

## SUR LE MÉTABOLISME DU SULFOCONJUGUÉ DE LA 3,5,3'-TRIIODOTHYRONINE CHEZ LE RAT

JEAN ROCHE, RAYMOND MICHEL, JACQUES CLOSON ET ODETTE MICHEL

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

(Reçu le 4 juin, 1959)

---

### SUMMARY

#### *Metabolism of the sulfoconjugate of 3,5,3'-triiodothyronine in rat*

1. The comparative metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine ( $T_3$ ) and of its sulfoconjugate ( $ST_3$ ) have been studied in the thyroidectomized Rat. The former is degraded more rapidly than the latter, which the cells concentrate much less intensely.
  2. The different aspects of  $ST_3$  metabolism, among others the formation in liver of the glycuroconjugate of  $T_3$  from it, the excretion of iodide after its injection, the fact that it exists in plasma but not in urine, all lead to the supposition that it is partially hydrolyzed by some arylsulfatases in tissues and that its hormone moiety is deiodinated.
  3.  $ST_3$  probably plays the part of a storage form of  $T_3$  which the cells can use after hydrolysis of the ester bond.
- 

### INTRODUCTION

L'ester sulfurique ( $ST_3$ ) de la 3,5,3'-triiodothyronine, prenant naissance dans le foie après administration au Rat thyroïdectomisé de 3,5,3'-triiodo-L-thyronine ( $T_3$ ) à dose physiologique, est excrété par la bile et présent dans le plasma<sup>1</sup>. Nous nous sommes proposés d'étudier son métabolisme, afin de préciser la signification physiologique de la sulfoconjugaison de  $T_3$ , en la comparant à celle, aujourd'hui bien définie, de la glycuroconjugaison de la même hormone<sup>2</sup>. Dans ce but, nous avons étudié comparativement le métabolisme de  $ST_3$  et de  $T_3$  administrés par voie veineuse ou duodénale, le transport plasmatique, la répartition tissulaire et le transit hépatique de ces deux corps.

### PARTIE EXPÉRIMENTALE

#### *Techniques*

Les recherches ont été poursuivies sur des rats ♂ (140-150 g) thyroïdectomisés depuis 20 jours au moins et maintenus à 24°C.  $ST_3$  et  $T_3$  marqués en position 3' par  $^{131}\text{I}$  ont été préparés selon des techniques décrites antérieurement<sup>1</sup>; ils renfermaient moins de 1 %  $^{131}\text{I}$  total sous forme minérale ( $^{131}\text{INa}$ ) et ont été administrés en solution aqueuse ( $\text{pH} = 9.0$ ). La radioactivité spécifique des produits utilisés était de 0.4-0.7  $\mu\text{C}/\mu\text{g}$  (mesures faites au compteur à scintillation, à cristal creux: NaI.Tl Tracerlab).

La séparation et l'identification des constituants iodés radioactifs de l'urine, du

plasma et de la bile ont été opérées par électrophorèse sur papier et chromatographie, suivies de l'autographie des documents obtenus. L'électrophorèse a été opérée sur papier Whatman No. 1, en présence de solutions tampons appropriées (véronal sodique 0.2 M, de pH = 8.0;  $\text{CO}_3(\text{NH}_4)_2$  0.2 M, pH = 9.0) sous 200 V et 25 mA pendant 2 h dans le cas de la séparation des iodures, sous 120 V et 25 mA pendant 15 h pour celle de  $\text{T}_3$  et  $\text{ST}_3$  ajoutés au plasma. Dans ces conditions, la séparation des iodures d'une part et celle des fractions protéiques du sérum transportant  $\text{ST}_3$  et  $\text{T}_3$  ont été réalisées d'une manière satisfaisante. Deux solvants chromatographiques: le mélange collidine-eau (100 : 35) en atmosphère saturée d' $\text{NH}_4\text{OH}$  (phase ascendante), et le *n*-butanol saturé d' $\text{NH}_4\text{OH}$  2 N (phase descendante), ont été employés sur papier Whatman No. 1. Le premier est particulièrement efficace pour séparer les deux produits, sulfurique et glycuronique, de la conjugaison de  $\text{T}_3$  et le second pour individualiser  $\text{T}_3$  en présence de ceux-ci.

### Résultats expérimentaux

*Excrétion urinaire et fécale d' $^{131}\text{I}$  après administration de  $\text{ST}_3$  et de  $\text{T}_3$  par voie sanguine:* Des rats répartis en deux lots de six ont reçu, les uns  $\text{ST}_3$  marqué (0.6  $\mu\text{g}/100$  g de poids corporel), les autres  $\text{T}_3$  (0.5  $\mu\text{g}/100$  g). Les urines et les fèces, recueillies dans des cages à métabolisme, ont été séparées toutes les 24 h pendant quatre jours et l'on a calculé la proportion des iodures marqués par rapport à  $^{131}\text{I}$  urinaire total, après dosage radioélectrophorétique de ces sels. Dans tous les cas, plus de 70-90 % de la radioactivité de l'urine s'est montrée fixée aux iodures. Les résultats de ces essais ont été reportés sur la Fig. 1.

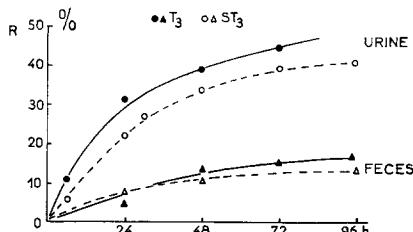


Fig. 1. Cinétique de l'excrétion urinaire et fécale d' $^{131}\text{I}$ , chez le Rat thyroïdectomisé après injection par voie veineuse de  $[3',131\text{I}]\text{T}_3$  et  $[3',131\text{I}]\text{ST}_3$  à la dose de 0.5 et 0.6  $\mu\text{g}/100$  g de poids. Abscisses: temps en heures après l'injection; ordonnées: radioactivité de l'urine ou des fèces en % d' $^{131}\text{I}$  administré.

L'excrétion urinaire d' $^{131}\text{I}$  est très voisine dans les deux cas, quoiqu'un peu plus faible dans celui de  $\text{ST}_3$ ; elle traduit la désiodation progressive de  $\text{T}_3$  et de son ester. En aucun cas,  $\text{ST}_3$  injecté n'a été retrouvé en quantité appréciable dans l'urine. Le passage d'une fraction de ce corps ou de dérivés organiques de celui-ci dans les matières fécales est relativement faible. Les fèces ne renferment pratiquement que des combinaisons iodées organiques et l'urine presque que des iodures. En effet, l'addition de sérum à l'urine ou à des suspensions aqueuses de fèces permet uniquement dans le dernier cas de précipiter  $^{131}\text{I}$  avec les protéines par addition d'acide trichloracétique. La précipitation trichloracétique d' $^{131}\text{I}$  avec des protéines sériques ajoutées à l'urine porte sur environ 5 % d' $^{131}\text{I}$  total, les iodures demeurant alors en solution.

*Excrétion biliaire de  $\text{ST}_3$  et de  $\text{T}_3$  administrés par voie sanguine ou duodénale:* Cinq rats anesthésiés au pentothal et porteurs d'une fistule biliaire (tube de polythène)

ont reçu en injection intraveineuse  $ST_3$  (0.6  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) ou  $T_3$  marqués et l'on a recueilli par portions successives la bile s'écoulant de leur fistule. Les résultats obtenus, rassemblés dans la Fig. 2, montrent que l'excrétion de produits radioactifs est nettement moins intense et moins rapide après l'administration de  $ST_3$  qu'après celle de  $T_3$ . La radioactivité des iodures biliaires, déterminée sur les autoradioélectrophorégrammes, demeure alors voisine de 5 % d' $^{131}\text{I}$  total à la sixième heure et n'atteint que 9 % à la vingtième; aussi, y avait-il lieu d'étudier la nature des corps organiques iodés présents dans la bile des animaux traités par  $ST_3$ . Pareille étude avait déjà permis d'identifier, après administration de  $T_3$ , cette hormone elle-même, l'acide 3,5,3'-triiodothyro-pyruvique, le glycuroconjugué de  $T_3$ ,  $ST_3$  et de très petites quantités d'acide 3,5,3'-triiodothyroacétique, en dehors des iodures. La chromatographie d'échantillons de bile recueillis à des temps successifs a été opérée en collidine aqueuse (100:35) et en atmosphère saturée d' $\text{NH}_4\text{OH}$  ou en *n*-butanol saturé d' $\text{NH}_4\text{OH}$  2 *N*. Un exemple des documents obtenus est reproduit sur la Fig. 3.

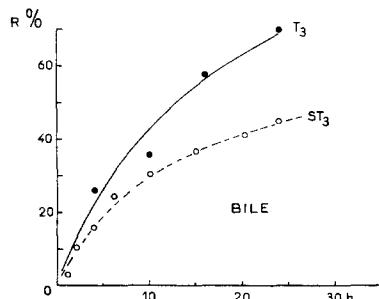


Fig. 2. Cinétique de l'excrétion billiaire d' $^{131}\text{I}$ , chez le Rat thyroïdectomisé après injection intraveineuse de  $[3'\text{-}^{131}\text{I}]ST_3$  (0.6  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ). Abscisses: temps en heures après l'injection; ordonnées: radioactivité de la bile en % d' $^{131}\text{I}$  injecté.

Fig. 3. Autoradiochromatogrammes de divers prélevements de bile après injection intraveineuse de  $[3'\text{-}^{131}\text{I}]ST_3$ , analysés en *n*-butanol saturé par  $\text{NH}_4\text{OH}$  2 *N* (I) et en collidine-eau (100:35) en atmosphère  $\text{NH}_3$  (II, A). (1) bile de 0-1 h; (2) bile de 1-3 h; (3) bile de 3-5 h; (4) bile de 10-20 h. II, B: Autoradiochromatogramme de la bile des deux premières heures, après injection intraduodénale de 4  $\mu\text{g}$   $[3'\text{-}^{131}\text{I}]ST_3$ , analysée en collidine-eau en atmosphère  $\text{NH}_3$ . R = chromatogramme des corps de référence ( $T_3$ ,  $ST_3$  et  $\text{I}^-$ ) en solution dans la bile de Rat non traité, et analysée en butanol ammoniacal.

Pendant les trois premières heures d'expérience, la bile ne renferme que  $ST_3$  comme corps radioactif; on y trouve par la suite des iodures et le glycuroconjugué de l'hormone,  $GT_3$ . Le taux de  $GT_3$  augmente progressivement jusqu'à renfermer près de la moitié d' $^{131}\text{I}$  total vers la vingtième heure.  $ST_3$  est donc moins intensément dégradé que  $T_3$  par le foie et partiellement hydrolysé, car la formation hépatique de  $GT_3$  ne peut avoir lieu qu'à partir de  $T_3$  libre. La formation de  $GT_3$  paraît plus rapide après injection intrapéritonéale de  $ST_3$  (Fig. 3, IIB), ce qui peut tenir à une certaine hydrolyse de ce corps par l'arylsulfatase des bactéries intestinales.

*Liaison aux protéines plasmatiques et métabolites sanguins de  $ST_3$ : Le transport*

plasmatique des hormones thyroïdiennes s'opère par combinaison de celles-ci à une protéine (TBP) migrant entre les  $\alpha_1$ - et  $\alpha_2$ -globulines lors de l'électrophorèse de celles-ci sur papier et à un groupe d'albumines, chez la plupart des Mammifères<sup>4</sup>. Nous avons recherché s'il en est de même de ST<sub>3</sub> ajouté à du sérum de Rat. On trouvera sur la Fig. 4 les autogrammes traduisant la migration électrophorétique de ST<sub>3</sub> et de T<sub>3</sub> en solution aqueuse et ajoutés au sérum, dans des conditions qu'indique la légende.

L'examen de ce document montre que ST<sub>3</sub> n'est pas transporté par la même globuline que T<sub>3</sub> (TBP) mais par des albumines. De plus, à quantités égales, T<sub>3</sub> est entièrement combiné à TBP, alors que ST<sub>3</sub> demeure en partie libre (présence d'une tache radioactive de ST<sub>3</sub> au-dessus de celle localisée sur les albumines, en 2, occupant la même position que celle de ST<sub>3</sub> en solution, en 1 (Fig. 4).

Quant aux constituants iodés radioactifs du plasma, 5 min, 3 et 6 h après l'injection de ST<sub>3</sub>, leur analyse chromatographique n'a permis de déceler parmi eux que ST<sub>3</sub> et des iodures. T<sub>3</sub> n'a jamais été mis en évidence; mais il est possible qu'il se forme et soit fixé par les cellules au fur et à mesure de sa libération.

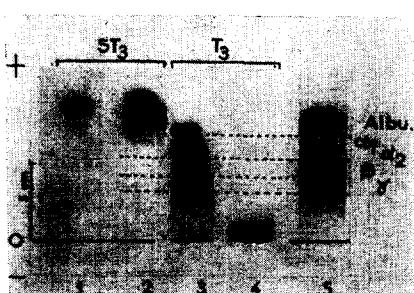


Fig. 4. Autoradiographie d'une électrophorèse sur papier en tampon véronal sodique, pH = 8,6 sous 120 V pendant 15 h; (1) de [ $^3\text{-}^{131}\text{I}$ ]ST<sub>3</sub> en solution aqueuse; (2) de [ $^3\text{-}^{131}\text{I}$ ]ST<sub>3</sub> ajouté à du sérum; (3) de [ $^3\text{-}^{131}\text{I}$ ]T<sub>3</sub> ajouté à du sérum; (4) de [ $^3\text{-}^{131}\text{I}$ ]T<sub>3</sub> en solution aqueuse. (5) Séparation électrophorétique dans les mêmes conditions que A, des fractions protéiques du sérum de Rat utilisé en A. Révélation au "noir-amide". O = origine; Alb. = albumines;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  = globulines.

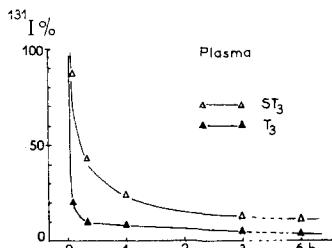


Fig. 5.  $^{131}\text{I}$  dans le plasma total en fonction du temps et exprimé en % de la radioactivité injectée, après injection intraveineuse de [ $^3\text{-}^{131}\text{I}$ ]T<sub>3</sub> et après celle de son ester sulfurique marqué de même (0.6  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ).

*Répartition tissulaire de ST<sub>3</sub> et de T<sub>3</sub> administrés par voie sanguine.* Quinze rats ont reçu en injection intraveineuse 0.6  $\mu\text{g}$  ST<sub>3</sub>/100 g de poids corporel et douze rats 0.6  $\mu\text{g}$  T<sub>3</sub>. Ils ont été sacrifiés par groupes de deux ou de trois, 5, 20, 60 et 180 min après le temps zéro et la radioactivité de leur sang et des divers tissus a été mesurée.

Le rapport  $R_1 = \frac{^{131}\text{I}/\text{mg tissu}}{^{131}\text{I}/\text{mg plasma}}$  (espace ST<sub>3</sub> ou espace T<sub>3</sub>) a été établi et nous avons déterminé par ailleurs l'espace sodium ( $R_{\text{Na}} = \frac{^{24}\text{Na}/\text{mg tissu}}{^{24}\text{Na}/\text{mg plasma}}$ ) à des fins de comparaison.

La Fig. 5 illustre la rapidité de la disparition de T<sub>3</sub> plasmatique, nettement plus grande que celle de ST<sub>3</sub>. L'essentiel des résultats obtenus sur les organes a été rassemblé dans la Fig. 6 et le Tableau I. L'examen de ceux-ci montre que le rein seul concentre assez activement ST<sub>3</sub> ( $R_1 > R_{\text{Na}}$ ), contrairement à ce qui a lieu pour T<sub>3</sub>, en particulier dans le foie. Bien que le pourcentage de la dose totale de ST<sub>3</sub> fixée par le foie et les muscles soit élevé, ces organes ne drainent pas ST<sub>3</sub> plasmatique vers les espaces extra-cellulaires comme ils le font pour T<sub>3</sub>. La conséquence physiologique de ce fait sera discutée plus bas.

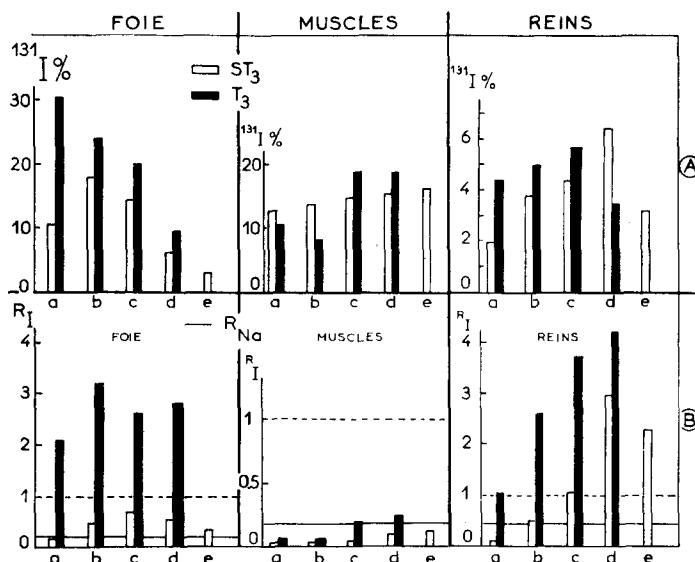


Fig. 6. A. Radioactivité totale ( $R'$ ) du foie, des muscles et des reins, exprimée en % de la dose administrée et mesurée à des temps différents après l'injection intraveineuse aux rats de  $[3'-131\text{I}]ST_3$  —colonnes blanches—et après l'administration de  $[3'-131\text{I}]T_3$  —colonnes noires—à la dose de  $0.6 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ . B. Valeurs de  $R_1 = [131\text{I}/\text{mg tissu}]/[131\text{I}/\text{mg plasma}]$ , pour les mêmes organes, dans des conditions expérimentales identiques. (A titre comparatif, la valeur de l'espace sodium des tissus considérés est indiquée par le trait plein horizontal.) Temps en abscisses: a = après 5 min; b = après 20 min; c = après 60 min; d = après 180 min; e = après 360 min.

TABLEAU I

VALEURS MOYENNES DE  $R_1 = [131\text{I}/\text{mg de tissu}]/[131\text{I}/\text{mg de plasma}]$  A DIFFÉRENTS TEMPS APRÈS L'INJECTION INTRAVEINEUSE DE  $[3'-131\text{I}]ST_3$

Valeurs affectées des erreurs quadratiques moyennes correspondantes. ( $R_{Na} = [^{24}\text{NaCl}/\text{mg de tissu}]/[^{24}\text{NaCl}/\text{mg de plasma}]$  = espace sodium du tissu considéré du rat.)

Temps (min)	Intestin grêle avec son contenu	Poumons	Coeur	Surrénales	Rate
5	0.03 ± 0.004	0.13 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.04 ± 0.01
20	0.22 ± 0.04	0.42 ± 0.11	0.15 ± 0.02	0.24 ± 0.01	0.12 ± 0.01
60	0.48 ± 0.20	0.34 ± 0.02	0.20 ± 0.02	0.15 ± 0.07	0.12 ± 0.01
180	1.27 ± 0.40	0.27 ± 0.04	0.22 ± 0.03	0.21 ± 0.10	0.18 ± 0.04
360	0.86 ± 0.20	0.45 ± 0.07	0.25 ± 0.03	0.27 ± 0.09	0.15 ± 0.03
$R_{Na}$	0.35	0.36	0.36	0.48	

*Métabolisme de  $ST_3$  et de  $T_3$  injectés dans le duodénum:* L'excrétion biliaire de  $ST_3$  administré par voie sanguine est moins importante que celle de  $T_3$  et de ses métabolites hépatiques, mais la radioactivité fécale est pratiquement la même à des temps successifs après l'injection de l'un ou de l'autre corps. Il y avait, dès lors, lieu d'étudier leur résorption intestinale.

Les expériences ont porté sur un premier groupe de six rats munis d'une fistule biliaire et dans le duodénum desquels ont été injectées des doses diverses de  $ST_3$  en solution aqueuse à  $pH = 9.0$  ( $1 \mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$ ), et sur un deuxième groupe de dix rats non fistulisés, dont six ont reçu  $0.25 \mu\text{g} ST_3$  et quatre  $0.3 \mu\text{g} T_3$ . L'essentiel des résultats a été groupé dans les Tableaux II et III.

TABLEAU II

EXCRÉTION DES 24 H ET RÉPARTITION TISSULAIRE DE LA RADIOACTIVITÉ À LA 24ÈME HEURE,  
APRÈS INJECTION DUODÉNALE DE [ $3'-^{131}\text{I}$ ]ST<sub>3</sub> À DOSE VARIABLE

ST <sub>3</sub> : dose injectée par 100 g	0.2 $\mu\text{g}$		0.5 $\mu\text{g}$		2.5 $\mu\text{g}$	
	1	2	3	4	5	6
Radioactivité totale retrouvée en % de la dose	91	84	88	69	80	87
<i>Repartition de la radioactivité en %:</i>						
Intestins + fèces	73	67	84	70	72	74
Bile	6.7	7	1.6	5.7	7.5	9
Urine	1	4	1.4	7.7	2.9	2.2
Plasma (1 ml)	1.9	2	0.2	0.2	0.3	0.5
Muscle + squelette	4.2	6	6.9	3.8	3.5	2.5
Foie	2.3	2.1	0.7	0.5	0.7	0.9
Reins	0.8	0.4	0.4	0.1	0.6	0.5
Peau + organes restants	10.1	11.5	4.8	1.2	12.5	10.4

TABLEAU III

EXCRÉTION DES TROIS JOURS ET RÉPARTITION TISSULAIRE DE LA RADIOACTIVITÉ AU TROISIÈME JOUR, APRÈS INJECTION DUODÉNALE DE [ $3'-^{131}\text{I}$ ]ST<sub>3</sub> ET DE [ $3'-^{131}\text{I}$ ]T<sub>3</sub>

Valeurs moyennes affectées de leur erreur quadratique et exprimées en pour cent de la dose administrée. P: coefficient de probabilité d'après le test "t" de Student.

Traitement et nombre d'animaux	ST <sub>3</sub>	T <sub>3</sub>	Coefficient P
	0.25 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ (6 rats)	0.3 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ (4 rats)	
Radioactivité totale effectivement retrouvée	87 $\pm$ 2.6	99 $\pm$ 7.1	0.1 $\pm$ 0.05
<i>Repartition en %:</i>			
Urine	15.30 $\pm$ 2.6	38.40 $\pm$ 3.4	0.01
Fèces	56.20 $\pm$ 8.7	58.10 $\pm$ 2.6	—
Tube digestif	16.70 $\pm$ 6.1	0.80 $\pm$ 0.03	0.10-0.05
Peau	8.80 $\pm$ 2.1	2.0 $\pm$ 1.4	0.05-0.02
Muscles et Squelette	2.46 $\pm$ 0.66	0.34 $\pm$ 0.08	0.05-0.02
Foie	0.30 $\pm$ 0.02	0.32 $\pm$ 0.07	—
Rein	0.16 $\pm$ 0.04	0.03 $\pm$ 0.01	0.10-0.05
Plasma (1 ml)	0.08 $\pm$ 0.03	0.01 $\pm$ 0.003	0.10
Fraction résorbée en 3 jours	27 $\pm$ 3.9	41 $\pm$ 2.7	0.05-0.02

La résorption intestinale de ST<sub>3</sub> est notablement moins rapide et moins intense que celle de T<sub>3</sub> et, dans un cas comme dans l'autre, la radioactivité retrouvée dans l'urine est presque entièrement due à la présence d'iodures, alors que celle des fèces est comprise dans des combinaisons organiques. En effet, 90-95 % d'<sup>131</sup>I urinaire présentent les caractères électrophorétiques des iodures, alors que 90-98 % d'<sup>131</sup>I

des fèces se fixent aux protéines du sérum ajouté à une émulsion de ceux-ci et précipitent avec elles par addition d'acide trichloracétique.

#### DISCUSSION DES RESULTATS

La signification des faits observés se dégage d'une brève discussion portant sur le cycle de transport de  $ST_3$  après sa formation hépatique, sur sa dégradation et sur l'utilisation cellulaire de  $T_3$  véhiculée par le plasma à l'état d'ester sulfurique. Elle mérite d'être faite pour définir le rôle de la sulfoconjugaison de  $T_3$ .

$ST_3$  prenant naissance dans le foie à partir de  $T_3^1$ , la présence de ce corps dans le plasma apparaît comme due à sa résorption intestinale, ce que nos expériences ont contrôlé. Divers faits concourent à justifier l'hypothèse considérant  $ST_3$  comme une forme de réserve de  $T_3$  et non comme un produit de détoxication de celle-ci. En effet, on ne retrouve pas  $ST_3$  dans l'urine, mais seulement des iodures provenant de sa dégradation. Or, non seulement  $ST_3$  n'est que peu ou pas concentré par les cellules qui fixent  $T_3$ , mais la bile des animaux qui ont reçu le premier corps renferme le dérivé glycuronique du second,  $GT_3$ , lequel n'a pu prendre naissance dans le foie qu'à partir de  $T_3$  libre. On est, dès lors, conduit à admettre que  $ST_3$  est hydrolysé par une arylsulfatase tissulaire et que  $T_3$  libéré est alors métabolisé. S'il en est ainsi,  $ST_3$  constitue une réserve circulante de  $T_3$ , relativement inerte en elle-même, mais susceptible de donner naissance à l'hormone, qui serait immédiatement utilisée.

La différence des rôles respectifs de la glycuroconjugaison et de la sulfoconjugaison de  $T_3$  est manifeste.  $GT_3$  est, en effet, rapidement hydrolysé par la  $\beta$ -glycuronidase des bactéries intestinales et  $T_3$  qu'il renferme participe à la circulation entérohépatique de l'hormone.  $T_3$  de  $GT_3$  est, dès son entrée dans la circulation sanguine, utilisée par les cellules, au même titre que l'hormone, sécrétée par la glande thyroïde et non conjuguée par le foie.  $ST_3$ , au contraire, n'est que peu dédoublé par une arylsulfatase intestinale et est en partie résorbé tel quel. N'étant pas concentré dans les cellules, il ne paraît céder  $T_3$  à celles-ci qu'au fur et à mesure de son hydrolyse, réalisée par une arylsulfatase tissulaire.  $GT_3$  est donc une sorte d'intermédiaire biliaire dans la circulation entérohépatique de  $T_3$ , ne pouvant pas jouer le rôle d'une réserve de celle-ci et normalement absent du plasma<sup>5</sup>, tandis que ce rôle paraît dévolu à  $ST_3$ . A cet égard, la sulfoconjugaison de  $T_3$  mérite d'être rapprochée de celle d'autres hormones phénoliques<sup>6</sup>, processus sur lequel repose la constitution d'une réserve circulante de ces hormones.

Les faits établis apparaissent comme d'autant plus significatifs que le foie réalise préférentiellement la glycuroconjugaison de la L-thyroxine ( $T_4$ ) et la sulfoconjugaison de son homologue triiodé  $T_3^7$ , dont l'activité sur le métabolisme cellulaire est beaucoup plus forte.

#### RÉSUMÉ

1. Les métabolismes comparés de la 3,5,3'-triiodothyronine ( $T_3$ ) et de son sulfoconjugué ( $ST_3$ ) ont été étudiés chez le Rat thyroïdectomisé. Le premier de ces corps est dégradé plus rapidement que le second, que les cellules concentrent beaucoup moins intensément.

2. Les caractères du métabolisme de  $ST_3$ , entre autres la formation à ses dépens du glycuroconjugué de  $T_3$  par le foie et l'excrétion d'iodures après son injection, sa

présence dans le plasma et son absence dans l'urine, permettent d'envisager qu'il est hydrolysé en partie dans les tissus par une arylsulfatase et que son constituant hormonal est désiodé.

3. Le rôle probable de ST<sub>3</sub> est celui d'une forme de réserve de T<sub>3</sub> accessible aux cellules après hydrolyse de la liaison ester.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> J. ROCHE, R. MICHEL, J. CLOSON ET O. MICHEL, *Biochim. Biophys. Acta*, 33 (1959) 461.
- <sup>2</sup> M. DE WISSCHER ET C. BECKERS, *J. Physiol. (Paris)*, 49 (1957) 439.
- <sup>3</sup> J. ROCHE, O. MICHEL, R. MICHEL ET J. TATA, *Biochim. Biophys. Acta*, 13 (1954) 471.
- <sup>4</sup> J. ROBBINS AND J. E. RALL, *Recent Progress in Hormone Research*, 13 (1957) 161.
- <sup>5</sup> J. ROCHE, R. MICHEL ET J. TATA, *Compt. rend. soc. biol.*, 147 (1953) 1574.
- <sup>6</sup> O. CREPY, M. F. JAYLE ET F. MESLIN, *Compt. rend. soc. biol.*, 151 (1957) 322.
- <sup>7</sup> A. TAUROG, *Brookhaven Symposia in Biol.*, 7 (1955) 111.

*Biochim. Biophys. Acta*, 38 (1960) 325-332

## METABOLISM OF D-[1-<sup>14</sup>C]- AND D-[6-<sup>14</sup>C]GLUCURONOLACTONE BY THE RIPENING STRAWBERRY\*

BERNARD J. FINKLE, STANLEY KELLY AND FRANK A. LOEWUS

*Western Regional Research Laboratory*\*\*, Albany, Calif. (U.S.A.)

(Received June 2nd, 1959)

#### SUMMARY

D-[1-<sup>14</sup>C] and D-[6-<sup>14</sup>C]glucuronolactone is metabolized by the detached ripening strawberry fruit to several six carbon acids including gulonic acid, L-ascorbic acid, D-galacturonic acid, and D-glucuronic acid. In addition, one of the acid intermediates is decarboxylated to yield free D-xylose from carbons 1 through 5 and CO<sub>2</sub> from carbon 6 of D-glucuronolactone. A portion of carbons 1 through 5 is also utilized in sucrose synthesis and in pentose residues of cell-wall polysaccharides. The <sup>14</sup>C distribution patterns and specific activities of the identified constituents suggest that two pathways of glucuronolactone utilization reside in the strawberry. The evidence for these pathways is discussed.

#### INTRODUCTION

Tracer studies of the over-all conversion of glucose\*\*\* to ascorbic acid by the detached, ripening, strawberry fruit<sup>2,3</sup> and by the etiolated, germinating, cress seedling<sup>4</sup> have revealed that the six carbon chain is conserved and that C-1 of glucose is oxidized forming the carboxyl (C-1) carbon of ascorbic acid. The utilization of glucose for

\* A preliminary report of this work has been published<sup>1</sup>.

\*\* A laboratory of the Western Utilization Research and Development Division, Agricultural Research Service, U. S. Department of Agriculture.

\*\*\* The prefixes D and L are omitted in all instances where the naturally-occurring isomer is mentioned and where there will be no question of configuration.

*Biochim. Biophys. Acta*, 38 (1960) 332-339