitteln in Gegenwart von Phosphat- oder Bikarbonatpuffern erlaubt zu beurteilen, in welchem Masse sich diese Reaktionen von denen des Adrenalins bei gleichen Bedingungen unterscheiden.

1. Untersuchungen im Bikarbonatpuffer

Das Noradrenalin bildet wie das Adrenalin mit Cu^{++} -ionen einen autooxydablen Komplex (Noradrenalinkupfer). Es findet eine Umwandlung des Noradrenalins in Noradrenochrom (durch sein Spektrum identifiziert) statt. Diese Reaktion verläuft nicht so schnell wie die Umformung von Adrenalin in Adrenochrom. Das Noradrenochrom ist weniger stabil als das Adrenochrom und wandelt sich in veilchenblaue, etwas graue Verbindungen um.

Bei der Oxydation mit Kaliumferricyanid oder Porphyrindin treten ähnliche Erscheinungen auf.

2. Untersuchungen im Phosphatpuffer

Die Oxydation des Noradrenalins mit molekularen Sauerstoff wird wie die des Adrenalins durch Cu^{++} -, Ni^{++} -, Co^{++} - und Mn^{++} -ionen katalysiert. Cu^{++} -ionen bilden den aktivsten Katalysator und die Reaktion ist abhängig von der Cu^{++} -ionenkonzentration, dem Sauerstoffpartialdruck und dem pH. Unter optimalen Bedingungen geht die Oxydation, nachdem sie den Adrenochrom- oder den Noradrenochromzustand erreicht hat (langsamer als in Gegenwart von Bikarbonat), schnell weiter unter Bildung einer madeirabraunen Verbindung im Fall des Adrenalins und einer veilchenblaugrauen im Fall des Noradrenalins. Die Reaktion macht Halt nach einem Verbrauch von 3 Molekülen Sauerstoff pro Molekül Adrenalin und nach einem Verbrauch von 2 Molekülen Sauerstoff pro Molekül Noradrenalin.

Diese Tatsachen zusammen mit der im Laufe der Oxydation des Adrenalins oder des Noradrenalins mit Kaliumferricyanid oder Porphyrindin in Gegenwart von Phosphat beobachteten, auftretenden Färbung zeigen, dass das Phosphat in den Verlauf der Oxydationsreaktionen dieser beiden Moleküle auf verschiedene Weise eingreift.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ P. CHAIX, J. CHAUVET ET J. JEZEQUEL, *Biochim. Biophys. Acta*, 4 (1950) 471.
- ² P. CHAIX, G. A. MORIN ET J. JEZEQUEL, *Biochim. Biophys. Acta*, 5 (1950) 472.
- ³ G. CHEN, R. PORTHAN, D. RUSSEL ET C. R. ENSOR, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 40 (1951) 273.
- ⁴ U. S. VON EULER, *Ergebnisse der Physiol.*, (1950).
- ⁵ A. J. EWINS, *J. Physiol.*, 40 (1910) 316.
- ⁶ U. HAMBERG ET U. S. VON EULER, *Acta Chem. Scand.*, 4 (1950) 1185-1191; cf. *Acta Physiol. Scand.*, 1949 ou 1950.
- ⁷ P. HOLTZ ET G. KRONEBERG, *Biochem. Z.*, 320 (1950) 335.
- ⁸ R. KUHN ET P. DESNUELLE, *Z. Physiol. Chem.*, 251 (1938) 14.

Reçu le 2 Octobre, 1952