Zeitschrift: Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft Bern

Herausgeber: Naturforschende Gesellschaft Bern

Band: - (1941)

Artikel: La question des vitamines considérée comme problème de physiologie générale

Autor: Schopfer, W.H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-319402

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 11.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

W. H. Schopfer

La question des vitamines considérée comme problème de physiologie générale[1])

(Institut et Jardin botaniques de l'Université, Berne)

Le biologiste et le physiologiste qui utilisent les données d'une analyse biochimique pour leurs recherches, sont, consciemment ou non, guidés par un principe énoncé pour la première fois par CL. BERNARD. Dans ses „Recherches sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux plantes" (1878, p. 146), ce dernier écrivait: „La loi de finalité physiologique est dans chaque être en particulier et non hors de lui: l'organisme vivant est fait pour lui-même, il a ses lois propres, intrinsèques. Il travaille pour lui et non pour d'autres. Il n'y a rien dans la loi de l'évolution de l'herbe qui implique qu'elle doit être broutée par l'herbivore;... rien dans la loi de végétation de la canne qui annonce que son sucre devra sucrer le café de l'homme. Le sucre formé dans la betterave n'est pas destiné non plus à entretenir la combustion respiratoire des animaux qui s'en nourissent; il est destiné à être consommé par la betterave elle-même dans la seconde année de sa végétation, lors de sa floraison et de sa fructification... Toutes ces finalités utilitaires à notre usage, sont des œuvres qui nous appartiennent, et qui n'existent point dans la nature hors de nous. La loi physiologique ne condamne pas d'avance les êtres vivants à être mangés par d'autres; l'animal et le végétal sont créés pour la vie."

Pour la première fois, on trouve exprimé d'une manière parfaitement claire le principe de la finalité biochimique. Lorsqu'une substance quelconque est trouvée dans un tissu, dans une cellule, c'est à l'endroit où elle se forme d'une manière primaire que doit

[1]) Cet exposé résume une conférence faite le 9 octobre 1941 à la „Naturforschende Gesellschaft", la „Biochemische Vereinigung" et le „Medizinische Bezirksverein" de Berne.

être recherchée sa fonction primaire. C'est une conception absolument fausse, qui a longtemps retardé les progrès de la physiologie générale, que de croire qu'une substance formée par un organisme doit inévitablement servir à un autre organisme. Il en est peut-être ainsi dans la nature, par suite de l'adaptation réciproque des êtres vivants des deux règnes et des symbioses qui existent entre eux. Il ne s'agit pas là du phénomène primaire.

Le problème des vitamines illustre très exactement cette conception et montre les lacunes qui persistent dans la science lorsque ce principe de finalité n'est pas pris en considération. Très tôt, dès les débuts de la vitaminologie (EIJKMAN, GRIYNS, début du XXme siècle), on a reconnu que les plantes étaient les principales sources de vitamines. Elles y sont synthétisées et sont ensuite transmises à l'animal. C'est un nouveau lien entre les deux règnes et une nouvelle preuve de la dépendance de l'être hétérotrophe (animal), de l'être autotrophe (plante), lorsqu'on considère uniquement les phénomènes du métabolisme. La formation des vitamines dans les végétaux est une nouvelle expression de leur remarquable pouvoir de synthèse: ces molécules, souvent compliquées, se forment à partir de l'eau, de l'oxygène, de l'azote du sol et des éléments minéraux de ce dernier.

Dans les premiers traités de vitaminologie (celui de FUNK 1924 p. ex., qui créa le terme heureux de vitamine!), on trouve maintes allusions aux fonctions probables de vitamines chez les plantes. Les anciens facteurs de croissance microbiens, plus anciens que les vitamines, avaient été rapprochés de ces dernières, mais sans preuves définitives. Le problème du rôle des vitamines chez les plantes n'a été vraiment accessible qu'à partir du moment où l'on a pu disposer de vitamines chimiquement pures, cristallisées.

1. Phycomyces blakesleeanus
Une vitamine est facteur de croissance

Nous étudierons tout d'abord l'exemple classique, *Phycomyces blakesleeanus*. Ce champignon Phycomycète, de l'ordre des Mucorinées est très répandu dans les laboratoires, où il est utilisé pour des recherches sur la sexualité, sur la croissance, sur les tropismes. Il appartient à l'arsenal des plantes tests qui doivent se trouver dans tout laboratoire de physiologie végétale.

Il se cultive très facilement sur un milieu naturel: extrait de malt, pain, lait, etc. Partant de nos recherches sur une autre Mucorinée, (1928) *Mucor hiemalis,* que nous avions pu cultiver sur de nombreux milieux synthétiques (constitués par des substances connues et chimiquement définies), nous avons essayé de faire de même avec *Phycomyces* (1930). L'insuccès fut complet: il est possible de faire croître facilement *Phycomyces* sur un milieu naturel; sur un milieu synthétique, le développement ne se produit que dans un seul cas: il faut que la source de carbone soit représentée par du maltose; seul le maltose d'une fabrique (Kahlbaum) se montre apte à assurer le développement.

Aucun autre sucre joint aux autres constituants du milieu (asparagine comme source d'azote, 1 $^0/_{00}$, sulfate de magnésium, 0,5 $^0/_{00}$, phosphate acide de potassium 1,5 $^0/_{00}$) ne permet la croissance. Après une étude très approfondie de cet échantillon de maltose, il fut établi qu'une impureté de nature vitaminique y était jointe. Elle peut en être séparée et provient probablement de la levure utilisée lors de l'hydrolyse de la fécule de pomme de terre. L'hypothèse fut faite que cette impureté azotée devait contenir une vitamine du groupe B. Ceci se passait en 1930, donc bien avant la mise en évidence des constituants du groupe B et leur individualisation chimique.

Immédiatement après la découverte de la vitamine B_1 naturelle pure, à l'état cristallisé (JANSEN, WINDAUS et collab., 1934), il put être démontré qu'effectivement, cette vitamine, jointe en très petite quantité au milieu synthétique, 0,5 γ par culture de 25 cc, permettait une croissance en apparence aussi bonne que le milieu naturel. Celui-ci doit donc contenir les vitamines qui manquent au milieu artificiel et qui doivent y être ajoutées.

2. L'action de la vitamine est quantitative

Il put être immédiatement établi que l'action de cette vitamine est quantitative: Jusqu'à une limite dépendant de la composition du milieu et de sa teneur en azote, le développement, mesuré par le poids de manière sèche produite, est assez rigoureusement proportionnel à la quantité de vitamine présente. Au dessus de l'optimum, toute adjonction de vitamine reste sans effet. Un phénomène d'hypervitaminose ne peut pas être observé. Sur la

base de cette action quantitative stricte, nous avons pu, avec A. Jung, mettre au point un test pour la détermination de l'aneurine qui est propre à rendre des services. Il permet, dans certaines limites, étant donné la grande sensibilité de cet organisme, de faire des déterminations là où le test thiochrome et d'autres tests biologiques se révèlent insuffisants.[1])

3. L'autotrophie et l'hétérotrophie. Le besoin en vitamine correspond à une perte de pouvoir de synthèse

A quoi correspond ce besoin en vitamines? Est-il accidentel? S'agit-il réellement d'une action propre à la vitamine ou de celle d'une impureté qui lui est jointe? Des expériences faites avec tous les échantillons disponibles de vitamine B_1 cristallisée naturelle et synthétique ont conduit au même résultat.

A première vue, ce champignon domestiqué dans nos laboratoires se comporte comme un animal. On est en droit de se demander si cette comparaison est justifiée.

La plante est caractérisée par son pouvoir de synthèse; la genèse des vitamines est une preuve de ce pouvoir de synthèse. Nous pouvons donc supposer que cette action de la vitamine n'est pas accidentelle mais qu'elle est dûe à une perte de pouvoir de synthèse. Du point de vue de la formation de cette vitamine, la plante est devenue hétérotrophe, alors qu'elle doit naturellement être autotrophe.

Nous devons, avant de continuer, nous arrêter un instant sur cette question de l'autotrophie-hétérotrophie, qui est à la base de l'étude comparée du métabolisme des êtres des deux règnes. Une cellule, verte, pourvue de chlorophylle est dite autotrophe, lorsqu'elle fait la synthèse de tous ses constituants à partir d'éléments ou de substances naturelles très simples, nitrate du sol, eau et sels minéraux du sol, gaz carbonique de l'air. La cellule de Flagellé vert, *Euglena gracilis* correspond à ce type. La cellule est dite hétérotrophe lorsqu'elle ne possède plus

[1]) L'action de l'aneurine est en relation avec la dose d'azote (asparagine) du milieu. En présence d'une dose d'asparagine plus élevée que la normale, la quantité optimale de vitamine est aussi élevée, et le poids de matière vivante également. Nous supposons qu'en présence de l'aneurine et de l'asparagine doit se former une substance essentielle pour l'organisme, peut-être un facteur de croissance.

ce merveilleux pouvoir de synthèse; elle doit disposer de substances complexes provenant d'autres êtres vivants, qu'elle dégrade et assimile. Ce type est représenté par des cellules bactériennes *(Staphylococcus aureus)*, ou par des cellules de champignon.

Mais, ce pouvoir de synthèse, qui semble depuis toute éternité départi à la plante et que l'on se représente stable ne l'est en réalité pas du tout. Si nous cultivons notre *Euglena gracilis* dans l'obscurité, elle perd sa chlorophylle, mais pas ses plastes, et devient par conséquent hétérotrophe; il faut lui fournir un autre milieu pour qu'elle se développe. Ce phénomène est réversible: remise à la lumière, la chlorophylle se forme à nouveau et la cellule redevient autotrophe. L'autotrophie n'est donc pas un un état physiologique donné, dépendant de facteurs internes uniquement, mais aussi de facteurs externes. Si cette Euglène est cultivée à la lumière, mais sur un milieu riche en peptones, elle perd également sa chlorophylle, ainsi que ses plastes, elle devient hétérotrophe mais cette fois d'une manière irréversible. D'une plante, nous avons fait expérimentalement un animal, en ce qui concerne le métabolisme. La présence de peptones, qui sont à la fois des sources d'azote et de carbone, par un mécanisme chimique qui n'est pas encore définitivement établi, semble rendre la présence de chlorophylle „superflue". La cellule qui a pris goût à la vie paresseuse de l'hétérotrophe, s'y est si bien habituée que le retour à la vie libre, indépendante lui est devenu impossible! (ZUMSTEIN 1900, TERNETZ 1912, LWOFF 1932.)

L'idée essentielle qui ressort de ces phénomènes est que l'autotrophie peut varier en intensité et que, sous l'influence d'une modification des conditions de l'existence, des pertes de pouvoir de synthèse peuvent se produire. Perdre certaines capacités, certaines possibilités est un phénomène inhérent à la matière vivante. Nous le verrons encore mieux plus loin. C'est à la lumière de ces expériences que nous devons étudier *Phycomyces* et son besoin inattendu en vitamines.

Faisons l'expérience suivante: à partir d'une culture normalement développée, nous prenons quelques spores et nous les inoculons dans un milieu synthétique sans vitamine. Après quelques jours, les spores germent; il se produit un court boyau de germination, mais le développement s'arrête. Ce sont les cul-

tures contrôles. La spore doit contenir une petite quantité de facteur de croissance, juste suffisante pour assurer une germination de la croissance d'un court boyau, mais insuffisante pour que celui-ci prenne du volume et forme plus de matière vivante. Prenons maintenant une grande quantité de spores, très grande, plusieurs centaines de millions, obtenues à partir d'une grande culture. C'est plusieurs milliers de fois plus que la dose que l'on inocule habituellement dans un milieu habituel. Nous faisons un extrait que nous concentrons et purifions quelque peu, pas beaucoup. Dans quelques cc d'eau, nous avons maintenant tout le contenu de ces spores, substances banales et facteurs de croissance vitaminiques supposés. Si nous ajoutons 2 ou 3 cc de cet extrait à une culture sur milieu synthétique, nous constatons avec surprise qu'un développement se produit, quoique le milieu soit privé initialement de vitamine. C'est donc que l'extrait de spores contient la ou les vitamines indispensables. Il en contenait juste de quoi assurer la germination et cette petite quantité ne peut être mise en évidence que par une concentration artificielle. C'est donc bien la preuve que chaque spore ne contient que juste ce qu'il lui faut pour un début d'existence; elle l'a reçue de la culture mère; elle n'est pas capable d'en continuer la fabrication: elle a réellement perdu un pouvoir de synthèse (SCHOPFER, 1935). Ce n'est donc pas par accident que cette vitamine est requise, par fantaisie, mais bien pour couvrir un besoin vital indispensable. *Phycomyces* peut, à cette égard, être comparé sans réserve à l'animal atteint de béri-béri, au pigeon souffrant de polynévrite. Cette vitamine, qui joue un rôle fondamental dans la physiologie du nerf (v. MURALT) est un facteur de croissance indispensable du développement du microorganisme. Elle doit jouer dans le métabolisme de ce dernier un rôle au moins aussi important que chez l'animal. Pour juger sainement de la question, il faut faire abstraction complète de toute question de morphologie. Un être supérieur, hautement différencié, réagira à l'absence de vitamine par divers troubles spécifiques qui s'exprimeront à tous les niveaux de sa morphologie complexe. Un être unicellulaire, non différencié, ne peut s'offrir ce luxe; il n'a qu'un seul moyen de réagir: par l'arrêt de sa croissance.

Il peut donc être considéré comme démontré qu'une vitamine au

sens étroit du mot, typiquement animale, joue le rôle de facteur de croissance pour un microorganisme. A partir de ce moment, les deux concepts se recouvrent. Il peut être considéré comme définitivement acquis que le besoin en vitamine est déterminé par une perte de pouvoir de synthèse; la démonstration en a été faite indépendemment par plusieurs biologistes (LWOFF, pour l'hématine chez les Flagellés parasites (1933—1934); SCHOPFER, aneurine chez Phycomyces (1934); KNIGHT, aneurine et nicotinamide chez *Staphylococcus aureus* (1935).

4. Auxo-autotrophie et auxo-hétérotrophie

En étendant ces recherches à d'autres organismes, on constate avec surprise que certains d'entre eux, qui, par leur hétérotrophie en général semblent prédestinés à réclamer des vitamines, peuvent s'en passer et croissent très bien en milieu synthétique. Nous distinguerons des espèces auxo-hétérotrophes, réclamant des facteurs auxogènes qu'elles ne peuvent synthétiser et des espèces auxo-autotrophes qui ne les réclament pas. D'après les recherches actuelles, les espèces ayant perdu leur pouvoir de synthèse sont en plus petit nombre que celles qui le possèdent encore.

Phycomyces blakesleeanus est auxo-hétérotrophe par rapport à l'aneurine, tandis que *Rhizopus nigricans* ne l'est pas. Les espèces auxo-autotrophes ont-elles le pouvoir de faire cette synthèse, ont-elles appris à se passer des vitamines en question?

Une expérience de portée générale nous renseignera: sans exeption (ou sans exeptions qu'il ne soit possible d'expliquer), les extraits d'espèces auxo-autotrophes sont capables de déclancher la croissance en milieu synthétique d'espèces auxo-hétérotrophes. C'est donc qu'elles contiennent réellement les facteurs qui manquent à d'autres espèces. Un extrait de *Rhizopus nigricans* est capable de produire le développement de *Phycomyces blakesleanus*. Nous sommes en droit de supposer que *Rhizopus* fabrique sans difficulté la vitamine B_1 nécessaire à *Phycomyces*. Cette règle, de portée générale, est cependant dangereuse: il faut s'assurer que l'extrait ne contient pas de substances inhibitrices; d'autre part il faut être certain que l'organisme auxohétérotrophe, sur lequel on fait agir un extrait ne réclame qu'un facteur connu. S'il

exige plusieurs facteurs, on peut tout au plus affirmer que l'extrait actif contient tous ces facteurs, sans pouvoir donner de précision.

5. Les pertes de pouvoir de synthèse dans l'ontogénie

Nous avons considéré les besoins de l'organisme considéré comme un tout. Les exigences sont-elles identiques à tous les stades du développement? Un certain nombre d'expériences nous montrent que l'action est nette au début du développement surtout. Il est difficile d'affirmer que dans des stades plus avancés, l'organisme acquiert la propriété de faire la synthèse de la vitamine qu'il a fallu lui ajouter auparavant. Ceci serait en contradiction avec la règle de l'action quantitative du facteur de croissance. Il est fort probable que si l'organisme semble pouvoir se passer de facteur de croissance c'est qu'il en fait des réserves au cours des premiers stades de développement. Par contre, il est important de considérer les besoins non plus seulement en fonction d'un stade quelconque du développement, mais en fonction de l'alternance de génération. Les phases diploïques et haploïques ont-elles les mêmes besoins? Des recherches effectuées avec *Schyzophyllum commune* (champignon Basidiomycète) en collaboration avec S. BLUMER (1940) montrent que la phase diploïque semble avoir des besoins autres que les phases sexuées haploïques; les premières réclament pour leur développement, quelque chose de plus que les phases haploïques. Sur ce point, les recherches en sont encore à leur début et des surprises sont à attendre. Tout récemment, THREN (1941) a démontré que le pouvoir de synthèse de la phase dicaryotique *d'Ustilago nuda* est différente de celui de la phase haploïque. La dernière (sexe [—]) s'accomplit sans facteur de croissance, tandis que la première ne peut se faire qu'en présence de la pyrimidine de l'aneurine (voir p. 83). Les deux phases ne sont pas seulement morphologiquement différentes, mais aussi physiologiquement. On peut encore attendre beaucoup de recherches effectuées à ce point de vue.

6. Les pertes de pouvoir de synthèse dans la phylogénie

Considérons maintenant ces pertes de pouvoir de synthèse non plus dans l'ontogénie, mais dans la phylogénie. Nous constatons que des espèces très voisines systématiquement, ont des besoins

totalement différents. Deux *Mucor*, appartenant au même genre, réagissent différemment. L'un est auxo-autotrophe, l'autre auxo-hétérotrophe. Un *Ustilago violacea*, parasite des anthères de *Melandrium album* ou *rubrum*, que nous avons étudié avec S. BLUMER (1938), montre une grande sensibilité à la présence de l'aneurine. L'optimum est représenté par 0,01—0,02 γ pour 25 cc de milieu (il est de 0,5 γ pour *Phycomyces*). Un *Ustilago* très voisin, du même genre, parasite du blé ou de l'orge, se passe complètement de l'aneurine. Par contre des organismes très différents du point de vue systématique ont les mêmes besoins.

Monadophyta

Phytomastigina
Chilomonas paramaecium
Polytomella caeca (1)

Zoomastigina
Strigomonas fasciculata (2)

Schyzophyta

Schyzomycetes
Staphylococcus aureus (3)
nombreuses Bactéries

Rhizopoda
Acanthamoeba castellani (4)

Euthallophyta

Chlorophyceae
Chlamydomonas proteus
Uronema gigas (5)

Ciliata
Glaucoma piriformis (6)

Fungi

Phycomycetes
Phycomyces blakesleeanus (7)
Mucor Ramannianus (8)
Pythium Butleri (9)
Phytophthora parasitica (10)

Ascomycetes
Hemiasci
Saccharomyces cerevisiae (10a)
Nematospora gossypii (11)
Euascomycetes
Nectria coccinea (12)
Helvella infula (13)

Arthropoda
Culex, Anopheles (14)

Basidiomycetes
Protobasidiomycetes
Ustilago violacea (15)
Autobasidiomycetes
Polyporus zonatus (16)

Fungi Imperfecti
Rhodotorula rubra (16 a)
Dematium nigrum (17)

Cormophyta
Anthophyta
Angiospermae
Dicotyledonae
Raphanus, Linum, Pisum
Medicago, Gossypium
Solanum, Datura (18)

Aves
Pigeon, Munia maja
Mammalia
Rat, homme

(1) D'après A. LWOFF et H. DUSI (1937); (2) d'après M. LWOFF (1938); (3) d'après B. C. J. G. KNIGHT (1937); (4) d'après A. LWOFF (1938); (5) d'après K. ONDRATSCHEK (1940); (6) d'après A. et M. LWOFF; (7) d'après SCHOPFER (1934); (8) d'après SCHOPFER (1935); (9), (10) d'après W. J. ROBBINS (1938); (10 a) d'après R. J. WILLIAMS et ROEHM (1930), et N. NIELSEN; (11) d'après F. KÖGL et N. FRIES (1937); (12), (13) d'après N. FRIES (1938); (14) d'après E. SERGENT (1939); (15) d'après W. H. SCHOPFER et S. BLUMER (1938); (16) d'après N. FRIES (1938); (16 a), (17) d'après W. H. SCHOPFER (1937—38); (18) divers auteurs, en particulier J. BONNER et collab. (1938—40).

Le tableau ci-joint vous montre dans les groupes principaux des phyllums végétal et animal, quelques unes des espèces qui demandent l'aneurine (ou ses constituants) comme facteur de croissance. Ce tableau correspond à l'état actuel du développement de la science. Il est fort probable que ce besoin est encore plus répandu que nos expériences fragmentaires nous le montrent. Nous constatons que le besoin en aneurine est répandu aussi bien dans les groupes autotrophes que dans les hétérotrophes (du point de vue de leur métabolisme en général). L'apparition de l'auxo-hétérotrophie apparaît comme indépendante de celle de l'hétérotrophie en général. Il est possible qu'il y ait une liaison entre les deux phénomènes; cela semble le cas si nous considérons les champignons et les bactéries; mais elle peut n'être due qu'au hasard.

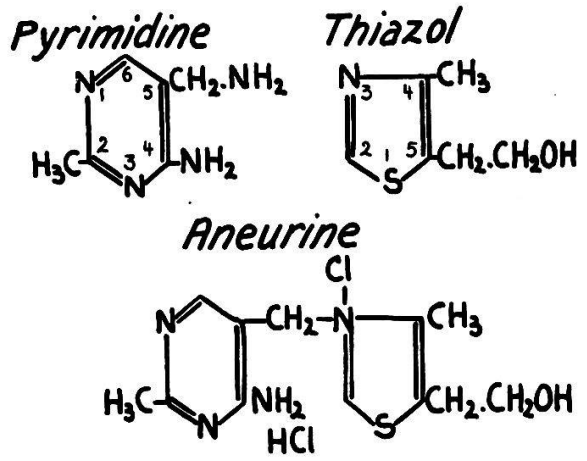
A cette première règle (indépendance de l'auxo-hétérotrophie de l'hétérotrophie en général) nous pouvons en ajouter une seconde: la naissance de l'auxo-hétérotrophie n'est pas liée à l'évolution du phyllum; elle est polyphylétique et s'est produite, indépendemment des règles de la systématique, à tous les niveaux du phyllum. Cette perte du pouvoir de synthèse apparaît comme une propriété générale de la matière vivante, qui se moque et de la morphologie et de la systématique.

7. Analyse de la perte du pouvoir de synthèse de l'aneurine

Un certain nombre de découvertes nous permettent d'analyser plus en détail la nature de la perte du pouvoir de synthèse par rapport à l'aneurine.

L'observation a été faite en 1935 (KNIGHT, SCHOPFER, ROBBINS, LWOFF, SINCLAIR) qu'un organisme semblant exiger la molécule complète d'aneurine peut se contenter des deux moitiés, ou de l'une seule des moitiés (voir plus loin).

Nous devons rappeler que la molécule d'aneurine est constituée par deux noyaux: une pyrimidine et un thiazol. Leurs formules seront brièvement rappelées:



Grâce à l'activité des chimistes, nous possédons non seulement l'aneurine et ses deux constituants à l'état cristallisé, mais encore un grand nombre de produits de substitution de ces trois substances, ainsi que des analogues de l'aneurine. *Rhodotorula rubra,* une levure rouge, isolée à titre d'impureté d'une de nos cultures est auxohétérotrophe pour l'aneurine, mais, la présence de pyrimidine seule suffit à assurer un développement normal, comparable à celui que fournit le milieu synthétique avec aneurine, ou mieux encore le milieu naturel riche en facteurs de croissance (SCHOPFER, 1937). Un autre champignon, une Mucorinée du sol, *Mucor Ramannianus,* répandu dans le sol, demandant également l'aneurine, se contente de la moitié thiazol (MÜLLER et SCHOPFER, 1937). De nombreux travaux, faits dans divers laboratoires, apportèrent une confirmation de ces faits, les organismes étudiés étant des champignons, des protozoaires et même des racines de plantes supérieures. Nous avons donc des types bien définis, reliés par des intermédiaires, non seulement chez les plantes de divers groupes, mais encore chez les animaux. Nous reviendrons sur ce point.

On se demandera alors ce que signifie ce besoin partiel. S'agit-il d'un phénomène accidentel ou avons-nous là l'expression d'une manifestation physiologique générale?

Ce besoin partiel est l'expression d'un pouvoir de synthèse partiel, ou autrement dit, d'une perte de pouvoir de synthèse partielle.

La preuve la plus simple peut être apportée en utilisant une méthode d'analyse biologique. Si *Rhodotorula* est capable de synthétiser la moitié thiazol, l'extrait de levure rouge poussée sur pyrimidine doit contenir la molécule complète de vitamine B_1. Inversément pour *Mucor Ramannianus*. Or, pour une telle analyse, les méthodes chimiques de recherche de l'aneurine sont insuffisantes et trop peu sensibles. Nous pouvons faire agir ces extraits sur une culture en milieu synthétique de *Phycomyces* dont on sait qu'il réclame pyrimidine + thiazol, ou mieux sur *Phytophthora cinnamoni* dont on sait qu'il réclame la molécule complète de vitamine B_1. Toujours nous trouvons que ces extraits de *Rhodotorula* ou de *Mucor Ramannianus* sont actifs sur les deux champignons ci-dessus. C'est donc que la molécule d'aneurine a bien été reconstituée.

Une démonstration élégante de ces pouvoirs de synthèse partiels a été donnée par MÜLLER (1937): *Mucor Ramannianus*, réclamant le thiazol et *Rhodotorula rubra* exigeant la pyrimidine peuvent croître sans facteurs de croissance, dans un milieu synthétique lorsqu'il sont cultivés ensemble: chaque organisme synthétise une moitié de la molécule d'aneurine qu'il passe à son partenaire. Nous avons là une véritable symbiose artificielle, éveillant l'espoir que d'autres symbioses naturelles, à l'instar de celle des Orchidées puissent être une fois expliquées en partie en faisant intervenir la notion de facteur de croissance vitaminique.

Nous aurons donc les types fondamentaux suivants; que nous pourrons représenter de la manière suivante: une balance contient sur l'un de ses plateaux, à droite, la dose de vitamine qui est nécessaire à l'organisme (aneurine, soit pyrimidine + thiazol); sur le plateau de gauche, nous représenterons ce que l'organisme est capable de synthétiser. Le développement normal est représenté par la balance en équilibre. Lorsque la balance s'incline vers la droite, nous avons une impossibilité de développement, ou un développement faible, ce qui est synthétisé n'arrivant pas à contrebalancer ce qui est exigé.

Le groupe I est représenté par *Glaucoma piriformis* et *Phytophthora cinnamomi;* ces organismes sont complètement auxo-hétérotrophes et réclament la molécule complète d'aneurine.

Le groupe II a comme représentants typiques *Phycomyces bla-*

kesleeanus et *Staphylococcus aureus* et exigent les deux moitiés de l'aneurine.

Le groupe III est symbolisé par *Rhodotorula rubra* qui se contente de la pyrimidine (de l'aneurine).

Le groupe IV contient *Absidia ramosa* et *Parasitella simplex;* ces organismes sont plus ou moins fortement stimulés par la pyrimidine mais n'acquièrent leur développement maximum qu'avec la molécule complète d'aneurine. Ce fait peut être expliqué en admettant une synthèse partielle du thiazol.

Le groupe V est le complétement de III et s'exprime avec *Mucor Ramannianus* qui se contente de la moitié thiazol de l'aneurine.

Un 6me groupe spécial peut encore être constitué avec certaines espèces du genre *Rhizopus* chez lesquels l'aneurine produit une inhibition plus ou moins marquée du développement. Ce phénomène n'est pas encore étudié à fond.

Nous arrivons enfin au grand groupe des espèces auxo-hétérotrophes du point de vue de l'aneurine, qui contient de nombreux microorganismes saprophytes et même parasites ainsi que les plantes supérieures en général.

Ce fractionnement des pouvoirs de synthèse (principe de l'hétérotrophie fractionnée) qui s'exprime par l'existence de 5 types fondamentaux reliés par des intermédiaires, ne se trouve pas seulement chez les microorganismes. Nous l'observons chez la plante supérieure (culture de Racine), dont nous parlerons plus loin, de même que chez l'animal. ROBBINS et ses collaborateurs ont montré que le pigeon, comme *Phycomyces* et *Staphylococcus aureus* peut utiliser au lieu d'aneurine, les deux constituants de cette dernière. Ce fait fut confirmé par E. et R. ABDERHALDEN (1938—1940) qui ont montré que ce phénomène repose sur une action enzymatique, comme nous l'avions supposé pour les microorganismes.

Nous pouvons donc établir un système de valeur générale, indépendant de la position systématique des individus et des organismes et englobant les êtres des deux règnes. Le principe de l'hétérotrophie fractionnée est de portée générale. Les pertes de pouvoir de synthèse sont polytopes du point de vue de la phylogenèse.

8. La spécificité d'action. Ses variations selon les organismes

Au cours de tout cet exposé, nous avons admis qu'il y avait une vitamine B_1 unique, véritable individu chimique. Nous avons admis que toute action observée était à rapporter à cette seule substance. La question se pose de savoir quelle est la spécificité de son action et dans quelle mesure une modification de sa structure diminue son effet. Cette étude, la plus intéressante de toutes, est possible par le fait que nous possédons une quantité élevée de produits de substitution de l'aneurine, de la pyrimidine et du thiazol, ainsi que plusieurs analogues de l'aneurine, différant assez profondément de l'aneurine elle-même. Nous substituerons donc à la pyrimidine et au thiazol, de même qu'à l'aneurine, un produit de structure différente et nous établirons grâce au poids de la récolte, diminué, ou peut-être augmenté l'effet de cette substance. Les tests utilisés seront en premier lieu, *Phycomyces,* puis *Staphylococcus aureus, Ustilago violacea* et *Rhodotorula rubra,* les Flagellés étudiés par LWOFF, *Glaucoma piriformis,* étudié par LWOFF également, et enfin la racine de tomate ROBBINS et BARTLEY (1937) et de pois BONNER et BUCHMAN (1938). Nous comparerons les réactions de nos microorganismes avec celle de l'animal.

Pour étudier la spécificité de l'aneurine, il faut se rappeler quelle est son action: coferment de la décarboxylation de l'acide pyruvique et de sa deshydrogénation (LOHMANN et SCHUSTER (1937), LIPPMAN (1937) etc.). Pour les deux actions, un groupe de la pyrimidine (NH_2 en 4) et du thiazol (H en 2) prennent une importance fondamentale. On peut donc prévoir que toute substitution effectuée à ces deux endroits annulera complètement l'action auxogène et vitaminique de la substance.

L'action comme cocarboxylase a été établie avec la levure, *Staphylococcus aureus, Propionibacterium pentosaceum,* ainsi que pour *Phycomyces* (HAAG). Comme pour l'animal, une avitaminose B_1 détermine l'accumulation dans le milieu de culture d'acide pyruvique. La comparaison des résultats est donc possible.

Cette étude, basée sur la comparaison de nos résultats avec ceux d'autres auteurs aboutit aux conclusions suivantes:

1. Pour aucun organisme, une substitution en 4 de la pyrimidine n'est accompagnée d'effet vitaminique.

2. Pour un seul organisme, un Flagellé, un CH 3 en 2 de la

pyrimidine au lieu de H. peut se substituer au thiazol normal (LWOFF).

3. Il n'y a pas de spécificité générale de l'aneurine et l'on ne peut en aucun cas rapporter les phénomènes de spécificité à l'homme ou à l'animal. Chaque organisme et chaque groupe d'organismes, qu'il s'agisse de la molécule complète d'aneurine ou de P et de T réagit d'une manière différente. Certains présentent une spécifité d'action très stricte, *Phycomyces,* le rat; d'autres, Flagellé, racine de *Pisum,* ont une spécifité beaucoup plus lâche.

4. Cette spécificité dépend de la concentration à laquelle la substance est utilisée. On considère comme très spécifique le produit qui agit à la même dose que l'aneurine, comme moins spécifique celui qui pour agir exige une élévation plus ou moins forte de la dose utilisée. Pour certains produits (aneurine avec OH en 4 de la pyrimidine) on peut élever la dose à 4000 fois sans observer aucun effet. Pour d'autres au contraire, inactifs aux doses physiologiques, une augmentation de la dose de 2000 à 4000 fois est suivie d'effet net.

Il est vraiment singulier d'observer combien l'analogie de réaction entre l'animal et le microorganisme est marquée dans certain cas. En 1936, nous avons indiqué l'existence d'une seconde aneurine, possédant comme seule caractéristique un groupe C_2H_5 en 2 de la pyrimidine au lieu de CH_3. Cette aneurine, exerçait sur *Phycomyces* une action plus marquée que l'aneurine ordinaire! Or, en 1941 nous voyons que SCHULTZ fait la même constatation avec le pigeon. Le rapport entre l'activité de „l'éthyl-aneurine" et de l'aneurine ordinaire est très voisin pour le pigeon et *Phycomyces.* Nous observons le même phénomène avec l'isovitamine et la vitamine possédant en 4 du thiazol un groupe C_3H_7. S'agit-il là seulement d'un effet du hasard? Nous ne le croyons pas.

Disons en passant que ces spécificités particulières rendent très problématique l'établissement d'un test général pour l'aneurine.

Certains produits agissent sur *Phycomyces* et l'animal qui ne sont plus atteints par la réaction au thiochrome, ou inversément. En réalité, si paradoxal que celà semble, la spécifité et le mode

d'action de l'aneurine sur un organisme, plante ou animal, ne peuvent être étudiés avec certitude qu'avec cet organisme lui-même.

Existe-t-il d'autres substances différentes de l'aneurine, capables de se substituer à celle-ci? On sait depuis LANGENBECK, que le groupe NH_2 dans un enzyme artificiel, est capable de décarboxylation; il semblerait donc que d'autres substances que la vitamine B_1 possédant un configuration analogue, devraient agir également. Effectivement nous connaissons maintenant des hétérovitamines, dont nous avons étudié l'action sur nos microorganismes, et possédant en place du thiazol une pyridine (2-méthyl-3-oxyéthyl-pyridine). Or ce produit agit d'une manière faible mais nette sur *Phycomyces* et *Ustilago*. Nous ne croyons pas qu'il doive jouer un rôle important dans le métabolisme de l'aneurine, mais il doit être considéré tout de même. Il a cette particularité de ne pas posséder d'atome de soufre. Je vous cite une expérience complexe de BONNER et BUCHMAN (1938): un thiazol avec un groupe vinyle en 5 est actif sur *Pisum* mais pas sur *Phycomyces*. Or un extrait de *Pisum* crû sur ce thiazol ne posséde pas la propriété d'agir sur *Phycomyces:* il n'y a donc pas eu transformation de celui-ci en un thiazol normal. Donc on peut prévoir l'existence dans le Pois de substances possédant des propriétés physiologiques analogues à celles de l'aneurine, mais différant de celle-ci quant à leur constitution chimique. Il est probable que nous avons affaire à deux catégories de phénomènes: pour certains produits, non profondément modifiés, l'organisme est capable de les transformer en aneurine normale par une série d'opérations chimiques: hydrogénation, deshydrogénation, amination et désamination, oxydation etc. Mais pour d'autres, cette transformation est impossible. Il faut prévoir non plus une aneurine unique, mais un ensemble de substances que l'on peut réunir grâce à leurs propriétés physiologiques. Il s'agit là d'un domaine encore peu exploré.

D'après notre expérience, les substances du groupe de la vitamine B_1 (aneurine, produits de substitution de celle-ci, homologues et analogues) peuvent être répartis de la manière suivante, en tenant compte de leur action sur les microorganismes:

1. aneurine elle-même, vitamine B_1 typique;
2. produits plus actifs que l'aneurine, tels que l'éthyl-aneurine;

3. produits moins actifs que l'aneurine; une forte élévation de la dose utilisée produit finalement le même effet que l'aneurine (aneurine avec C_3H_7 en 4 du thiazol);

4. produits moins actifs que l'aneurine; une très forte élévation de la dose employée ne permet de remplacer que partiellement l'aneurine (isovitamine avec CH_3 en 6 de la pyrimidine;

5. produits totalement inactifs, même à dose très élevée (aneurine avec OH en 4 de la pyrimidine).

9. Multiplicité des pertes de pouvoir de synthèse

Revenons au pouvoir de synthèse en général. L'aneurine est surtout à l'honneur car elle a été étudiée plus en détail. Mais très rapidement, il fut établi que cette seule substance ne suffisait pas à tout expliquer. Certains organismes auxo-hétérotrophes qui croissent bien en milieu naturel et pas en milieu artificiel, ne voient leur développement que très peu favorisé par l'aneurine seule. Il faut admettre que les pertes de pouvoir de synthèse ont atteint plusieurs substances fonctionnant comme facteur de croissance. Là, nous nous trouvons au centre des difficultés techniques, dans le détail desquelles je ne veux pas entrer. Par des techniques diverses: précipitation, adsorption suivie d'élution, adsorption chromatographique, traitement par des réactifs détruisant une partie du complexe des facteurs, on arrive à isoler de nouveaux facteurs. On constate que certains organismes ont des besoins très réduits, d'autres au contraire très complexes. Le tableau que je vous montre permet de comprendre comment on arrive à la certitude que dans un produit naturel, l'un ou l'autre des facteurs est présent. On sait aujourd'hui qu'il faut compter avec une véritable constellation de facteurs qui parfois prend une envergure considérable.

Le tableau suivant montre quels sont les besoins de quelques microorganismes en facteurs de croissance vitaminiques. Ce sont des organismes qui ont été particulièrement bien étudiés.

Saccharomyces cerevisiae,[1]) biotine, aneurine, inositol, β-alanine, adermine, acide pantothénique, acide nicotinique, acide p-aminobenzoïque.

---

[1]) Etudié par de nombreux auteurs, entr'autres F. KÖGL (découverte de la biotine) par R. J. WILLIAMS (découverte de l'acide pantothénique).

Corynebacterium diphtheriae,[2]) acide nicotinique, β-alanine, acide pimélique.
Staphylococcus aureus,[3]) biotine, aneurine, acide nicotinique.
Streptobacterium plantarum,[4]) biotine, aneurine, acide nicotinique et cozymase, adermine, acide pantothénique, lactoflavine, adénine.
Strigomonas fasciculata,[5]) aneurine, hématine.
Hemophilus influenzae,[6]) hématine, cozymase.
Schyzotrypanum cruzi,[7]) hématine, acide ascorbique.
Trichomonas foetus,[8]) acide ascorbique, cholestérol.

Il n'est pas certain que chez tous les microorganismes cités, les substances indiquées fonctionnent comme facteurs de croissance véritables, selon notre définition.

On constate que certaines vitamines reviennent dans trois et même quatre constellations différentes; d'autres au contraire ne se retrouvent que dans une seule. Les facteurs les plus importants sont l'aneurine et la biotine. Parmi les représentants des diverses constellations, nous retrouvons les vitamines typiques les plus importantes: le groupe B_2 est richement représenté par l'adermine, la lactoflavine, l'acide nicotinique (précurseur des cozymases) dont l'action fut tout d'abord découverte chez un microorganisme, par l'acide pantothénique qui avant de devenir facteur antidermatitique du pigeon a été pendant 10 ans facteur de la levure), par la biotine de KÖGL qui, avant de devenir vitamine H pour l'animal, a été depuis plusieurs années reconnue comme facteur principal pour la levure.

Ce tableau confirme l'impression d'unité chez les organismes des deux règnes et nous montre bien que nous avons affaire à des phénomènes généraux.

Nous relevons l'importance de la notion de précurseur (Vorstufe) pour l'étude des biosynthèses. La pyrimidine et le thiazol

---

[2]) Etudié par H. J. MUELLER et collaborateurs (découverte de l'acide pimélique.

[3]) Etudié surtout par B. C. J. G. KNIGHT (découverte de l'acide nicotinique.

[4]) Etudié surtout par E. F. MÖLLER, ORLA-JENSEN, SNELL et collaborateurs.

[5]) Etudié par M. LWOFF.

[6]) Etudié par A. et M. LWOFF.

[7]) Etudié par M. LWOFF.

[8]) Etudié par R. CAILLEAU.

sont les précurseurs de l'aneurine, comme le carotène est un précurseur en sens inverse de la vitamine A.

L'acide pantothénique est un produit de condensation de la β-alanine avec une α-oxy-β-β-diméthyl-butyrolactone.

L'organisme qui se contente de β-alanine est capable de faire la synthèse de la butyrolactone et de condenser les deux substances, ce que ne peut plus l'organisme exigeant la molécule complète d'acide pantothénique.

L'acide nicotinique est le constituant actif des cozymases. *Hemophilus influenzae* et *parainfluenzae* réclament la molécule complète de cozymase, tandis que *Staphylococcus pyogenes aureus* et le *Proteus* se contentent de l'acide nicotinique qu'ils condensent avec l'adénine, 2 molécules de pentose et deux ou trois d'acide phosphorique.

Sbm. plantarum présente des phénomènes plus compliqués puisqu'il exige l'adénine et l'acide nicotinique et que la cozymase seule agit favorablement.

Tous ces faits confirment la règle de l'hétérotrophie fractionnée. Ils ne sont compréhensibles que si l'on admet que tous les organismes travaillent avec la même constellation de facteurs semblables, mais que seules les possibilités de synthèse sont différentes.

10. Les vitamines chez les plantes supérieures

Mais, il nous faut revenir encore à la plante supérieure pour couronner cet exposé. Chez elle, tout par définition doit être synthétisé, étant donné son autotrophie générale. Pourtant je viens de faire allusion à une action de vitamine chez les plantes vertes. La plante supérieure verte est autotrophe d'une manière générale, mais elle posséde des organes comme la racine qui ne le sont pas. On peut donc prévoir qu'une culture de racine, séparée de la plante mére, devra exiger du sucre qu'elle ne peut synthétiser, mais aussi des facteurs de croissance. Effectivement la racine de tomate, qui se prête bien à une telle culture en milieu synthétique, réclame l'aneurine pour se développer, mais elle se contente déjà de la moitié thiazol. Elle est donc du type M. *Ramannianus* tandis que la racine de *Pisum*, qui veut aussi l'aneurine, réclame P et T: elle est du type *Phycomyces-Staphylococcus*.

Il est établi que les feuilles sont capables de la synthèse de

l'aneurine, donc de la pyrimidine et du thiazol. Elles fournissent le thiazol à la racine qui se contente de fabriquer la pyrimidine. Nous avons là un bel exemple de corrélation chimique interne chez un organisme.

Si nous comparons maintenant les besoins des différentes racines, nous les trouvons différents. Mais, de nouveau, nous retrouvons les diverses vitamines connues: aneurine, acide nicotinique, adermine. La racine de Lin ne requiert que l'aneurine, celle de Pois l'aneurine et l'acide nicotinique, celle de tomate l'aneurine (c. à. d. le thiazol), l'acide nicotinique et l'adermine, pour une croissance in vitro optimale (BONNER et collaborateurs). Ces résultats doivent cependant être approfondis; la nature du milieu joue un grand rôle dans l'expression des pouvoirs de synthèse et des besoins qui résultent de leur affaiblissement. Pour les plantes supérieures, on peut considérer comme démontrée une action des vitamines B_1, B_6 (adermine) et de l'acide nicotinique (du groupe B_2 de même que l'adermine), ainsi que de l'acide ascorbique. La vitamine antistérilité E, qui est présente à haute dose dans l'embryon de grain de blé a été étudiée également. On peut logiquement admettre qu'elle intervient dans le métabolisme de la plante. Nous avons constaté des phénomènes aberrants (SCHOPFER et BLUMER, 1939) (inhibition du développement) chez *Melandrium album* injecté avec du tocophérol en solution dans l'huile d'olive; aucune action typique ne put être mise en évidence. Le rôle de cette vitamine chez les plantes est encore à trouver.

Elle ne semble pas être requise chez tous les groupes végétaux. *Phycomyces blakesleeanus* n'en contient pas (analyse potentiométrique avec le chlorure d'or); sa sexualité n'en est pourtant pas inhibée. Nous ne savons d'ailleurs pas si, chez la plante, c'est réellement dans le phénomène de la floraison et de la sexualité (fertilité) que nous devons nous attendre à trouver une action de la vitamine E. De même pour la vitamine K récemment découverte, aucune action ne peut être mise en évidence chez le végétal; pourtant cette vitamine est synthétisée en grande quantité dans les feuilles vertes, à la lumière, particulièrement dans les chloroplastes. La levure, saprophyte n'en contient pas. La vitamine K présente d'ailleurs une parenté avec la vitamine E: par oxydation de l'α-tocophérol, on obtient une α-tocophéryl-chinone, dépour-

vue d'activité E, mais possédant une activité K marquée. Cette parenté chimique, indiquée par la présence du phytol comme précurseur dans les deux molécules E et K est confirmée par une parenté cytologique.

Quelques expériences faites avec les microorganismes n'ont conduit à aucun résultat. D'ailleurs, chez les bactéries, c'est la vitamine K_2 qui est présente; sa structure et sa genèse sont différentes de celles de la vitamine K. La fonction de cette vitamine chez la plante reste encore à trouver.

Au cours de son développement, l'embryon enclos dans la graîne passe par une période d'hétérotrophie; pendant celle-ci il est incapable d'assimiler d'une manière indépendante et reste lié aux cotylédons qui sont riches en réserve et en vitamine. Si donc, d'après une méthode connue déjà depuis CH. BONNET (1754) nous privons l'embryon de ses cotylédons, nous le rendons artificiellement hétérotrophe. Nous pourrons le cultiver dans un milieu contenant du sucre et de l'azote; mais la culture ne sera normale que si l'on ajoute des vitamines. Nous retrouvons là l'aneurine, l'acide nicotinique, l'adermine et l'acide ascorbique. Nous le savons depuis les recherches de KÖGL et HAGEN-SMIT (1936), BONNER et collaborateurs. Ce fait fut confirmé par W. RYTZ jr. (1939). Avec les cultures d'embryons, les phénomènes sont très différents de ceux présentés par les microorganismes. Il existe dans l'embryon des „restes" de pouvoir de synthèse, variables selon les races utilisées; chez quelques unes, l'acide ascorbique n'est pas exigé alors que chez d'autres il est indispensable.

Malgré celà, les faits présentés par les cultures de racines auxo-hétérotrophes et les embryons artificiellement auxo-hétérotrophes également sont une confirmation éclatante de ceux observés chez les microorganismes et contribuent à donner au problème des vitamines la généralité et l'universalité que nous défendons ici.

En marge de cette question, on parle beaucoup aujourd'hui d'une action possible des vitamines, aneurine surtout, adjointe à l'eau d'arrosage, sur la vitesse de croissance, la floraison et le rendement en matière sèche. Les premières expériences faites en Amérique et reproduites dans la suite en Suisse attestent que ce problème d'ordre économique et pratique mérite d'être étudié. Il serait extrèmement avantageux si avec une fraction de mg. ajoutée

à l'eau d'arrosage, il était possible d'obtenir de meilleurs rendements culturaux de plantes alimentaires et industrielles. Dans leur ensemble, les résultats sont encore contradictoires et rien de certain ne peut être affirmé. L'action de l'aneurine dépend certainement de la composition du sol, des engrais et d'autres facteurs qui restent à établir. Il n'est pas impossible que cette action soit indirecte; on peut fort bien supposer que sous l'influence de l'aneurine, des bactéries auxo-hétérotrophes soient favorisées dans leur développement et par là agissent sur la croissance de la plante supérieure. On sait que les *Rhizobium* sont favorablement influencés par la vitamine B_1.

Le problème est trop complexe pour pouvoir être résolu en quelques mots.

11. Mécanisme des pertes de pouvoir de synthèse

Mon exposé ne serait pas complet si je ne cherchais pas à analyser le, ou les mécanismes possibles de ces pertes de pouvoir de synthèse. Nous avons bien l'impression que c'est là le nœud de la question, grâce auquel le problème des vitamines peut être relié aux grands problèmes de la biologie générale. Il est bien établi que les pouvoirs de synthèse peuvent n'être que partiels; toutes les gradations existent depuis le pouvoir de synthèse normal jusqu'à sa disparition absolue.

D'autre part, le pouvoir de synthèse est fortement dépendant du milieu et des conditions externes.

Les microorganismes mieux encore que les plantes supérieures nous apportent un certain nombre de faits singuliers:

1. Un champignon, *Phytium Butleri* (ROBBINS et KAVANAGH, 1938), réclame la pyrimidine comme facteur de croissance, lorsque, la constitution du milieu est normale; si l'on augmente la concentration en sels minéraux, le champignon devient auxo-autotrophe et se passe de vitamine. Une variation de composition du milieu a déclanché un pouvoir de synthèse endormi, que l'on croyait complètement disparu.

2. Une bactérie propionique, *Propionibacterium pentosaceum*, fut définie comme dépendante de l'aneurine. On se proposait en U. S. A. d'utiliser cet organisme pour la détermination de l'aneurine. On s'aperçut avec surprise qu'après quelques repiquages il devenait auxo-autotrophe et se passait d'aneurine!

3. Notre levure rouge, *Rhodotorula rubra,* réclame la pyrimidine comme facteur de croissance, lorsque la source carbonée du milieu est représentée par du glucose. On affirme que lorsqu'elle est cultivée sur glycérine, elle devient auxo-hétérotrophe.

4. Chez *Ustilago major* des variations d'intensité de l'hétérotrophie par rapport à l'aneurine ont été observées (BLUMER). Ces organismes étaient tout d'abord capables d'utiliser la pyrimidine et le thiazol. Après une période relativement courte, cette possibilité a disparu; les deux constituants de l'aneurine ne peuvent plus être réunis et la molécule complète est exigée.

Ces faits nous obligent à interpréter les pertes de pouvoir de synthèse comme des phénomènes dont le dynamisme est variable, changeant.

Lorsque nous considérons les microorganismes seuls, nous constatons qu'il en existe qui après quelques repiquages sur milieu synthétique meurent. Le pouvoir de synthèse est totalement perdu, quel que soit le milieu utilisé. D'autres au contraire cultivés sur milieu artificiel, malgré de nombreux repiquages qui doivent les vider complétement de leurs facteurs de croissance, prospèrent très faiblement (ils ne se développeront normalement que sur milieu artificiel, vitaminé).

A. LWOFF a beaucoup insisté sur ce phénomène et montre avec *Rhodotorula rubra,* que des repiquages répétés sur milieu synthétique sans vitamine conduisent à des cultures de plus en plus développées. Il semble que le pouvoir de synthèse très affaibli, que l'on pouvait croire perdu, se manifeste progressivement à nouveau. Les cultures restent cependant très faibles et bien inférieures à celles que livre le milieu avec vitamine. Les conceptions de LWOFF diffèrent des nôtres sur un point: ce biologiste ne veut réserver le terme de facteur de croissance que pour la substance nécessaire dans le cas d'une perte absolue et définitive du pouvoir de synthèse. Nous ne voyons là que des variations quantitatives dans l'intensité des pertes de pouvoir de synthèse: nous appelons facteur de croissance vitaminique toute substance satisfaisant à notre définition, requise pour un développement optimal de la culture sans considérer l'intensité des pertes de pouvoir de synthèse. Nous connaissons trop d'exemples de variations d'intensité des pouvoirs de synthèse pour que nous puissions nous attacher uniquement au phénomène de la perte totale de ces pouvoirs.

Nous avons défini le facteur de croissance vitaminique en disant que c'est une substance organique, dont la nécessité est déterminée par une perte de pouvoir de synthèse, agissant à dose extrêmement faible, et jouant fréquemment le rôle de co-ferment ou de fragment de co-ferment (voir SCHOPFER, 1939).

Il est nécessaire de porter la question sur le terrain de la génétique physiologique quoique sur ce point les expériences en soient encore à leur début.

La formation du facteur de croissance vitaminique doit être contrôlée génétiquement. Nous pouvons admettre que des gènes particuliers déterminent la formation d'enzymes primaires gouvernant la production du facteur actif. Plusieurs faits expérimentaux parlent en faveur de cette hypothèse: dépendance de la quantité de vitamine A et de caroténoïdes de la quantité de facteurs génétiques du génome (JOHNSON et MILLER, 1938), relations entre la teneur en caroténoïdes de *Zea mays* et le nombre de gènes par cellules chez les formes diploïques et tétraploïques (RANDOLPH et HAND, 1940), dépendance de la quantité de déhydrases de facteurs génétiques chez Pisum (DODONOWA, 1941), contrôle génétique des actions enzymatiques déterminant la production de caroténoïdes sexuels actifs chez *Chlamydomonas eugametos* (KUHN et MOEVUS, 1939). Entre le gène et l'enzyme déterminant la production d'une substance active de nature vitaminique existent des relations étroites de causalité.

Entre le gène et la substance active complète (molécule d'aneurine phosphorylée p. ex.) s'intercalent toute une série de réactions enzymatiques qui doivent constituer une chaîne ininterrompue. Si un constituant quelconque de cette chaîne manque, la synthèse du facteur actif ne pourra pas se produire.

Quelles sont les raisons déterminant cette perte de pouvoir de synthèse? Elles peuvent être recherchées dans le milieu. Les gènes nécessaires sont présents, mais leur expression est empêchée. Si par voie chimique cette inhibtion est annulée, la synthèse pourra se produire normalement. La perte de pouvoir de synthèse est réversible, et apparente seulement. Il faut simplement trouver le milieu apte à permettre cette synthèse. Par contre, lorsque le gène manque, ou est définitivément inhibé, nous aurons une perte de pouvoir de synthèse définitive; le facteur actif ne pourra plus se former. Quel que soit le milieu utilisé, aucun développe-

ment ne pourra se produire. Pour pouvoir affirmer ceci, il faut naturellement avoir épuisé toutes les possibilités culturales!

La nécessité d'un facteur de croissance vitaminique, déterminée par une perte de pouvoir de synthèse peut donc avoir deux origines: elle peut être, 1. le produit d'une mutation physiologique, déterminée par la perte subite d'un gène, 2. le produit d'une lente dégradation conduisant par étapes à la perte progressive du pouvoir de synthèse en cause. On serait tenté de considérer les pertes de pouvoir de synthèse totales, irréversibles comme des mutations physiologiques et les pertes apparentes de pouvoir de synthèse, réversibles avec le temps ou selon les conditions de cultures, comme des sortes de modifications tendant à se fixer. Ces conceptions sont pour l'instant purement théoriques.

On connait dans le domaine de la microbiologie physiologique bon nombre de faits qui parlent en faveur des mutations physiologiques. LWOFF rappelle l'existence d'une race particulière de *B. pyocyanique*, cultivée pendant une année sur albumine liquide et perdant la propriété de former le pigment fluorescent caractéristique. Cette souche est stable depuis 39 ans (Institut Pasteur). La perte de la possibilité de former un pigment intervenant dans les oxydo-réductions ressemble étrangement à la perte du pouvoir de synthétiser une vitamine (au sens étroit du mot).

Dans l'état actuel de nos connaissances, on peut admettre que la perte de pouvoir de synthèse complète est irréversible. Il est fort probable que lorsqu'on connaîtra dans tous ses détails, la physiologie des microorganismes étudiés, on arrivera également à gouverner la production des mutations physiologiques. Ceci est du domaine de l'avenir. Remarquons cependant qu'à l'aide de rayons ultraviolets et de rayons X, il est possible de provoquer chez divers microorganismes *(Mucor* divers, *Phycomyces blakesleeanus, Fusarium sp.)* des mutations dont le chimisme et en particulier le chimisme pigmentaire est plus ou moins profondément modifié (NADSON, BAILEY, DICKINSON). La réapparition progressive d'un pouvoir de synthèse au cours de plusieurs repiquages semble présenter une analogie frappante avec la production des enzymes dits „adaptatifs". Nous savons qu'il existe des enzymes „préformés", préexistants dans le microorganisme quel que soit le milieu dans lequel il se développe.

D'autres ne se forment que si le substrat correspondant est présent dans le milieu, ou si ce dernier présente les caractéristiques favorables à la synthèse de l'enzyme. Le milieu doit agir comme „excitant" selon Karström. Il faut entendre par là que le milieu, par sa constitution, doit pouvoir, directement ou non, permettre l'édification matérielle des constituants du système enzymatique et permettre la manifestation de ce dernier. On connaît le cas classique rapporté par BURRI: les formes de départ de *(B. imperfectum)* ne fermentent pas le saccharose; les formes ayant subi une lente adaption *(B. perfectum)* sont aptes à cette fermentation.

On ne connaît que très peu de chose au sujet du mécanisme de la réapparition d'un pouvoir de synthèse diminué. Si celui-ci réapparait en présence du substrat spécifique dans les transformations duquel le facteur vitaminique doit intervenir (et seulement en présence de ce substrat), l'analogie avec l'enzyme dit „adaptatif" se justifie pleinement. Nous savons (voir plus loin) d'ailleurs que plusieurs vitamines fonctionnent réellement comme coenzyme ou fraction de coenzyme.

Ce rapprochement entre l'enzyme adaptatif et la réapparition du pouvoir de synthèse d'un facteur vitaminique doit être évoqué ici, quoique les éléments requis pour une démonstration rigoureuse manquent.

12. Facteurs de croissance vitaminiques et enzymes

Il nous reste à comprendre pour quelle raison ces quantités si petites de facteurs de croissance vitaminiques sont d'une telle importance pour l'organisme, pourquoi leur absence détermine un arrêt complet de développement. Ici, nous pénétrons dans le domaine de l'enzymologie que nous avons déjà abordé à propos de la vitamine B_1. Plusieurs des vitamines importantes, pour l'animal et pour la plante, et fonctionnant comme facteurs de croissance se sont révélées être des coenzymes ou des fragments de coenzymes. L'aneurine est une cocarboxylase et une codéhydrase intervenant dans la démolition de l'acide pyruvique; la lactoflavine est le groupe actif d'un ferment respiratoire (ancien ferment jaune); l'acide nicotinique est le groupe actif des codéhydrases; on suppose également que l'acide pantothénique

intervient dans les oxydations. Il est fort probable que nous retrouverons des phénomènes semblables avec d'autres facteurs vitaminiques dont le rôle est encore ignoré. L'acide ascorbique qui intervient dans un système rédox, doit être mis à part; il se forme en si grande quantité dans certaines plantes vertes qu'on est tenté de lui attribuer le rôle de réserve carbonée (MIRIMANOFF).

Le transport de l'hydrogène requiert une chaîne de transporteurs et à chaque pas nous trouvons une vitamine comme coenzyme ou fragment de coenzyme. Il est donc compréhensible qu'une interruption en un endroit quelconque de la chaîne doit troubler profondément le métabolisme. Si une voie annexe ne peut être trouvée, l'arrêt de croissance et de production de matière vivante se produit immanquablement.

Si nous admettons comme critère des facteurs de croissance vitaminiques la fonction de coenzyme, nous pouvons prévoir à l'avance que si une substance définie, participant à la genèse et au fonctionnement d'un enzyme, ne peut être formée, elle devra être ajoutée comme facteur de croissance et deviendra vitamine au sens large du mot.

Le problème des facteurs de croissance vitaminiques se trouve depuis des recherches récentes en rapport avec la question des sulfanilamides. L'action bactéricide de ces substances sur les Streptocoques en hémoculture est inhibée par l'adjonction d'extrait de levure. Divers travaux, en particulier ceux de WOODS (1941) on mis en évidence que le constituant inhibiteur actif de la levure est dans ce cas l'acide para-aminobenzoïque. Du même coup, on pouvait montrer que l'acide para-aminobenzoique était un facteur de croissance pour la levure, et une vitamine du groupe B (facteur antigrauhaar!). Ce facteur de croissance est requis par la levure (certaines races), par diverses bactéries *(Streptocoques* et *Pneumocoques)*. On obtient ainsi des données précises en ce qui concerne l'action bien connue des sulfanilamides sur les microorganismes: elle réside dans le fait que l'action enzymatique de l'acide nicotinique, de l'acide p-aminobenzoïque et probablement de l'acide pantothénique est inhibée. On pourrait presque dire que le sulfanilamide provoque chez les microorganismes une avitaminose artificielle qui paralyse leur développement.

En recherchant la cause de l'inhibition des sulfanilamides, on découvre du même coup un nouveau facteur de croissance vitaminique nécessaire au microorganisme et à l'animal, et le mécanisme d'action de ces substances bactéricides.

En conclusion, nous pouvons soulever quelques questions d'ordre général particulièrement importantes. La matière vivante travaille avec des douzaines de systèmes enzymatiques, avec des centaines de substances qui interviennent à dose très faible. Pourquoi, dans tous les phénomènes que nous avons étudiés, rencontre-t-on toujours les mêmes substances? Pourquoi à tous les niveaux du phyllum animal et végétal, les pertes de synthèse atteignent-elles toujours les mêmes coenzymes? On a l'impression qu'à tous les niveaux du phyllum existe une matière vivante homogène et semblable dans ses grands traits. Dès le début de la phylogenèse, cette matière vivante a commencé à perdre son indépendance; les pertes de pouvoir de synthèse sont allées croissant avec la complication morphologique des organismes et l'intensité de leur hétérotrophie. On acquiert la certitude que chez un organisme supérieur, contrairement à ce qui se passe pour la morphologie, les fonctions du métabolisme ne sont pas le produit d'une complication progressive mais les restes d'un complexe de fonctions dont plusieurs se sont perdues en cours de route. Il ne faut pas comprendre par là que les grands traits du métabolisme se soient modifiés; que l'organisme soit autotrophe ou hétérotrophe, le métabolisme fondamental et les besoins essentiels restent identiques. Ce qui distingue les divers groupes physiologiques d'organismes, ce n'est pas la constitution fondamentale de leur matière vivante, mais la matière dont elle est réalisée. Que l'organisme synthétise lui-même ses vitamines ou qu'il soit obligé de les recevoir du dehors, celà revient au même et le but final atteint est identique.

D'une manière générale, il est réjouissant de constater, à notre époque de spécialisation à outrance, à quel degré le problème des vitamines s'est développé, au point d'entrer en contact avec les disciplines les plus diverses. Parti d'observations purement médicales, il a été absorbé de plus en plus par la biochimie, a passé à la botanique et à la microbiologie où il a trouvé quelques uns de ses fondements, pour revenir finalement, complété et approfondi, à l'homme.

Ce travail ne comporte pas de bibliographie détaillée. Celle-ci peut être trouvée dans les travaux d'ensemble suivants:

W. H. SCHOPFER. Recherches expérimentales sur la formation des zygotes chez Phycomyces blakesleeanus. Influence des substances vitaminiques. Bull .Soc. bot. suisse, 1931, **40,** 87, 1932, **41,** 73.

A. L. SERGENT. Les facteurs de croissance des microbes sur milieux artificiels, 1928, Paris, Doin & Cie., 182 pages (ancienne littérature).

G. PESKETT. Growth factors for lower organisms. Biol. Rev. Cambridge, 1933, **8,** 1—45. (De même que le précédent contient les citations de travaux anciens.)

B. C. J. G. KNIGHT. Bacterial nutrition. Material for a comparative physiology of Bacteria. Med. Res. Council, London, 1936, 182 p. (étudie les Bactéries surtout).

J. BONNER. The role of vitamins in plant developpement. Bot Rev., 1937, **3,** p. 616—640. (Revue générale des principaux travaux relatifs aux microorganismes et aux plantes supérieures, jusqu'en 1937.)

A. LWOFF. Les facteurs de croissance pour les microorganismes. Rapport au 1er Congrès des microbiologistes de langue française, Paris, 1938, p. 58—95.

S. A. KOSER and F. SAUNDERS. Accessory factors for Bacteria and related microorganisms. Bact. Rev., 1938, **2,** p. 99—160 (étudie les Bactéries, les Champignons et les Protozoaires.)

A. JANKE. Die Wuchsstoff-Frage in der Mikrobiologie. Zentralbl. Bakt. II, 1939, **100,** 409—459. (Microorganismes en général.)

W. H. SCHOPFER. Vitamine und Wachstumsfaktoren bei den Mikroorganismen, mit besonderer Berücksichtigung des Vitamins B_1. Erg. der Biol., 1939, **16,** 1—172.

H. G. K. WESTENBRINK. Das Aneurin als Agens und Objekt des Stoffwechsels. Z. f. Vitaminforschung, 1940, **10,** 272—295.

A. JUNG. Die Funktionen der Vitamine des B-Komplexes im Organismus. Z. f. Vitaminforschung, (Beihefte zu), 1940, Nr. 1, p. 3—114.

R. R. WILLIAMS and T. D. SPIES. Vitamin B_1 and its use in medicine. New-York. MacMillan Company, 3me éd. 1940 (contient un chapitre sur le rôle de l'aneurine chez les êtres vivants).

W. J. ROBBINS and V. KAVANAGH. Plant growth substances. Ann. Rev. Biochemistry, 1941, **10,** 491—508.

R. J. WILLIAMS. Growth-promoting nutrilites for yeasts. Biol. Rev. Cambridge, 1941, **16,** p. 49—80. (Ne traite que les levures.)

P. R. WHITE. Plant tissue cultures. Biol. Rev. Cambridge, 1941, **16,** p. 34—48.

W. H. SCHOPFER. Plants and Vitamins, (F. VERDOORN, Chronica Botanica, Waltham, New Series of Plant Science Books), im Druck, 1942.

Nous signalons d'autre part quelques travaux récents (1940—1941):

Biotine comme Vitamine H, chimie.

P. GYORGY, C. S. ROSE, K. HOFFMANN, D. B. MELVILLE and VINCENT DU VIGNAUD. A further note on the identity of vitamin H with biotin. Science NY, 1940, **92**, 609 (voir aussi, **92**, 62).

F. KÖGL und L. PONS. Zur Chemie des Biotine. Nachweis eines Harnstoffringes. Z. f. Physiol. Chem., 141, **269**, 61.

— und TH. DE MAN. Zur Chemie des Biotins. Nachweis eines schwefelhaltigen Ringes. Z. f. Physiol. Chem., 1941, **269**, 81.

K. HOFFMANN, D. B. MELVILLE and VINCENT DU VIGNAUD. Characterization of the functional groups of biotin. J. Biol. Chem., 1941, **141**, 207 (voir aussi dans la même revue: 1941, **140**, 643 et 763).

Acide pantothénique comme facteur antidermatitique, synthèse et chimie:

D. W. WOOLEY, H. A. WAISMAN and C. A. ELVEHJEM. Nature and partial synthesis of the antidermatitis factor. J. Amer. chem. Soc., 1939, **61**, 977.

H. K. MITCHELL, E. E. SNELL and R. J. WILLIAMS. The biological activity of hydropantothenic acid. J. Amer. chem. Soc., 1940, **62**, 1791 (voir aussi dans la même revue, **62**, 1776, 1779, 1784, 1785).

L'acide paraaminobenzoïque, facteur de croissance et vitamine, antagoniste des sulfanilamides:

P. FILDES. A rational approach to research in chemotherapy. Lancet, 1940, no. 6091, **238**, 955 (voir aussi: WOODS, Brit. J. Exper. Path., 1940, **21**, 74, RUBBO and GILLESPIE, Nature, 1940, **146**, 838).

E. E. SNELL. Growth inhibition by N-(α,γ-dihydroxy-β,β-dimethyl-butyryl) taurine and its reversal by pantothenie acid. J. Biol. Chem., 1941, **141**, 121.

R. KUHN, T. WIELAND und E. F. MOELLER. Synthese des (α,γ-Dioxy-β, β-dimethyl-butyryl)-taurins, eines spezifischen Hemmstoffes für Milchsäurebakterien. Ber. d. d. chem. Ges., 1941, **74**, Nr. 9, 1605.

E. F. MOELLER und K. SCHWARZ. Der Wuchsstoff H, ein Antagonist der Sulfanilamide, bei Streptobacterium plantarum (Orla-Jensen) ... Ber. d. d. chem. Ges. 1941, **74**, Nr. 9, 1612.

R. KUHN und K. SCHWARZ. Isolierung des Wuchsstoffes H' aus Hefe. Ber. d. d. chem. Ges., 1941, **74**, Nr. 9, 1617.

Caroténoïdes comme substances sexuelles actives chez les Algues.

F. MOEVUS. Carotenoid-Derivate als geschlechtsbestimmende Stoffe von Algen. Biol. Zlbl., 1940, **60**, 143.

R. KUHN und F. MOEVUS. Ueber die chemische Wirkungsweise der Gene Mot., Md., und Gathe bei Chlamydomonas. Ber. d .d. chem. Ges., 1940, 73, 547.

— Wie kommen die Verhältniszahlen cis-trans-Crocetindimethylester bei den getrennt-geschlechtlichen Rassen vor? Ber. d. d. chem. Ges., 1940, **73**, 559.

Les Facteurs de croissance des Flagellés:

K. ONDRATSCHEK. Ueber das Wirkstoffbedürfnis heterotropher Algen, Arch. f. Mikrobiol., 1941, **12**, 229 (voir aussi, **11**, 239, **12**, 46, **12**, 91).

Vitamines en relation avec le cycle évolutif et l'alternance des générations:

W. H. SCHOPFER et S. BLUMER. Le pouvoir de synthèse d'un facteur de croissance par Schyzophyllum commune, (haplonte et diplonte). Protoplasma, 1940, **34**, 524.

R. THREN. Zur Entwicklungsphysiologie der Dicaryophase von Ustilago nuda (Jensen) Kellerm. et Sw. Die Bedeutung des Aneurins und seiner Komponenten. Arch. f. Mikrobiol., 1941, **12**, 192.

La spécificité d'action de l'aneurine:

W. H. SCHOPFER et S. BLUMER. Etude comparative de la spécificité d'action de la pyrimidine, constituant de l'aneurine, facteur de croissance de microorganisme. Enzymologia, 1940, **8**, 261.

F. SCHULTZ. Ueber die antineuritische Wirksamkeit von Vitamin B_1-Homologen und -Analogen. I, Z. physiol. Chem., 1940, **265**, 113. — II, Id., 1941, **272**, 29.

W. H. SCHOPFER. Le problème de la spécificité d'action des vitamines. Etude de quelques analogues de l'aneurine (vitamine B_1). C. r. Soc. Phys. Hist. nat. Genève, 1941, **58**, 58.

— Les hétérovitamines B_1 et leur action sur les microorganismes. C. r. Soc. Phys. Hist. nat. Genève, 1941, **58**, 64.

W. J. ROBBINS. The pyridine analog of thiamin and the growth of Fungi. Proc. Nat. Acad. Sc. USA., 1941, **27**, 419.

Vitamines comme colorants vitaux fluorescents:

W. H. SCHOPFER. Recherches sur la perméabilité des tissus de diverses plantes pour le thiochrome, colorant vital fluorescent. C. r. Soc. Phys. Hist. nat. Genève, 1940, **57**, 100.

— Recherches cytophysiologiques sur la vitamine de croissance B_2 (lactoflavine), et ses dérivés, lumiflavine et lumichrome. C. r. Soc. Phys. Hist. nat. Genève, 1941, **58**, 130.

Vitamines et Symbiose:

F. W. MÜLLER. Zur Wirkstoffphysiologie des Bodenpilzes Mucor Ramannianus. Diss. phil. II, Bern. Ber. d. schweiz. bot. Ges., 1941, **51**, 165.

G. SCHAFFSTEIN. Die Avitaminose der Orchideenkeimlinge. J. wiss. Bot., 1941, **90**, 141.

Recherches sur les Ustilaginées:

S. BLUMER und W. H. SCHOPFER. Beitrag zur Biologie und Wirkstoffphysiologie von Ustilago scabiosae (Sowerby) Winter. Ber. Schweiz. Bot. Ges., 1940, **50**, 248.

S. BLUMER. Ueber die Aneurinheterotrophie bei einigen antherenbewohnenden Brandpilzen. Mitt. Naturforsch. Ges. Bern, 1941, p. 19.