

Ferments et modèles de ferments

Autor(en): **Giovannini, E.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles =
Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg**

Band (Jahr): **39 (1947-1949)**

PDF erstellt am: **18.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-308256>

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.

Ferments et modèles de ferments

par E. GIOVANNINI.

Certaines fermentations étaient déjà employées par l'homme préhistorique, qui avait appris à les connaître et à les reproduire à volonté pour se les rendre utiles, comme celles, par exemple, qui président à la fabrication du pain, du fromage et des boissons alcooliques. Mais on n'a reconnu que tout récemment l'importance fondamentale des ferments dans tous les processus biologiques, si bien qu'il n'est pas exagéré, aujourd'hui, d'affirmer que la vie, tout en étant qualitativement supérieure, repose sur un équilibre extrêmement délicat et extrêmement souple entre un nombre très grand de réactions enzymatiques. Et la médecine n'est essentiellement autre chose qu'un effort toujours plus conscient et plus réfléchi pour rétablir cet équilibre quand une cause pathologique quelconque tend à l'entraîner dans un désarroi irréversible.

Les ferments sont caractérisés par certaines propriétés très spécifiques: il y a encore quelques années les chimistes ne savaient aucunement à quel groupe de substances chimiques les rattacher; leur comportement chimico-physique est tout à fait particulier; l'affinité et la spécificité qu'ils ont pour leurs substrats reste un problème des plus obscurs. Bref, les ferments représentent pour le biologiste, le physico-chimiste et le chimiste un problème des plus passionnants, mais aussi des plus difficiles, par l'étendue des connaissances que requiert son étude en même temps que par les difficultés inhérentes à l'objet même. La reconnaissance de leur fonction biologique en a fait un problème d'importance capitale.

Le premier à s'en douter semble avoir été le génial physicien et chimiste anglais BOYLE (1627-1691), qui écrivit cette phrase: « Celui qui pourra sonder jusqu'au fond la nature des ferments et des fermentations sera sans doute plus capable qu'un autre de donner une juste explication des divers phénomènes morbides, aussi bien des fièvres que des autres affections ».

Tôt après lui commence la série des biologistes, des chimistes et physico-chimistes, dont le nombre s'accroît jusqu'à nos jours, et qui se sont consacrés à l'étude des ferments, en conduisant leurs recherches dans plusieurs directions : les uns ont surtout cherché à isoler les ferments du milieu où l'on constate leur présence, à éclaircir leur nature et ont étudié leur action et les conditions auxquelles celle-ci est subordonnée ; d'autres ont essayé plutôt d'élucider le mécanisme de leur action. Il est impossible de les citer tous, ni de mentionner, même brièvement, toutes les étapes que parcourut cette étude. Notons brièvement quelques noms et quelques dates, pour situer le problème dans son développement historique.

STAHL (1660-1734), médecin de Frédéric III de Prusse et fondateur de la théorie phlogistonique de la combustion, attribua au ferment un état d'agitation intérieure pouvant se transmettre aux substances qui entrent en contact avec lui. Celles-ci, habituellement stables, comme par exemple le sucre au contact du ferment entrent en agitation, leur édifice devient tremblant et finit par s'écrouler : le sucre donne alors naissance à une substance nouvelle, légère et volatile, l'alcool. L'abbé Lorenzo SPALLANZANI (1765) montra l'action solubilisante du suc gastrique sur la viande. LAVOISIER et GAY-LUSSAC (1790-1810) établirent quels sont les produits de la fermentation alcoolique. DUBRUNFAUT (1830) prépara un extrait de malt capable de transformer l'amidon en sucre. PAYEN et PERSOZ (1833) précipitèrent de cet extrait par addition d'alcool une substance (la diastase), que l'on pouvait conserver indéfiniment à l'état sec, sans qu'elle perdît son action saccharifiante sur l'amidon. LEUCHS (1831) constata la saccharification de l'amidon par la salive. MIAHLE (1845) prépara à partir de la salive une substance semblable à la diastase de PAYEN et PERSOZ, qu'il appela diastase salivaire (appelée plus tard mialine en son honneur).

Voilà les premières constatations, les premiers essais d'isoler les ferments, les premières idées — combien imprégnées d'enfantine alchimie — que l'on s'est faites du mécanisme de leur action. Mais depuis LAVOISIER la chimie a définitivement abandonné les naïvetés de l'alchimie et est devenue une science. Bientôt trois de ses plus grands savants vont s'attacher au problème fondamental

de la nature des ferments et du mécanisme de leur action : BERZELIUS, LIEBIG et PASTEUR.

BERZELIUS (1779-1848), le génial et très patient chimiste suédois, fut le premier à collectionner et à étudier systématiquement les réactions chimiques, alors déjà assez nombreuses, provoquées par la seule présence d'une substance, sans que celle-ci semble y participer d'autre manière, et il nomma catalyse le phénomène et catalyseurs les substances qui le réalisent. Parmi celles-ci, dont à ce moment on ne connaissait guère que des exemples inorganiques, BERZELIUS, génialement, plaça aussi les ferments, parce que, eux aussi, semblent agir par leur seule présence. « Au moyen de cette action — dit-il — ils produisent dans ces corps des décompositions de leurs éléments... auxquelles ils restent étrangers. »

Mais de quelle manière agissent-ils ? C'est pour BERZELIUS encore un mystère complet. LIEBIG (1803-1873), reprenant avec un langage plus scientifique et avec l'appui de nouveaux faits expérimentaux l'idée de STAHL (1838), considérait le levain comme une substance azotée — en quoi il avait raison —, et celle-ci participerait comme telle de la labilité qu'il attribuait à toute substance azotée et se trouverait en état de décomposition permanente. Pensant qu'il n'y a pas de transposition d'éléments dans l'édifice moléculaire sans que ce soit l'effet d'un mouvement, il soutint que la fermentation consiste dans le fait que le levain transmet au sucre son instabilité moléculaire. La molécule du sucre à son tour perdrait par effet de la secousse reçue l'équilibre qui assurait sa stabilité, et se décomposerait en particules plus petites (finalement l'alcool et le gaz carbonique). LIEBIG comparait l'effet du levain à celui du heurt contre un récipient contenant de la nitroglycérine.

En position diamétralement opposée, mise encore plus en évidence par une des plus célèbres et des plus violentes polémiques scientifiques, PASTEUR (1822-1895) soutint que la fermentation était non pas la conséquence d'une décomposition, mais la résultante d'un processus vital d'un organisme inférieur. Il se basait sur des essais antérieurs de CAGNARD DE LA TOUR et de SCHWANN, qui en 1836 avaient découvert que la fermentation alcoolique des substances sucrées était strictement liée à la germination des moisissures, ainsi que sur les vues de TURPIN qui supposait que ces microorganismes se nourrissaient de sucre et que l'alcool

et l'anhydride carbonique étaient les produits de son catabolisme. Mais il se fondait surtout sur une série de très brillantes expériences faites par lui, par lesquelles il prouva que le levain non seulement ne se décomposait pas, comme le prétendait LIEBIG, mais augmentait de poids pendant la fermentation.

Pendant longtemps, la théorie de PASTEUR resta incontestée. Mais elle n'avait décelé qu'une petite partie de la vérité, à savoir que les ferments nécessaires à la fermentation alcoolique sont élaborés par la moisissure du levain. C'est à BUCHNER que revient le mérite d'avoir montré en 1897, par une célèbre expérience, que le ferment est une substance chimique, qui garde son pouvoir de fermenter les solutions sucrées même après la mort des organismes qui l'ont produite. Depuis, cette notion a pu être généralisée. Les ferments sont donc de pures substances chimiques, qui jouent le rôle de catalyseur dans les phénomènes biologiques.

Les chimistes, parmi lesquels WILLSTÄTTER mérite d'être particulièrement mentionné, se sont acharnés depuis lors à isoler ces substances à l'état pur et à en établir la nature chimique. Mais ce n'est qu'en 1930 que JOHN H. NORTHROP, membre de l'Institut Rockefeller de Princeton, réussit à isoler à l'état tout à fait pur un ferment, la pepsine, qu'il put même cristalliser. Cet exploit lui réussit dans les années suivantes pour plusieurs autres ferments. En 1937, J.-B. SUMNER obtint à l'état cristallin un ferment du groupe des hémines, la catalase du foie. Ces deux savants ont reçu, en reconnaissance de l'importance de ces travaux, le prix Nobel de chimie pour 1946.

Mais déjà bien avant d'avoir pu isoler les ferments à l'état pur, les savants avaient réussi à en déceler maintes propriétés. E. FISCHER découvrit l'énorme spécificité des ferments : chaque réaction biologique a son ferment ; de plus, le même type de réaction nécessite un ferment différent selon la substance (substrat) sur laquelle elle s'effectue. Ainsi on a une α - et une β -glucosidase, une α - et une β -galactosidase ; la réaction est dans chaque cas essentiellement la même, à savoir la rupture d'une liaison glucosidique, mais elle nécessite quatre ferments différents pour être réalisée sur quatre substrats différents.

L'observation fondamentale pour la suite de cet exposé et pour l'étude des ferments en général est bien celle faite en 1904

par HARDEN et YOUNG sur la zymase (ce nom rassemblant tous les ferments — ils sont plusieurs — contenus dans la levure). La zymase perd son activité, si on la soumet à une dialyse poussée, à travers une membrane semipermeable, mais réacquiert de nouveau toute son activité, si on lui additionne derechef la substance dialysée. La zymase ne peut donc exercer son activité qu'en présence de ce facteur dialysable, que l'on appela co-zymase et qui à lui seul ne possède pas non plus d'activité enzymatique. Le ferment qui donne lieu à la fermentation alcoolique se compose donc de deux parties, que l'on peut séparer l'une de l'autre, mais qui ne peuvent agir que réunies.

La plupart des ferments ont pu, à l'instar de la zymase, être décomposés en deux composantes et on a aujourd'hui suffisamment de raisons pour admettre que cette structure est commune à tous les ferments (même aux ferments protéiniques, comme la pepsine, pour lesquels on n'a pas encore des preuves sûres, mais bien des indications favorables).

Le ferment complet se compose donc de deux parties :

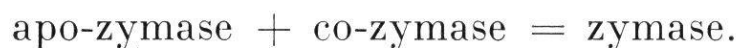
- a) une partie ne dialysant pas, thermolabile, à poids moléculaire élevé, que l'on nomme l'*apo-ferment* ;
- b) une partie dialysant, thermostable, à poids moléculaire relativement bas, appelée *co-ferment*,

et l'on peut écrire :



le préfixe holo (complet) étant souvent omis.

Appliqué au cas de la zymase on a :



L'apo-ferment est de règle une protéine, d'où sa labilité thermique et sa non-dialysabilité, due au poids moléculaire élevé.

Le co-ferment est un composé chimique à poids moléculaire relativement bas et donc dialysable, et n'est pas affecté par la labilité thermique propre des protéines.

Les (holo)-ferments sont donc des protéides, c'est-à-dire des protéines unies à un groupement prosthétique (*προσθετός* = mis devant), le co-ferment. Dans les cas où ce groupement prosthétique

n'a pas encore été découvert, on admet assez généralement qu'il est fortement ancré sur la protéine ou alors que c'est un groupement d'acide aminé de la protéine elle-même qui en joue le rôle. Certains co-ferments contiennent en outre des atomes métalliques, tels les cytochromes, la catalase, la peroxydase, etc. ; nous ne nous en occuperons pas au cours de cet exposé.

Dans d'autres cas, le co-ferment ou groupement prosthétique est constitué essentiellement par une vitamine : c'est là une récente découverte de la plus grande importance. On a réussi en outre à éclaircir complètement la nature chimique de quelques-unes de ces vitamines et à en faire la synthèse. La vitamine synthétique est non seulement chimiquement identique à la vitamine naturelle, mais R. KUHN a réussi, le premier, à l'unir à l'apo-ferment obtenu par dialyse du ferment naturel et il obtint ainsi un ferment, partiellement synthétique, tout à fait équivalent au ferment naturel.

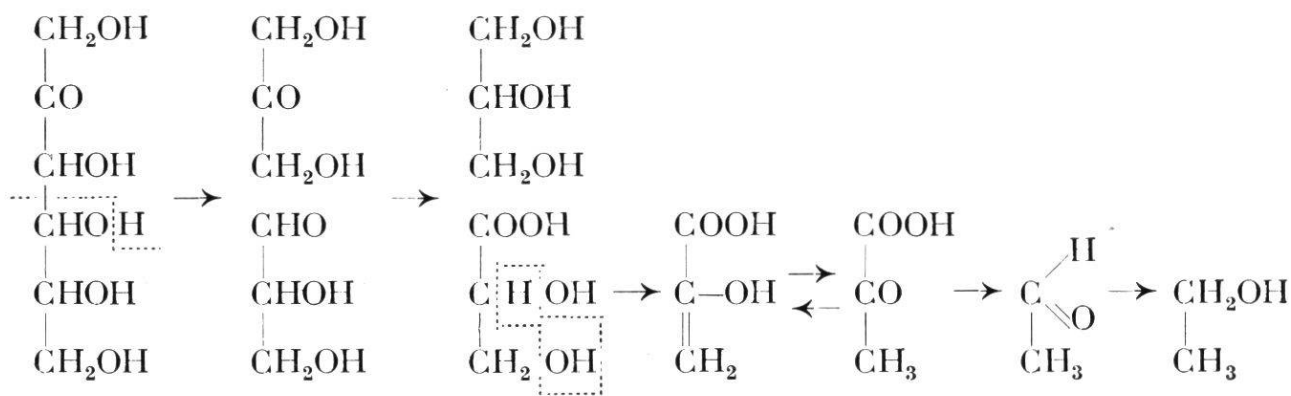
Certaines vitamines ne sont donc que des pro-ferments et elles sont indispensables à la vie, car l'organisme en a besoin pour en faire un ferment qui, lui, règle un processus vital. Depuis que l'on a découvert que les vitamines ont des antagonistes, les anti-vitamines, on peut admettre aussi l'existence d'anti-ferments.

Si dans plusieurs cas, nous connaissons la constitution chimique des co-ferments, nous savons très peu de l'apo-ferment. Nous savons que ce sont des protéines, mais c'est justement là le domaine chimique où nos connaissances sont des plus limitées.

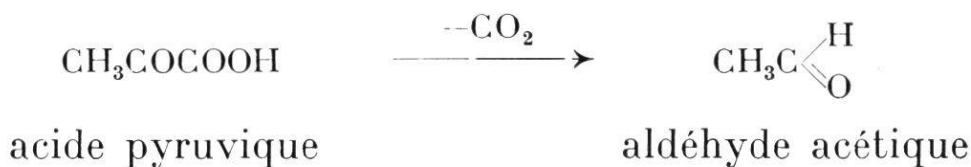
* * *

Considérons maintenant quelques ferments et leur action. Nous nous limiterons à trois exemples : une décarboxylase et deux déshydrases.

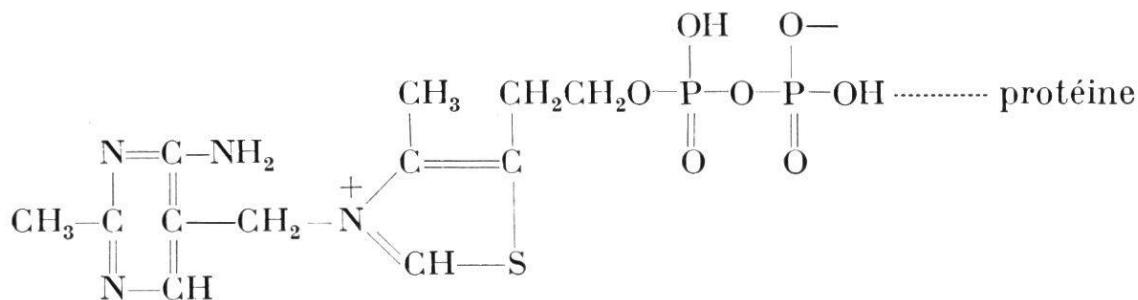
La décarboxylase est contenue dans la zymase, le complexe de ferments qui transforment le sucre en alcool, chacun d'eux étant responsable d'une des multiples transformations qui interviennent entre la molécule de sucre et celle de l'alcool, et que je schématiserai de la façon suivante :



La décarboxylase assure le passage



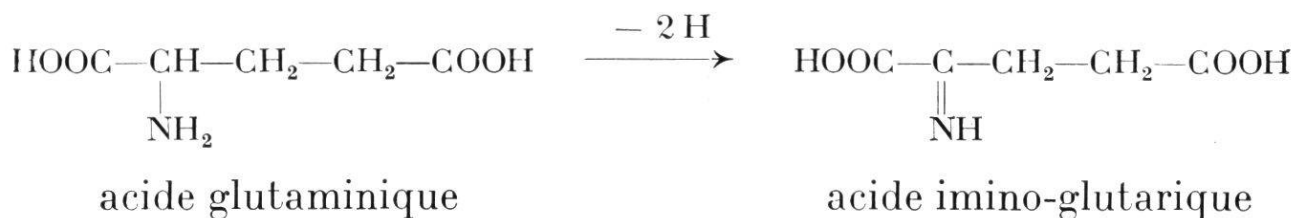
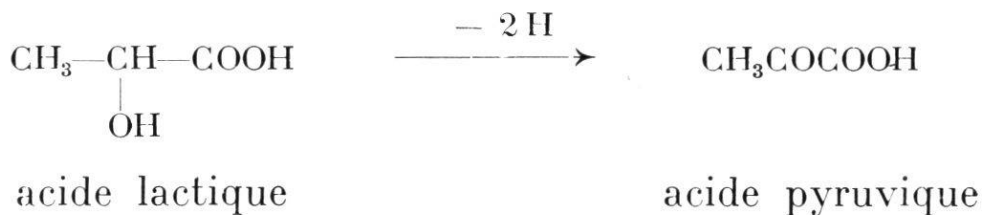
et sa constitution est la suivante :



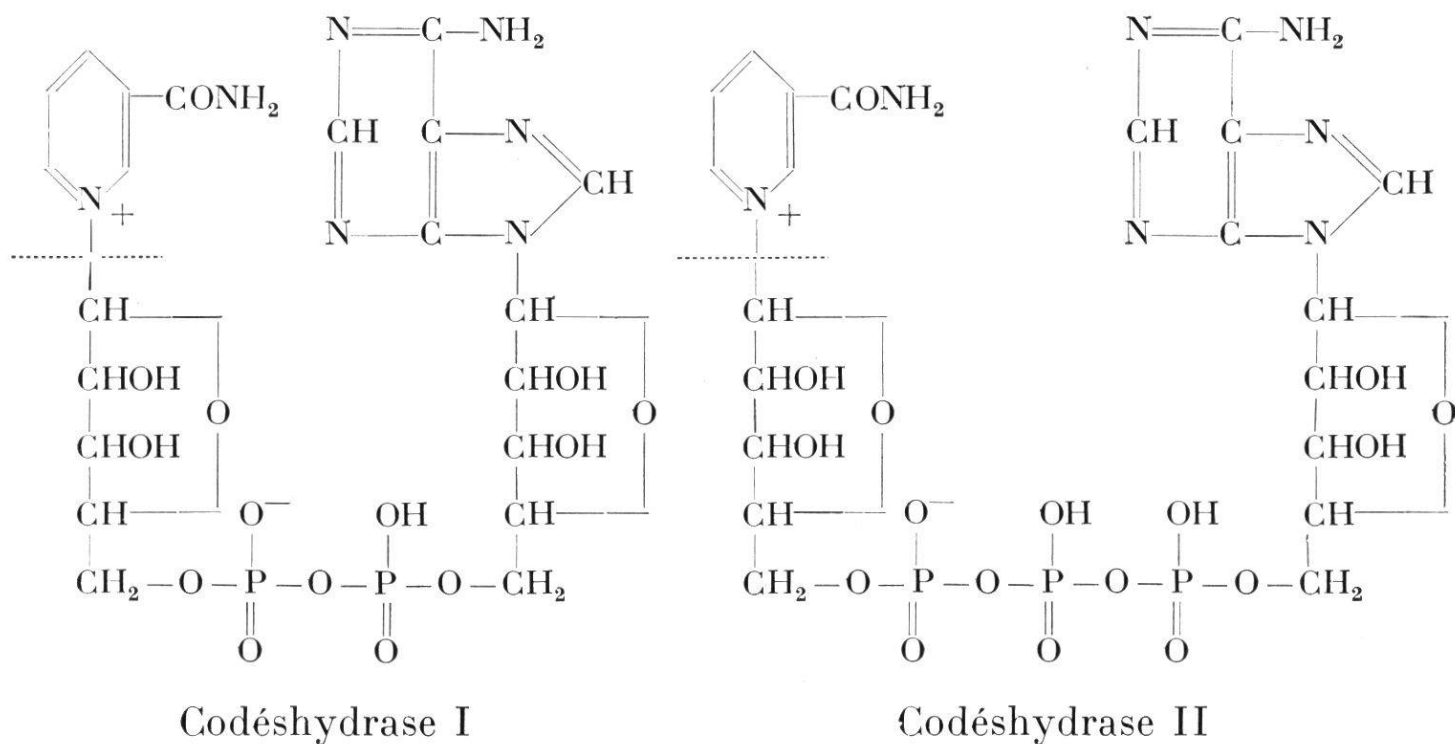
(la partie à gauche du trait pointillé vertical est le reste de la vitamine B₁ — le trait pointillé horizontal indique que la liaison entre la protéine et le co-ferment (pyrophosphate de vitamine B₁) semble être assurée par les fonctions basiques de la première et les groupements acides du second).

Les déshydrogénases ont la fonction d'enlever deux atomes d'hydrogène à des substances appropriées, les différents substrats.

Voici quelques réactions qu'elles catalysent :

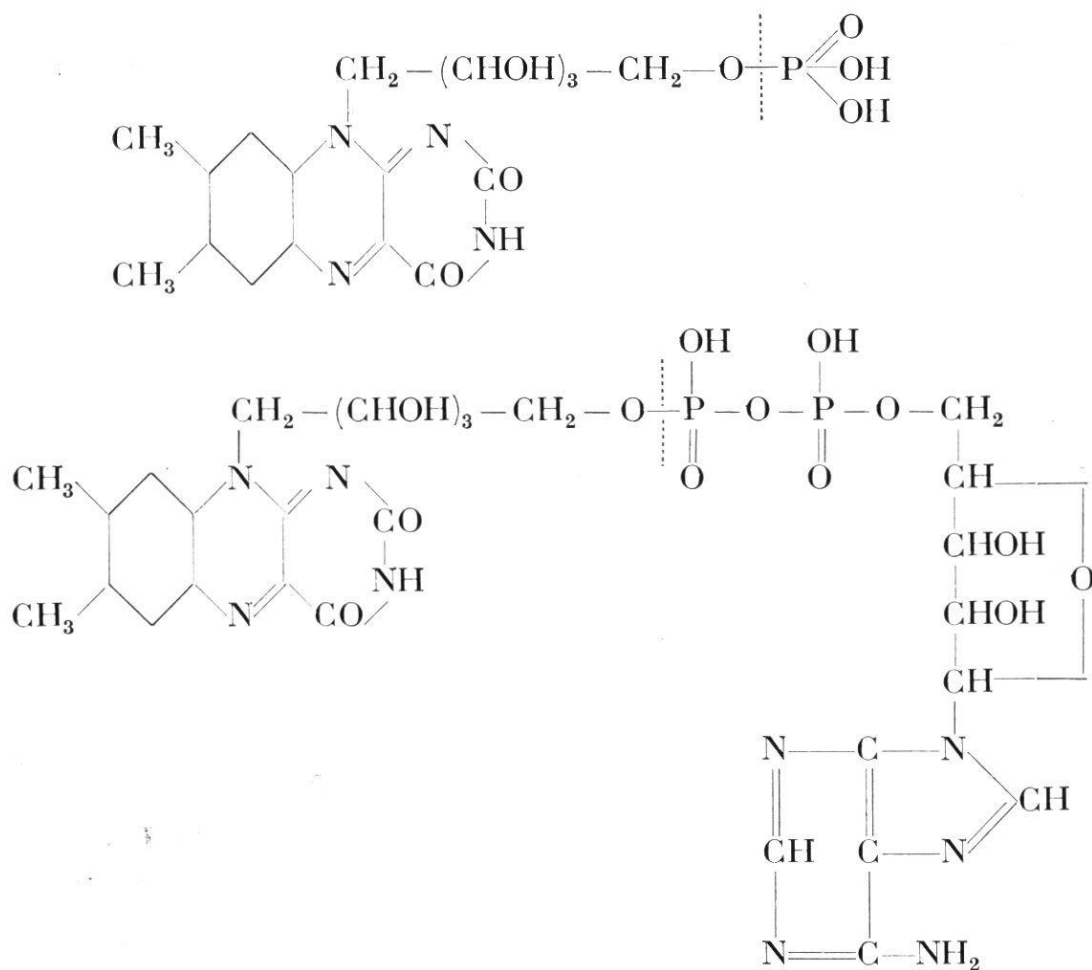


Leurs co-ferments ont les formules suivantes :



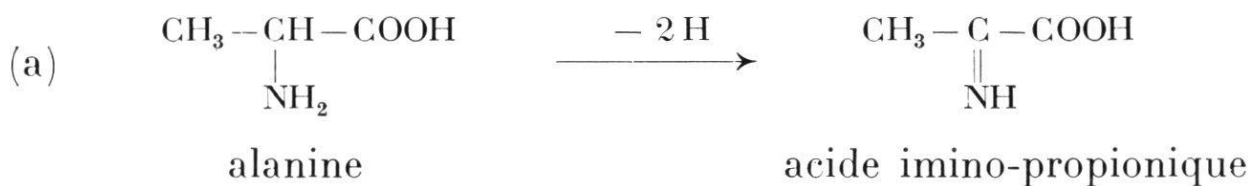
et de nouveau une partie du co-ferment est formée par une vitamine, le nicotylamide (partie au-dessus du trait pointillé).

Un troisième exemple, les ferments jaunes, sont aussi des déshydrogénases, dont voici les groupements prosthétiques :



(la partie à gauche du trait pointillé est le reste de la vitamine B₂).

Les ferments jaunes catalysent plusieurs réactions de déshydrogénation, selon la protéine à laquelle les co-ferments ci-dessus sont liés. Une de ces réactions est la suivante :



mais il faut déjà deux apo-ferments, c'est-à-dire deux protéines différentes, selon qu'il s'agit de la d- ou de la l-alanine.

Nous arrivons maintenant à la question fondamentale: comment cette substance, de structure si compliquée, agit-elle pour enlever à l'acide aminé deux atomes d'hydrogène et comment la décarboxylase décarboxyle-t-elle l'acide pyruvique? Quel est le mécanisme de la réaction? Quel est le rôle de l'apo-ferment et lequel celui du co-ferment?

Rôle de l'apo-ferment. Disons immédiatement que le rôle de l'apo-ferment est très peu connu. La dénomination allemande pour l'apo-ferment (Trägerprotein) devrait indiquer que son rôle est celui de porter le co-ferment, qui serait, lui seul, le principe agissant. Porter peut être pris ici dans un sens très large et signifier: transformer le co-ferment en une substance, dont les propriétés physico-chimiques (solubilité, dispersion, etc.) seraient le mieux adaptées au milieu dans lequel le ferment doit agir, c'est-à-dire dans le suc ou à la paroi cellulaires. Mais ce n'est pas tout. Déjà la très haute spécificité que donne à l'holo-ferment sa partie protéinique — dont je viens de donner un exemple — nous indique que la protéine joue un autre rôle que celui de simple porteur, à moins que l'on veuille donner à ce nom une signification encore plus ample que celle que l'on vient d'indiquer, mais il faudrait en tout cas alors introduire un nouveau terme, comme nous le verrons plus loin. A ce sujet on n'a pas encore de vues précises et la plupart des savants se tiennent à cette idée de supports (1). Il me semble que l'on sous-estime l'importance de la partie protéinique, surtout si l'on pense que ce domaine est le moins connu parmi tous en chimie organique classique et qu'il peut nous réserver encore bien des surprises. En outre KÖGL n'a-t-il pas émis l'hypothèse que le cancer aurait sa cause dans un métabolisme irrégulier des protéines ? et les vira ne sont-ils pas des protéines ?

Je tiens à rappeler ici une hypothèse de LÜTTRINGHAUS (2), selon laquelle les apo-ferments ne joueraient pas seulement le rôle de supports (« Pfeilersubstanzen », R. KUHN), auxquels les co-ferments seraient ancrés, mais les protéines, contenant des groupements chimiques avec de fortes affinités, jouent au moins, dans la réaction que le ferment catalyse, le rôle d'ordinateur géométrique (des ordnenden Tisches), ce qui expliquerait la spécificité qu'elles confèrent aux ferments et aussi l'inactivité des co-ferments séparés d'elles. Ce rôle stéréochimique, puisqu'on ne peut pas encore l'étudier de plus près, les méthodes nous faisant pour le moment encore défaut, mérite au moins d'être retenu. S'il est permis d'exprimer par une image le rôle vraisemblable des protéines dans les ferments, on pourrait dire que la protéine, par sa configuration spatiale, prédispose et ordonne le substrat à subir l'action du co-ferment, comme la position spatiale relative et très particulière du corps, de l'épaule,

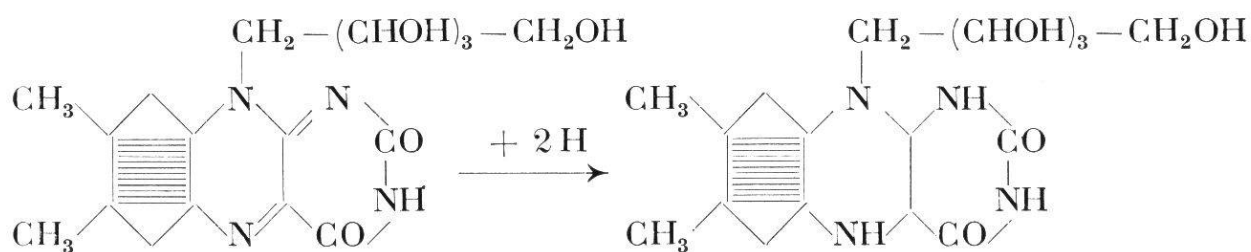
du bras et du menton d'un violoniste permet de placer le violon de façon à ce que l'archet puisse le faire jouer comme il se doit. Mais, de même que l'on ne pourrait pas placer dans la même position un autre instrument de grandeur ou de forme différente, par exemple un violoncelle, ainsi par exemple la décarboxylase décarboxyle l'acide pyruvique ($\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$), mais non plus l'acide α -oxobutyrique ($\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$).

L'étude de ce rôle des protéines renferme sûrement un problème intéressant pour l'avenir.

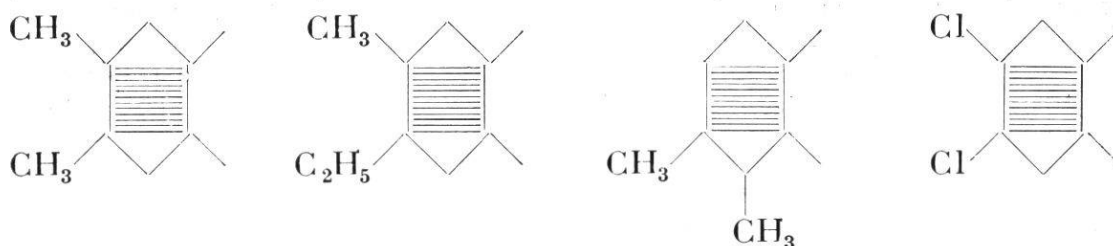
Rôle du co-ferment. On connaît beaucoup mieux la chimie des co-ferments auxquels revient sûrement le rôle principal dans l'action enzymatique. Mais même la connaissance complète de la constitution de leur molécule ne nous permet pas encore d'expliquer ce rôle, ni le mécanisme de leur action.

Plusieurs méthodes ont été mises en œuvre pour chercher à résoudre ce problème. On a procédé d'une part à des modifications successives de la molécule du co-ferment, afin de voir quels groupements sont indispensables, lesquels sont favorables, en quelle position, etc., ainsi que d'étudier comment varient certaines propriétés du co-ferment à la suite de ces variations de constitution.

Un cas typique pour ce genre de recherches est celui de la vitamine B_2 , qui constitue la partie essentielle d'une des codéshydrogénases qui catalysent la déshydrogénation des acides aminés (page 111, équation a). On sait que les deux atomes d'hydrogène enlevés au substrat transforment la vitamine B_2 dans le sens que les formules suivantes indiquent :

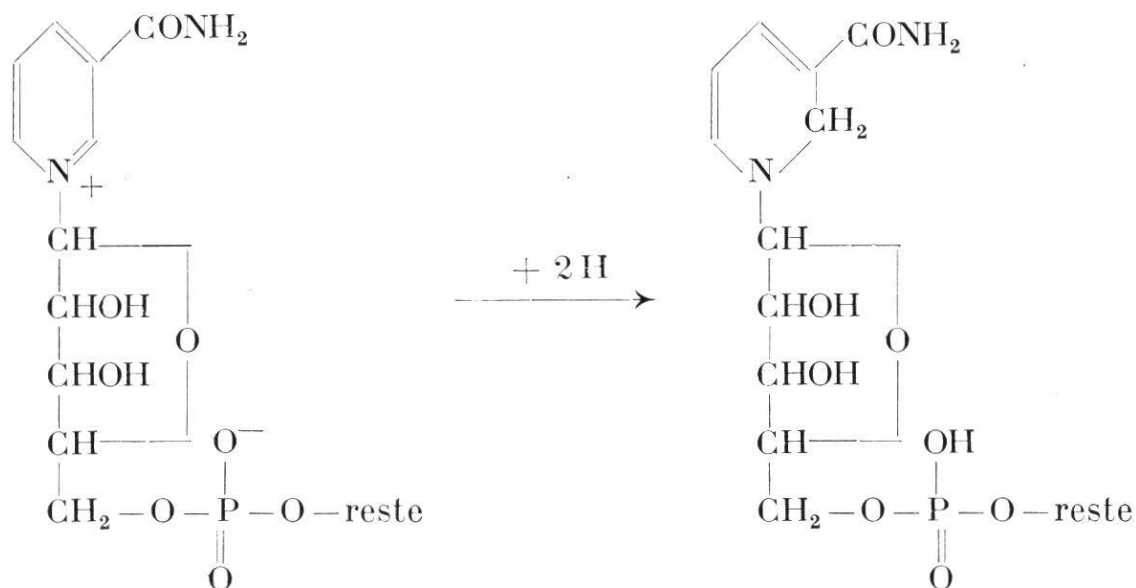


On a varié successivement le genre et la position des substituants du noyau benzénique hachuré, en laissant intact le reste de la molécule, par exemple de la manière suivante :



et l'on a trouvé que toutes les variations opérées sur la molécule du co-ferment, même les plus petites, conduisent à l'annulation de l'activité enzymatique, qui paraît donc strictement liée à la constitution du produit naturel. Celui-ci possède parmi toutes les variantes étudiées un maximum du potentiel oxydo-réducteur et on a voulu expliquer par là son activité (3).

Cette explication ne nous a pas paru donner entière satisfaction. Le chimiste critique ne peut pas facilement admettre que le passage de deux atomes d'hydrogène de la molécule du substrat à celle du co-ferment se fasse directement et non à travers plusieurs phases intermédiaires. Nous verrons d'ailleurs plus loin que le potentiel oxydo-réducteur ne peut pas être le seul facteur suffisant à expliquer cette déshydrogénation. Il en est de même et l'on doit faire les mêmes réserves pour les déshydrases I et II, dont l'activité repose, comme P. KARRER (1) a pu le prouver, sur la transformation suivante :

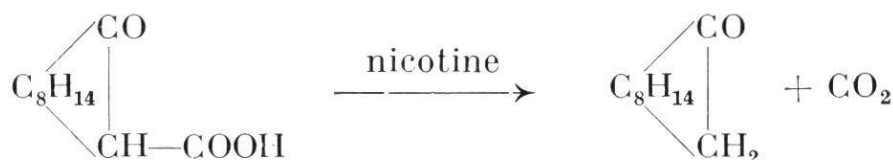


Une autre méthode est celle des *modèles de ferments*. Du fait qu'il est extrêmement difficile d'étudier le mécanisme de réaction

sur une molécule aussi complexe que celle d'un co-ferment, on cherche des substances beaucoup plus simples, pouvant assumer les mêmes fonctions, bien que dans des conditions moins physiologiques. On contrôlera ensuite si le mécanisme ainsi établi est vraiment réalisé aussi dans le co-ferment.

Ces recherches n'ont pas toujours été entreprises dans ce but clairement envisagé. Plus souvent c'est la pure curiosité scientifique qui a amené les savants à étudier des mécanismes de réaction, à la suite de quoi certains rapprochements avec les réactions enzymatiques ont pu être faits. Il serait trop long de citer même quelques-uns seulement de ces essais, dont les premiers remontent jusqu'à LIEBIG, mais il est juste de citer l'opinion de WILHELM OSTWALD, le grand théoricien de la catalyse, qui, déjà en 1900, prévoyait que l'on trouverait un jour des substances beaucoup moins complexes que les ferments et assez près des composés ordinaires de la chimie organique, ayant encore une action catalysatrice.

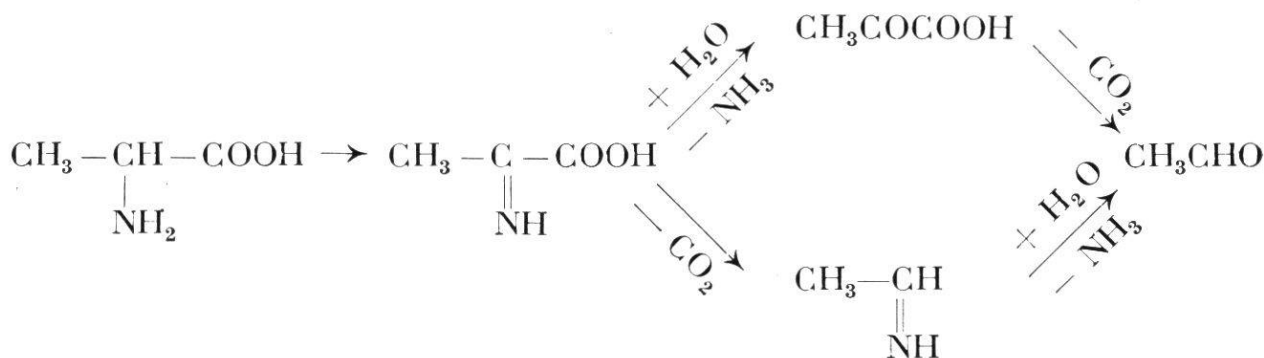
BREDIG et FAJANS réussirent à reproduire en quelque sorte la spécificité stéréochimique des ferments. On savait que les bases organiques peuvent catalyser la décarboxylation de certains acides. En employant une base optiquement active, la nicotine, ils purent constater que la décarboxylation des acides d- et l-camphocarbo- nique se faisait avec des vitesses bien différentes :



La nicotine était donc un modèle de décarboxylase reproduisant assez bien la spécificité du ferment. Mais cette intéressante constatation ne nous révélait pas encore le mécanisme de la réaction.

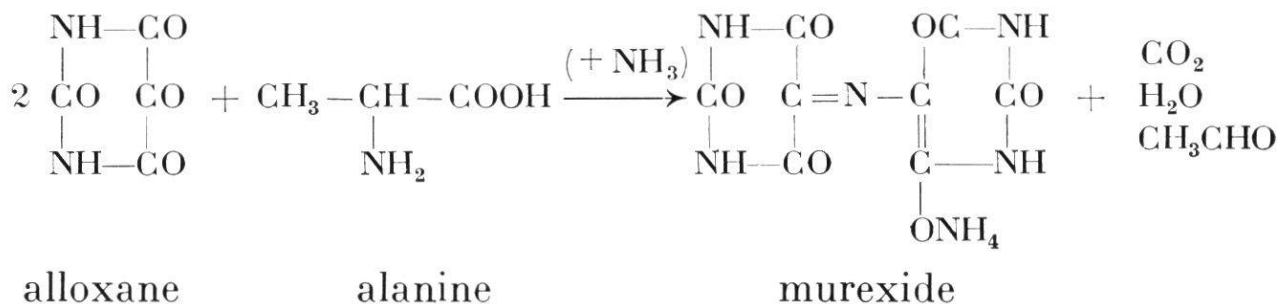
C'est à W. LANGENBECK (4) que revient le mérite d'avoir étudié systématiquement des modèles de plusieurs ferments, ainsi que le mérite de l'idée même de ces modèles. En fouillant la littérature ancienne, qui — disons-le à l'intention des jeunes chimistes — garde en son sein, à côté de beaucoup d'inexactitudes, un trésor d'observations qui n'attendent que d'être interprétées et exploitées, LANGENBECK avait découvert un mémoire de STRECKER, paru en 1862, et d'autres plus récents de W. TRAUBE, d'HURTLEY et WOOT-

TON, qui montraient que certaines substances, telles que l'alloxane, la benzoquinone et l'isatine, dégradent les acides aminés en donnant les mêmes produits que la dégradation naturelle; celle-ci se fait selon l'un ou l'autre des deux chemins suivants:



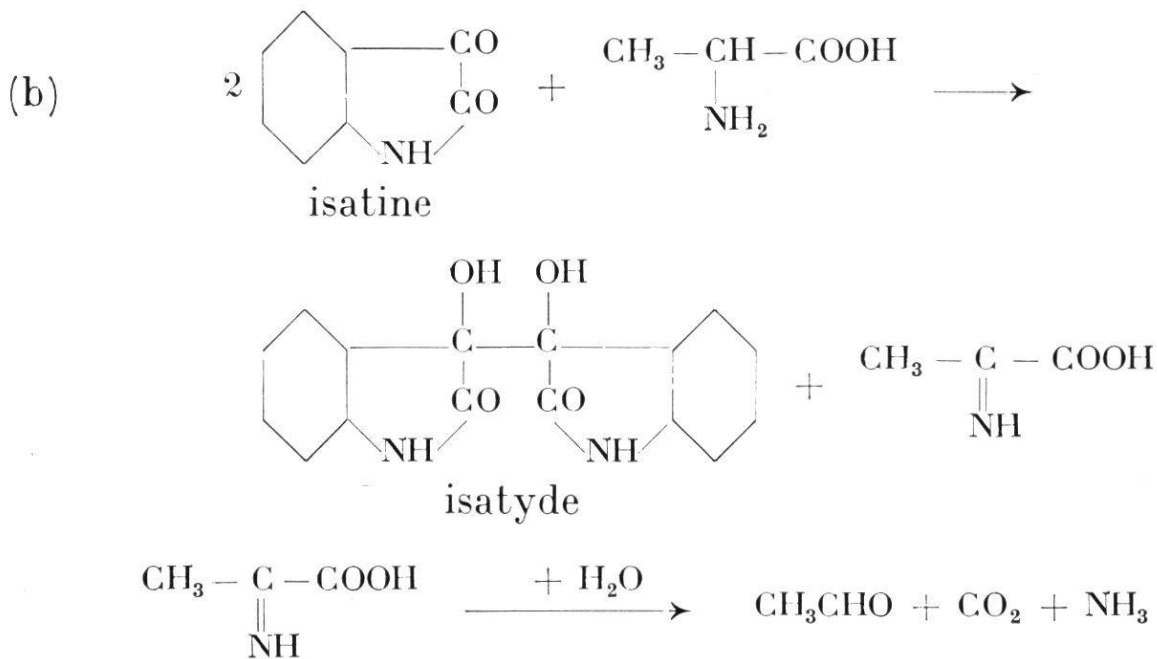
(le second semble être plus probable) et conduit finalement à la formation d'ammoniaque, d'anhydride carbonique et de l'aldéhyde avec un atome de carbone en moins.

STRECKER interpréta cette réaction de la manière suivante: tandis que l'alloxane en additionnant deux atomes d'hydrogène enlevés à l'acide aminé se transforme en alloxanthine (qui avec l'ammoniac se formant durant la réaction et avec une nouvelle molécule d'alloxane donne de la murexide), l'acide aminé est oxydé en imino-acide, qui par décarboxylation et hydrolyse donne naissance à l'aldéhyde correspondant, à du gaz carbonique et à de l'ammoniac. STRECKER exprima son étonnement que des substances aussi stables que l'alanine ou la léucine fussent si facilement oxydées par l'alloxane. Son interprétation peut se formuler ainsi:

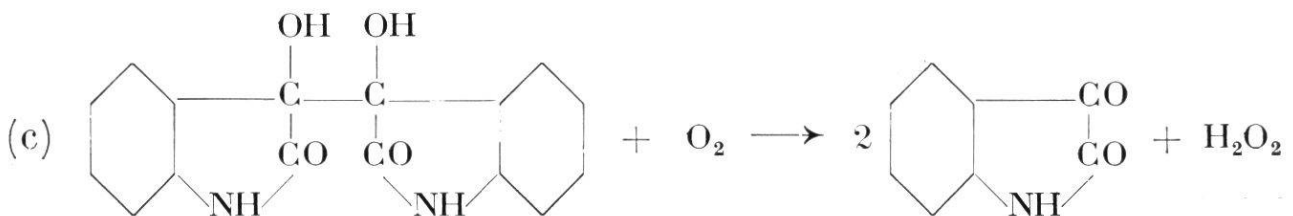


cette formulation rend compte des produits de la réaction, mais non de son mécanisme.

LANGENBECK à son tour formula la réaction avec l'isatine de la façon suivante:



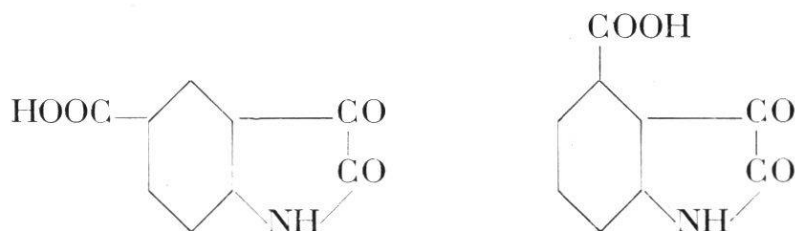
et en apporta la preuve expérimentale, en constatant la présence de l'isatyde, qui peut être isolé, si l'on prend la précaution de travailler en absence d'air. En présence d'air par contre (ou d'un autre accepteur d'hydrogène) l'isatyde — c'est connu — se transforme de nouveau en isatine :



Celle-ci peut derechef déshydrogéner une seconde molécule d'alanine, se transformant elle-même de nouveau en isatyde, qui est de nouveau oxydé en isatine... et ainsi de suite. L'isatine joue donc le même rôle que la déshydrogénase naturelle ; elle en est le *modèle*. La réaction ne se passe pas, en présence d'air, stoechiométriquement, comme l'équation (b) l'indique, mais la déshydrogénation de l'alanine peut se faire par une quantité d'isatine beaucoup plus petite que la quantité prévue. C'est le résultat de la combinaison des deux réactions (b) et (c). Théoriquement une quantité très petite d'isatine devrait suffire pour déshydrogéner une quantité illimitée d'alanine ; en réalité des réactions secondaires surviennent, qui éliminent peu à peu l'action catalysatrice. C'est le sort commun de tous les catalyseurs, les ferments naturels y compris (d'où le besoin constant de l'organisme en vitamines).

Le rôle d'un catalyseur est d'augmenter la vitesse d'une réaction¹. Le catalyseur sera donc d'autant meilleur que son action accélératrice sera plus grande, et son activité pourra se mesurer à la vitesse de la réaction qu'il catalyse. Il en sera de même pour l'activité des ferments et de leurs modèles.

LANGENBECK a trouvé que certains dérivés de l'isatine, tels que la carboxy-6- et la carboxy-4-isatine



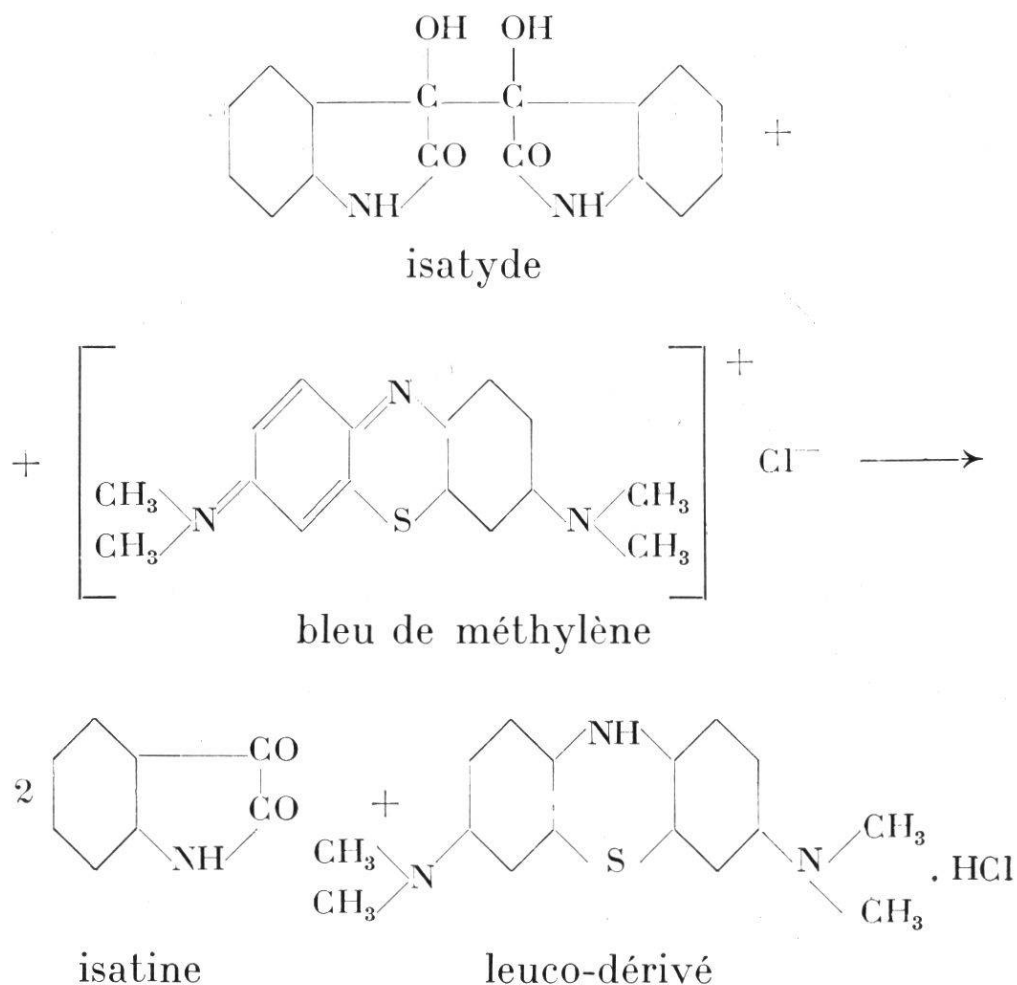
avaient une activité vingt fois plus grande que l'isatine², c'est-à-dire qu'une quantité correspondante de ces substances déshydrogénait une quantité déterminée d'alanine vingt fois plus vite que l'isatine. Si l'on exécutait cette réaction dans la pyridine plutôt qu'en milieu acétique, la vitesse augmentait encore de cent fois. Par ces deux modifications apparemment peu importantes LANGENBECK avait obtenu une augmentation de l'activité catalysatrice de deux mille fois; il pouvait alors légitimement espérer atteindre le degré d'activité des ferments naturels.

¹ C'est le sens de la définition de W. OSTWALD (1900), que l'on a toujours crue valable jusqu'à nos jours. Aujourd'hui, de nouvelles connaissances des phénomènes catalytiques chez les ferments, et de la catalyse organique en général, semblent imposer une révision de cette définition dans le sens qu'un catalyseur ne serait pas seulement une substance qui, sans apparaître parmi les produits finaux de la réaction, en modifie la vitesse, ce qui suppose que la réaction marche en principe aussi sans lui, mais qui, précisément dans les domaines que nous exposons ici, aurait le pouvoir de déclencher des réactions qui sans lui ne marcheraient pas du tout et de les diriger dans différentes directions selon sa composition. Voir à ce sujet GEORG-MARIA SCHWAB: *Der heutige Stand der Katalyse-Forschung*, dans « Chimia », 1948, 1-10.

² Nous avons prouvé que cela n'est pas le cas pour la carboxy-6-isatine, l'erreur de LANGENBECK ayant été causée par l'emploi d'un produit impur; voir E. GIOVANNINI et P. PORTMANN, *Helv. chim. acta* 1948, 1365. Cette correction ne concerne que le cas de la carboxy-6-isatine et n'atteint pas le principe même de l'activation par substitution, qui est prouvé, comme on le verra encore plus loin, dans bien d'autres cas.

La vitesse de cette réaction peut se mesurer à la quantité d'oxygène consommée dans un temps déterminé en se servant par exemple d'un appareil de WARBURG: une simple considération des équations (b) et (c) montre que plus la déshydrogénation sera rapide, plus grande sera, dans un temps déterminé, la quantité d'oxygène employée.

A la place de l'air, LANGENBECK employa, dans ses expériences, un autre accepteur d'hydrogène, le bleu de méthylène, avec lequel la vitesse de réaction se mesure, plus facilement, au temps de décoloration d'une quantité déterminée de ce colorant. Le bleu de méthylène remplit en effet le même rôle que l'air et régénère l'isatine de l'isatyde en se transformant lui-même en un produit incolore (le produit leuco), selon l'équation:

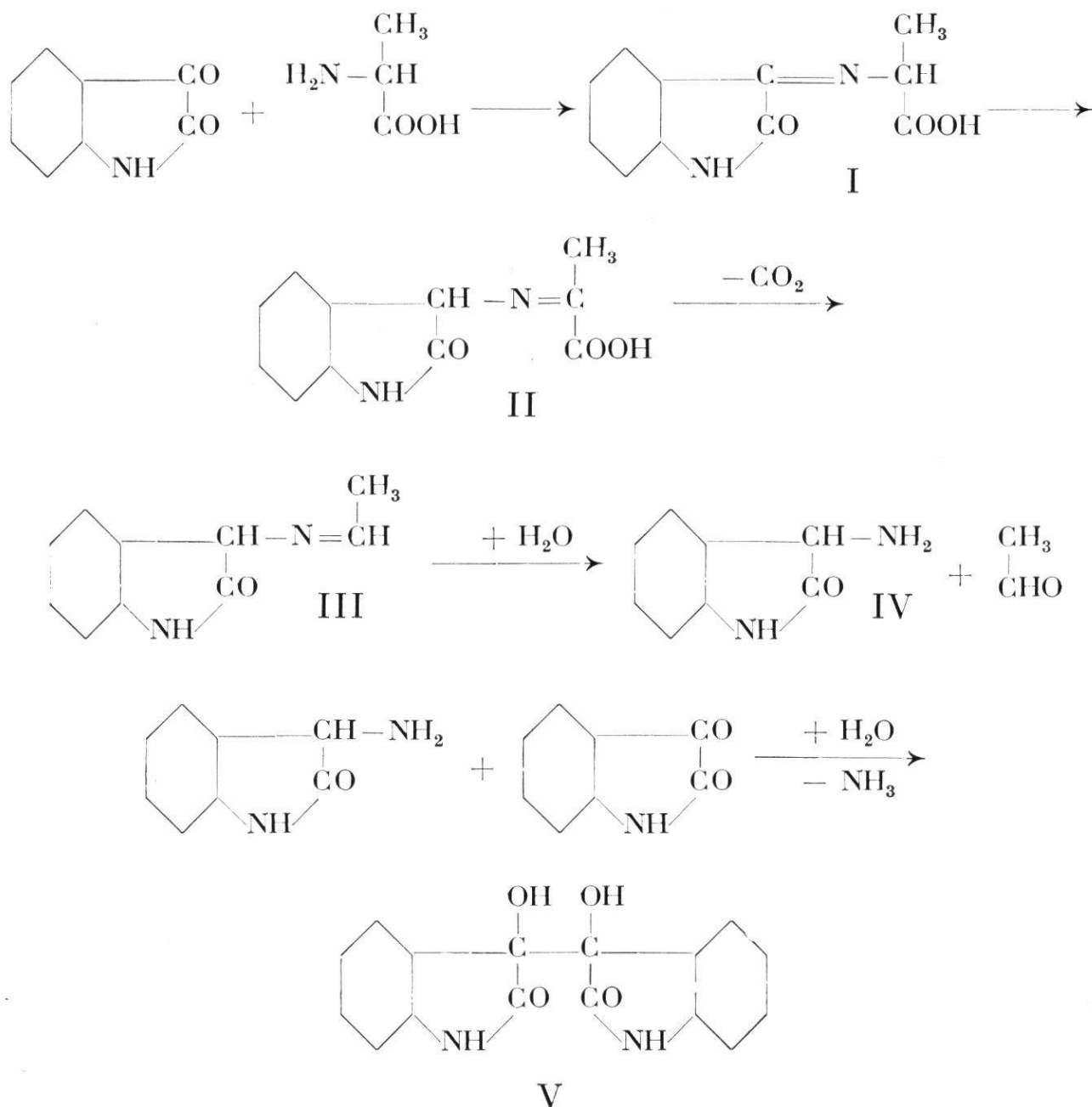


Notons que le bleu de méthylène, dont le potentiel oxydo-réducteur est tel qu'il peut déshydrogéner l'isatyde, ne déshydrogène pas l'alanine, vis-à-vis de laquelle il devrait être encore plus actif, si le potentiel oxydo-réducteur était seul en jeu. Il doit

donc y avoir d'autres facteurs qui sont déterminants, comme nous l'avons déjà dit plus haut. (Démonstrations de l'essai au bleu de méthylène avec et sans catalyseur.)

Le mécanisme proposé par LANGENBECK (équations (b) et (c)) ne satisfait pas complètement le chimiste quelque peu critique. Comment expliquer, en effet, le passage des deux atomes d'hydrogène de l'acide aminé à l'isatine, surtout du moment qu'il ne s'agit pas d'une simple question de potentiel oxydo-réducteur ?

W. FRANCKE (5) proposa en 1933 un autre schéma, qui a beaucoup plus de chances d'être le vrai, et dont certaines parties ont été prouvées expérimentalement; le produit final V est le même que dans le schéma de LANGENBECK :



La déshydrogénation de l'alanine par l'isatine ne se ferait donc pas par passage direct de deux atomes d'hydrogène d'une molécule à l'autre, mais par toute une série de passages intermédiaires¹.

Dans une suite de réactions, se développant successivement sans qu'on ait besoin d'intervenir, on ne peut mesurer, en général, que la vitesse totale, qui, elle, est déterminée par la vitesse de la réaction la plus lente. Nous ne savons pas laquelle de ces différentes phases marche le plus lentement. Mais il nous a semblé probable qu'il y ait relation entre elle et le potentiel oxydo-réducteur du groupe carbonyle de l'isatine en position 3.

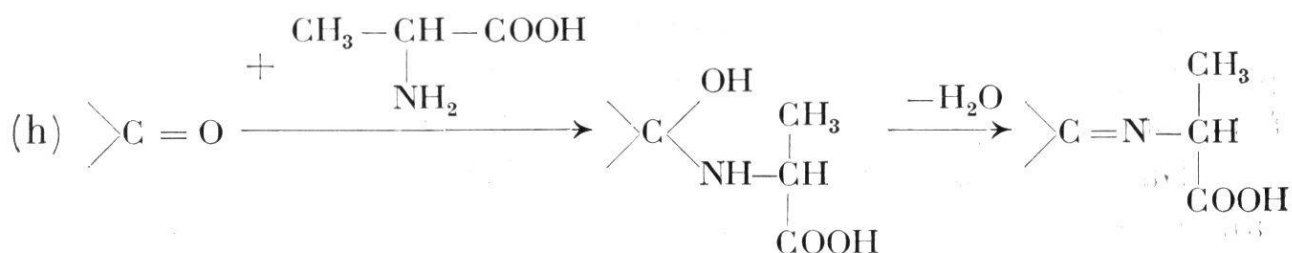
Le potentiel oxydo-réducteur est une force électro-motrice, mesurée dans des conditions bien déterminées, qui dans notre cas exprime le pouvoir du groupe carbonyle d'additionner de l'hydrogène. Il mesure donc la tendance de la réaction



à se produire, et non seulement la tendance à l'addition de deux atomes d'hydrogène, mais aussi à celle de plusieurs autres groupements comme l'indiquent les formules suivantes:



¹ Une de ces phases (I → II) mérite un intérêt spécial: il s'agit en effet de la réaction de transamination (Umaminierung), qui a fait ces dernières années l'objet de nombreuses études à cause de ses relations avec l'étiologie du cancer (6). Dans sa récente thèse de doctorat (7), un de mes élèves, M. Plato Portmann, a essayé de donner une explication électronique, qui dévoilerait le fin mécanisme de cette réaction.



La réaction (g) est l'oximation; OELANDER (8) a montré, dans le cas de l'acétone, qu'elle passe par un stade intermédiaire, où la molécule d'hydroxylamine est additionnée au groupement carbonyle, l'oximation au sens propre se faisant ensuite par élimination d'une molécule d'eau. Il nous a semblé que ce mécanisme peut être généralisé à toutes les réactions d'oximation et certains essais préliminaires non encore publiés semblent confirmer cette opinion.

La réaction (h) est l'analogie de la précédente, appliquée à l'addition d'un acide aminé, et conduit, par élimination d'une molécule d'eau, au premier produit (I) du schéma de FRANCKE.

Si l'augmentation de l'activité déshydrogénasique par introduction d'un substituant, que nous avons mentionnée plus haut, était due à une augmentation du potentiel oxydo-réducteur, on devrait constater un parallélisme entre les vitesses de toutes ces réactions (d—h).

C'est ce que nous nous sommes proposé de contrôler expérimentalement dans la thèse de M. Portmann (7), où, pour des raisons d'ordre pratique, nous avons d'abord comparé l'activité déshydrogénasique avec la vitesse d'oximation. Les résultats comparatifs sont contenus dans le tableau suivant:

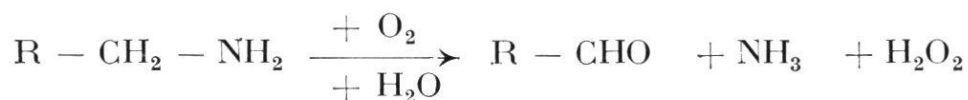
	Vitesse d'oximation	Activité déshydro- génasique	
		I	II
Méthoxy-6-isatine	70,9	15,3	—
Méthyl-6-isatine	78,7	56,4	69,4
Méthyl-5-isatine	98,1	92,1	00,6
Isatine	100,0	100,0	100,0
Méthoxy-5-isatine	106,3	116,6	116,3
Carboxy-6-isatine	123,8	—	178,5
Carboxy-5-isatine	137,1	141,9	156,2

Les chiffres pour la vitesse d'oximation indiquent le rapport entre le rendement en oxime obtenue avec le dérivé et celui qui est obtenu avec l'isatine en posant ce dernier rendement égal à 100 ; les chiffres pour l'activité déshydrogénasique indiquent, pour deux séries de concentration différente, des valeurs inversement proportionnelles aux temps de décoloration d'une quantité déterminée de bleu de méthylène, rapportées à celle de l'isatine posée égale à 100. La proportion inverse dérive du fait qu'à une plus grande vitesse d'oximation correspond un temps de décoloration plus court et vice-versa.

La correspondance qualitative, assez bonne, indique que les substituants introduits dans la molécule de l'isatine influencent de même façon la vitesse d'oximation et l'activité déshydrogénasique. Il est évident qu'un tel parallélisme ne pourrait exister, si le mécanisme de la déshydrogénation n'était pas un mécanisme qui emprunte directement le potentiel oxydo-réducteur. Celui-ci, d'autre part, ne suffit pas pour la déshydrogénation des acides aminés, comme nous l'avons déjà fait remarquer plus haut : il faut encore la présence du groupement cétonique.

On peut donc prévoir qu'une des déshydrogénases d'acides aminés les plus efficaces sera une cétone à potentiel oxydo-réducteur approprié.

C'est ainsi que le professeur ZELLER de Bâle (9) put faire des prévisions sur la nature d'un ferment, la diamine-oxydase, qui désamine oxydativement les diamines de manière analogue aux déshydrogénases d'acides aminés, selon le schéma suivant :



ZELLER, ayant constaté une action inhibitrice des réactifs du groupe carbonyle (hydroxylamine, phénylhydrazine, etc.) sur la diamine-oxydase, en conclut que ces réactifs concurrencent le substrat naturel : c'est-à-dire le ferment, au lieu de se combiner au substrat, se lie avec le réactif du groupe carbonyle et est ainsi empêché d'agir. Il semble donc assez probable à ZELLER que la diamine-oxydase contient comme groupement actif un groupement carbonyle et que celui-ci, dans la réaction enzymatique, se combine avec son substrat, la diamine, pour donner une base de SCHIFF, un composé analogue au composé I du schéma de FRANCKE.

ZELLER d'ailleurs en appelle directement à l'analogie avec l'isatine. « Dieser Gedanke lag deshalb nahe, weil sich verschiedene Körper mit reaktionsfähiger Carbonylgruppe als besonders günstige Modelle für die Nachahmung der fermentativen oxydativen Desaminierung der Aminosäuren bewährt hatten... »

J'ai voulu montrer par cet exemple la valeur heuristique des modèles de ferments.

La formule de l'isatine rappelle d'assez près celle d'une ortho-quinone, dont elle possède, par ailleurs, plusieurs réactions assez caractéristiques. D'autre part la quinone elle-même peut fonctionner, nous l'avons vu, comme déshydrogénase. Or il y a toute une série de substances à structure quinonique qui ont une action bactériostatique (11, 12, 13, 14), et l'on peut supposer que cette action est due à une inhibition par le groupement carbonyle qui bloque un groupe aminé, centre d'une réaction vitale pour les bactéries. C'est le phénomène analogue à celui qui fut constaté par ZELLER; nous y reviendrons plus loin.

Il faut dire d'abord quelques mots d'un autre modèle de ferment, le modèle de la décarboxylase, étudié également par W. LANGENBECK.

La décarboxylase est le ferment qui catalyse la scission de la molécule des acides α -céto-carboniques en l'aldéhyde avec un atome de carbone en moins et en gaz carbonique:

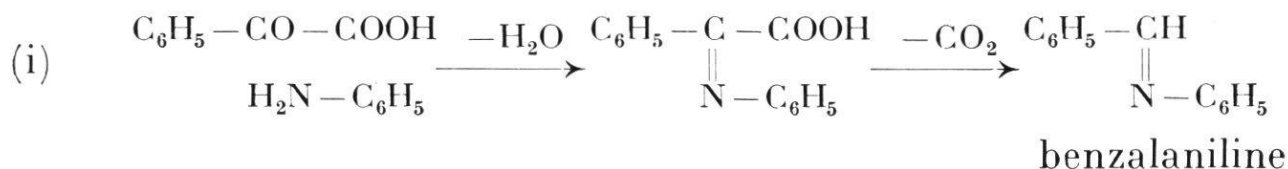


Au moment où LANGENBECK entreprit les recherches dont nous allons parler, on ne connaissait de ce ferment que l'effet exprimé par l'équation ci-dessus; on ne savait par contre rien sur la constitution chimique du ferment.

Il y avait dans la littérature, comme exemple de décarboxylation catalytique, celui, déjà cité, de la décarboxylation de l'acide camphocarbonique par la nicotine, décrit par BREDIG et FAJANS, mais il s'agissait d'un acide β -céto-carbonique et il n'était pas dit que le mécanisme de la décarboxylation fût le même dans les deux cas.

Une autre réaction, découverte par L. SIMON en 1896 — autre exemple de précieuses observations cachées dans de vieux

volumes — attira l'attention de LANGENBECK. L'acide phénylglyoxylique, analogue à l'acide pyruvique, donne avec l'aniline un composé, qui à la fusion se décompose avec dégagement de gaz carbonique et formation de benzalaniline :

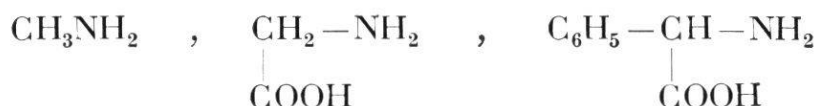


LANGENBECK conçut l'espoir que cette réaction pourrait être transformée en une réaction catalytique : il était possible que la benzalaniline réagit avec un excès d'acide phénylglyoxylique pour donner naissance, à la suite d'une double transformation, à du benzaldéhyde et à une nouvelle molécule de produit intermédiaire :



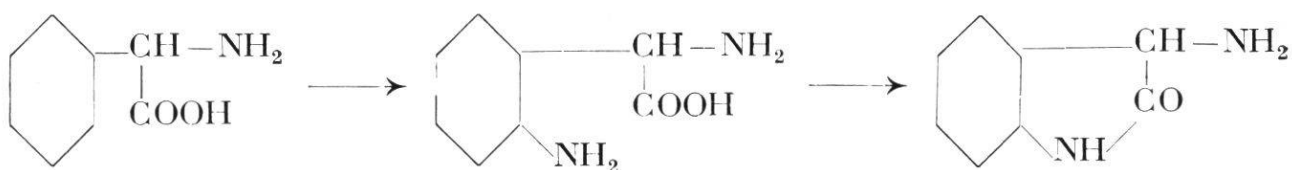
celui-ci serait à son tour décarboxylé avec formation de benzalaniline et ainsi de suite. La combinaison des deux équations (i) et (l) donne en effet une décarboxylation catalytique de l'acide phénylglyoxylique par la benzalaniline. Cette attente s'est réalisée. Si l'on chauffe l'acide phénylglyoxylique avec de la benzalaniline, on observe à 137° un dégagement de gaz carbonique. Et puisqu'en principe toute amine primaire donne avec l'acide phénylglyoxylique un composé analogue à celui qui est formé avec l'aniline, chaque amine primaire devrait pouvoir décarboxyler catalytiquement l'acide phénylglyoxylique ou n'importe quel autre acide α -céto-carbonique. L'effet catalytique dépendra uniquement de l'instabilité du produit intermédiaire (décarboxylation) et de la facilité avec laquelle a lieu la double transformation sus-indiquée.

LANGENBECK étudia systématiquement l'activité décarboxylasique des amines primaires sur les acides α -céto-carboniques et constata qu'il y avait une augmentation remarquable de l'activité catalytique, quand on passe de l'une à l'autre des amines suivantes :



Il introduisit alors une notion fondamentale pour la chimie des catalyseurs organiques, celle de l'activation systématique: après avoir constaté qu'une substance peut agir comme catalyseur dans une certaine réaction, on procède par substitutions successives à des modifications de sa molécule, afin de trouver des substances toujours plus actives.

L'introduction d'un groupe amino en position ortho dans la phénylglycine donne lieu à une cyclisation et à la formation de 3-amino-oxindole:



Cette modification entraîna une augmentation très forte de l'activité décarboxylasique, que des substitutions appropriées dans le noyau benzénique du 3-amino-oxindole améliorèrent encore.

En appliquant le schéma de l'action catalytique exprimée par l'équation (i) à l'action de 3-amino-oxindole sur l'acide pyruvique on obtient les phases II et III du schéma de FRANCKE (p. 120) pour l'action déshydrogénasique de l'isatine, qui sont ainsi prouvées par analogie.

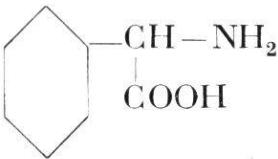
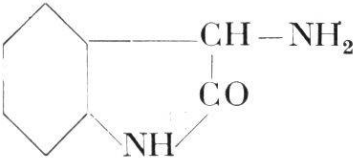
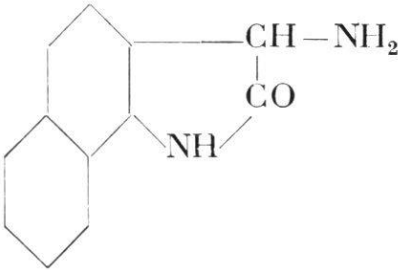
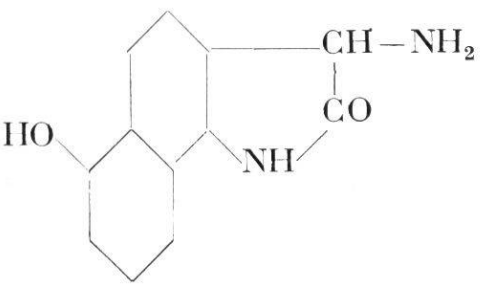
LANGENBECK fixa comme mesure de l'activité décarboxylasique une valeur conventionnelle AW, qui indique le nombre de molécules d'acide phénylglyoxylique scindées dans l'espace de cinq minutes par une molécule de catalyseur. Les activités AW de quelques-unes des amines étudiées par LANGENBECK sont indiquées dans le tableau de la page suivante.

L'augmentation de l'activité décarboxylasique entre la première et la dernière de ces substances est de plus de quatre mille fois et rien ne dit qu'elle ne puisse être augmentée encore. Il est en outre du plus haut intérêt de constater que ce dernier modèle de ferment possède une activité qui s'approche de celle d'un ferment naturel. En effet:

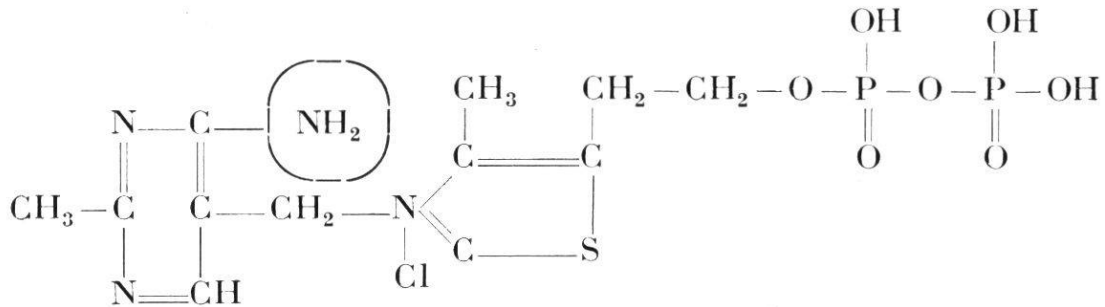
1 gr. de 3-amino-6-oxy- α -naphtoxindole scinde, à 37°, 1,25 milli-
moles d'acide α -céto-carbonique par minute, et

1 gr. de la pepsine cristallisée de NORTHROP scinde, à 35,5°, 28 mil-
liéquivalents de liaisons peptidiques par minute ;

la différence ne dépasse pas l'ordre de grandeur de l'augmentation
par une substitution.

Substance	AW
CH_3NH_2	0,07
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NH}_3 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	1,3
	3,2
	68
	145
	338

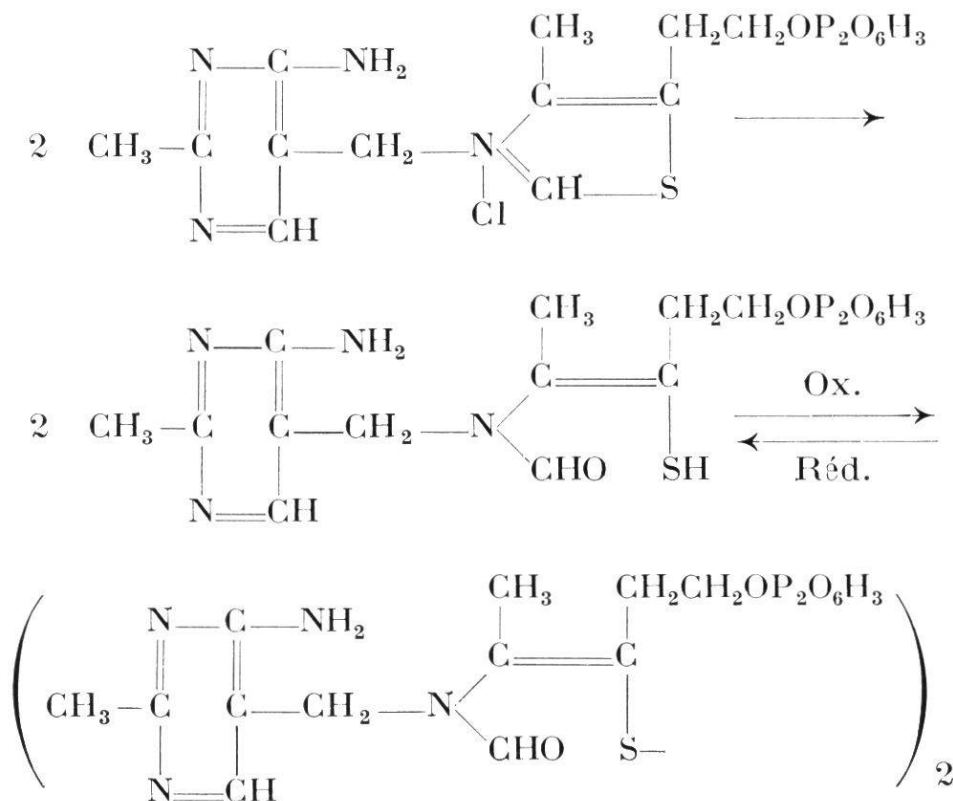
Encore plus séduisant est le fait que la formule de la co-carboxylase naturelle, établie ces dernières années, contient un groupement amino:



Allons-nous en inférer que le ferment naturel agira selon un mécanisme analogue à celui selon lequel agit le modèle ? Il serait imprudent de l'affirmer avant de plus amples confirmations expérimentales. Le modèle a néanmoins déjà fourni des indications précieuses, qui ont permis d'émettre des hypothèses de travail et il fournira peut-être encore la possibilité de les contrôler.

Plusieurs savants se sont dernièrement attachés à résoudre ce problème. Je citerai brièvement quelques opinions récentes.

D'après quelques-unes d'entre elles l'activité de la décarboxylase ne serait pas liée à la fonction amine, mais serait en relation avec une transformation oxydo-réductrice que la molécule subit après une scission hydrolytique:

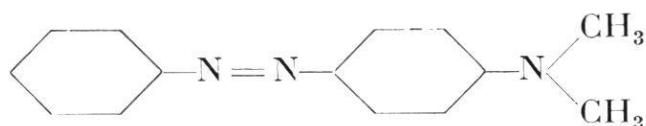


KARRER et VISCONTINI ont récemment prouvé (10) que cette hypothèse est sûrement à rejeter. Les mêmes auteurs s'expriment d'autre part avec beaucoup de réserve sur l'autre hypothèse, selon laquelle l'action de la co-carboxylase reposerait sur un mécanisme analogue à celui des modèles de LANGENBECK, aucune preuve définitive n'ayant été encore apportée en sa faveur. Dans une note ultérieure, toutefois, ils communiquent (10) que plusieurs substances ont une action inhibitrice sur la carboxylase, parmi lesquelles il est intéressant de constater la présence de plusieurs corps à caractère carbonyle. Mais ces résultats ne permettent pas encore, dans leur ensemble, de conclure que l'inhibition a lieu par blocage du groupement amino, ni par conséquent que celui-ci est le centre de la réaction décarboxylasique.

Des indices dans cette direction se trouvent pourtant chez d'autres savants encore: R. KUHN et H. BEINERT (11) ont par exemple constaté que les quinones ont une action inhibitrice sur l'activité de la carboxylase. Cette étude de R. KUHN, ainsi que d'autres de WALLENFELLS (12) et de HOFFMANN-OSTENHOF (13), s'étendent surtout à des composés quinoniques ou carbonyliques ayant une action bactériostatique, parmi lesquels il faut citer la fumigatine, la patuline et la pénicilline. WALLENFELLS discute la possibilité que l'action bactériostatique de ces substances soit due à leur action inhibitrice vis-à-vis de certains ferments indispensables au métabolisme des bactéries (et il y a là peut-être un danger dans l'usage excessif de ces produits thérapeutiques, car si les bactéries y sont beaucoup plus sensibles que notre organisme, celui-ci contient probablement les mêmes ferments ou de semblables, pouvant aussi être inhibés par les mêmes produits). Le fait que tous ces produits à caractère carbonyle inhibent la carboxylase mérite de retenir notre attention. Nous avons nous-mêmes certaines expériences en cours qui pourraient apporter des éclaircissements à ce sujet.

En tout cas, on peut affirmer que les recherches qui ont pour but de mettre au clair le mécanisme de l'action bactériostatique de ces substances (pénicilline, etc.) sont facilitées par la connaissance du mécanisme de l'activité des modèles de ferments.

Un dernier fait mérite encore d'être rappelé. On sait que parmi les substances pouvant provoquer le cancer expérimental il y a certains colorants azoïques, dont le plus actif est le suivant:



Or, R. KUHN (11) a prouvé que leur action cancérigène est en relation avec leur pouvoir d'inhibition vis-à-vis de la carboxylase. Il a pu d'autre part montrer que ce ne sont pas les azoïques eux-mêmes qui agissent comme inhibiteurs, mais que dans l'organisme ces azoïques sont réduits, à l'instar des sulfamides, en diamines et que celles-ci agissent en tant qu'elles sont préalablement transformées en quinones. L'action cancérigène de ces substances est donc due à leur transformation en quinones et celles-ci sont cancérigènes parce qu'elles inhibent la carboxylase.

* * *

J'ai cité dans cet exposé deux exemples de modèles de ferments: ceux de la déshydrogénase et de la décarboxylase. Il y en a encore d'autres (par exemple des modèles d'estérases, de carboxyligases, etc.). Ce qui a été dit nous semble suffire pour montrer l'immense progrès que l'on a fait, grâce à ces modèles, dans la connaissance du mécanisme d'action des ferments. Des idées primitives de STAHL et de LIEBIG jusqu'aux connaissances actuelles un immense chemin a été parcouru: un long chemin reste encore à parcourir, dont on commence à entrevoir l'issue et le tracé.

D'autre part, les modèles de ferments n'ont pas eu une valeur heuristique seulement dans le domaine des ferments. Leur étude s'est montrée féconde aussi pour d'autres domaines.

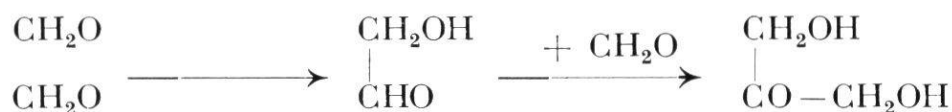
Les modèles de ferments ont en effet permis une étude systématique des catalyseurs organiques, dont ils resteront toujours l'exemple premier et classique, et l'on connaît déjà de nombreuses applications à des problèmes industriels, tels la vulcanisation et l'amélioration des qualités du caoutchouc, la technique de la polymérisation des aldéhydes et des polyènes, etc. KNØVENHAGEL avait indiqué que la pipéridine agit comme catalyseur dans la polymérisation des aldéhydes; LANGENBECK prouva que le vrai catalyseur se forme au sein même de la masse réactionnelle, et l'ayant identifié et isolé, il constata que son action catalysatrice était beaucoup plus grande que celle de la pipéridine et qu'il pouvait être

avantageusement employé à la place de celle-ci. Cette découverte est intéressante à deux points de vue : d'une part, elle pourra aider à découvrir le mécanisme d'une synthèse biologique importante, celle des graisses. R. KUHN en partant du crotonaldéhyde et employant la pipéridine comme catalyseur, a réussi, en effet, à synthétiser un polyène-aldéhyde, qui, après réduction des doubles liaisons et oxydation en acide, a donné de l'acide stéarique, indiquant ainsi un chemin possible de la synthèse naturelle des graisses. D'autre part, la connaissance du mécanisme de cette catalyse a permis d'améliorer nos connaissances sur l'action catalysatrice des substances organiques dans la polymérisation des polyènes, qui est à la base de la fabrication des matières plastiques synthétiques.

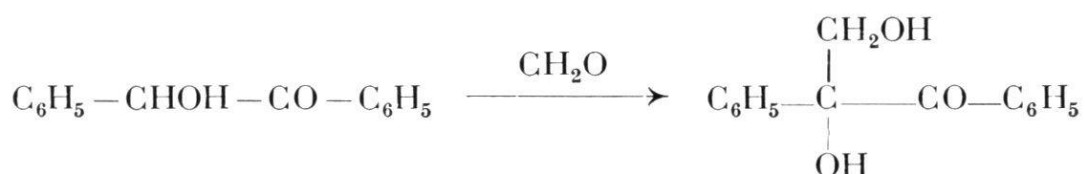
Les modèles de ferments ont finalement ouvert des possibilités pour l'étude de l'autocatalyse (4) (15). On entend par là une catalyse provoquée par une substance qui n'a pas besoin d'être ajoutée à la masse réactionnelle, mais qui se forme d'elle-même au sein de celle-ci, au courant de la réaction ; la vitesse de réaction, qui peut être extrêmement petite au début, s'accélère peu à peu jusqu'à atteindre des valeurs considérables.

L'étude de l'auto-catalyse est extrêmement intéressante pour certaines réactions naturelles, telle, par exemple, la synthèse des sucres à partir du formaldéhyde. Le savant russe KÜSIN avait montré en 1935 que cette réaction peut être catalysée par plusieurs substances, contenant toutes le groupement $-CHOH-CO-$ (comme par exemple la benzoïne). Une étude cinétique de LANGENBECK montra que toutes ces substances finissent par donner à la réaction la même vitesse, et ne se distinguent que par le temps qu'il faut dans chaque cas pour que cette vitesse soit atteinte ; celle-ci s'établit aussi sans l'aide de catalyseurs, après un temps d'amorce naturellement beaucoup plus long. Il était ainsi prouvé qu'il s'agissait d'une auto-catalyse, comme SCHMALFUSS et d'autres l'avaient déjà supposé avant LANGENBECK, sans pouvoir le prouver. Les substances additionnées, qui augmentent la vitesse de réaction, ne sont que des intermédiaires qui facilitent la formation du vrai catalyseur. Parmi elles LANGENBECK en trouva deux, la dioxy-acétone et le glycolaldéhyde, dont le temps d'amorce était pratiquement nul ; leur addition à la masse réactionnelle établit immédiatement la vitesse maximum. LANGENBECK en conclut qu'ils étaient les

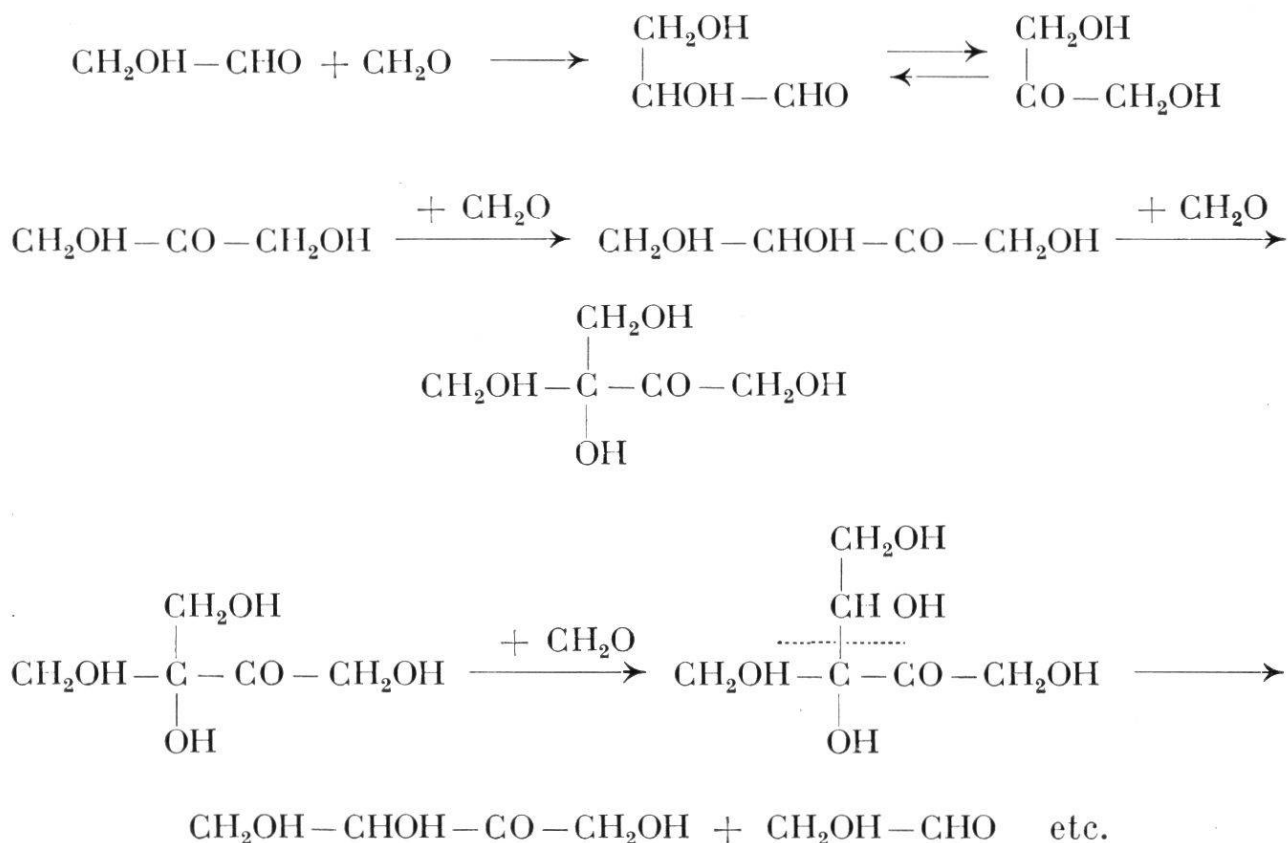
véritables catalyseurs, qui se formaient aussi dans l'autocatalyse selon le schéma :



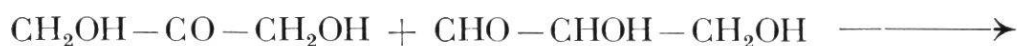
L'étude de l'action catalysatrice de la benzoïne, qui est en soi un assez mauvais catalyseur, puisque son temps d'amorce était assez grand, permit toutefois d'isoler un produit intermédiaire dans la formation du vrai catalyseur :



LANGENBECK apporta la preuve de la constitution de cette substance et l'étude de ses propriétés permit d'établir un schéma du mécanisme de la catalyse, qui représente très probablement le mécanisme réel de l'autocatalyse. Sans entrer ici dans d'autres détails, je le résume dans le tableau suivant :



et enfin



fructose

Dans cette étude, c'est la benzoïne qui a joué le rôle d'un modèle de ferment et encore une fois on voit l'énorme importance de ces études par modèles.

L'exemple que je viens de citer a une importance fondamentale: il montre qu'une molécule très simple, s'additionnant à soi-même, peut donner naissance à des chaînes de longueur considérable. Cela a suggéré à LANGENBECK l'idée que la formation des vira repose sur un mécanisme semblable à celui de l'auto-condensation du formaldéhyde. Les vira possèdent un des attributs les plus fondamentaux des êtres vivants, celui de la capacité à se multiplier. D'autre part, ils possèdent aussi des propriétés caractéristiques des être inanimés. Cela a donné lieu à plusieurs hypothèses sur leur nature, dont quelques-unes sont au moins très prématurées, sinon directement fantastiques. L'hypothèse d'une auto-catalyse protéinique semble bien plus proche et raisonnable (15). Il faudrait pouvoir isoler, comme dans le cas de l'autocondensation du formaldéhyde, un produit intermédiaire, qui nous livrerait le secret du mécanisme. Mais il faudra approfondir beaucoup nos connaissances dans le domaine des protéines pour qu'une telle étude devienne possible.

Ces exemples montrent d'autres possibilités qu'offre l'étude des modèles de ferments; elles sont immenses et séduisantes. Et il n'y a aucun doute que nous ne nous trouvions devant un des domaines les plus intéressants de la chimie à venir.

Bibliographie.

(Extrait)

1. P. KARRER, *Chimia*, 1947, 1.
 2. LÜTTRINGHAUS, *Naturwiss.*, 1942, 40.
 3. R. KUHN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **69**, 1557 (1936); **70**, 1293 (1937); **76**, 1044 (1993).
 4. W. LANGENBECK, *Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten*. Verlag Springer, Berlin, 1935 (où sont cités presque tous les travaux de L. parus entre 1927 et 1935).
Ber. chem. Ges. **70**, 367, 669, 672, 1039 (1937); **72**, 724 (1939).
Z. Elektrochemie **46**, 106 (1940).
Chem. Ztg. 60, 953 (1936).
Ber. deutschen chem. Ges. **68**, 2304 (1935); **70**, 1540 (1937); **75**, 232, 951, 1483 (1942).
Kautschuk, 1936, 156.
Atti X Congr. chim. intern. Roma, 1939, vol. III, 230.
Z. ang. Ch. 52, 576 (1939).
C. 1942, I, 2327.
Oel und Kohle 1944, 206.
Naturwiss. 1942, 30.
 5. W. FRANCKE, *Biochem. Z.* **258**, 295 (1933).
 6. TH. WIELAND, *Die Chemie*, 1942, 147 (litt. indiquée).
 7. E. GIOVANNINI et P. PORTMANN, *Helv. chim. Acta*, 1948, 1361.
P. PORTMANN, Thèse de doctorat, Fribourg (Suisse) 1947.
 8. OELANDER, *Z. phys. Ch.* **129**, 1 (1927).
 9. E. A. ZELLER, *Helv. Chim. Acta* **1938**, 1657.
 10. P. KARRER et M. VISCONTINI, *Helv. chim. Acta* **1946**, 711, 1981; **1947**, 268.
 11. R. KUHN et B. BEINERT, *Ber. deut. chem. Ges.* **76**, 904 (1943).
 12. K. WALLENFELLS, *Die Chemie*, 1945, 1.
 13. O. HOFFMANN-OSTENHOF, *Mh.* **76**, 180 (1946); *Experientia* **1946**, 405; **1947**, 137.
 14. *Naturwiss.*, 1942, 30.
 15. LEMIERRE, BOIVIN, LEVADITI, MOLLARET, LÉPINE et CASTINEL, *Conférences d'actualité sur les ultravirus*, Librairie Maloine, Paris, 1945.
B. BAVINK, *Ergebnisse und Probleme der Naturwissenschaften*, 8. Aufl., A. Francke A. G., Bern, 1945.
-