

DÉSHYDROGÉNATION DE QUELQUES ACIDES PHÉNYLALIPHATIQUES PAR LES ENZYMES DU FOIE (*).

F. P. MAZZA

(Institut de Chimie Biologique de la R. Université de Napoli
dirigé par le Prof. G. QUAGLIARIELLO).

RÉSUMÉ DE L'A.

Par des recherches précédentes (1) j'ai démontré que les extraits de foie et ses sections survivantes déshydrogèment les acides gras supérieurs, tandis que les sections déshydrogèment aussi les acides inférieurs à l'exception de l'acide formique. Le mécanisme chimique de cette déshydrogénation n'avait pas encore été définitivement éclairci; mais l'observation que, tandis que les extraits de foie déshydrogèment les acides gras saturés et, parmi les insaturés, l'acide oléique, ils restent sans action sur l'acide trans - Δ α - β - oléique, cette observation, dis-je, pourrait démontrer que, d'accord avec la théorie de la β -oxydation, la première attaque de la molécule d'acide gras soit une déshydrogénation en α - β , et que, afin qu'il puisse se dérouler la démolition oxydative du composé, l'acide insaturé doit être transformé préalablement dans un composé (β -oxyacide) oxydable lui aussi, par l'action d'une enzyme semblable à la fumarase, et qui, ne se trouvant pas, vraisemblablement, dans les extraits de foie, est contenue dans les cellules, parce que les sections de foie survivantes oxydent l'acide Δ α - β - oléique aussi bien que l'acide stéarique. Pour expliquer ces faits, j'ai avancée l'hypothèse que l'enzyme hydratante soit peu résistante à l'extraction et aux traitements qu'on fait subir aux extraits, comme il est le cas, p. ex., pour la fumarase.

Pour mieux comprendre la nature des réactions qui se déroulent au cours de l'oxydation, *in vitro*, des acides gras, produite par les en-

(*) *Archivio di Scienze Biologiche*, XXI, 320, 1935 (XIII).

(1) MAZZA e STOLFI R., *R. Acc. Lincei*, 1933, XVII, p. 476; MAZZA e CIMMINO, *Ibidem*, p. 1086; MAZZA e ZUMMO, *Ibidem*, 1933, XVIII, p. 461; MAZZA e STOLFI, *Boll. Soc. ital. Biol. speriment.*, 1933, VIII, p. 1700; MAZZA, *Ibidem*, 1934, IX, p. 298 e p. 667; MAZZA e CIMMINO, *Rend. R. Acc. Lincei*, 1934, XX, p. 113.

zymes du foie, j'ai voulu étudier l'action de ces enzymes sur quelques acides aliphatiques ω -phénylsubstitués, lesquels avaient déjà été employés par KNOOP dans ses recherches *in vivo*, aujourd'hui devenues classiques. Ces acides présentent l'avantage de donner des produits d'oxydation isolables aisément et faciles à identifier.

Les composés que j'ai choisis, sont:

- | | | |
|--------|---|--|
| 1) Ac. | γ - phénylbutyrique | $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ |
| 2) „ | γ - phénylcrotonique | $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH=CH \cdot COOH$ |
| 3) „ | γ - phénylvinylacétique | $C_6H_5 \cdot CH=CH \cdot CH_2 \cdot COOH$ |
| 4) „ | α - oxy - γ - phénylbutyrique | $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot COOH$ |
| 5) „ | β - oxy - γ - phénylbutyrique | $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot COOH$ |

Parmi ces composés, le 4^{me} est nouveau pour la littérature chimique, du moins j'ai toutes les raisons de le croire. Pour les autres, j'ai pu décrire de nouvelles méthodes de préparation qui présentent quelques avantages sur celles qu'on connaissait déjà (v. travail original).

L'action des extraits de foie (lapin) a été étudiée par la méthode manométrique de BARCROFT-WARBURG; on a pu établir que seuls les acides phénylbutyrique et phényl- β -oxybutyrique élèvent très fortement l'absorption d'oxygène propre de l'extrait employé, tandis que les autres composés, soumis à l'expérimentation, sont restés sans action. La production de CO_2 n'a été nullement influencée par l'addition des deux substrats oxydables ajoutés, ce qui nous permet de conclure que le surplus de O_2 absorbé a joué le rôle d'accepteur de l'hydrogène dans une déshydrogénation de l'acide ajouté. Il m'a réussi, moyennant des expériences conduites avec des quantités plus élevées de substrat et d'extrait, d'isoler le produit de l'action de la déshydrogénase de l'extrait de foie sur l'acide phénylbutyrique: il s'agit de l'acide phénylcrotonique, α - β insaturé. Le produit de la déshydrogénation de l'acide phényl- β -oxybutyrique est très probablement l'acide γ -phényl- β -céto-butyrique: ce composé, inconnu et vraisemblablement très instable, n'a pu être caractérisé parmi les produits de la réaction; mais j'ai pu mettre en évidence l'existence, entre eux, de son produit de décarboxylation, la phénylacétone $C_6H_5 \cdot CH_2CO \cdot CH_3$, en la précipitant sous la forme de sa p-nitrophénylhydrazone.

Autrement se déroulent les phénomènes dans les expériences faites avec les sections survivantes de foie de lapin, selon la technique indiquée par WARBURG. Ils démontrent clairement que le foie a le

pouvoir d'oxyder indifféremment les acides phénylbutyrique, phénylcrotonique et β -oxyphénylbutyrique, tandis que, à l'instar des extraits, il est incapable d'agir sur les acides phénylvinylacétique et α -oxyphénylbutyrique. Ces résultats constituent une brillante confirmation de la théorie de la β -oxydation, car seulement l'acide insaturé en α - β peut être ultérieurement métabolisé par le foie, tandis que l'acide avec la double liaison en β - γ reste inattaquable par les ferments.

L'oxydation *in vivo*, observée par DAKIN sur l'acide phénylvinylacétique, doit, pourtant, s'expliquer avec une migration de la liaison éthylénique dans la molécule du composé. Le fait, établi par mes expériences, que l'acide phénylcrotonique est oxydé par les sections, et non par les extraits de foie, tandis que ceux-ci déshydrogènent l'acide phényl- β -oxybutyrique est une démonstration expérimentale de l'hypothèse, formulée avant par moi, que, dans la préparation des extraits, est perdue l'enzyme hydratase qui a le pouvoir de changer l'acide insaturé en β -oxyacide. Le tissu de foie contient sans doute cette enzyme, parce que j'ai réussi à isoler, de la liqueur de perfusion des sections de foie, en présence d'acide phénylcrotonique, l'acide phényl- β -oxybutyrique, avec l'acide phénylacétique, ce qui démontre que, *in vitro*, l'oxydation biologique des acides phénylaliphatiques aboutit aux mêmes produits qui avaient été observés, dans l'oxydation *in vivo*, par KNOOP.

Avec l'appui de mon expérience, pourtant, je me crois autorisé à conclure que l'oxydation biologique de l'acide phénylbutyrique se déroule selon le schéma préconisé par KNOOP-WIELAND:

