

Les ébauches de l'adaptation : l'adaptation enzymatique

Autor(en): **Chodat, Fernand**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences [1948-1980]**

Band (Jahr): **3 (1950)**

Heft 6

PDF erstellt am: **23.03.2021**

Persistenter Link: <http://doi.org/10.5169/seals-739466>

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.

LES ÉBAUCHES DE L'ADAPTATION

L'ADAPTATION ENZYMATIQUE ¹

PAR

Fernand CHODAT

(Avec 4 fig.)

L'adaptation est une énigme que le monde vivant présente à l'esprit des naturalistes. L'existence d'appareils, de structures, de fonctionnement qui sont étroitement appropriés aux conditions du milieu se retrouve dans les deux règnes. En voici quelques exemples :

Le palmier *Nipa fruticans* des sols salins de la Malaisie cache ses stomates dans la profondeur d'une épaisse cuticule; un canal étroit et sinueux communique avec l'air et réduit la transpiration. Les lianes lignifiées, dont la tige se tord, possèdent un bois fractionné qui permet la déformation. Certaines Broméliacées, les *Tillandsia*, forment de véritables prairies sur la frondaison des arbres en Amérique du Sud; d'autres espèces du même genre prospèrent au grand dam des P.T.T. sur les fils télégraphiques; ces végétaux, qui ont pratiquement quitté la vie terrestre, absorbent l'eau atmosphérique par d'étranges poils, clapets minutieusement construits pour capter et retenir l'eau à la surface des feuilles. Les Rhizophoracées, avant-garde de la Mangrove qui s'avance loin dans l'océan et qui résiste aux assauts violents de la marée, ont des racines en forme de cage élevée; l'arbre ressemble à une grande araignée cramponnée dans la vase !

¹ Conférence faite devant la Société de Physique et d'Histoire naturelle de Genève le 2 novembre 1950.

Que penser des nombreuses formes aveugles, rencontrées parmi les animaux obscuricoles, poissons des grands fonds, mammifères des cavernes. Comment enfin le Chameau et le Dromadaire ont-ils constitué les callosités situées sur les cinq points par lesquels ces animaux reposent sur le sol ?

Multiplier les exemples serait superflu, car comme l'écrit Emile Guyénot ¹: « A chaque instant, en étudiant le monde de la vie, nous rencontrons, sous mille formes, cette adaptation des structures au fonctionnement; nous la constatons sans pouvoir l'expliquer. »

Mon propos immédiat n'est pas d'expliquer, mais d'analyser le phénomène en le considérant dans ses ébauches. Les exemples que j'ai rappelés sont très complexes, en quelque sorte des adaptations à la puissance n . Ils constituent, à cet égard, un mauvais matériel d'étude. J'examinerai donc des manifestations rudimentaires, celles qui, apparemment n'affectent point les organes, n'influencent pas les tissus, ne modifient même pas la structure cellulaire, celles en un mot qui concernent l'appareil enzymatique.

Deux raisons m'incitent à choisir cette voie :

L'une de logique instinctive qui affirme que les solutions sont plus faciles à trouver au niveau de la partie qu'à celui du tout, dans l'élémentaire plutôt que dans l'organisé. Ce premier motif, véritable acte de foi, est critiquable. Les mathématiciens modernes nous disent que l'investigation des ensembles est beaucoup plus féconde, quand on possède un instrument pour l'aborder, que celle de ses composantes. Dans un récent exposé, M. Guyénot plaidait une cause analogue et rappelait opportunément que les appareils biologiques ne sont intelligibles qu'en fonction de l'être auquel ils appartiennent. C'est donc contre mon gré que je suis infidèle à ce mode de penser : il me manque hélas ! l'instrument approprié à l'étude de l'individu considéré dans l'ensemble de ses particularités et fonctions. Cette carence méthodologique est la grande misère des sciences naturelles et en retarde le développement.

¹ GUYÉNOT, Emile, *Les problèmes de la vie*, p. 205. C. Bourquin, éd., Genève, 1946.

Revenons à la seconde raison qui n'est, en définitive, qu'une application de la première :

Un organisme adapté résulte, comme tout autre, d'une différenciation; cet être n'est spécial que par l'harmonie qu'il présente avec son milieu. Or toute différenciation doit, en dernière analyse, être décrite en termes de gènes et d'enzymes. Ce mode d'aborder le problème, le seul qui soit présentement offert au chercheur, est un pis-aller: la réponse attendue ne peut être que partielle !

Le mot adaptation est employé par négligence du langage, pour désigner deux choses: 1^o l'état d'équilibre réalisé entre un organisme et son milieu; 2^o le mécanisme grâce auquel cet équilibre est atteint. Cette terminologie ambiguë risque de jeter une certaine confusion dans mon exposé. Pour l'éviter, j'adopte la nomenclature inscrite sur la planche I. Cette précaution fournira du même coup un ordre conventionnel à ma causerie :

		Adaptations d'origine	
		ANA-phragmique	APO-phragmique
Nature	Sélective	1	2
	Mutative-sélective . .	3	4
	Inductive	5	—

Cette classification est créée pour le problème de l'adaptation enzymatique. Je n'examine pas dans quelle mesure elle s'applique à des équilibres de complexité plus grande.

J'ai emprunté au protistologue Lwoff l'adjectif anaphragmique, appliqué par lui aux mutations. *Phragmos* signifie en grec l'obstacle; anaphragmique, qui se fait contre un obstacle. L'obstacle est en l'occurrence la substance, un sucre par exemple, présent dans le milieu et réputé responsable de la formation à l'intérieur de la cellule d'un ferment adapté à l'hydrolyse de ce sucre. Toutes les réponses fermentaires de la cellule à un substrat existant dans le milieu seront dites ana-

phragmiques. Or nous verrons dans un instant qu'il peut y avoir également réponse à l'absence d'un substrat précis, un facteur de croissance par exemple, d'où le terme apophragmique. Les adaptations, terme pris ici dans son sens d'équilibre réalisé, sont donc de deux origines.

Il faut se souvenir que bien des obstacles existant dans le milieu extérieur échappent pour le moment à notre contrôle. Quand ils nous seront connus, beaucoup de cas d'adaptation seront ajoutés dans la colonne de gauche.

L'état actuel de la science permet de reconnaître trois mécanismes susceptibles de produire les équilibres qui nous occupent. Mon tableau distingue donc trois natures :

Sélective : l'espèce, au sens linnéen du terme, est constituée de lignées nombreuses, petites entités génétiques qui se distinguent les unes des autres par leurs potentialités écologiques. Le milieu élimine les lignées mal équipées pour y vivre et sélectionne celles qui sont conformes à ses exigences. « Ces lignées sont, suivant l'expression de Cuénot, préadaptées à la vie dans ce milieu particulier. Cela ne veut nullement dire qu'elles sont prédestinées à vivre dans ce milieu et que la nature prévoyante les a adaptées d'avance à leur vie future. Cela signifie simplement que si, par hasard, elles viennent à pénétrer dans ce milieu — éventualité qui le plus souvent ne se réalise jamais — certaines de leurs particularités pourront devenir avantageuses et faciliter leur survie. » (Guyénot.)¹

Mutative-sélective : au sein d'une population homogène surgit une mutation qui dote un individu d'un caractère favorable ou défavorable à un milieu donné. L'hétérogénéité étant ainsi constituée, le jeu de la sélection s'y organise comme dans le cas précédent. Ici de nouveau le triage s'opère en fonction de la présence ou de l'absence d'un caractère précis du milieu ambiant.

Inductive : il s'agit de l'adaptation proprement dite, active. Le résultat obtenu n'est plus l'effet d'une coïncidence fortuite comme dans les deux cas précédents, mais bien celui d'une

¹ GUYÉNOT, Emile, *loc. cit.*, p. 200.

influence externe qui modèle la substance vivante. Logiquement l'adaptation inductive ne peut être qu'anaphragmique. J'en ferai l'étude détaillée dans un instant.

Cette classification soulève deux remarques qui la complètent :

- 1^o les adaptations rangées sous les chiffres 1, 2, 3, 4 sont conditionnées par une modification du capital héréditaire. Dans l'adaptation inductive, le génome, tout au moins le génome nucléaire, reste constant;
- 2^o la nature fournit encore des exemples d'adaptation plus complexes, par cumul de ces possibilités élémentaires.

* * *

En réalité, il est difficile pour le naturaliste qui inventorie les adaptations, de se prononcer sur leurs origines et leurs natures. La position de l'écologiste, qui étudie, après coup, les rapports de l'être avec l'habitat, est beaucoup moins avantageuse que celle de l'expérimentateur.

Je commence par le moins aisé, c'est-à-dire l'observation des cas d'adaptation (chiffres 1 et 3) où l'obstacle — le substrat — a été reconnu *a posteriori*. J'examinerai ensuite les expériences où l'obstacle a été délibérément introduit : ce sera l'étude du « training ».

* * *

Sous la rubrique « mithridatisation des microbes », j'indique succinctement les décevantes observations thérapeutiques faites au cours de la dernière décennie. En 1941, une dose quotidienne de 2 à 3 grammes de certains sulfamidés procurait la guérison de la blennorragie dans 90 % des cas. En 1944, 14 grammes par jour se révélaient insuffisants. Voici l'explication classique de cet échec : en présence d'une faible quantité de sulfamidé, certains germes de la population microbienne meurent, d'autres résistent. Ceux-ci, mis au contact de doses plus fortes du poison, se séparent à nouveau en sensibles et résistants. De génération en génération l'expérimentateur

arrivera à faire supporter au microbe des quantités très élevées de la substance toxique, dépassant de beaucoup la dose primitivement mortelle.

Cette résistance acquise témoigne d'un équilibre réalisé entre le milieu et l'organisme: il y a adaptation !

Pour en comprendre la nature, il est nécessaire de poser les questions suivantes:

- 1^o *En quoi consiste* le dommage causé à la cellule par le sulfamidé ? Cette lésion est, hélas, encore mal connue. Le poison entre en compétition avec une molécule formée par la cellule, l'acide paraminobenzoïque, substance indispensable à la construction d'une vitamine, l'acide folique; l'acide paraminobenzoïque est aussi probablement nécessaire à la synthèse des dérivés puriques. Pour des raisons d'analogie structurelle et dans des conditions de concentration qui minorisent l'acide paraminobenzoïque, le poison se substitue à cet acide; l'édifice formé reste cependant sans valeur physiologique. Il y a blocage, carence de produits indispensables et mort de la cellule.
- 2^o *Comment s'organise la défense* ? Trois solutions sont envisagées: a) surproduction de l'acide paraminobenzoïque qui réduit le danger de compétition; b) le germe fait un détour métabolique pour synthétiser son acide folique ou ses purines: il saute l'étape paraminobenzoïque; c) la cellule s'exerce à démanteler la molécule toxique; les fragments de cette fermentation sont alors inoffensifs. Ce dernier point de vue guide une série de recherches faites dans mon laboratoire: valeur nutritive éventuelle des sulfamidés pour les Algues vertes.

Quel que soit le dispositif de protection choisi par la cellule, la riposte n'en demeure pas moins fermentaire: exaltation d'un enzyme, suppléance par un appareil enzymatique de secours, mobilisation d'enzymes de nettoyage. Ces derniers n'ont même pas besoin d'être très spécifiques, ce qui simplifie le problème.

Cette adaptation anaphragmique est-elle purement sélective ? Il faudrait alors admettre que l'espèce *Neisseria gonorrhoeae* a possédé de tout temps des génotypes hautement résistants à

l'égard de molécules synthétiques récemment introduites dans l'économie naturelle, supposition difficile à défendre !

L'interprétation: nature mutative-sélective a pour elle de sérieux arguments expérimentaux. Diverses expériences de bactériologie nous apprennent en effet que des mutants résistants apparaissent au cours de triages opérés en milieu surchargé de poison, de sulfamidés, d'antibiotiques.

Une précision s'impose ici: les microbiologistes pensent pour la plupart que l'intoxication élève le taux des mutations spontanées et que parmi elles il s'en trouve une qui soit de nature à consolider la résistance du germe. La formule de cette thèse exclut donc le principe d'une mutation orientée par l'obstacle. Je suis convaincu pour ma part de la nature mutative-sélective de ces résistances acquises, à une réserve près: je trouve que le hasard est, dans ces conditions, vraiment trop docile. Je reviendrai plus loin à cette critique.

* * *

La douleur d'un échec se mesure à l'échelle des ambitions ! Plus troublante, en effet, est l'émergence de races microbiennes résistantes aux antibiotiques. La seule conclusion tout à fait honnête qu'on puisse tirer des innombrables travaux concernant ce sujet, c'est que le mécanisme de ces acquisitions est loin d'être compris. Le sujet de mon exposé m'oblige à traiter ce thème obscur. Voici donc les faits essentiels:

Les microbes les plus variés acquièrent une résistance à l'égard des antibiotiques les plus divers: gramicidine, thyrotricine, acide helvolique, pénicilline, streptomycine. L'adaptation est faible pour l'allicine et pratiquement nulle à l'égard de l'ayfivine, pour certains germes au moins. La probabilité est grande que les plus récents antibiotiques, la chloromycétine, l'auréomycine, etc. nous réservent les mêmes surprises.

Les signes de cette accoutumance se manifestent *in vitro* par les courbes de croissance: très aplatie pour une culture mise pour la première fois au contact de l'antibiotique, elle se relève progressivement pour les subcultures successives faites dans

les mêmes conditions. *In vivo* c'est l'inefficacité thérapeutique qui nous annonce le phénomène.

La résistance acquise est spécifique: tel microbe entraîné à supporter des doses énormes de streptomycine garde toute sa sensibilité à la pénicilline et vice versa.

Je viens de dire que le phénomène surgit dans deux conditions bien différentes: à l'intérieur du corps animal et dans les bouillons de culture. Les germes qui ont exalté leur résistance dans les tissus vivants au contact de doses croissantes d'antibiotique, n'ont pas exactement les mêmes caractères que ceux qui ont été mithridatisés en éprouvette. Le germe résistant, préparé *in vivo*, sécrète par exemple de la pénicillinase, ce que ne fait point le germe éduqué au laboratoire. Pour ce qui est de la durée de cette acquisition, il y a aussi des différences entre les deux voies. De tels écarts laissent supposer l'existence de mécanismes différents, ce qui complique notre problème.

La nature de l'adaptation, pour reprendre le terme du tableau, est aussi l'objet de vives discussions. Avec beaucoup d'autres auteurs, Alexander et Leidy¹ pouvaient écrire en 1947 que l'interprétation mutationniste rend parfaitement compte de l'apparition de races adaptées (*H. influenzae*-streptomycine). Ce n'est ni le moment, ni le lieu de vous décrire les méthodes rigoureuses de l'école de Luria et Demerec, qui démontrent le caractère mutatif de ces variations. Ce dernier auteur² considère « que les staphylocoques résistants à 0,064 u/ml. de pénicilline, se sont constitués indépendamment de l'antibiotique, par mutation de gène et que le développement d'une résistance à de plus hautes concentrations de pénicilline résulte du cumul des mutations de plusieurs gènes ». Si je souscris pleinement à la première partie de cette sentence, la seconde me laisse rêveur ! J'y reviendrai.

L'intensité de ces résistances est étonnante; c'est précisément elle qui fait que je crois à une participation de l'induction

¹ ALEXANDER, H. E. and G. LEIDY, *J. exp. Med.*, 85, 329.; *ibid.*, 85, 607, 1947.

² DEMEREC, M., *Proc. nat. Acad. sc. Wash.*, 31, 16, 1945 et *Ann. Mo. Bot. Gdu.*, 32, 131, 1945.

active dans ces phénomènes. On peut habituer des microbes à tolérer des doses 1000 fois, 5000 fois plus fortes que la dose initialement mortelle. Ces valeurs ne sont pas exceptionnelles. Elles varient cependant beaucoup: tel expérimentateur enregistre un facteur de 1500 en 52 jours et, dans l'expérience parallèle faite avec une race très voisine, un facteur de 4. L'effet du milieu joue un rôle capital; les résultats comparés *in vitro* et *in vivo* le prouvent. Un milieu fort intéressant pour ces études est l'embryon vivant de poulet: des passages quotidiens sur embryons streptomycinés ont exalté jusqu'à 5000 fois la résistance d'*Escherichia coli* et du *B. aerogenes*.

Le bacille tuberculeux s'accommode lui aussi progressivement à la streptomycine. Des souches prélevées de patients traités à cet antibiotique durant 131 jours résistent à 2000 doses mortelles. Dans d'autres cas analogues, le coefficient tombe à 50 et à 10.

La durée de ces immunités est si variable qu'il est impossible d'en tirer pour le moment une conclusion quelconque. Au laboratoire, les staphylocoques perdent — dans des milieux sans pénicilline — leur résistance à cette molécule avec la même vitesse qu'ils ont mise pour l'acquérir. La plasticité de ce microbe est toutefois exceptionnelle et il ne serait pas équitable de le proposer comme norme de référence. Ces retours à l'état normal, les « reversions » jettent, aux yeux de certains, un discrédit sur la valeur, la réalité de la mutation de départ. Ces critiques ont-ils songé que *Schigella*, en gardant durant 50 passages sur milieu normal sa résistance complète à la streptomycine, offre un exemple de pérennité de la mutation qui n'a pas de rival dans toute la génétique expérimentale ?

J'achève cette esquisse en soulignant le trait suivant: les germes adaptés se distinguent souvent des normaux par des caractéristiques coloniales, des propriétés tinctoriales, des rythmes de croissance et des modifications enzymatiques. Il y a réduction, puis perte d'enzymes tels que l'invertine, la lactase, des réductases; ces déficits s'expriment au total par une vitesse de croissance réduite en milieu normal. Plus spectaculaire encore est l'impossibilité d'un staphylocoque pénicillo-résistant de croître en anaérobiose.

Appauvrissement en enzymes habituels, mais simultanément développement d'enzymes de défense ! Cette compensation mérite que nous y revenions plus tard.

Parmi les adaptations anaphragmiques, je dois encore citer les accoutumances à une nourriture nouvelle, véritable serpent de mer de la microbiologie.

Le premier tyran de l'être vivant, c'est l'aliment. Ses lois inéluctables régissent le peuple des microorganismes et le divisent, selon les lieux et au cours du temps, en groupes et sous-unités subtilement hiérarchisées. La science a donc dû établir une classification trophique des êtres microscopiques, véritable systématique des appétits dont l'importance s'accuse chaque jour.

L'aptitude des cellules à utiliser les substances offertes par le milieu aux fins d'assimilation, varie étonnamment. Les exigences de certains germes sont minimales : ils se contentent d'une matière strictement minérale pour construire leur matière vivante. L'autarcie est quasi complète dans ces groupes. D'autres germes dépendent complètement de la présence de molécules organiques ; non satisfaits de ces provisions, ils exigent encore de les consommer à la source, c'est-à-dire dans la cellule vivante : ainsi en est-il des virus et de certaines bactéries endocellulaires, modèles d'êtres suprêmement dépendants. Entre ces deux types extrêmes s'ordonnent de nombreux intermédiaires. La nécessité de ces relations, à quelque niveau qu'on les observe, est si impérieuse, qu'en dehors d'elle toute vie cesse.

La nature minérale ou organique des donateurs d'hydrogène, les formes nitriques, ammoniacale ou aminée de l'azote, vont par conséquent définir des classes d'organismes !

Des « déclassements » sont-ils possibles ? Oui, l'Evolution même les impose. L'observation et l'expérience montrent toutefois que les grandes frontières ne sont pas franchies et que les germes, en vertu d'une adaptabilité restreinte, se bornent à gagner la commune voisine. Dès le début de la microbiologie, des constatations de ce genre ont été faites ; leur ensemble constitue un dossier compliqué, voire négligé, une documenta-

tion que le concept de mutation a renouvelée ces dernières années. Tournons-en quelques pages.

L'adaptation à la forme nitrique de l'azote d'un microbe fluorescent (*P. fluorescens*) a été étudiée dans mon laboratoire avec l'aide de N. Wassilieff¹. Le germe accommode son métabolisme au nitrate, mais cesse dans ces conditions de sécréter du pigment. Au sein des cultures grises, on observe périodiquement l'apparition, en feux d'artifices, de mutants qui restaurent en milieu nitraté, les enzymes nécessaires à la formation d'une des deux composantes du mélange pigmentaire propre à l'espèce. Les tentatives que fait le germe pour rétablir l'ensemble de ses fonctions sont liées à la dissociation spontanée en forme S et R, dissociation indépendante de la nature du milieu. Le rapport: suppléance physiologique et disponibilité génétique, fait le thème de ces recherches.

Les étapes de la dégradation d'un sucre par une cellule sont en partie connues. On a découvert depuis peu de temps, chez des germes mutés, plusieurs variantes de cet itinéraire. Cette importante analyse de la dissimilation par l'emploi de souches mutées, a été ouverte par des observations de Lwoff²: un microbe de la muqueuse oculaire se développe sur un milieu synthétique à base de lactate. Si l'on substitue à cette molécule du succinate, l'inoculation n'est suivie d'aucun développement pendant vingt jours. Alors surgissent des colonies constituées de germes aptes à utiliser le succinate et capables de conserver cette propriété au cours de nombreux passages sur des milieux dépourvus de succinate. Les études de Karlsson et Barker³ sur *Azotobacter agilis*, puis celles de Davis, Nelson⁴ sur *Escherichia coli*, complètent nos connaissances des itinéraires de la dissimilation d'une molécule.

¹ CHODAT, F. P. WOLF et N. WASSILIEFF, *Revue suisse de pathologie et de bactériologie*, 12, 627, 1949.

CHODAT, F. et N. WASSILIEFF, *Revue suisse de pathologie et de bactériologie*, 13, 541, 1950.

² LWOFF, A., *Cold Spring Harbour Symposia on quantitative Biol. N. Y.*, 11, 139, 1946.

³ KARLSSON, J. L. et H. A. BASKER, *J. of bact.*, 56, 671, 1948.

⁴ NELSON, P. C., *Anat. sec.*, 105, 94, 1949.

Les petits « déclassés » dont je parlais il y a un instant nous sont surtout connus par les modifications du symbole glycolytique. Ce terme, dû au bactériologiste italien Gorini¹, couvre en définitive la diagnose fermentaire de l'espèce; elle sous-entend la série des glucides qu'un microorganisme est capable d'attaquer. Le symbole glycolytique est un élément précieux de la classification. Toutefois ce symbole est inconstant: les germes perdent parfois une propriété fermentaire, d'autres fois en gagnent de nouvelles.

Gorini l'a prouvé chez les bactéries lactiques, mon élève Taugwalder² chez *Escherichia coli*. Kristensen³, un spécialiste de ces recherches, qu'il nomme, lui, fermentations mutatives, oblige des *Salmonella* à se nourrir d'arabinose, de xylose, sucres tout nouveaux dans le menu de ces microbes !

Plusieurs des adaptations que je viens de rappeler ont un caractère expérimental: on offre par exemple au microbe *Escherichia coli mutabile* du lactose, sucre non fermentescible par cette espèce. A raison de 1 pour 100.000, surgissent des germes mutés, porteur de lactase. On observe alors de subcultures en subcultures sur milieu lactosé, le déploiement de cette aptitude; pareille éducation a reçu le nom de « training ».

Le graphique 1 en résume les effets: en ordonnée l'intensité du pouvoir fermentaire, en abscisse les cultures successives. Les + indiquent que le milieu contient du lactose, le — qu'il en est dépourvu. Les caractéristiques du « training » sont: l'augmentation progressive du titre en lactase, puis sa diminution progressive à partir de l'instant où le substrat fait défaut.

Que signifie cette augmentation ? Approximativement ceci: les germes munis de lactase l'emportent en nombre, de cultures en cultures, sur ceux qui en manquent. Dès qu'on supprime le lactose une sélection inverse s'institue.

Qu'en est-il du développement même de cet enzyme à l'intérieur des cellules ? A cette question capitale, l'expérience ne

¹ GORINI, C., C. R. séances Soc. phys. et hist. nat. Genève, 61, 202, 1944.

² TAUGWALDER, R., Thèse n° 1095, Université, Genève, 1947.

³ KRISTENSEN, M., Acta pathol. et microbiol. Scandinavica, 19, 537, 1942.

peut fournir aucune réponse car elle est trop complexe: les événements démographiques masquent les réactions individuelles. Pour le savoir, il faut supprimer la croissance; ce but est atteint en supprimant tout ou partie de la nourriture. Le rôle que joue la sélection dans cette augmentation du pouvoir enzymatique est annulé et du même coup se trouve éliminée la variable hérédité, dont dépend l'apparition d'unités aux

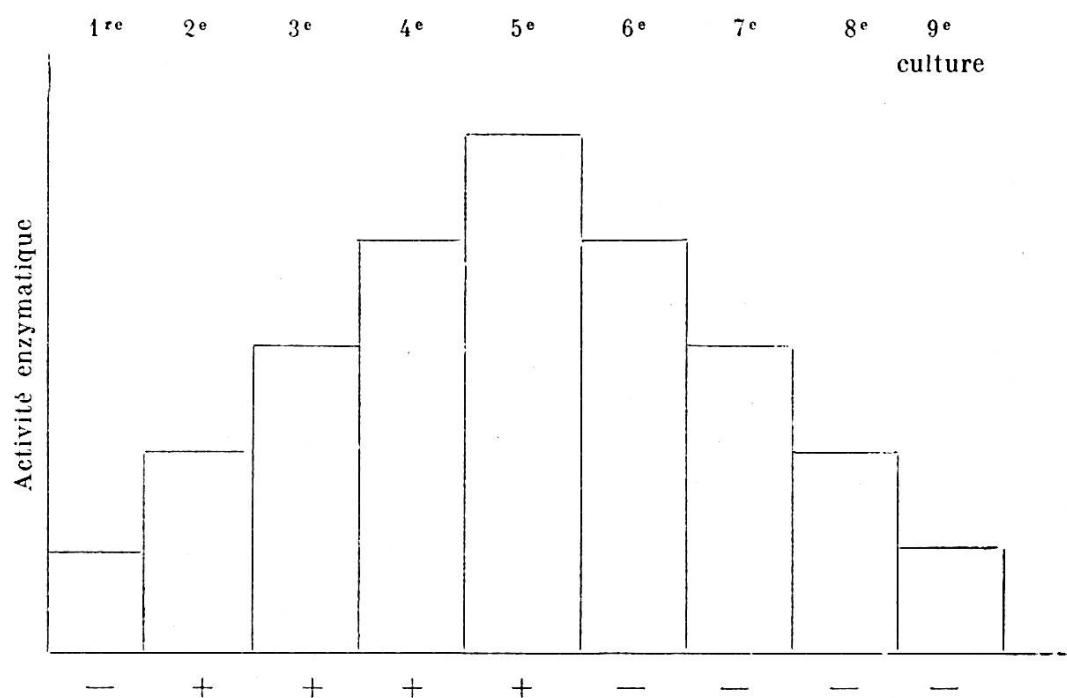


Fig. 1.

potentiels génétiques distincts. Durant l'essai, le capital héréditaire nucléaire, sinon plasmique, restera le même. Cette condition est essentielle pour fixer les rapports qui lient les gènes à l'émergence du pouvoir enzymatique. Dans ces limites, nous avons affaire à l'adaptation inductive inscrite au chiffre 5 du tableau.

*Caractères et conditions de l'adaptation enzymatique
proprement dite.*

L'organisme le plus convenable à la poursuite de ces études semble être la levure. Diénert ¹ signalait déjà en 1900 qu'on

¹ DIÉNERT, F., *Ann. Inst. Pasteur*, 14, 139, 1900.

peut l'adapter dans un milieu dépourvu d'azote, une simple solution de phosphates par exemple. Il a fallu cinquante ans pour que l'intérêt scientifique se porte à nouveau, mais mieux armé, vers ces questions.

La fréquence du phénomène nous est inconnue. Pratiquement ce sont toujours les mêmes cas qui ont été examinés: adaptation au lactose, au galactose, au xylose de diverses bactéries et levures. La pauvreté de cette documentation expérimentale ne signifie pas que d'autres adaptations ne s'organisent pas sur des plans qui n'ont jamais été prospectés. Il y a beaucoup à faire dans ce sens. Le faible crédit qu'ont connu ces recherches vient des conditions équivoques où elles furent entreprises et des légitimes soupçons que leurs conclusions inspiraient.

Un délai précède toujours la manifestation mesurable de la fermentation. La levure réputée impropre à la fermentation du galactose ne dégage le gaz carbonique annonciateur de l'attaque qu'au bout d'un certain temps de latence. Ce délai a suscité d'importantes remarques faites en 1949 par Winge¹. Il y a, dit-il, des levures qui fermentent vite et d'autres lentement. Si l'on prend soin de mesurer le dégagement gazeux avec des dispositifs sensibles, tel que l'appareil de Iterson-Kluyver, on constate que la fermentation débute immédiatement chez la levure lente. Cette observation est d'autant plus importante que Winge a fourni les preuves de la nature génétique du caractère fermentation lente et fermentation rapide. Ces comportements sont conditionnés par des facteurs polymères, échangeables par croisement. Cette réserve ne détruit pas la notion d'adaptation que Winge reconnaît lui-même; elle doit simplement mettre le chercheur en garde contre les confusions dues à des phénomènes convergents.

Le délai n'est pas dû à la lenteur de la pénétration du sucre nouveau dans la cellule: des expériences montrent² (Spiegelmann, 1945, Rayner et Spiegelmann, 1947) que le galactose

¹ WINGE, O., *Actes du 8^e Congrès international de Génétique*, Lund, p. 520, 1949.

² Cité dans: SPIEGELMANN, S. *Symposia of the Soc. for exp. Biol.*, n° II, Growth, Cambridge University Press, p. 286, 1948.

entre immédiatement dans la cellule et qu'il y est d'emblée oxydé par un mécanisme aérobique avant que les enzymes zymasiques aient fait leur apparition. Ce temps d'incubation correspond à la vitesse avec laquelle l'enzyme s'accumule dans le cytoplasme. Temps éminemment variable et qu'une aération préliminaire de la cellule raccourcit.

L'existence objective d'une galactozymase est vérifiée par le fait suivant: on extrait un suc riche en galactozymase d'une levure adaptée et un suc inactif d'une levure non adaptée.

La fluctuation considérable du titre des enzymes adaptatifs a parfois été considérée comme l'une de leurs caractéristiques. Il n'en est rien, car les enzymes constitutifs, ceux du symbole glycolytique, sont également sujets à d'importantes variations de concentration: *E. coli*, en présence de saccharose, accuse un titre de 452 unités, en l'absence de ce sucre 13 à 19. Ces fluctuations, dont l'étude débute seulement, ne sont donc pas l'apanage des ferments adaptatifs. Elles dépendent, selon moi, des réserves nutritives endocellulaires au moment du déploiement de l'enzyme.

L'exaltation de ces synthèses d'enzymes est un fait qui ressort des travaux de Karström¹, 1930. Il multiplie dans du petit lait des bactéries du genre *Betacoccus*. Il isole les germes produits, les lave et surveille leur adaptation au xylose, sucre véritablement étranger à des bactéries lactiques.

L'adaptation ne surgit que dans les expériences où Karstrom ajoute une source d'azote sous forme d'eau de levure, qu'il peut au besoin remplacer par un sel ammoniacal. Ce sont ces expériences, déjà anciennes mais suggestives, qui ont permis à Söhngen et Coolhaas², Kluyver³, Euler⁴, de dire que sans nourriture il n'y a pas d'adaptation enzymatique! Les essais de Karström nous ramènent au système du « training » puisqu'elles comportent un phénomène de croissance. Si elles ne peuvent donner une preuve convaincante de l'adaptation enzymatique,

¹ KARSTRÖM, H., *Ergänz. der Enzymforsch.*, 7, 350, 1938.

² SOHNGEN et COOLHAAS, *Tijdschr. v. vergelik. Geneesk.*, 9, 22, 1923.

³ KLUYVER, A. J., *Bioch. Suikerbepalingen*, Delft, 1914.

⁴ V. EULER, M. et collaborateurs, *H. S. Ztschr. f. physiol. Chem.*, 143, 89, 1925.

elles montrent à l'évidence le rôle de la nutrition pour la genèse des enzymes. Braun et Cahn-Bronner¹ ont précisé à cet égard le rôle particulier du tryptophane, qu'ils ont même pu remplacer par de l'ammoniac chez *B. typhosum*.

La perte du pouvoir acquis est une autre caractéristique de l'adaptation enzymatique: lorsque l'enzyme a été induit, il exige pour se maintenir la présence continue du substrat. La disparition de ce dernier détermine une chute rapide de l'activité enzymatique. C'est ce que Winge nomme la désadaptation. Au cas où la population est en mesure de se multiplier, on note, en l'absence du substrat spécifique une réduction du capital enzymatique acquis, réduction qui progresse avec les générations successives.

Cette vitesse de désadaptation distingue même, selon Ryan², (1950), une population physiologiquement adaptée d'une population constituée de mutants adaptés. Pour ces derniers la « réversion » ne surgit qu'après 24 générations et à raison de 1 cellule sur 10⁶. Dans le cas de l'adaptation inductive, 1% des cellules perdent en l'absence de substrat spécifique l'enzyme acquis au cours d'une seule ou d'un très petit nombre de générations.

En science, la fécondité d'un principe est souvent signe de sa valeur. Or le phénomène d'adaptation enzymatique implique une théorie, celle de l'adaptation simultanée; celle-ci a permis d'établir une méthode d'étude des étapes de la dégradation des métabolites, les sucres en particulier.

Nous rencontrons ici l'une des questions les plus ardues de l'assimilation, dont la solution dépend d'une coopération étroite de la génétique, de la microbiologie et de la chimie. Je ne ferai que l'effleurer aujourd'hui.

Toute substance est dégradée en franchissant une série de réactions spécifiques. Lorsque le premier élément de la chaîne est décomposé, les suivants prennent naissance et sont à leur tour l'objet de dislocations nouvelles opérées par des enzymes successifs. Par conséquent, une cellule munie d'un enzyme

¹ BRAUN et CAHN-BRONNER, *Bioch. Ztschr.*, 131, 311, 1922.

² RYAN, F. J., *Rev. suisse de path. et bact.*, 13, 653, 1950.

adapté à la première substance doit aussi posséder, ou tout au moins être capable de développer les enzymes adaptés aux molécules dérivées de la première. C'est précisément cette conséquence obligatoire qu'on nomme adaptation simultanée. Un composé étranger à la série prévue risque fort d'échapper à l'attaque de ce lot de ferments. La méthode consiste donc à tester la fermentescibilité de diverses molécules présumées intermédiaires et à refuser le caractère de molécule-étape à celles qui résistent aux ferments. Ce procédé a permis à Stanier, 1947¹, à Karlsson et Barker, 1948², de sérier avec une grande certitude l'ordre de formation des composés intermédiaires de la glycolyse.

Mécanisme de l'adaptation enzymatique.

Quand une maison brûle, il en sort non seulement des humains, mais aussi des souris, parfois des rats. Je dois cette petite confession à mes auditeurs enzymologues, que le terme galactozymase préoccupe sans doute. Zymase est le nom donné à une collection d'enzymes. Ce n'est pas d'ajouter le préfixe gluco- ou galacto- qui va en diminuer la complexité. Les expériences de Kosterlitz³ situent bien ce problème :

le suc d'une levure adaptée fermente très vite la glucose ;
le suc d'une levure adaptée fermente assez vite la galactose ;
le suc d'une levure adaptée fermente à la même vitesse les
galactose-1-phosphate et glucose-1-phosphate.

Des hexokinases catalysent ces phosphorylations. Le ferment acquis par adaptation ne serait-il pas simplement une hexokinase spécifique au galactose, complétée peut-être par le ferment nécessaire pour transformer le galactose-1-phosphate en ester de Robison. Il s'agit en fait d'une critique du niveau de l'adaptation, et non d'une contestation du principe !

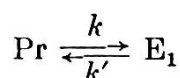
Pour expliquer la naissance du nouvel enzyme, on se fonde sur une expérience connue : l'influence stabilisante du substrat-galactose sur l'enzyme-galactozymase. Le ferment dérive lui-

¹ STANIER, R. Y., *J. Bact.*, 54, 348, 1947.

² KARLSSON, J. H. et H. A. BARKER, *loc. cit.*

³ KOSTERLITZ, H. W., *Biochem. J.*, 37, 322, 1943.

même d'un précurseur protidique inactif. Cette transformation est réversible et peut se formuler ainsi, selon Spiegelmann: ¹



En l'absence de galactose, la transformation de E₁ en Pr est beaucoup plus rapide que la conversion du précurseur en enzyme: *k'* est plus grand que *k* ! Dans ces conditions très peu d'enzyme se forme. Si nous ajoutons du galactose, nous savons que l'enzyme s'y unit et acquiert de ce fait une stabilité.

Si vrai que soit ce raisonnement chimique, rappelons-nous que l'expérience est notre seul maître: des levures non adaptées sont dispersées dans une solution de phosphates additionnée de galactose. On prélève périodiquement un échantillon dont on mesure la richesse en galactozymase. Le chimiste nous dit alors: si l'accumulation du ferment nouveau se fait au rythme d'une réaction autocatalytique, je puis prédire pour un moment quelconque de l'expérience quelle sera la puissance fermentaire E de vos levures. Voici la formule utile à cette prévision:

$$E = \frac{\bar{\rho}}{1 + e^{a-kt}}$$

E signifie le pouvoir enzymatique,

$\bar{\rho}$ indique la quantité finale d'enzyme formé.

Les résultats prévus par ce calcul et ceux fournis par l'expérience sont confrontés sur le tableau suivant emprunté à Spiegelmann:

Activité galactozymase		
Min.	Calculée	Observée
60	4	2
90	11	10
120	26	25
150	48	48
180	87	91
240	152	156
300	181	181

¹ SPIEGELMANN, S., *loc. cit.*

La concordance est satisfaisante et nous permet de dire que tout se passe comme si l'accumulation de l'enzyme adapté s'effectuait selon la cinétique d'une réaction autocatalytique.

Notons encore quelques indications fournies par le laboratoire: chacun sait que les enzymes naturels sont constitués d'un gros véhicule colloïdal de nature protidique auquel s'accroche une molécule beaucoup plus petite, chimiquement définissable dans bien des cas, le co-ferment. Le pouvoir enzymatique est lié à cette union. Isolé, l'apo-ferment et le co-ferment sont inopérants; réunis à nouveau ils restaurent l'activité catalytique. Des apo-zymases et des co-zymases furent préparées à partir de levures adaptées et de levures non adaptées. Voici le résultat des élégantes manipulations de Spiegelmann, Reyner et Morgan, 1947:

APO-zymase + CO-zymase			: activité
1	adaptée	+ non adaptée:	+
2	adaptée	+ adaptée:	+
3	non adaptée	+ non adaptée:	—
4	non adaptée	+ adaptée:	—

Il faut conclure de cette expérience que l'adaptation concerne la fraction apo-ferment de l'enzyme. C'est donc le gros véhicule colloïdal qui doit se déformer pour épouser les formes de la molécule nouvelle. Ces faits écartent, jusqu'à un certain point, les interprétations de l'adaptation enzymatique invoquant les vicissitudes de l'existence du co-ferment.

Pour construire il faut des matériaux; cette règle s'applique également aux apo-ferments. Nous avons noté, il y a un instant, le rôle primordial d'une source extra-cellulaire d'azote pour la synthèse des enzymes. Voici une démonstration analogue de Spiegelmann et Dunn, mais relative aux provisions endocellulaires (fig. 2):

Il s'agit ici de levures suspendues en milieu non nutritif sans galactose (témoin) et en milieu sucré (expérience). L'abscisse

donne la durée de l'expérience, l'ordonnée l'activité des zymases. La courbe A figure les valeurs glucozymase du témoin (constantes), c'est-à-dire mesurées dans l'expérience sans galactose. La courbe C figure les valeurs galactozymase (croissantes), notées au cours de l'expérience d'adaptation. La courbe B figure les valeurs glucozymase (décroissantes), enregistrées au cours du même essai d'adaptation. Dans ce milieu non nutritif, la levure semble défaire un enzyme, la glucozymase, pour en rebâtir un autre, la galactozymase. Les enzymes entrent en

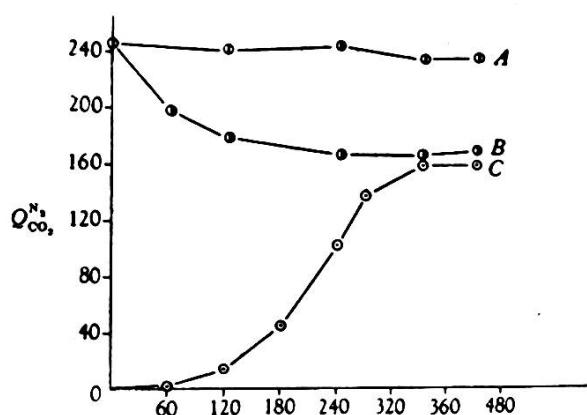


Fig. 2.

compétition pour l'usage des réserves azotées de la cellule. Cette lutte pour la matière première n'est donc pas propice à la stabilité des enzymes !

Or c'est précisément cette stabilité de l'enzyme formé qui demeure le point crucial de tout ce problème de l'adaptation. Voici les premiers renseignements objectifs que l'on possède à ce propos :

La condition de famine, jointe à celle d'une anaérobiose prononcée, suspend chez la levure toute synthèse d'enzyme et du même coup toute compétition. Spiegelmann a utilisé cet artifice pour connaître le sort réservé à la galactozymase acquise par une levure ; on suspend la levure adaptée dans un milieu sans galactose. La figure suivante donne les résultats de cette expérience (fig. 3) :

L'ordonnée figure ici le pour-cent de l'activité initiale, c'est-à-dire de la puissance galactozymasique des cellules bien adaptées, au moment où on les place dans le système sus-décrit. La

courbe N figure les valeurs demeurées constantes de la galactozymase en milieu dépourvu d'oxygène, la courbe A en milieu aéré. Une vie latente épargne donc les acquisitions adaptatives

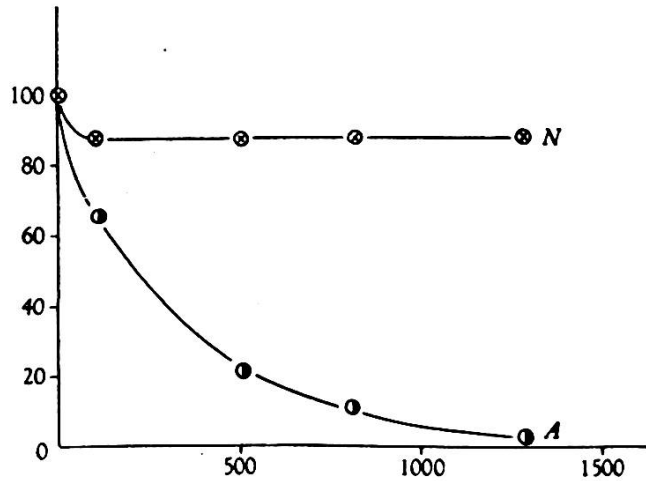


Fig. 3.

de la cellule. Cet indice, reconnaissons-le, est bien modeste. Examinons les autres :

A la concentration de 2×10^{-3} , l'azide de sodium, NaN_3 , empêche la cellule d'utiliser l'énergie produite par la combus-

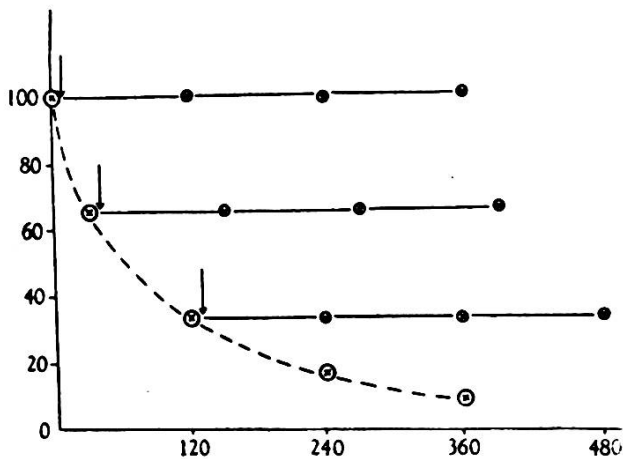


Fig. 4.

tion des sucres à l'air. Cette entrave affecte très particulièrement le travail réclamé pour la construction des enzymes.

Par contre ce poison n'inhibe pas chez la levure la fermentation zymasique des sucres. Dans ces conditions d'intoxication, l'usine cellulaire suspend la fabrication de machines nou-

velles, tout en en laissant fonctionner quelques-unes. Spiegelmann traite alors par l'azide de sodium un lot de levures bien adaptées, c'est-à-dire ayant acquis leur capital de galactozymase; l'opération est conduite dans un milieu aéré mais dépourvu de galactose. Que va-t-il se passer ?

La figure 4 nous répond: si l'azide est ajouté tout de suite, le titre en galactozymase ne bouge pas. L'explication est alors: plus de synthèse d'enzyme, plus de compétition, épargne de l'enzyme adaptatif à qui manque pourtant son bouclier galactose !

Si l'azide est ajouté au bout d'un certain temps, la galactozymase a partiellement disparu, mais cesse de « fondre » à partir de l'instant où l'azide intervient.

Monod¹, chez *E. coli* (1944), favorise l'adaptation enzymatique par l'emploi du 2-4-dinitrophénol, ce qui s'explique quand on songe au rôle dévorant de cette molécule à l'égard des protides intracellulaires.

* * *

En donnant une définition, en énumérant les caractères et en exposant les idées qu'on a de son mécanisme, j'ai voulu camper la figure de l'adaptation inductive. Manifestation évanescence de la vie, mais manifestation que l'on ne peut pas éluder dans une étude objective de l'adaptation.

CONCLUSION.

Les problèmes soulevés par mon exposé des Ebauches de l'adaptation, convergent tous vers une question centrale: un gène correspond-il à chaque enzyme ? Nous savons tout le succès réel que ce mode de penser a rencontré dans la génétique des *Neurospora*; ce mot d'ordre, même s'il n'est pas autre chose, n'a pas encore épuisé les conquêtes que feront des chercheurs en lui restant fidèles. Ainsi en est-il souvent en science. Déjà pour-

¹ MONOD, J., *Ann. Inst. Pasteur*, 70, 381, 1944.

MONOD, J., *Biochem. Soc. Symposia*, n° 4, Cambridge University Press, 51, 1950.

tant s'élèvent dans le camp des neurosporologues des critiques à l'égard de cette affirmation. Je n'ai point mission de traiter cette affaire et me borne à citer l'idée que s'en fait Spiegelmann, auquel nous devons tant de recherches sur l'adaptation enzymatique. Puisque les adaptations peuvent se faire sans que le capital héréditaire nucléaire change, il faut envisager que la variation de la composition enzymatique est d'origine cytoplasmique. Considérant que le gène est une condition nécessaire, mais non suffisante du développement des enzymes, l'auteur attache une attention particulière à la cinétique de ces réactions de synthèse. Leur caractère autocatalytique conduit l'esprit à penser que cette production de ferment est assurée par un système autosynthétique. D'où l'aphorisme: la formation actuelle d'un enzyme dans le cytoplasme est conditionnée (mediated) directement par des unités cytoplasmiques, les plasmagènes dotés d'un pouvoir d'autoduplication.

C'est peut-être une fenêtre ouverte sur le jardin; encore faut-il trouver l'escalier pour le gagner!

Je pense pour ma part que le déterminisme génétique façonne pour chaque espèce un certain nombre d'ébauches, de précurseurs polyvalents qui se différencient selon un nombre limité de possibilités en fonction des circonstances rencontrées par la cellule. Cette opinion est plus forte encore depuis les découvertes de mon élève E. Pongratz¹ sur la multiplicité des modèles d'enzymes oxydants.

Permettez-moi pour terminer de quitter le sentier rocailleux de l'expérience et de vous faire part d'une hypothèse sur l'adaptation:

Le grand mystère à expliquer est la fixation de l'adaptation. La nature fugace des phénomènes d'adaptation inductive fait obstacle à leur acceptation en tant qu'échelons de l'adaptation héritable.

Deux ordres d'événements s'affrontent: l'adaptation inductive, dirigée dans le sens où les influences extérieures l'orientent; la mutation, désordonnée et tirant le plus souvent son origine de l'intérieur; l'un de ces ordres aux effets passagers,

¹ PONGRATZ, Edm., Thèse n° 1164, Université de Genève, 1950.

l'autre aux conséquences durables; tous deux bénéficiant d'attributs non expérimentalement miscibles et que pourtant nous trouvons réunis dans les adaptations fixées, sans savoir quand, où et comment a eu lieu ce mariage ?

Souvenons-nous alors des expériences qui révèlent, encore bien incomplètement, les conditions où se stabilise un enzyme adaptatif. Ces conditions existent et sont probablement plus nombreuses que nous ne l'imaginons. Or n'est-il pas possible que ces conditions, qui peut-être n'ont pas besoin d'être très spécifiques, prennent naissance par mutation et se fixent. Je nommerai *transcurrentes* ces mutations.

Des adaptations inductives s'instituent constamment au sein du monde vivant et se dissipent. Elles ne participent donc point à l'Evolution. Mais si, par aventure, l'organisme sous tension d'adaptation bénéficie d'une mutation transcurrente aux effets stabilisateurs, il pourra perpétuer son acquisition. En bref l'idée est la suivante: attribuer au hasard la naissance d'un enzyme « tout prêt » et conforme aux offres du milieu, c'est probablement rêver d'une chimère ! Lui demander de stabiliser une condition endocellulaire, peut-être générale mais simultanément fixatrice d'un équilibre établi entre le cytoplasme et le milieu (tension d'adaptation), c'est peut-être moins lui demander et plus en attendre.
