

nouvelles d'une masse intermédiaire entre celle d'un électron et celle d'un proton ont été observées dans les rayons cosmiques; on leur a donné le nom de mésotrons. On ne sait presque rien sur les processus créant des mésotrons. Les résultats des études du groupe de M. SCHEIN à Chicago semblent montrer que deux sortes de réactions peuvent créer des mésotrons:

a) Des rayons gamma peuvent créer des paires de mésotrons en se matérialisant, et il faut pour cela qu'ils aient une énergie minimum de deux cent millions d'électrons volts (200 MeV). C'est en partie pourquoi on construit un peu partout des machines capables de donner 300 MeV (bétatrons, synchrocyclotrons, synchrotrons).

b) Des collisions entre noyaux d'atomes donnent aussi des mésotrons, en particulier les protons et les neutrons éjectés lors d'explosions de noyaux semblent créer des gerbes de mésotrons (l'énergie doit être alors de l'ordre de 5 milliards d'électrons volts [5 BeV]).

Si l'on connaissait vraiment les noyaux des atomes, on pourrait prédire ce qui arrive lors de leurs collisions, et cela nous ne le pouvons pas aussitôt que l'énergie est de l'ordre de la masse de repos du proton (1 BeV). Est-ce que des mésotrons neutres sont produits? Est-ce qu'un proton ou un neutron s'annihilera? Est-ce qu'un proton deviendra négatif? Qu'est-ce que les neutrinos?

Chacune de ces questions est une énigme. La science des *transformations des particules élémentaires* est un vaste domaine inexploré. Et il est possible que cette exploration ouvre des horizons entièrement nouveaux et nous oblige à revoir entièrement notre compréhension de la nature. Le spectacle des rayons cosmiques nous montre à chaque acte des *transformations de particules élémentaires*. C'est pourquoi nous les étudions.

#### General references

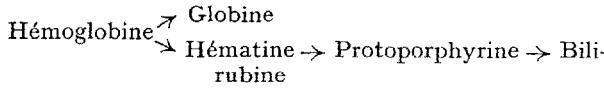
- P. AUGER, What are Cosmic Rays? University of Chicago Press, 1945.  
 L. LEPRINCE-RINGUET, Les Rayons Cosmiques. Editions Albin Michel, Paris 1945.  
 J. A. WHEELER, American Scientist 35, Nr. 2, April, 1947.  
 R. A. MILLIKAN, Electrons (+ and -), Protons, Photons, Neutrons, Mesotrons and Cosmic Rays. Revised edition, University of Chicago Press, 1947.  
 W. GENTNER, H. MAIER-LEIBNITZ, and W. BOTHE, Atlas typischer Nebelkammerbilder. Springer-Verlag, Berlin, 1940.  
 M. SCHEIN, Problems in Cosmic Ray Physics. Palmer Physical Laboratories, Princeton University, Princeton, N.J., 1946 (will appear in book form).  
 W. HEISENBERG, Cosmic Radiation. American edition: Dover publications, New York, 1946.  
 B. ROSSI and K. GREISEN, Rev. Modern Physics 13, 240 (1941).  
 L. DE BROGLIE, Le méson. Aspects théoriques et expérimentaux. Ed. de la Revue d'optique théorique et instrumentale, Paris, 1945.

## La pseudohémoglobine et le catabolisme des composés hémiques<sup>1</sup>

Par CLAUDE LIÉBECQ<sup>2</sup>, Liège

Ce n'est que depuis dix à quinze ans que les physiologistes et les biochimistes se sont progressivement familiarisés avec le schéma de catabolisme de l'hémoglobine actuellement adopté.

En 1934 en effet, DUESBERG<sup>3</sup> montra que l'injection intraveineuse d'hématine n'était pas suivie d'une hausse de la bilirubinémie: il fallait rejeter le schéma suivant, jusqu'alors classique:



En fait, ce schéma n'avait jamais eu de soutien expérimental sérieux.

D'autre part, une série d'observations plus anciennes avaient déjà attiré l'attention sur l'existence de pigments verts dérivés de l'hémoglobine par oxydation et dont FISCHER et LINDNER<sup>4</sup> avaient déjà supposé qu'ils pourraient être intermédiaires entre l'hémoglobine et les pigments biliaires.

<sup>1</sup> Conférence principale, présentée à la Société suisse de biologie médicale lors de la 127<sup>me</sup> Assemblée générale de la Société helvétique des sciences naturelles à Genève, le 31 août 1947.

<sup>2</sup> Laboratoires de biochimie de l'Université de Liège.

<sup>3</sup> R. DUESBERG, Arch. exp. Path. Pharm. 174, 305 (1934).

<sup>4</sup> H. FISCHER et F. LINDNER, Hoppe-Seylers Z. 251, 198 (1928). — H. LIBOWITZKY, Hoppe-Seylers Z. 265, 191 (1940). — E. STIER, Hoppe-Seylers Z. 272, 239 (1942); 273, 47 (1942).

En 1916 par exemple, ASHER et EBNÖTH<sup>1</sup> signalèrent que la désintégration de l'hémoglobine par un mélange d'extraits de rate et de foie conduit à une substance qui ne donne plus les réactions du noyau hémique, mais le fer ne peut être décelé à l'état libre dans la solution obtenue.

A partir de 1930, WARBURG et NEGELEIN<sup>2</sup>, KARRER, VON EULER et HELLSTRÖM<sup>3</sup> et surtout LEMBERG et ses collaborateurs<sup>4</sup> d'une part, FISCHER et ses collaborateurs<sup>5</sup> d'autre part étudièrent ces substances du point de vue chimique.

En se limitant tout d'abord aux produits d'oxydation des hémochromogènes, on peut résumer leurs recherches dans le tableau suivant où n'est représentée que la partie de l'hème avoisinant immédiatement le carbone  $\alpha$ .

<sup>1</sup> L. ASHER et G. EBNÖTH, Bioch. Z. 72, 416 (1916).

<sup>2</sup> O. WARBURG et E. NEGELEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1816 (1930).

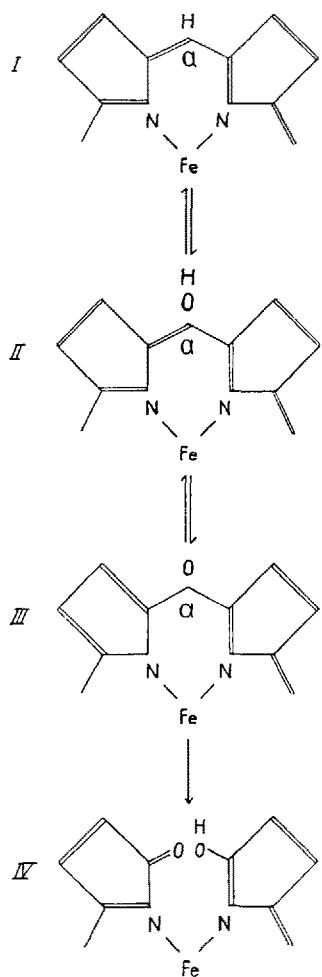
<sup>3</sup> P. KARRER, H. EULER et H. VON HELLSTRÖM, Ark. Kemi, Mineral. Geol. 11B, 6 (1933).

<sup>4</sup> R. LEMBERG, Bioch. J. 29, 1322 (1935). — R. LEMBERG, B. CORTIS-JONES et M. NORRIE, Nature (London) 139, 1016 (1937); 140, 65 (1937); Bioch. J. 32, 171 (1938).

<sup>5</sup> H. FISCHER et H. LIBOWITZKY, Hoppe-Seylers Z. 251, 198 (1928). — H. LIBOWITZKY, Hoppe-Seylers Z. 265, 191 (1940). — E. STIER, Hoppe-Seylers Z. 272, 239 (1942); 273, 47 (1942).

Le passage de (III) à (IV) est naturellement irréversible, puisqu'il y a perte d'un atome de carbone.

Par acidification appropriée, le verdohémochromogène peut être transformé en biliverdine, puis, par déshydrogénéation, en bilirubine<sup>1</sup>. Ce processus d'oxydation est en réalité une oxydation couplée: on fait agir de l'oxygène ou de l'eau oxygénée à la fois sur un réducteur et sur l'hémochromogène.



On essaya alors de répéter les mêmes expériences sur l'hémoglobine. De nombreux auteurs s'y attachèrent et les réducteurs utilisés furent nombreux: hydrazine, phénylhydrazine, glutathion, cystéine, sulfure ammonique, hydrosulfite sodique, mais surtout l'acide ascorbique, le cyanure potassique et l'hydrogène sulfuré.

Une série de substances vertes furent ainsi obtenues. KIESE et KAESKE<sup>2</sup> les réunirent toutes sous le vocable «verdoglobines» et précisèrent cette terminologie en faisant suivre le terme «verdoglobine» d'un symbole rappelant la nature du réducteur utilisé; on a ainsi, pour se limiter aux trois verdoglobines principales: la

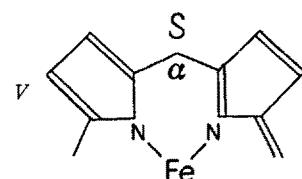
«verdoglobine A» (acide Ascorbique) encore appelée choléglobine, la «verdoglobine CN» (CyaNure potassique) encore appelée pseudohémoglobine, et la «verdoglobine S» (hydrogène Sulfuré) encore appelée sulfhémoglobine.

Je crois que ce terme de «verdoglobine» crée une confusion, car il tend à appartenir trop intimement toutes ces substances. Or, en se limitant aux trois «verdoglobines» que je viens de citer, les diverses recherches entreprises montrèrent que si la pseudohémoglobine est identique à la choléglobine — c'est là tout au moins la conclusion que je crois pouvoir tirer de mes recherches —, la sulfhémoglobine par contre, s'en distingue nettement.

Pseudohémoglobine et choléglobine ont des propriétés spectrophotométriques très semblables, sinon identiques, ne sont pas retransformées en hémochromogène par réduction alcaline, sont transformées en azahémochromogène par l'ammoniaque, fournissent des pigments biliaires — biliverdine et biliviolines — par acidification, et libèrent leur fer sous l'action de l'acide chlorhydrique dilué, fournissant ainsi une partie du «fer facilement libérable»<sup>1</sup>.

La sulfhémoglobine par contre peut être distinguée spectroscopiquement de la pseudohémoglobine-choléglobine, est retransformée en hémochromogène par réduction alcaline, fournit des porphyrines sous l'action des acides concentrés et ne libère pas son fer sous l'action de l'acide chlorhydrique dilué<sup>1</sup>. Notons que, selon LEMBERG, HOLDEN, LEGGE et LOCKWOOD<sup>2</sup>, la sulfhémoglobine préparée *in vitro* contient en outre de la choléglobine.

Somme toute, la pseudohémoglobine-choléglobine a son cycle tétrapyrrolique ouvert comme les verdohémochromogènes (IV), tandis que la sulfhémoglobine a son cycle tétrapyrrolique fermé et aurait, selon NIJVELD<sup>3</sup> la formule suivante (V), très semblable à celle des oxohémochromogènes (III):



Il est possible de réaliser *in vitro* le catabolisme de l'hémoglobine en travaillant dans des conditions aussi proches de la réalité physiologique que des expériences

<sup>1</sup> Pour plus de détails et pour la bibliographie de ce sujet, consulter LIÉBECQ<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> R. LEMBERG, H. F. HOLDEN, J. W. LEGGE et W. H. LOCKWOOD, Austral. J. exp. Biol. med. Sci. 20, 161 (1942).

<sup>3</sup> H. A. W. NIJVELD, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 62, 293 (1943).

<sup>4</sup> C. LIÉBECQ, Bull. Soc. Chim. biol. 29, 51 (1947).

<sup>1</sup> R. LEMBERG et R. A. WYNDHAM, Bioch. J. 30, 1147 (1936).

<sup>2</sup> M. KIESE et H. KAESKE, Bioch. Z. 312, 121 (1942).

*in vitro* peuvent l'être. Ce catabolisme *in vitro* passe par le stade pseudohémoglobine-choléglobine.

Comme les cellules histiocytaires, dont on sait le rôle capital dans la dégradation de l'hémoglobine, absorbent, en cultures, des quantités d'acide ascorbique beaucoup plus importantes que d'autres cellules de différents types<sup>1</sup>, rien ne s'oppose à considérer ce schéma comme une image assez exacte de la réalité physiologique.

Cependant, les extraits de foie seraient susceptibles de fournir de la sulfhémoglobine *in vitro* à partir d'hémoglobine<sup>2</sup> et l'injection d'hémoglobine serait suivie d'une augmentation de la teneur du sang, de la rate et du foie en sulfhémoglobine<sup>3</sup>. D'ailleurs FROMAGEOT et ses collaborateurs<sup>4</sup> ont montré qu'il existait dans le foie une désulfurase capable de libérer de l'hydrogène sulfuré. On ne peut donc pas exclure la possibilité de voir le catabolisme de l'hémoglobine passer par la sulfhémoglobine. Il est cependant indispensable de préciser que les auteurs de ces diverses expériences nous renseignent peu ou pas sur les raisons qui leur font considérer ce produit vert comme de la sulfhémoglobine plutôt que comme de la pseudohémoglobine-choléglobine. Il paraît en tout cas peu probable qu'ils aient soumis leur produit aux critères les plus formels qui permettent de différencier ces deux substances.

\*

En exposant ce schéma du catabolisme de l'hémoglobine, je ne veux pas prétendre qu'il soit le seul existant. L'hémoglobine peut être transformée en pentdyopent<sup>5</sup> et l'oxydation couplée de l'hémoglobine et des acides linoléique et linolénique conduisant à des produits de dégradation de composition inconnue, a été réalisée par HAUROWITZ, SCHWERIN et YENSON<sup>6</sup> dans des conditions expérimentales quasi physiologiques.

Le catabolisme des autres composés hémiques me paraît plus intéressant à envisager.

Si, après injection d'hématine, DUESBERG<sup>7</sup> n'a pas trouvé d'hyperbilirubinémie, ce que confirmèrent MORRISON, WILLIAMS et ANDERSON<sup>8</sup>, PASS, SCHWARTZ et

<sup>1</sup> M. CHÈVREMONT, Recherches sur l'origine, la distribution, les caractères cytologiques et les propriétés biologiques des histiocytes et des macrophages par la méthode de la culture des tissus. Liège, Vaillant-Carmanne 1942.

<sup>2</sup> L. VON KESZTYÜS et M. KIESE, Klin. Wschr. 22, 746 (1943). — H. BÉNARD, A. GAJDOS, M. POLONOVSKI et M. TISSIER, C. r. Soc. Biol. 138, 356 et 798 (1944).

<sup>3</sup> M. KIESE, Naturw. 30, 587 (1942).

<sup>4</sup> C. FROMAGEOT, E. WOKEY et P. CHAIX, C. r. Acad. Sci., Paris 209, 1019 (1939); Enzymologia 9, 198 (1940). — P. CHAIX et C. FROMAGEOT, Bull. Soc. Chim. biol. 23, 1273 (1941).

<sup>5</sup> K. BINGOLD, Klin. Wschr. 12, 1201 (1933).

<sup>6</sup> F. HAUROWITZ, P. SCHWERIN et M. YENSON, J. biol. Chem. 140, 353 (1941).

<sup>7</sup> R. DUESBERG, Arch. exp. Path. Pharm. 174, 305 (1934).

<sup>8</sup> D. B. MORRISON, E. F. WILLIAMS, Jr. et W. A. D. ANDERSON, J. biol. Chem. 133, 70 (1940).

WATSON<sup>1</sup> par contre, observèrent une hyperbilirubinémie légère mais de longue durée et une hausse des urobilinogènes dans les selles, de même que BRUGSCH et ses collaborateurs<sup>2</sup>, puis POLONOVSKI et ses collaborateurs<sup>3</sup> observèrent une hausse de la bilirubine excrétée par les voies biliaires.

Le catabolisme de la *myoglobine* n'est pas connu. Cependant KIESE et KAESKE<sup>4</sup> ont transformé la myoglobine en «verdomyoglobines», *in vitro*.

Le catabolisme des *cytochromes* n'est pas mieux connu: LEMBERG et WYNDHAM<sup>5</sup> ont cependant trouvé du verdohémochromogène dans les solutions de cytochrome c de la levure de boulangerie.

L'hyperurobilinurie observée dans les cas de porphyriuries n'est très probablement pas due à une transformation des *porphyrines* en pigments biliaires, mais plus probablement à une lésion hépatique<sup>6</sup>. L'injection de porphyrines n'a jamais augmenté la formation des pigments biliaires<sup>7</sup>.

On peut, à l'heure actuelle, affirmer que le catabolisme de la *catalase* conduit aux pigments biliaires en passant par le stade pseudohémoglobine-choléglobine. On retrouve très nettement la bande de la pseudohémoglobine-choléglobine, ou tout au moins d'une substance très voisine, dans les extraits de catalase hépatique<sup>8</sup>. Pour certains, il s'agirait d'un mélange de catalase et de pseudocatalase en proportions diverses suivant les échantillons<sup>9</sup>. Pour d'autres, une même molécule de catalase contiendrait à la fois des noyaux hémiques et des noyaux pseudohémiques<sup>10</sup>.

Il suffirait que la protéine unie aux groupements prosthétiques s'altère légèrement pour que ces derniers, normalement attachés à la protéine par les liaisons «acides propioniques—fonctions basiques protidiques» et par une liaison coordinative «fer-imidazol» (protégeant le fer contre l'action oxydante de l'oxygène) perdent cette liaison et qu'un processus d'oxydation autocatalytique s'installe<sup>11</sup>.

<sup>1</sup> I. J. PASS, S. SCHWARTZ et C. J. WATSON, J. clin. Invest. 24, 283 (1945).

<sup>2</sup> T. BRUGSCH et YOSHIMOTO, Z. exp. Path. Ther. 8, 639 (1911). — T. BRUGSCH et K. KAWASHIMA, Z. exp. Path. Ther. 8, 645 (1911).

<sup>3</sup> H. BÉNARD, A. GAJDOS, M. POLONOVSKI et M. TISSIER, C. r. Soc. Biol. 140, 51 (1946).

<sup>4</sup> M. KIESE et H. KAESKE, Bioch. Z. 312, 121 (1942).

<sup>5</sup> R. LEMBERG et R. A. WYNDHAM, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 70, 343 (1937).

<sup>6</sup> A. VANNOTTI, Porphyrine und Porphyrinkrankheiten. Julius Springer, Berlin, 1937.

<sup>7</sup> T. BRUGSCH et K. KAWASHIMA, Z. exp. Path. Ther. 8, 645 (1911). — C. J. WATSON, I. J. PASS et S. SCHWARTZ, J. biol. Chem. 139, 583 (1941).

<sup>8</sup> Cependant, le Professeur THEORELL vient de nous exposer que cette bande de pseudohémoglobine-choléglobine n'apparaît qu'au cours de la préparation de la catalase.

<sup>9</sup> A. L. DOUNCE, Communication particulière à J. B. SUMNER, citée dans J. B. SUMNER, Adv. Enzymol. 1, 163 (1941). — R. LEMBERG et J. W. LEGGE, Bioch. J. 37, 117 (1943).

<sup>10</sup> R. K. BONNICHSEN, Arch. Bioch. 12, 83 (1947).

<sup>11</sup> S. GRANICK, Ann. New York Acad. Sci. 48, 657 (1947).

En ce qui concerne les *peroxydases*, on a bien décrit une verdoperoxydase<sup>1</sup>, mais il n'a pas été précisé jusqu'à présent s'il s'agissait d'une peroxydase verte ou d'une pseudoperoxydase.

*Somme toute*, le catabolisme de l'hémoglobine conduit certainement aux pigments biliaires; celui de la catalase, de l'hématine, de la myoglobine et des cytochromes, probablement; celui des porphyrines très vraisemblablement pas; celui des peroxydases est absolument inconnu.

\*

De cet exposé, forcément bref et volontairement schématisé, se dégagent, je l'espère, quelques notions précises. J'ai également voulu mettre en évidence quelques points controversés et laissé apparaître quelques lacunes dans cet ensemble de recherches. Reprenons-les rapidement, si vous le voulez bien:

1<sup>o</sup> La nature du mécanisme de la dégradation de l'hémoglobine reste hypothétique: s'agit-il d'un processus d'oxydation autocatalytique ou un mécanisme enzymatique intervient-il?

<sup>1</sup> K. AGNER, Acta physiol. Scand. 2, suppl. 8, 5 (1941); Adv. Enzymol. 3, 137 (1943).

2<sup>o</sup> La structure et les propriétés chimiques des diverses «verdoglobines» mérite d'être élucidée;

3<sup>o</sup> La nature exacte de l'intermédiaire physiologique entre hémoglobine et biliverdine devrait être précisée de façon formelle: s'agit-il de pseudohémoglobine-choléglobine ou de sulfhémoglobine?

4<sup>o</sup> Le catabolisme des autres composés hémiques pourrait et devrait être entreprise.

### Summary

(1) Coupled oxidation by atmospheric oxygen of systems containing haemoglobin and various reducing agents results in the successive formation of "oxyhaem", "oxohaem", and "pseudohaem" from the prosthetic group of haemoglobin.

(2) Of the "verdoglobins", sulfhaemoglobin is analogous to "oxohaem" whereas choleglobin and pseudohaemoglobin are "pseudohaems" and apparently identical.

(3) It is at present impossible to decide whether the green intermediate in the physiological formation of bilirubin is sulfhaemoglobin or pseudohaemoglobin.

(4) Part of the bilirubin formed in the body is probably derived from catalase, haematin, myoglobin and the cytochromes.

## DISPUTANDA

### Die Natur der anorganischen Knochensubstanz<sup>1</sup>

Von E. BRANDENBERGER und H. R. SCHINZ<sup>2</sup>, Zürich

Zur nämlichen Zeit, als M. J. DALLEMAGNE, teilweise in Zusammenarbeit mit H. BRASSEUR, seine Studien über die anorganische Knochensubstanz ausführte, haben wir unsererseits Untersuchungen über den Aufbau einer größeren Zahl verschiedenartigster Verkalkungen bei Mensch und Tier sowie über das Verhalten der anorganischen Knochensubstanz im Falle der hauptsächlichsten menschlichen Knochenkrankheiten vorgenommen<sup>3</sup>. Wir gelangten dabei hinsichtlich der Natur der anorganischen Knochensubstanz zu einer *vollen* Bestätigung der von M. A. BREDIG<sup>4</sup> sowie von R. KLEMENT und Mitarbeitern<sup>5</sup> vertretenen und

von den letztern besonders ausführlich belegten Auffassung, wonach der *anorganische Knochenanteil* zur Hauptsache aus reinem oder höchstens nur einen untergeordneten Karbonatanteil enthaltendem *Hydroxylapatit* besteht. Die Deutung des von der chemischen Analyse stets nachweisbaren  $\text{CaCO}_3$ -Gehalts des Knochens ließen wir bewußt offen, nannten indessen zur Erklärung desselben eine Reihe weiterer, bisher noch nicht diskutierter Möglichkeiten. Bereits im Zusammenhang mit unserm ausführlichen Bericht<sup>1</sup> haben wir auf einige Punkte hingewiesen, welche unserer Ansicht nach die von DALLEMAGNE und BRASSEUR gezogenen Schlußfolgerungen entkräften. Der kürzlich an dieser Stelle von diesen Autoren veröffentlichte Artikel veranlaßt uns, auch hier festzuhalten, daß u. E. die von DALLEMAGNE und BRASSEUR vorgebrachten Argumente *nicht ausreichen*, um die erstmals von BREDIG

<sup>1</sup> Bemerkungen zu: M. J. DALLEMAGNE und H. BRASSEUR, Exper. 3, 469 (1947).

<sup>2</sup> Röntgenlaboratorium des Mineralogischen Instituts der ETH. und der EMPA, Röntgeninstitut und radiotherapeutische Klinik der Universität Zürich.

<sup>3</sup> E. BRANDENBERGER und H. R. SCHINZ, Schweiz. med. Wschr. 74 (1944); Helv. medica acta, Suppl. XV zu 12 (1945).

<sup>4</sup> Z. B.; M. A. BREDIG, Z. physiol. Ch. 216, 239 (1933).

<sup>5</sup> Z. B.; R. KLEMENT, Z. physiol. Chem. 213, 263 (1932); Naturw. 26, 145 (1938); Dtsch. Zahn- usw. Hk. 5, 760 (1938).

<sup>1</sup> E. BRANDENBERGER und H. R. SCHINZ, Schweiz. med. Wschr. 74 (1944); Helv. medica acta, Suppl. XV zu 12 (1945).