Zeitschrift: Archives des sciences [1948-1980]

Herausgeber: Société de Physique et d'Histoire Naturelle de Genève

Band: 13 (1960)

Heft: 4

Artikel: Recherches sur les fonctions et le métabolisme du méso-inositol. III. Étude physiologique comparée de deux anti-inositols, l'isomytilitol et l'oxyde de méthylènepentahydroxy-cyclohexane-1, 3, 5/4,6 agissant sur Schizosaccharomyces pombe

Autor: Schopfer, W.H. / Posternak, Th.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-738522

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: 16.07.2025

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

Résumé.

Les phospholipides de cultures de *Schizosaccharomyces pombe* inhibées par l'isomytilitol ou par l'oxyde de méthylène-2-pentahydroxy-cyclohexane-1, 3, 5/4, 6 présentent, par rapport aux cultures normales, une teneur accrue en esters phosphoriques de cyclitols. Lors de l'inhibition par l'isomytilitol, cet accroissement est dû essentiellement à une incorporation considérable de l'inhibiteur dans les phospholipides. Sous l'action de l'oxyde de méthylène-pentahydroxy-cyclohexane, il ne se produit qu'une faible incorporation de l'inhibiteur; la synthèse des phospholipides à inositol est, par contre, exaltée. Les mécanismes biochimiques de ces deux types d'inhibition ont été discutés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schopfer, W. H., Th. Posternak et D. Wüstenfeld, *Arch. Sc. Genève*, *13*, 1 (1960).
2. —— et Th. Posternak, *Chimia*, *7*, 90 (1953); *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, *12*, C 30-C 32 (1954); *Arch. Sc.*, *8*, 316 (1955).
3. —— et Th. Posternak, *Rev. suisse Pathol. Bactériol.*, *19*, 647 (1956).
4. Posternak, Th. et W. H. Schopfer, *Bull. Soc. Chim. biol.*, *39*, 1037 (1957).
5. ——, W. H. Schopfer et J. Deshusses, *Helv. Chim. Acta*, *42*, 1351 (1959).
6. Hanes, C. S. et F. A. Isherwood, *Nature*, *164*, 1107 (1949).
7. Posternak, Th., D. Reymond et W. Haerdi, *Helv. Chim. Acta*, *38*, 191 (1955).
8. Schopfer, W. H. et Th. Posternak, *Arch. Sc. Genève*, *13*, 16 (1960.)

Genève, Laboratoires de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université.
Berne, Institut de Botanique de l'Université.

W. H. Schopfer et Th. Posternak. — *Recherches sur les fonctions et le métabolisme du méso-inositol.* III. *Etude physiologique comparée de deux anti-inositols, l'isomytilitol et l'oxyde de méthylène-pentahydroxy-cyclohexane-1, 3, 5/4,6 agissant sur* Schizosaccharomyces pombe.

D'après la théorie classique, l'effet inhibiteur d'une antivitamine serait due à une compétition entre le métabolite (vitamine) et l'antimétabolite (antivitamine) pour les mêmes emplacements d'un système enzymatique.

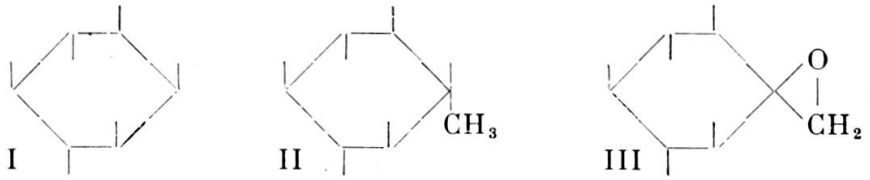
La notion de compétition nous vient de l'enzymologie. Elle peut être aisément vérifiée à l'aide d'un système non vivant, un homogénat, par exemple, ne possédant pas de continuité génétique et dont

toutes les molécules sont accessibles. Il en va tout différemment lorsqu'il s'agit d'une cellule vivante, un microorganisme par exemple, isolé de son milieu par une membrane semi-perméable. Le métabolite devant être déplacé se trouve dans un constituant cellulaire défini, lui-même pourvu d'une membrane. Les phénomènes de perméabilité réglant l'admission d'un antimétabolite ou d'un métabolite et sa localisation dans la cellule sont d'une grande complexité. Il est fort difficile de vérifier si une inhibition est de nature compétitive ou non.

Dans nos recherches relatives aux antivitamines nous avons adopté les critères suivants qui nous autorisent à admettre qu'une inhibition est vraisemblablement de nature compétitive:

1) dans des conditions d'expériences invariables, l'inhibition doit se produire avec une dose constante d'antivitamine. *Le taux et l'indice d'inhibition* ne doivent varier que dans d'étroites limites. Il en est de même pour le taux et *l'indice de désinhibition.*
2) Les indices d'inhibition et de désinhibition doivent être égaux.

Nous avons étudié en détail deux antagonistes de l'inositol (MI) (I), l'isomytilitol (IM) (II) et l'oxyde de méthylène-pentahydroxy-cyclohexane, (OM) (III) [1]. Les deux critères admis sont vérifiés. Dans les phosphatides, on retrouve de l'isomytilitol voisinant avec MI; OM est beaucoup moins fortement incorporé.



Notre attention s'est portée sur l'épreuve dite de désinhibition. Elle s'effectue en ajoutant au milieu une dose fortement inhibitrice d'anti-inositol dont l'effet doit être annulé par l'adjonction d'une dose suffisante de MI. En réalité, il ne s'agit pas d'une désinhibition au sens propre du mot, mais bien d'une épreuve identique à celle d'inhibition avec des doses différentes de MI et d'anti-inositol.

La véritable désinhibition doit être tentée après que l'organisme ait absorbé l'antivitamine et ait commencé sa multiplication, au ralenti. Si la vitamine ajoutée tardivement détermine le retour à une croissance normale, on peut parler d'une désinhibition véritable. C'est ce que nous avons tenté de démontrer.

Les expériences se font au biophotomètre enregistreur de Bonet-Maury-Jouan. Les cuvettes contiennent 10 ml de milieu de Pennington. L'expérience dure de 20 à 22 h, à 29°. Les cultures se développent au repos durant 14 à 15 h. Elles sont ensuite placées dans l'appareil, soumises à une agitation régulière pendant 6 à 7 h durant lesquelles l'enregistrement s'effectue. *Toutes les cultures contiennent 10 γ de MI.* Le développement est apprécié par turbidimètrie. Les cultures contrôles, sans inhibiteur, présentant le développement maximum comptent pour 100. Les autres cultures sont appréciées par rapport à ce contrôle.

1) *Isomytilitol.*

Cet antagoniste doit être ajouté à l'inoculation, ou très peu après pour que l'inhibition s'exprime. Durant les 4 heures suivant l'inoculation, les cellules ont encore leur capacité de réaction normale. 8 heures après, l'inhibiteur n'agit plus et les courbes de croissance en fonction du temps ne se distinguent pas de celles des contrôles. Il n'est pas possible de déclencher une désinhibition par adjonction tardive de MI à une culture partiellement inhibée par IM.

Nous avons admis que des enzymes adaptatifs doivent être produits qui permettent l'incorporation active d'IM. Ils ne peuvent se former que si, dès l'inoculation et avant toute multiplication, les cellules sont en contact avec l'inhibiteur [2].

2) *Oxyde de méthylène-pentahydroxy-cyclohexane.*

Le taux moyen d'inhibition de OM est de 584 γ/10 ml, l'indice de 58,4 (moyenne de 11 expériences). Nous opérons avec des doses supraoptimales de 2 et 4 mg d'OM/10 ml. 4 mg d'oxyde ajoutés à l'inoculation déterminent une inhibition complète du développement.

a) OM ajouté tardivement, *15 h après l'inoculation*

Contrôle	100
250 γ OM	91,5
500 γ	88,5
1 mg	71,5
2 mg	45,6

OM ajouté après 15 h de culture, soit 6 à 7 h avant la fin de l'expérience, agit nettement et quantitativement.

b) OM ajouté tardivement; essai de désinhibition tardive.

Les cultures sont inhibées par 4 mg d'OM ajoutés 15 h après l'inoculation. MI est ajouté après 15 h et plus tardivement encore.

4 mg OM à l'inoculation	4 mg OM 15 h après inoculation + 1 mg méso-inositol ajouté après:			
	Pas de MI	15 h	16 h	17 h
0	33,58	96,44	69,19	41,28

Lorsque MI est ajouté tardivement, *en même temps* que OM, une désinhibition totale se produit. Plus l'intervalle séparant l'administration d'OM de celle de MI est grand, moins la désinhibition se marque.

Les cultures utilisées dans cette expérience sont des contrôles, âgés de 15 à 16 h, sans inhibiteur et contenant encore suffisamment de MI. On est frappé par la rapidité du phénomène: si OM a agi durant 1 h (entre 15 h et 16 h après l'inoculation) MI ajouté agit beaucoup plus faiblement. Il faut donc admettre que lors d'une adjonction tardive d'OM, les cellules d'une culture en fin de multiplication réagissent immédiatement à la présence de OM et de MI ajoutés simultanément.

D'autre part, dans un autre ordre d'idées, nous venons de mettre en évidence les faits suivants: comparées à celles d'une culture contrôle, les cellules d'une culture inhibée par 70 mg d'OM en présence de 1 mg de MI contiennent, après 48 h, *2 à 3 fois plus de ms-inositol phospholipidique.* Par contre, le milieu de la culture inhibée est appauvri en MI [3].

OM, antagoniste de MI exerçant une action si marquée sur la multiplication et la cytogenèse des cellules de *S. pombe* semble agir, en augmentant fortement, dans un temps donné, l'absorption de MI qui s'accumule sous forme phospholipidique.

On est frappé également par la diminution de MI dans le milieu des cultures inhibées et l'on pourrait se demander si cet appauvrissement n'est pas l'un des facteurs déterminant l'inhibition constatée.

Le déterminisme des phénomènes est donc complexe. Pour l'instant, on peut simplement affirmer que, consécutivement à l'introduction d'OM dans notre milieu, trois phénomènes se produisent:

une faible absorption d'OM, une cytogenèse anormale de la Levure [4] et une forte accumulation d'inositol phospholipidique dont nous ne savons pas s'il est fonctionnel, déterminant un appauvrissement du milieu en ce facteur. Il peut être dû soit à une *perméabilité* augmentée de la membrane plasmique pour le MI libre du milieu, soit à une plus forte *rétention* de ce facteur comparée à celle des cellules des cultures contrôles.

En 1954, en découvrant les premiers antagonistes du MI, nous avons admis comme hypothèse de travail que les phospholipides à MI devaient, en partie, prendre part à la constitution de la membrane plasmique. L'effet inhibiteur d'IM et surtout d'OM pourrait être dû à une perturbation de la semi-perméabilité. Les phénomènes que nous venons de mettre en évidence peuvent être expliqués en première approximation sur la base de cette hypothèse.

Nous remercions vivement le Fonds national de la Recherche scientifique pour son appui. Nous sommes reconnaissants à Mlle D. Wüstenfeld pour sa collaboration dans l'exécution des expériences.

Résumé.

Deux antagonistes de MI, IM et OM, exerçant la même action finale sur *S. pombe*, ne sont pas du même type physiologique. IM est fortement incorporé et se retrouve dans des phospholipides, il n'augmente pas la perméabilité pour le méso-inositol et n'agit pas tardivement. OM est faiblement incorporé dans la fraction phospholipidique, influence peut-être la perméabilité pour MI, peut agir et être désinhibé tardivement.

Les deux antagonistes semblent être compétitifs au sens large du mot. Le mécanisme de leur action répond aux critères que nous avons admis. Leur action ne peut toutefois être expliquée en invoquant une compétition au sens classique impliquant un déplacement du métabolite par l'antimétabolite.

Berne, Institut de Botanique générale de l'Université.
Genève, Laboratoires de Chimie biologique
et organique spéciale de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schopfer, W. H. et Th. Posternak, *Helv. Physiol. Acta*, *12*, C 30 (1954).
2. Posternak, Th., W. H. Schopfer et J. Deshusses, *Helv.*, *42*, 1351 (1959).
3. ——, W. H. Schopfer et J. Deshusses, *Arch. Sciences Genève*, *13*, 9 (1960).
4. Schopfer, W. H., Th. Posternak et Mlle D. Wüstenfeld, *Arch. Sciences, Genève*, *13*, 1 (1960).