

# Johannes Friedrich Miescher : sa personnalité et l'importance de son œuvre

Autor(en): **Meuron-Landolt, M. de**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **25 (1969)**

PDF erstellt am: **21.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307753>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## **Johannes Friedrich Miescher: sa personnalité et l'importance de son œuvre**

M. DE MEURON-LANDOLT, Paris

Monsieur le Président, Mesdames, Mesdemoiselles, Messieurs,

Permettez-moi de vous rajeunir de 100 ans, ou plus exactement de 100 ans moins 4 jours. Nous sommes le 26 février 1869. Le célèbre professeur d'anatomie et de physiologie, Wilhelm His-Vischer reçoit de son neveu Johannes Friedrich Miescher, 26 ans, une longue lettre datée de Tübingen. Le jeune homme lui annonce qu'en moins de 6 mois, il vient d'isoler pour la première fois au monde une substance spécifique des noyaux cellulaires. «Sa description, écrit His, est d'une clarté admirable et montre avec quelle rigueur il a conçu son travail.» Et en septembre 1869, le travail princeps est achevé. En une année, Johannes Friedrich Miescher a accompli la phase majeure de son œuvre. Ce jeune et brillant médecin n'avait affermi son bagage de chimie que par un semestre dans le laboratoire de chimie générale de Strecker à Tübingen. Et pourtant, en une année, il a jeté les bases de la biologie moléculaire et de l'analyse des processus de transmission de l'hérédité.

Johannes Friedrich Miescher, né à Bâle le 13 août 1844, était le fils aîné du Professeur Friedrich Miescher, titulaire de la chaire d'anatomie pathologique et de physiologie. C'est en 1837 que la ville de Bâle avait appelé F. Miescher I. Bernois de l'Emmenthal, il épousa Antonia His-La Roche, la sœur aînée de Wilhelm His, et fonda ainsi la branche bâloise des Miescher (Fig. 1).

Les 5 fils de Friedrich et d'Antonia bénéficièrent amplement du milieu intellectuel très panaché et de l'ambiance amicale et vivante créée par leurs parents. W. His les définissait en ces termes: «Ils appartenaient tous deux à cette espèce d'êtres exceptionnels auprès de qui chacun se sent à l'aise.» Et il poursuivait: «Après plusieurs dizaines d'années, les amis des fils, qui étaient traités dans cette famille comme dans la leur ... sont encore reconnaissants à la maison Miescher de la tournure d'esprit qu'ils y ont acquise» (Fig. 2).

En 1868, Friedrich Miescher I, alors doyen de la faculté de médecine de Bâle avait eu le plaisir de remettre personnellement à son fils son diplôme de médecin. Il aurait aimé le voir s'orienter vers l'oto-rhino-laryngologie. Mais le jeune Friedrich, déjà peu tenté par cette spécialité, était atteint d'une surdité précoce qui ne lui facilitait guère la pratique médicale. Par



Fig. 1. Johannes Friedrich Miescher, né le 13 août 1844, était le fils aîné du Professeur Friedrich Miescher, titulaire de la chaire d'anatomie pathologique et de physiologie, et de Antonia His-La Roche.

ailleurs, cette infirmité devait le priver de la musique, le tenir à l'écart de la vie politique et favoriser encore le repliement sur soi-même de cet être naturellement introverti.

Elucider les faits relatifs aux processus en cours dans les êtres vivants, comprendre les interrelations des divers organes, découvrir la «centralisation invisible» qui régit le fonctionnement des organismes, autant de buts qui le remplissaient d'une curiosité passionnée et, selon ses propres termes, «d'un respect quasi religieux». Ainsi qu'il l'écrivit à son père alors qu'il n'avait encore que 24 ans: «Je vois dans la solution de ces problèmes la possibilité de rendre l'être humain conscient des innombrables processus par lesquels, à son insu, ses pensées, ses sentiments et ses actes prennent naissance dans le substrat matériel de son existence. C'est justement parce que toutes les circonstances de cet assujettissement ne lui sont pas encore perceptibles qu'il n'ose pas libérer son être conscient supérieur de ce réseau inextricable. J'aimerais collaborer à cette œuvre.»



Fig. 2. Les cinq frères Miescher et leurs parents.

Il ne fait par ailleurs aucun doute que son oncle Wilhelm His porte une responsabilité considérable dans l'orientation définitive de Miescher. Les His et les Miescher partageaient la maison du N° 21 de la Augustinergasse vers le Münsterplatz. Et, bien entendu, des contacts très étroits liaient les membres de ces deux familles. His, dont l'humanisme scientifique n'est plus à souligner, déclarait à qui voulait l'entendre: «La solution finale du problème du développement tissulaire se trouve dans la chimie». Il persuada Miescher de l'intérêt qu'il y aurait à analyser le noyau cellulaire identifié au microscope 35 ans plus tôt (Fig. 3).

Et c'est ainsi que nous retrouvons F. Miescher à Tübingen en automne 1868. Il est le premier et unique élève du jeune professeur de chimie physiologique, Hoppe-Seyler. Il a 25 ans. Hoppe-Seyler, intéressé, mais semble-t-il, sceptique, encourage son élève tout en le mettant en garde contre les immenses difficultés au-devant desquelles il va. Tout est à inventer. Tout est à trouver: le matériel, les méthodes d'extraction, les techniques de contrôle en cours d'expérience.

Le problème du matériel est rapidement résolu. Les lymphocytes avec leurs gros noyaux semblent tout indiqués. Mais ils sont difficiles à isoler des ganglions ou du sang. Qu'à cela ne tienne. Les cellules de pus obtenu à partir des pansements postopératoires d'une clinique voisine sont, elles, plus faciles à se procurer. «Je n'élimine que les pansements qui sentent trop mauvais», déclare Miescher et il les lave avec des solutions salines. Mais, quel que soit le sel utilisé, si la solution est concentrée, les cellules gonflent en une masse gélatineuse inutilisable. Nous savons depuis 1942 que cette masse gélatineuse



Fig. 3. Les familles Miescher et His partageaient le n° 21 de la Augustinergasse à Bâle. C'est au contact de son oncle Wilhelm His, le célèbre anatomiste, que Johannes Friedrich décida de s'orienter vers la chimie physiologique.

était de l'ADN natif polymérisé! Si Miescher avait disposé de la centrifugeuse indispensable, peut-être eût-il isolé de l'ADN polymérisé au lieu de l'ADN dépolymérisé sur lequel il devait poursuivre ses recherches. Friedrich Miescher était d'ailleurs parfaitement conscient d'une telle différence: «Je sais aussi bien que quiconque», écrivait-il à la fin de sa vie, «que mon histochimie n'est qu'un travail préparatoire à la biochimie à venir. Ce que j'analyse n'a déjà plus les potentialités et les caractéristiques de la vie. Mais, malgré cette grossière différence, ces 'capita mortua' sont cependant le premier espoir, la première base à laquelle on peut rattacher toutes les idées plus approfondies qui me sont si chères.»

Mais, revenons à Friedrich Miescher, jeune chercheur plein d'enthousiasme. Il obtient finalement ses cellules de pus à l'aide d'une solution de sulfate de sodium diluée et veut élucider la constitution chimique de leurs noyaux. De nombreux essais d'extraction se succèdent systématiquement. Il contrôle toutes ses préparations par des examens microscopiques et des analyses

chimiques. Et enfin, il parvient à isoler un nouveau produit. Sur la base de ses analyses, il conclut qu'il s'agit d'un constituant essentiel du noyau. Pour s'en assurer définitivement, il ne voit qu'une seule solution : répéter la même expérience avec des noyaux isolés. Cela nous semble bien simple aujourd'hui, mais à l'époque, jamais aucune organelle cellulaire n'avait été isolée. Mais ce n'était pas pour effrayer Miescher. «Le pus constitue un matériel idéal», avait-il écrit à His. Et il lui eût semblé contracter une dette d'honneur, si, disposant de ce matériel idéal, il n'en avait pas tiré le maximum. Après quelques tâtonnements, il isole les noyaux par une digestion pepsique en milieu chlorhydrique et les soumet à la même technique d'extraction que les cellules entières. Et il obtient la même substance.

L'analyse chimique de ce corps riche en phosphore conduit Miescher à conclure qu'il s'agit d'un type de substance tout à fait nouveau. «Je ne puis m'empêcher de penser que nous sommes en présence de la forme physiologique la plus fondamentale du phosphore dans l'organisme», écrit-il.

Ces expériences, il les reprend avec des cellules de foie, de rein, de testicules et surtout de levure. Et tous les résultats concordent. Friedrich Miescher baptise la substance ainsi isolée : nucléine.

Septembre 1869 : l'année auprès de Hoppe-Seyler est achevée. Fin décembre de la même année, Miescher a terminé la rédaction de son manuscrit. Il l'envoie à son professeur et écrit à His : «Voilà franchi le premier pas vers la publication, à moins que Hoppe-Seyler ne s'y oppose.» Ce dernier ne s'oppose pas à la publication mais la retarde longuement. Il a des doutes sur la valeur du travail incroyablement original et rapide de Miescher. Il reproduit personnellement toutes les expériences de Miescher sur le pus. Il confie à plusieurs de ses élèves le soin de les reprendre sur les globules rouges nucléés de serpents et d'oiseaux. La guerre de 1870 éclate, retardant encore la parution. Finalement au printemps 1871, Hoppe-Seyler publie le texte prêt depuis fin 1869. Il paraît dans le 4<sup>e</sup> volume de sa revue «*Medicinisch-chemische Untersuchungen*» sous le titre «*Über die chemische Untersuchung von Eiterzellen*», accompagné des comptes rendus des travaux de contrôle. Hoppe-Seyler y déclare : «Dans la mesure où j'ai repris ses expériences, je ne puis ici que confirmer en tous points les résultats obtenus par Miescher.»

Ce dernier ne garde d'ailleurs aucune amertume envers son professeur dans cette affaire. Il se reproche même d'avoir publié trop tôt des résultats qu'il juge incomplets. En 1872, il écrit à Hoppe-Seyler : «Si je découvrais la nucléine aujourd'hui, je ne me la laisserais pas arracher des mains comme ce fut le cas.» Cette exigence vis-à-vis de soi-même, ce souci de ne rendre public qu'un travail structuré et complet, sont cause du faible nombre de publications de Miescher. Il écrivait : «La chimie physiologique est constituée d'une telle quantité de faits interdépendants, que cela a bien peu de sens d'y ajouter encore le désordre. Ce faisant, je me prive de la joie sans nuage que procurent quelques découvertes éparses. Mais je n'y puis rien.»

Pourtant, ces deux années d'attente ne furent pas perdues pour Miescher. En quittant Tübingen, il alla passer un semestre chez Carl Ludwig à Leipzig.

Le laboratoire de Ludwig était alors l'un des hauts-lieux de la physiologie internationale. Miescher ne se passionne pas pour son thème de recherches: «Les voies de la sensibilité douloureuse dans la moelle épinière.» Par contre, il est fasciné par l'étonnante personnalité de Carl Ludwig dont l'exubérance ne le cède en rien à la rigueur de pensée. A son contact, une attitude fondamentale de Miescher se trouve encore affermie: il importe de ramener tous les problèmes à leurs termes les plus simples. Ce souci de simplification conduisit Miescher tout au long de sa carrière à mettre au point d'innombrables appareils expérimentaux immédiatement adaptés au but recherché.

Au contact de toutes ces futures gloires, Dubois-Reymond, Helmholtz, Kühne, Recklinghausen, Miescher acquiert une formation multidisciplinaire extrêmement vaste, qui étonnera toujours les scientifiques qui l'approcheront. Malgré son introversion, il se lie d'une amitié indéfectible avec un certain nombre parmi les plus grands comme Boehm, Hüfner et Schmiedeberg. Ces amitiés et cette vaste culture toujours entretenues lui permirent d'ailleurs d'organiser à Bâle le premier congrès international de physiologie, auquel prirent part 50 savants, parmi lesquels on trouve les noms les plus significatifs de l'époque.

Quant à Ludwig, il devait non seulement suivre toujours avec intérêt les travaux de son ancien étudiant, mais lui garder une profonde amitié. A Davos, Miescher mourant, désespérait de voir ses forces l'abandonner, alors qu'il avait enfin présents à l'esprit les termes de la synthèse de son œuvre. Ludwig l'apprenant, lui écrivit: «Il est évidemment plus facile de prêcher la patience que de la mettre en pratique et je sais par expérience personnelle combien il est dur d'abandonner un travail plein de promesses et que l'on aime. Si triste que cela soit, il vous reste la satisfaction d'avoir accompli des travaux immortels, dont le point capital est la connaissance du noyau cellulaire et lorsque les hommes étudieront la cellule dans les siècles à venir, votre nom restera celui du pionnier de ce domaine.»

Pourtant, c'est par une leçon consacrée à la respiration que Friedrich Miescher II inaugure sa charge de privat-docent de physiologie à Bâle, en 1871. Ce thème est directement inspiré du laboratoire de Ludwig. Le sujet de cette leçon inaugurale devait se retrouver, ainsi que l'écrit His, «comme un fil rouge» dans les travaux ultérieurs de Miescher. Un an après la nomination de Miescher à Bâle, His part pour Leipzig. Et Miescher, âgé de 28 ans, est alors nommé titulaire d'une toute nouvelle chaire: celle de physiologie. En effet, jusque là, la physiologie était toujours enseignée en annexe à une autre discipline. Dans cette université de Bâle où aucun professeur n'est âgé de plus de 40 ans, on parle du triomphe de la politique familiale.

Cependant, Miescher s'adonne fiévreusement à la préparation de ses cours et à l'organisation de ce nouvel enseignement. Selon deux de ses anciens élèves, Sutter et Jaquet, ses cours étaient très originaux et constamment remis à jour. Bien que très ardu, son enseignement était meilleur que tout ce que l'on pouvait trouver en Allemagne. En 1874, il déclarait: «J'ai organisé

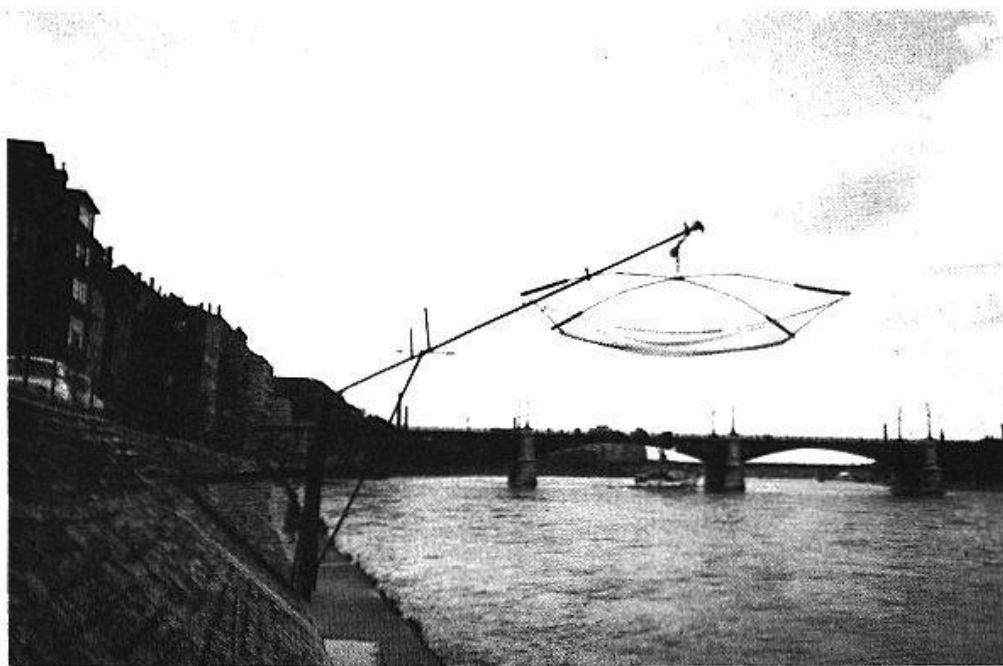


Fig. 4. Après avoir utilisé des cellules de pus pour son premier isolement de la nucléine, Johannes Friedrich Miescher se tourna vers le sperme mûr de saumon. Dans les premiers temps, il pêchait ces poissons lui-même de bon matin à l'aide d'un de ces «Salmewog».

le travail de telle sorte que ce sont maintenant mes élèves qui m'enseignent. Chacun reçoit un certain nombre de travaux expérimentaux à mener à bien. Il doit ensuite les exposer et en donner une interprétation théorique.» Et il ajoutait: «Le travail forme le chercheur et celui qui n'a pas appris à faire face à des problèmes difficiles durant sa jeunesse, ne l'apprendra probablement plus jamais.» Son principal souci: susciter chez ses élèves la curiosité et la passion de la recherche qui le dévorent: «Comme le chasseur, le guerrier, le joueur d'échecs, le chercheur connaît la passion jointe à l'excitation du combat contre les perfidies et les caprices des phénomènes naturels.» Et encore, à la fin d'une lettre où il se montre quelque peu démoralisé au sujet de ses recherches sur la nucléine: «Je n'abandonnerai pourtant pas la pioche avant de savoir avec certitude si je travaille sur une roche creuse ou sur un filon, quand bien même il se trouverait dans une gangue de quartz.»

Nous voyons donc que dès 1871 par la force des choses, Friedrich Miescher professeur relègue Friedrich Miescher chercheur au second plan. Et pourtant, Miescher veut et doit poursuivre ses travaux sur la nucléine. En effet, au début de 1871, il a découvert un nouveau et merveilleux matériel: le lait de saumon. C'est encore à His qu'il doit ce nouveau matériel, car ce dernier utilisait alors les œufs de saumon pour ses travaux d'embryologie. Miescher pour sa part s'intéresse aux spermatozoïdes mûrs. Le noyau des spermatozoïdes mûrs constitue 90% du poids de ces cellules et Miescher ne laisse pas passer une telle chance.

A cette époque et jusqu'à la construction du barrage de Kembs, les saumons remontaient en cohortes innombrables jusqu'à Bâle. En 1878 par





Fig. 5. C'est dans des conditions misérables que Miescher accomplit la seconde étape de ses recherches sur le noyau cellulaire. La Vieille Université que l'on voit ici sur une gravure d'époque, abrita ainsi la découverte de la protamine.

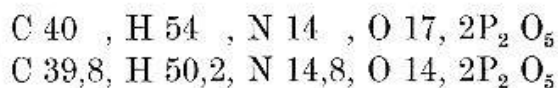
exemple, on a pêché plus de 2500, soit environ 30 t de ces poissons de 1 m de long et d'un poids voisin de 12 kg. A Bâle, un décret de la fin du 18<sup>e</sup> siècle interdisait d'ailleurs de servir ce poisson plus de 4 fois par semaine aux gens de maison! Ses premiers saumons, Miescher se les procura en allant les pêcher lui-même de bon matin au pied de la vieille université. Pour ce faire, on laissait descendre les «Salmewog» dans l'eau et on les remontait à la force des bras (Fig. 4). On peut encore voir aujourd'hui un tel «Salmewog» entre la vieille université et la «Pfalz». Peut-être est-ce celui qu'utilisait Miescher pour ses parties de pêche matinales.

De 27 à 30 ans, ce jeune homme consacre tous ses moments de liberté, nuits, dimanches et surtout vacances à poursuivre ses recherches sur le sperme de saumon mûr. Il travaille dans des conditions déplorables à la vieille université (Fig. 5). Il y a droit à un petit coin du laboratoire de chimie, déjà surpeuplé d'étudiants et qu'il doit encore partager avec le professeur de chimie. Il dispose pour ses analyses élémentaires d'un corridor et du quart d'un technicien. Mais, «ne croyez pas», écrit-il à His, «que mes conditions de travail ne me satisfassent pas. Je tire le maximum des possibilités limitées qui me sont offertes.» Et c'est dans ces conditions misérables qu'il accomplit la seconde phase majeure de son œuvre: la découverte, dans le noyau des spermatozoïdes de saumon mûrs, d'une base organique riche en azote. Il la baptise *protamine*. Cette protamine, il la situe entre l'urée et les protéines, quant à sa complexité. Nous savons aujourd'hui qu'il s'agit d'un polypeptide riche en arginine, dont la masse moléculaire est de l'ordre du millier.

Au cours de cette même période, Miescher établit le caractère acide de la nucléine, ce qui explique son accord avec Altmann lorsque 20 ans plus tard, il changea son nom en *acide nucléique*. Miescher décrit la liaison saline qui unit la nucléine acide à la protamine basique. Il étudie l'équilibre physico-chimique de cette combinaison. Ce travail est achevé au printemps 1872. Mais cette fois, Miescher ne se laisse pas «arracher des mains» ses résultats. Il reprend la totalité des expériences sur les spermatozoïdes de taureau, de grenouille et de carpe. Et c'est la catastrophe: aucun d'entre eux ne comporte de protamine; le sperme de saumon immature non plus. Pourtant, 10 ans plus tard, Albrecht Kossel mettra en évidence une protéine basique analogue à la protamine dans les noyaux des hématies et des lymphocytes. Et aujourd'hui, le caractère universel de la liaison protamine/nucléine ou histone/acide nucléique est bien établi.

Au cours de ses travaux, Miescher s'était aperçu de la nécessité de travailler au froid pour isoler la nucléine. Il s'attela à son extraction durant la période du frai et conduisit toutes ses analyses élémentaires durant l'hiver. Afin de bénéficier du plus grand froid possible, il travaillait dès 5 h du matin, toutes fenêtres ouvertes. Préparations et analyses élémentaires étaient conduites avec la plus grande rigueur. Les protocoles expérimentaux étaient rédigés avec une minutie exemplaire dont il s'excusait, ajoutant pourtant: «J'ai l'air de donner beaucoup de détails, mais ceux qui voudront reproduire mes expériences feront bien de ne pas en négliger un trop grand nombre.»

Les valeurs obtenues pour la structure élémentaire de la nucléine sont bien proches de celles que l'on connaît aujourd'hui:



Miescher se décide enfin à publier ce travail en 1874 sous le titre: «Über die Spermatozoen einiger Wirbeltiere». C'est la seconde publication de sa vie. Il la complète par une brève communication relative aux aspects chimiques de l'isolement de la protamine. Et c'est fini. Il ne publiera plus jamais rien sur la protamine et la nucléine. Il a 30 ans.

Ce travail à peine publié, il y discerne déjà des lacunes dont il se blâme. Et dans les quelques pages qu'il parvient à rédiger avant sa mort, on peut lire: «Je ne considère cette publication que comme un travail préliminaire et c'est pourquoi je n'ai pas voulu lui donner plus d'écho.»

Miescher avait déjà rédigé en 1871 des «Remarques», dans lesquelles il tentait une analyse du rôle physiologique de la nucléine, mais Hoppe-Seyler avait jugé inutile, voire dangereux de les publier. Aussi l'article de 1874 prend-il à nos yeux une valeur très importante. Miescher y tente à nouveau une interprétation du rôle physiologique du noyau cellulaire. Et nous lisons avec une émotion certaine: «Si l'on admet qu'une seule substance est spécifiquement en cause dans la fécondation, on pense bien entendu en premier lieu à *la nucléine*.»

Miescher, qui restera principalement pour nous l'homme des acides nucléiques, n'était pas pour autant l'homme d'une seule idée. Au contraire, sa curiosité toujours en éveil le conduit en 1875 sur la voie d'une monumentale étude d'ichtyophysiologie. Les pêcheurs de saumon qu'il fréquente désormais pour se procurer le sperme savent depuis longtemps et lui ont raconté que les saumons ne se nourrissent absolument pas durant leur vie passée en eau douce. Miescher établit en effet que durant les 10–15 mois passés en eau douce, non seulement leur estomac reste vide d'aliments, mais qu'ils ne sécrètent aucun suc digestif. Et pourtant, à la fin de la période de maturation sexuelle, les testicules ont passé de 20 à 400 g. Au bout de ces mêmes 8–10 mois, les ovaires représentent 25% du poids du corps. Fasciné, Miescher écrit à His: «Je ne puis résister à la tentation d'exploiter cet extraordinaire modèle naturel d'inanition.» Il estime pouvoir obtenir là des enseignements bien plus intéressants que sur n'importe quel animal de laboratoire placé dans des conditions expérimentales. Et de 1875 à 1892, durant 17 ans, il examine plus de 2000 saumons. Il démontre que le développement des organes sexuels s'effectue aux  $\frac{4}{5}$  à partir de la musculature de ces poissons et s'attaque au problème de la liquidation du tissu musculaire et du transfert de ses protéines aux gonades. Une partie seulement de ces résultats fut publiée en 1879 dans les «Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft» et en 1880 dans le catalogue d'une exposition internationale de pêche à Berlin. Sous le titre «Contributions statistiques et biologiques à l'étude de la vie du saumon du Rhin en eau douce», il rédigea un compte rendu principalement orienté vers des applications pratiques. Mais, en 1931, Joseph Needham dans «Chemical Embryology» citait les travaux de Miescher comme la référence de base à toutes les recherches sur la maturation des ovules.

Les travaux de Miescher semblent n'avoir suscité que peu d'intérêt, voire de l'ironie, à l'époque. Mais, s'il avait l'impression, selon ses propres termes d'être considéré comme «le plus lamentable des ichtyophysiologistes», ses contemporains voyaient en lui une sommité dans le domaine de la nutrition. En effet, dès 1876, il se voit confier la charge de préparer un rapport sur l'alimentation des prisonniers. Ce travail est ensuite étendu aux orphelinats et aux cantines d'usines. Il se consacre avec son assiduité coutumière à ce travail qu'il qualifie du «plus ingrat et du plus ennuyeux» de son existence. Sur la base de «bon et bon marché» il établit des conclusions et des suggestions, qui lui attirent de nombreuses controverses avec les autorités et les compagnies commerciales.

D'autres activités administratives viennent encore inhiber sa production personnelle. A 38 ans, il obtient enfin les crédits nécessaires à la construction d'un Institut de physiologie. Les travaux commencés en 1883 s'achèvent en 1885 par l'inauguration du «Vesalianum» (Fig. 6). Le «Vesalianum» se trouve tout près du «Rosshof» où vivait Miescher, et c'est dans ses murs, qu'il organisa le 1er congrès international de physiologie en 1889.

En sus de ses charges administratives, Miescher renoue le fil rouge de la



Fig. 6. Titulaire de la chaire de physiologie depuis 1872, Johannes Friedrich Miescher obtint en 1882 les crédits nécessaires à la construction d'un Institut de Physiologie: le Vesalianum. Il y organisera en 1889 le premier congrès international de physiologie.

respiration. Reprenant le thème de sa leçon inaugurale de 1871, il publie enfin un article dans lequel il attribue pour la première fois le rôle d'excitateur des mouvements respiratoires, au gaz carbonique. A ses moments perdus, il reprend aussi ses analyses de la nucléine. De bon matin, dans le froid le plus rigoureux, insuffisamment vêtu, ne s'alimentant presque plus, ne dormant plus non plus, épuisé physiquement et nerveusement, il travaille avec acharnement. Le résultat ne se fait pas attendre. Un mauvais catarrhe qu'il néglige dégénère en tuberculose au printemps 1894. Il a 50 ans.

Il se passionne alors pour un récent travail de Viault. Cet élève de Paul Bert a découvert l'accroissement des hématies avec l'altitude. Jaquet et Suter confirment ces résultats. Miescher les interprète comme une réaction de compensation de l'organisme, permettant de maintenir constante la pression partielle d'oxygène dans le sang. Peut-être, même, pense-t-il, cette pression partielle est-elle plus élevée en altitude qu'en plaine. Ceci expliquerait la valeur curative des séjours à la montagne. Au mois d'avril 1894, il est transporté au sanatorium Turban à Davos. Il y mourra le 26 août 1895.

Cet homme, à la santé fragile, au caractère profondément introverti, se consacra corps et âme à tous les problèmes qui lui furent soumis. Non content de mener une quadruple existence de scientifique, d'enseignant, d'administrateur et de «chien de garde des estomacs de millions de ses contemporains», comme il se plaisait à le dire, il se consacra à de nombreux problèmes d'intérêt public. La bibliothèque de l'université retint toute son attention. Avec



Fig. 7. La personnalité de Wilhelm His ne peut être dissociée de la vie scientifique de Johannes Friedrich Miescher. Ce dernier ne publia que fort peu. Sans Wilhelm His et ses élèves, son œuvre ne serait probablement jamais sortie de l'ombre.

le professeur Hägler, il participa à la fondation d'une maison de convalescence pour enfants à Langenbruck. Il prit une part active à l'Institut public de chimie et à la réalisation d'un établissement de bains publics.

Les multiples charges qu'il cumulait l'oppressaient. Le surmenage nerveux et physique se faisait cruellement sentir, d'autant plus qu'il ne semble pas toujours avoir trouvé dans la vie familiale, l'équilibre qui lui eût été nécessaire. En 1878, à 34 ans, il s'était marié avec Mademoiselle Rüscher, et la petite histoire raconte que l'on avait dû aller le chercher au laboratoire pour le conduire à l'église, car il avait oublié la date de la cérémonie.

De plus, cet homme, tourmenté de scrupules et d'exigences, disait se coucher tous les soirs avec l'impression «d'un écolier qui n'a pas appris sa leçon», et encore: «Le sentiment fondamental de mon existence est la sensation désagréable d'un homme dont les boutons de bretelle viennent de sauter.»

Sa maladie et sa longue agonie qu'il suivit avec un esprit analytique et une objectivité déconcertants, le chagrin de devoir abandonner ses fonctions et surtout le désespoir de n'avoir pu rédiger la synthèse du fruit de ses 25 ans de recherches, mettent un point d'orgue tragique à son existence.

Cependant, grâce à son oncle His et à ses élèves, son œuvre ne fut pas perdue. Réuni par leurs soins, l'ensemble de ses travaux parut en 1897 sous le titre: «Die histochemischen und physiologischen Arbeiten von Friedrich Miescher». Son ami Oswald Schmiedeberg, quant à lui, réunit les travaux relatifs au lait de saumon, qui parurent en 1896. On peut dire que la personnalité de Wilhelm His constitua comme une toile de fond à l'existence scientifique de Miescher, l'orientant à ses débuts, recueillant et publiant le fruit de son œuvre après sa mort.

Pourtant, tous ses contemporains ne semblent pas avoir jugé l'œuvre de Friedrich Miescher aussi digne d'intérêt. Témoin les paroles prononcées sur sa tombe en guise d'éloge funèbre par le représentant de l'Université: «Miescher était une nature extraordinairement douée intellectuellement ... S'il ne fut ni un professeur, ni un chercheur dont la parole et les travaux puissent servir de point de départ et de référence au développement de la science, pas plus qu'un de ces grands esprits, objets de fierté et de renommée qui servent d'exemples et de guides aux générations futures, on peut cependant considérer la personnalité de Miescher comme celle d'un vrai savant...»

Je pense que votre seule présence ici depuis hier suffit à prouver que la vérité a été rétablie.

### Résumé

Johannes Friedrich Miescher, né le 13 août 1844 à Bâle en Suisse, est issu d'une famille à forte tradition médicale. Il s'oriente vers la chimie physiologique sous l'impulsion de son oncle Wilhelm His. Entre 25 et 26 ans, il réalise à Tübingen chez Hoppe-Seyler une double première: l'isolement de noyaux cellulaires et l'extraction d'une substance riche en phosphore qui leur est propre. Il l'appelle *nucléine*.

Deux matériels marquent la carrière de Miescher: le pus, à partir duquel il réalise son travail princeps, et le saumon. Ce poisson sera l'objet de deux types de recherches. Tout d'abord, à partir de son sperme mûr, Miescher isolera la protamine basique. Il établira le caractère acide de la nucléine (dont il mènera à bien l'analyse élémentaire), décrira et étudiera la liaison saline qui lie nucléine et protamine, ainsi que l'équilibre physico-chimique de cette combinaison. Il attribuera à la nucléine un rôle capital dans la fécondation. Le saumon le conduira ensuite à une étude de longue haleine sur les processus de liquidation du tissu musculaire et du transfert de ses protéines aux gonades au cours de la maturation sexuelle.

Enfin, Miescher sera le premier à attribuer au gaz carbonique le rôle d'excitateur des mouvements respiratoires que l'on attribuait jusque là à l'oxygène. Toute sa carrière, marquée par le souci de la simplification, sera jalonnée par la mise au point de nombreux appareillages expérimentaux.

A 28 ans, il est nommé à Bâle, titulaire de la première chaire de physiologie à l'enseignement de laquelle il se consacrera avec la même passion qu'à ses recherches et le même dévouement qu'à d'innombrables problèmes d'intérêt public qui lui seront imposés. En 1885, on inaugure le Vesalianum, institut de physiologie pour la construction duquel il a lutté sans relâche. Et en 1889, il y organise le premier congrès international de physiologie.

Chercheur exigeant, toujours insatisfait, Miescher ne publiera que fort peu et c'est grâce à son ami Oswald Schmiedeberg et à son oncle Wilhelm His que la totalité de ses travaux seront publiés après sa mort, le 26 août 1894, à la suite d'une tuberculose pulmonaire contractée au laboratoire.

### Zusammenfassung

Johannes Friedrich Miescher wurde am 13. August 1844 in Basel geboren. Er entstammt einer Familie von ausgeprägter medizinischer Tradition. Auf Anregung seines Onkels Wilhelm His wendet er sich der physiologischen Chemie zu. In seinem 26. Lebensjahr gelingt ihm bei Hoppe-Seyler in Tübingen eine zweifache Entdeckung: die Isolierung des Zellkerns und die Extrahierung einer dem Zellkern eigenen, phosphorreichen Substanz, er nennt sie *Nuklein*.

Zwei Forschungsobjekte kennzeichnen die Karriere Mieschers: Der Eiter, der Ausgangspunkt seines wissenschaftlichen Hauptwerkes werden sollte, und der Salm. Dieser Fisch wird Gegenstand zweier verschiedener Forschungen: Vorerst isoliert Miescher aus dem gereiften Sperma das Protamin, das Basencharakter aufweist, und zeigt den Säurecharakter des Nukleins auf (dessen grundlegende Analyse er richtig durchführt). Er beschreibt und untersucht ferner die salzartige Verbindung zwischen Nuklein und Protamin und prüft deren physikochemisches Gleichgewicht. Dem Nuklein schreibt er bei der Befruchtung eine Hauptrolle zu. Am Salm führt er später eine langfristige Untersuchung über den Auflösungsprozeß des Muskelgewebes durch und über den Transport seiner Proteine in die Gonaden, ein Vorgang, der während der Zeit der sexuellen Reifung stattfindet.

Schließlich erkennt Miescher als erster die stimulierende Wirkung der Kohlensäure auf die Atembewegungen, eine Wirkung, die man bis dahin dem Sauerstoff zuschrieb. Im ständigen Bestreben nach Vereinfachung der Methoden gelangen ihm die Verfeinerung und Präzisierung zahlreicher experimenteller Apparaturen.

Mit 28 Jahren wird er in Basel Inhaber des ersten Lehrstuhles für Physiologie. Er widmet sich dem Unterricht mit der gleichen Leidenschaft, wie sie ihn für die Forschung erfüllt, und mit der gleichen Hingabe wie den unzähligen Problemen des Gesundheitswesens, deren Behandlung ihm auferlegt wird. Im Jahre 1885 wird das Vesalianum eingeweiht, das Physiologische Institut, für dessen Verwirklichung er unentwegt gekämpft hatte, und im Jahre 1889 organisiert er dort den ersten internationalen Kongreß für Physiologie.

Als anspruchsvoller Forscher, der in seinen Arbeiten nach höchster Vollendung ringt, publiziert Friedrich Miescher nur sehr wenig. Dank dem Einsatz seines Freundes Oswald Schmiedeberg und seines Onkels Wilhelm His wird die Gesamtheit seiner Werke nach seinem Tode veröffentlicht. Friedrich Miescher starb am 26. August 1894 an einer Lungentuberkulose, die er sich in seinem Laboratorium geholt hatte.

### Riassunto

Johannes Friedrich Miescher, nato il 13 agosto 1844 a Basilea (Svizzera), è originario di una famiglia con una forte tradizione medica. Sotto l'impulso di suo zio Wilhelm His, si dedicò alla chimica fisiologica. All'età di 25-26 anni, sotto la guida di Hoppe-Seyler a Tübingen, riesce a fare due scoperte: l'isolamento dei nuclei cellulari e l'estrazione di una sostanza ricca di fosforo a loro propria. La chiama *nucleina*.

Due sostanze marcano la carriera di Miescher: il pus, a partire dal quale realizzerà il suo lavoro principale, ed il salmone. Questo pesce sarà l'oggetto di due tipi di ricerche. Innanzitutto, partendo dallo sperma maturo di questo pesce, Miescher isolerà la protamina basica. Stabilirà il carattere acido della nucleina (di cui terminerà con successo l'analisi elementare), descriverà e studierà il composto salinico che lega la nucleina e la protamina, come pure l'equilibrio fisico-chimico di questo composto. Attribuirà alla nucleina una parte capitale nella fecondazione. Il salmone lo inciterà in seguito ad un lungo studio sui processi di liquidazione del tessuto muscolare e del trasferimento delle sue proteine agli organi genitali durante la maturazione sessuale.

Infine, Miescher sarà il primo ad attribuire al gas carbonico la funzione di eccitatore dei movimenti respiratori, funzione che si attribuiva fino allora all'ossigeno. Tutta la sua carriera, caratterizzata dal desiderio di semplificazione, sarà coronata dalla messa a punto di numerosi apparecchi sperimentali.

A 28 anni, viene nominato a Basilea quale titolare della prima cattedra di fisiologia e si consacrerà all'insegnamento di tale disciplina con la stessa passione con cui si dedicò alle sue ricerche; con lo stesso disinteresse si occuperà degli innumerevoli problemi di interesse pubblico che gli saranno imposti. Nel 1885 viene inaugurato il Vesalianum, istituto di fisiologia, per la costruzione del quale lottò senza sosta. Nel 1889 vi organizza il primo congresso internazionale di fisiologia.

Ricercatore esigente, sempre insoddisfatto, Miescher pubblicò molto poco, ed è grazie al suo amico Oswald Schmiedeberg ed a suo zio Wilhelm His che tutti i suoi lavori saranno pubblicati dopo la sua morte, avvenuta il 26 agosto 1894 in seguito ad una tubercolosi polmonare, acquisita in laboratorio.



## Summary

Johannes Friedrich Miescher was born on August 13, 1844 in Basel, Switzerland, of a family with a strong medical tradition. He became interested in clinical physiology through the influence of his uncle, Wilhelm His. Between the age of 25 and 26, he obtained in Tübingen under Hoppe-Seyler a double discovery on the isolation of cellular nuclei, and on the extraction of a substance rich in phosphorus. He named it "nuclein".

The biological materia which mark the career of Miescher were 1. pus, upon which he did his main work, and 2. the salmon. This fish became the the subject of two lines of research: firstly, Miescher isolated from its sperm wall the base, protamine. Then he established the acid nature of nuclein (on which substance he successfully carried out an elementary analysis). He described and studied the mineral connection which ties nuclein and protamine, and the physico-chemical equilibrium of this combination. He attributed to nuclein a major role in fecundation. The salmon led him on to a long-term study of the process of liquidation of muscular tissue and the transfer of proteins to the gonads during the course of sexual maturation.

Miescher was the first to attribute to carbon dioxide the role of excitant for respiration movements, which had up to that time been attributed to oxygen. The whole of his career is marked by the ideal of simplification, as will be seen from the numerous plans of his experimental ventures.

At 29 years of age, he was called to Basel to the first Chair of Physiology, and here he devoted himself to his task with the same passion as he had shown in all his research work, and undertook in the same spirit innumerable problems in the public interest which were imposed upon him. In 1885, the Vesalianum was inaugurated: the institute of physiology, for the building of which he had fought without cease. In 1889 he organised the first international congress of physiology in the new institute.

An exact researcher, always unsatisfied, Miescher published very little, and it is thanks to his friend, Oswald Schmiedeberg, and his uncle, Wilhelm His, that the whole of his writings was published, after his death on August 26, 1894 of pulmonary tuberculosis, contracted in his laboratory.

Adresse de l'auteur: Mme M. de Meuron-Landolt, 11, rue de Grenelle, Paris 7e.