

SUR LES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES IODOHYRONINES  
ET DE DIVERS ANALOGUES STRUCTURAUX  
DES HORMONES THYROIDIENNES

par

JEAN ROCHE, RAYMOND MICHEL, ROGER TRUCHOT, WALTER WOLF ET  
ODETTE MICHEL

*Laboratoire de Biochimie générale et comparée, Collège de France, Paris (France)*

On a longtemps considéré la L-thyroxine ( $L\text{-}3:5:3':5'\text{-tetraiodothyronine}$ ) comme la seule hormone sécrétée par le corps thyroïde, avant l'isolement de la  $L\text{-}3:5:3'\text{-triiodothyronine}$ <sup>1,2</sup>, laquelle s'est révélée de cinq à dix fois plus active que la première selon le test biologique adopté pour son étude<sup>3</sup>. Depuis lors, la  $3:3':5'\text{-diiodothyronine}$ <sup>4</sup> et la  $3:3':5'\text{-triiodothyronine}$ <sup>5</sup> ont été caractérisée dans le corps thyroïde, où elles existent probablement sous la forme L, et il y avait lieu d'étudier leur activité. Par ailleurs, il a été établi par de nombreux auteurs<sup>6,7</sup> que divers analogues structuraux de la thyroxine sont doués des mêmes propriétés biologiques qu'elle. Des modifications du reste d'alanine se sont révélées potentialiser celles-ci, au point que l'acide  $\beta[3:5\text{-diido-4}(3':5'\text{-diido-4'\text{-hydroxyphénoxy}})\text{phényl}]$  propionique ou désaminothyroxine soit 190 fois plus actif que la DL-thyroxine sur la métamorphose des têtards de Batraciens<sup>8</sup>.

Deux problèmes principaux nous ont paru mériter d'être étudiés en ce qui concerne l'activité de nouveaux dérivés hormonaux et de corps voisins. D'une part, il était important de préciser si l'efficacité de divers dérivés  $3:5:3'$ -iodés est ou non systématiquement plus grande que celle de leur isomère  $3:5:3':5'$ -substitué et quel est le rôle de la répartition des divers atomes d'iode sur leur cycle  $p$ -hydroxyphénoxyphénylique dans les produits di- et tri-halogénés. D'autre part, il y avait lieu de comparer l'activité de dérivés des iodothyronines identiquement substitués sur leurs cycles, mais dont le reste d'alanine a été remplacé par d'autres. On pouvait espérer contrôler ainsi la validité des hypothèses actuellement admises<sup>6,9</sup> sur la structure à laquelle sont liées les propriétés du type thyroïdien et, par la même, apporter une contribution à l'étude du mécanisme d'action des hormones qui les présentent.

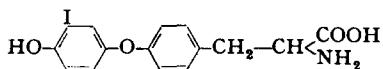
#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Nos recherches ont été poursuivies sur trois séries de corps: 1. *Iodothyronines*. DL- $3':5'$ -monoiodothyronine (I), DL- $3:3':5'\text{-diiodothyronine}$  (II), DL- $3':5'\text{-diiodothyronine}$  (III), DL- $3:3':5'\text{-triiodothyronine}$  (IV), DL- $3:5:3'\text{-triiodothyronine}$  (V), DL- $3:5:3':5'\text{-tetraiodothyronine ou thyroxine}$  (VI). 2. *Dérivés d'iodothyronines*. Acides  $3:5:3'\text{-triiodothyropyruvique}$  (VII) et  $3:5:3':5'\text{-tetraiodothyroxypropionique}$  (VIII), acides  $3:5:3':5'\text{-triiodothyropropionique}$  (IX) et  $3:5:3':5'\text{-tetraiodothyropropionique}$  (X), acides  $3:5:3':5'\text{-triiodothyroacrylique}$  (XI) et  $3:5:3':5'\text{-tetraiodothyroacrylique}$  (XII), acides

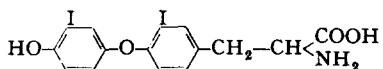
*Bibliographie p. 344.*

3:5:3'-triiodothyrocarboxylique (XIII) et 3:5:3':5'-tetraiodothyrocarboxylique (XIV). 3. *Nitrothyronines*. L-3:5:3'-trinitrothyronine (XV) et L-3:5:3':5'-tetranoitrothyronine (XVI). Elles ont comporté des essais sur la métamorphose de têtards de *Rana temporaria* et sur le pouvoir antigoitrogène exercé par les corps étudiés, chez des rats dont le corps thyroïde a été préalablement hypertrophié par l'administration de 6-n-propylthiouracile.

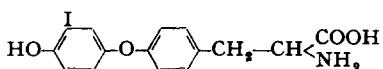
Toutes les iodothyronines étudiées ont été préparées par synthèse au laboratoire, selon des procédés récemment décrits<sup>9,10</sup>, à l'exception de la DL-thyroxine (Hofmann La Roche). L'acide 3:5:3'-triiodothyropuruvique a été extrait de la bile de rats traités par la DL-3:5:3'-triiodothyronine<sup>11</sup>. L'acide 3:5:3':5'-tetraiodothyropropionique a été synthétisé selon CLAYTON, GREEN ET HEMS<sup>12</sup>, l'acide 3:5:3':5'-tetraiodothyroacrylique selon BARKER et coll.<sup>13</sup>, l'acide 3:5:3':5'-tetraiodothyrocarboxylique selon FRIEDEN ET WINZLER<sup>14</sup> et la DL-3:5:3':5'-tetranoitrothyronine selon LIPMAN ET DU TOIT<sup>15</sup>. Les autres corps sont des dérivés nouveaux dont la synthèse sera décrite ailleurs en détail. Les acides 3:5:3'-triiodothyropropionique, 3:5:3'-triiodothyroacrylique et triiodothyrocarboxylique ont été préparés par ioduration ménagée des dérivés 3:5-diiodés homologues<sup>13</sup>. L'acide 3:5:3':5'-tetraiodothyropuruvique et la L-3:5:3'-trinitrothyronine ont été synthétisés par des procédés nouveaux. Tous les corps étaient chromatographiquement purs, de point de fusion bien défini après recristallisation, et leur composition élémentaire correspondait à celle calculée pour leurs formules théoriques. On trouvera ci-dessous les formules des corps étudiés et, dans le Tableau I, un ensemble de données sur leurs réactions colorées. Ces réactions ont été opérées dans les conditions usuelles et ne présentent alors aucune particularité dans leurs résultats (coloration orangée avec le réactif de Pauly, violacée avec la ninhydrine, rose avec le réactif de Millon, rouge tirant à l'orange avec l' $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphtol<sup>16</sup>, brun orangée avec les ions nitreux en milieu ammoniacal<sup>17</sup>).



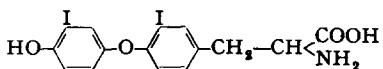
I. 3'-monoiodothyronine



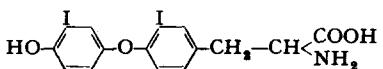
II. 3:3'-diiodothyronine



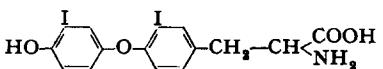
III. 3':5'-diiodothyronine



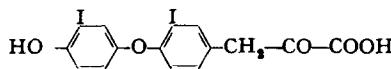
IV. 3:3':5'-triiodothyronine



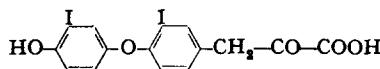
V. 3:5:3'-triiodothyronine



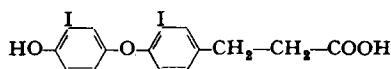
VI. thyroxine



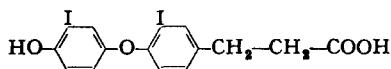
VII. Acide 3:5:3':5'-triiodothyropuruvique



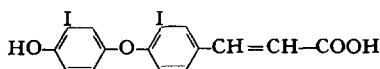
VIII. Acide 3:5:3':5'-tetraiodothyropuruvique



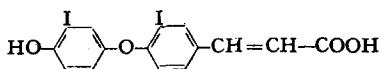
IX. Acide 3:5:3':5'-triiodothyropropionique



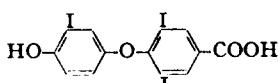
X. Acide 3:5:3':5'-tetraiodothyroacrylique



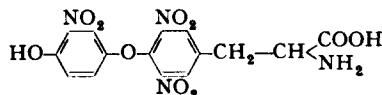
XI. Acide 3:5:3':5'-triiodothyroacrylique



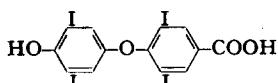
XII. Acide 3:5:3':5'-tetraiodothyroacrylique



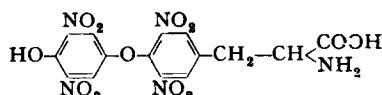
XIII. Acide 3:5:3'-triodothyrocarboxylique



XV. 3:5:3'-trinitrothyronine



XIV. Acide 3:5:3':5'-tétraiodothyrocarboxylique



XVI. 3:5:3':5'-tétranitrothyronine

TABLEAU I

## RÉACTIONS COLORÉES DE DIVERS DÉRIVÉS IODÉS D'ANALOGUES DE LA THYROXINE ET D'IODOHYDRONINES

Composé étudié	Pauly	Ninhydrine	Millon	$\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphtol	ions nitreux
Acide 3:5-diiodothyrocarboxylique	+	—	+	+	—
Acide 3:5:3'-triodothyrocarboxylique	+	—	+	+	—
Acide 3:5:3':5'-tétraiodothyrocarboxylique	+	—	—	—	+
Acide 3:5-diiodothyroacrylique	+	—	+	+	—
Acide 3:5:3'-triodothyroacrylique	+	—	+	+	—
Acide 3:5:3':5'-téraiodothyroacrylique	+	—	—	—	+
Acide 3:5-diiodothyropipronique	+	—	+	+	—
Acide 3:5:3'-triodothyropipronique	+	—	+	+	—
Acide 3:5:3':5'-téraiodothyropipronique	+	—	—	—	+
Acide 3:5-diiodothyropyravique	+	—	+	+	—
Acide 3:5:3':5'-téraiodothyropyravique	+	—	—	—	+

L'activité des produits a été déterminée par deux essais de signification différente, permettant, chacun dans leur domaine d'application, des comparaisons satisfaisantes. L'action sur la métamorphose de têtards de *Rana temporaria* et le pouvoir antigoïtrogène ont été étudiés.

La première a été déterminée selon la technique décrite par SHELLAGER ET GOODWIN<sup>18</sup> à dix concentrations différentes de chaque corps, sur des lots de têtards de 35 mm de long, conservés à + 25° C et alimentés à la farine d'avoine. La raccourcissement total des animaux a été mesuré aux quatrième, sixième, huitième et dixième jours d'expérience. Le pouvoir antigoïtrogène a été défini par le test d'ASTWOOD ET DEMPSEY<sup>19</sup>, mis en oeuvre selon des modalités décrites antérieurement<sup>20</sup>, sur des rats recevant du 6-n-propylthiouracile comme agent goïtrogène.

Des rats de 130 à 160 g ont été répartis par groupes homogènes de cinq animaux, recevant quotidiennement, chacun pendant 10 jours, 5 mg de 6-n-propylthiouracile en fine suspension dans 1 ml de sirop de gomme (sondage gastrique) et des doses diverses des produits étudiés (injection intrapéritonéale des solutions aménagées à pH = 8.0). Deux lots témoins ont été constitués: on n'a administré à l'un que l'agent goïtrogène et l'autre n'a été l'objet d'aucun traitement, ceci afin de définir l'action du produit goïtrogène. Les animaux ont été sacrifiés 24 heures après la dernière injection. Leurs corps thyroïdes ont été prélevés et l'on a comparé le gain de poids moyen de ces organes, rapporté à 100 g de poids corporel, à celui de ceux d'animaux témoins.

## RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

On trouvera dans les Figs. 1 et 2 des graphiques illustrant les résultats ayant permis de calculer les doses antigoïtrogènes minima et dans les Tableaux II et III l'ensemble des données établies au sujet de l'activité relative des corps étudiés.

TABLEAU II

## ACTIVITÉ ANTIGOITROGÈNE RELATIVE ET DOSE MINIMA EFFICACE DE DIVERSES IODOHYRONINES ET DE LEURS DÉRIVÉS

(essais poursuivis sur des rats en présence de 6-n-propylthiouracile comme agent goitrogène)

Produit	Activité relative	Dose minima efficace ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )
DL-thyroxine	100	9.0
DL-3:5:3'-triiodothyronine	500	1.8
DL-3:3':5'-triiodothyronine	5	180.0
DL-3:3'-diiodothyronine	82	11.0
Acide 3:5:3'-triiodothyropropionique	100	9.0
Acide 3:5:3':5'-tetraiodothyropropionique	75	12

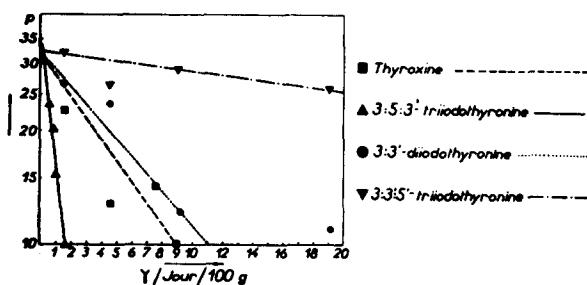


Fig. 1. Activité antigoitrogène comparée de la DL-thyroxine, de la DL-3:5:3'-triiodothyronine, de la DL-3:3':5'-triiodothyronine et de la DL-3:3'-diiodothyronine, chez le Rat traité au 6-n-propylthiouracile. Abscisses:  $\mu\text{g}$  de dérivé iodé administré par jour et par 100 g de poids corporel. Ordonnées: logarithme du poids, en mg, du corps thyroïde par 100 g de poids corporel.

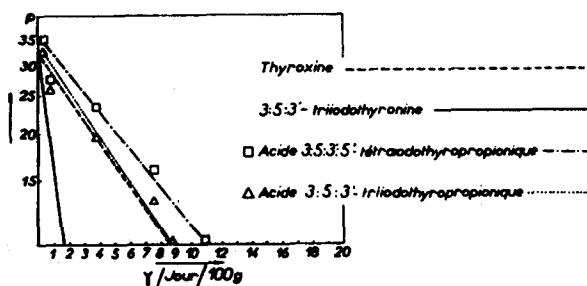


Fig. 2. Activité antigoitrogène comparée de la DL-thyroxine, de la DL-3:5:3'-triiodothyronine et des acides 3:5:3'-triiodothyropropionique et 3:5:3':5'-tetraiodothyropropionique chez le Rat traité au 6-n-propylthiouracile (valeurs concernant les deux premiers corps reproduits à partir de la Fig. 1). Abscisses:  $\mu\text{g}$  de dérivé iodé administrés par jour et par 100 g de poids corporel. Ordonnées: logarithme du poids, en mg, du corps thyroïde par 100 g de poids corporel.

TABLEAU III

ACTIVITÉS RELATIVES DE DIVERSES IODOHYRONINES ET DE DÉRIVÉS DE CELLES-CI SUR LA MÉTAMORPHOSE DE TÉTARDS DE *Rana Esculenta*

Dérivé étudié	Activité relative
DL-thyroxine	100
DL-3'-monoiodothyronine	0
DL-3:5-diiodothyronine*	0
DL-3:3'-diiodothyronine	70
DL-3:5:3'-triiodothyronine	500
DL-3:3':5'-triiodothyronine	5

\* La DL-3:5-diiodothyronine est considérée par de nombreux auteurs comme inactive ou très faiblement active.

TABLEAU III (*Suite*)

Dérivé étudié	Activité relative
Acide 3:5:3'-triiodothyropyruvique	100 (environ)
Acide 3:5:3':5'-tetraiodothyropyruvique	30
Acide 3:5:3'-triiodothyropropionique	29.000
Acide 3:5:3':5'-tetraiodothyropropionique	12.000
Acide 3:5:3'-triiodothyroacrylique	6.500
Acide 3:5:3':5'-tetraiodothyroacrylique	2.000
Acide 3:5:3'-triiodothyrocarboxylique	120
Acide 3:5:3':5'-tetraiodothyrocarboxylique	19
L-3:5:3'-trinitrothyronine	0
L-3:5:3':5'-tetranoitrothyronine	0

## DISCUSSION DES RÉSULTATS

Comme l'ont observé de nombreux auteurs<sup>21</sup>, le pouvoir antigoitrogène et l'activité sur la métamorphose des têtards de Batracien, rapportés à la DL-thyroxine sont très inégaux. Le premier seul est susceptible d'être retenu comme traduisant une activité du type thyroïdien chez les Mammifères. Nous nous bornerons à discuter ici les problèmes évoqués dans l'introduction de ce travail.

*1. Activité et structure des iodothyronines et de leurs analogues*

La substitution en 3:5:3'- par l'iode conduit toujours à une activité plus grande que celle en 3:5:3':5'- dans la série des corps étudiés. Parmi ceux-ci, l'acide 3:5:3'-triiodothyropropionique et la 3:5:3'-triiodothyronine sont les produits les plus efficaces actuellement connus, le premier sur la métamorphose des têtards, la seconde comme antigoitrogène. On peut se demander dans quelle mesure la présence d'un substituant sur le cycle phénolique joue un rôle prédominant. Or, la 3'-monoiodothyronine et la 3':5'-diiodothyronine ne sont pas actives et la 3:3':5'-triiodothyronine l'est très faiblement, tandis que la 3:3'-diiodothyronine l'est presque autant que la thyroxine. Il en découle que la manière de voir adoptée par NIEMANN<sup>6</sup>, par FRIEDEN ET WINZLER<sup>14</sup> en ce qui concerne certaines conditions structurales requises pour l'existence de l'activité de la thyroxine et de ses analogues mérite d'être modifiée. Pour ces auteurs, la substitution d'un halogène en 3 et en 5 serait indispensable et celle en 3' et 5' renforcerait considérablement l'activité. En fait, il n'en est pas ainsi: un seul substituant en 3 associé à un second en 3' est nécessaire. Un troisième augmente fortement l'activité quand il est fixé en 5 et la diminue s'il est localisé en 5'. Le cas de la 3:3'-diiodothyronine, de la 3:5:3'-triiodothyronine et de la 3:3':5'-triiodothyronine sont à cet égard égards démonstratifs. La perte d'activité par substitution en 5' est également manifeste, si l'on compare l'efficacité de la 3:5:3'-triiodothyronine et à celle de la thyroxine.

La substitution en 3:5:3'- correspond à l'activité maxima et, comme l'ont récemment établi MUSSETT ET PITT-RIVERS<sup>22</sup>, le brome et l'iode sont, dans une certaine mesure, équivalents à cet égard: la 3:5-diido-3'-bromothyronine est environ deux fois plus active que la thyroxine en tant qu'antigoitrogène, alors que la 3:5:diido-3':5'-dibromothyronine ne l'est qu'à un degré minime. L'inefficacité de la 3:5:3'-trinitrothyronine mérite, par ailleurs, d'être signalée, car elle paraît traduire la nécessité de la présence d'un halogène en 3' pour que les propriétés thyroïdiennes se

manifestent; cette hypothèse pourrait être contrôlée par l'étude de la 3:5-dinitro-3'-iodothyronine.

Le rôle du reste d'alanine dans les iodothyronines est mis en évidence par la comparaison des résultats obtenus avec divers analogues de celles-ci. Dans le cadre du pouvoir antigouttrogène, l'alanine est le substituant le plus efficace. Sa désamination en reste pyruvique, sa transformation en reste propionique ou acrylique et le raccourcissement de sa chaîne conduisent à une diminution d'activité. Il en va tout autrement pour ce qui est de l'activité des mêmes corps sur la métamorphose des têtards; la présence d'une chaîne propionique ou acrylique renforce considérablement leur efficacité. Aucune explication de ces différences ne peut actuellement être proposée.

On ne peut formuler que des hypothèses pour se représenter les structures actives dans la série des corps étudiés. On peut envisager que la présence d'un seul atome d'iode en 3 et d'un autre en 3' favorise la rotation des cycles qui les portent autour du pont oxydique, alors que tel n'est plus le cas lorsque les positions 3' et 5' sont toutes deux occupées par l'halogène. L'encombrement spatial dû à la présence des deux atomes d'iode serait alors à l'origine de la diminution d'activité. Le fait que celle-ci est particulièrement forte dans le cas de la 3:3':5'-triiodothyronine par rapport à la 3:5:3'-triiodothyronine est favorable à cette manière de voir.

## *2. Hormones thyroïdiennes et activités de leurs dérivés*

L'hormone thyroïdienne la plus active actuellement connue est la 3:5:3'-triiodothyronine, dont l'origine est encore l'objet de controverses. Par ailleurs, il est certain que des corps doués à des degrés divers des mêmes propriétés se forment au cours du métabolisme de cette hormone comme de la thyroxine et, sans doute, de la 3:3'-diiodothyronine; de ce fait, la "forme active de l'hormone thyroïdienne" apparaît comme complexe et d'une nature difficile à préciser. Les données établies dans ce travail permettent d'envisager que divers produits y participent.

Quatre iodothyronines naturelles sont actuellement connues comme constituants de la thyroglobuline et à l'état d'acides aminés libres dans la glande: la L-thyroxine, les L-3:5:3'- et L-3:3':5'-triiodothyronines et la L-3:3'-diiodothyronine<sup>23</sup>. L'existence des acides 3:5:3'-triiodothyropruvique et 3:5:3':5'-tetraiodothyropruvique en tant que dérivés métaboliques de ces corps a été mise en évidence dans le foie et dans le rein<sup>11</sup>. Enfin, on a été récemment conduit à envisager que les acides 3:5:3'-triiodothyroacétique et 3:5:3':5'-tetraiodothyroacétique provenant de la décarboxylation des précédents sont les produits physiologiquement actifs sur les cellules, dont ils augmentent les échanges respiratoires sans temps perdu, tandis que les iodothyronines ne le font qu'après un laps de temps plus ou moins long<sup>24</sup>. La présence de dérivés thyroacétiques dans les tissus n'a toutefois pas été démontrée, ce qui peut tenir à la rapidité de leur dégradation\*.

Deux problèmes importants demeurent posés: celui de l'origine de dérivés moins riches en iodé que la thyroxine et celui de l'unité ou de la multiplicité des produits actifs. De nombreux auteurs admettent que la 3:5:3'-triiodothyronine se forme par une désioduration sélective de la thyroxine, portant sur l'atome d'halogène fixé en 5'. Or, il ne semble pas que ce processus ait été jusqu'ici mis en évidence de manière

\* La présence d'acide 3:5:3'-triiodothyroacétique a été établie dans le rein de rats traités par des doses physiologiques de L-3:5:3'-triiodothyronine marquée peu de temps avant la correction des épreuves de ce travail<sup>25</sup>.

indiscutable\*. De plus, bien que les atomes d'iode en 3' et 5' puissent être plus labiles que ceux fixés en 3 et 5, la première étape du métabolisme des iodothyronines, à savoir la formation des acides iodothyropyruviques, a lieu sans déshalogénéation concomitante. Quant à la nature du "produit actif" au niveau des cellules, on peut envisager ou bien que la formation des dérivés thyroacétiques est le terme du métabolisme des hormones thyroïdiennes nécessaire à l'exercice de la fonction de celles-ci, ou bien que de multiples corps sont simultanément actifs, puisque les dérivés carboxyliques eux-mêmes sont efficaces. L'intérêt des recherches en cours dans ce domaine tient non seulement à l'identification éventuelle d'un dérivé unique en lequel se transformeraient toutes les hormones, mais peut-être plus encore, à la possibilité pour un ensemble de produits du métabolisme de celles-ci de jouer un rôle physiologique.

La biochimie thyroïdienne s'oriente vers l'étude du métabolisme des hormones dans le but de relier leur utilisation cellulaire à leur activité. Cette tendance apparaît comme légitime au regard de nos résultats, puisque toute désioduration en 5' des produits 3:5:3':5'-tétraiodés a pour conséquence une augmentation de l'activité, et que la dégradation par étapes du reste d'alanine ne la fait pas disparaître. Néanmoins, aucun des problèmes les plus importants qui se posent dans ce domaine ne saurait être considéré comme déjà résolu.

### RÉSUMÉ

1. L'activité antigoitrogène et celle sur la métamorphose des têtards de *Rana esculenta* ont été étudiées sur seize iodothyronines et analogues structuraux de ces corps, afin de préciser le rôle de la position et du nombre des substituants iodés et celui de la chaîne latérale carbonée.

2. Les dérivés 3:5:3'-iodés se sont tous montrés plus actifs que leurs homologues 3:5:3':5' tétraiodés, que la chaîne latérale carbonée soit un reste d'alanine (iodothyronines), d'acide propionique ou acrylique ou un carboxyle. Dans la série des iodothyronines, le dérivé DL-3:3'-diiodé présente une activité du même ordre de grandeur que celle de la DL-thyroxine. Celle de la DL-3:3':5'-triiodothyronine est minime, contrairement à celle de la DL-3:5:3'-triiodothyronine, antérieurement définie comme cinq fois plus grande que celle de la DL-thyroxine.

3. La présence d'un atome d'iode en 3 et celle d'un autre en 3' sont la condition nécessaire à l'existence d'une activité; cette dernière est renforcée par une substitution en 5 et réduite par une substitution en 5'.

4. L'action sur la métamorphose des têtards ne présente pas toujours un parallélisme avec celle sur le développement du goitre expérimental. Très intense pour les dérivés thyropropioniques et thyroacryliques, elle atteint 290 fois celle de la DL-thyroxine dans le cas de l'acide 3:5:3'-triiodothyropropionique.

5. Le fait qu'un ensemble d'iodothyronines et les acides thyropyruviques en dérivant sont des produits actifs permet de poser le problème de l'unité ou de la multiplicité des corps constituant la "forme active" de l'hormone physiologique.

### SUMMARY

1. Antigoitrogenic activity and its effect on the metamorphosis of tadpoles of *Rana esculenta* have been studied with sixteen iodothyronines and substances similar in structure to them, in order to determine the role of the position and number of iodate substituents and of the nature of the carbon side chain.

2. The 3:5:3'-ido-derivatives show themselves to be more active than their homologues 3:5:3':5'-tetraiodinated, whether the carbon side chain is an alanine- (iodothyronines), propionic

\* La caractérisation chromatographique de la 3:5:3'-triiodothyronine en présence d'autres iodothyronines et de leurs métabolites ne peut être réalisée qu'avec une extrême difficulté et elle ne paraît pas avoir été opérée avec une sélectivité satisfaisante dans de nombreux travaux consacrés à la formation de ce corps par désioduration de la thyroxine.

acid- or acryloyl-residue or a carboxyl group. In the iodothyronine series, the DL-3:3'-diiodo-derivative shows as great an activity as that of the DL-thyroxine. That of the DL-3:3':5'-triiodothyronine is very small in contrast to that of the DL-3:5:3'-triiodothyronine, previously defined as being five times greater than that of DL-thyroxine.

3. The presence of one atom of iodine at 3 and one at 3' is a necessary condition for the existence of activity; this activity is strengthened by a substitution at 5 and reduced by a substitution at 5'.

4. Its effect on the metamorphosis of tadpoles does not always run parallel with its effect on the development of experimental goitre. This activity is very great in the case of thyropropionic and thyroacryloyl derivatives, and in the case of 3:5:3'-triiodopropionic acid reaches a value 290 times that of DL-thyroxine.

5. The fact that a series of iodothyronines and the thyropyruvic acids derived from them are active products allows a consideration of the problem of the unity or the multiplicity of the substances making up the active form of the physiological hormone.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. ROCHE, S. LISSITZKY ET R. MICHEL, *Biochim. Biophys. Acta*, 11 (1953) 220.
- 2 J. GROSS ET R. PITTS-RIVERS, *Biochem. J.*, 53 (1953) 646.
- 3 E. G. TOMICH ET E. A. WOOLLET, *Lancet*, 264 (1953) 276.
- 4 J. ROCHE, R. MICHEL, W. WOLF ET J. NUNEZ, *Compt. rend.*, 240 (1955) 921.
- 5 J. ROCHE, R. MICHEL ET W. WOLF, *Compt. rend.*, 240 (1955) 251.
- 6 C. NIEMAN, p. 167 in *Fortschritt der Chemie organischer Naturstoffe*, vol. 7 (1950), J. Springer éd., Vienne (article d'ensemble sur le sujet).
- 7 H. A. SELENKOW ET S. P. ASPER, *Physiol. Revs.*, 35 (1955) 426.
- 8 T. C. BRUICE, R. J. WINZLER ET N. KHARASCH, *J. Biol. Chem.*, 210 (1954) 1.
- 9 J. ROCHE, R. MICHEL ET W. WOLF, *Compt. rend.*, 239 (1954) 597.
- 10 J. ROCHE, R. MICHEL ET S. LISSITZKY, *Compt. rend.*, 234 (1952) 997.
- 11 J. ROCHE, R. MICHEL ET J. TATA, *Biochim. Biophys. Acta*, 15 (1954) 500.
- 12 J. C. CLAYTON, G. F. H. GREEN ET B. HEMS, *J. chem. Soc.*, (1951) 2467.
- 13 S. B. BARKER, H. M. KLITGAARD, H. B. DIRKS JR., S. WAWZONEK ET S. C. WANG, *J. Clin. Endocrinol.*, 10 (1950) 813.
- 14 F. FRIEDEN ET R. J. WINZLER, *J. Biol. chem.*, 176 (1948) 155.
- 15 F. LIPMAN ET C. H. DU TOIT, *Science*, 113 (1951) 474.
- 16 R. ACHTER ET C. CROCKER, *Biochim. Biophys. Acta*, 9 (1952) 704.
- 17 E. C. KENDALL ET A. T. OSTERBERG, *J. Biol. Chem.*, 40 (1919) 265.
- 18 C. J. SHELLAGER ET J. T. GOODWIN, *Endocrinol.*, 54 (1954) 230.
- 19 E. B. ASTWOOD ET E. W. DEMPSEY, *Endocrinol.*, 4 (1952) 312.
- 20 J. ROCHE, G. H. DELTOUR, R. MICHEL ET S. MAYER, *Biochim. Biophys. Acta*, 3 (1949) 658.
- 21 R. PITTS-RIVERS, *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*, 14 (1954) 1444.
- 22 M. MUSSETT ET R. PITTS-RIVERS, *Lancet*, 267 (1954) 1213.
- 23 J. ROCHE, R. MICHEL, W. WOLF ET J. NUNEZ, *Biochim. Biophys. Acta*, 19 (1955) 308.
- 24 R. PITTS-RIVERS ET O. THIBAULT, *Compt. rend. soc. biol.*, 149 (1955) sous presse.
- 25 J. ROCHE, R. MICHEL, P. JOUAN ET W. WOLF, *Compt. rend.*, 241 (1955) 1880.

Reçu le 15 juillet 1955