

# LA DÉGRADATION DES LÉCITHINES CONSIDÉRÉE DANS SES RAPPORTS AVEC LES FERMENTS DU PANCRÉAS (\*)

**S. BELFANTI**

*Directeur de l'Institut Sérothérapique de Milano*

(Avec 1 planche)

*Hémoleucolysine.* - Il y a environ huit ans j'ai fait connaître d'avoir découvert dans le pancréas des gros animaux (cheval, bœuf), une substance particulière que j'appelai *hémoleucolysine* à cause de ses caractéristiques biologiques, car elle ne démontrait aucune propriété lytique pour les globules rouges de plusieurs espèces d'animaux (lapin, cobaye, cheval, etc.).

Les globules de ces espèces d'animaux, mis en contact avec cette substance, étaient immédiatement dissous, même à des dilutions très fortes (1:10.000). Cette action lytique ne se bornait pas seulement aux globules rouges, mais s'étendait aussi aux leucocytes qui étaient rapidement désagrégés: les lymphocytes seuls faisaient exception, leur résistance particulière - indice d'une constitution chimique différente - les conservant intacts.

*Rapport avec le cobra-lécithide.* - Ces premières recherches me portèrent à conclure que la substance hémoleucolytique découverte pouvait peut-être appartenir, comme structure chimique, au groupe de cobra-lécithides de KEYS et SACHS, que LÜDECKE en 1905, WILLSTÄTTER et d'autres AA., avaient déjà défini comme le produit d'une réaction enzymatique entre le venin aphidien et la lécithine, plutôt qu'une véritable combinaison chimique organique.

*Lysocithine.* - DELEZENNE et M.<sup>me</sup> LEDEBT éclaircirent ensuite le côté biologique de l'action enzymatique que l'on supposait entre le venin des serpents et les lécithines; la question fut étudiée par FOURNEAU pour la partie chimique. Ces AA. établirent que le cobra-lécithide de KYES était un produit de dédoublement enzymatique de la lécithine: il se formait un lécithide nouveau, dont la structure chimi-

---

(\*) Communication présentée à la R. Accademia di Medicina de Torino, le 17 mars 1933.



que était bien connue, et qui n'était que l'anhydride de l'éther monopalmito-phospho-glycérique de la choline, c'est-à-dire de la lécithine ayant perdu l'acide gras non saturé ou l'acide oléique. Ce lécithide résidu fut appelé, par simplicité, *lysocithyne* par les AA. que nous venons de nommer: ce nom dérive de l'action fondamentale lytique sur les globules rouges que possède cette substance, et du fait qu'elle dérive de la lécithine.

Le venin des serpents contient donc une substance à action hydrolysante, c'est-à-dire une lécithinase, pour nous servir de la dénomination appliquée aujourd'hui à ces types d'enzymes: il a donc la singulière propriété de priver la lécithine d'une seule molécule d'acide qui est, selon FOURNEAU, celle de l'acide non saturé.

*Etudes de DELEZENNE, FOURNEAU et de nous mêmes sur la scission de la lécithine.* - Nous ne possédons pas jusqu'aujourd'hui - c'est FOURNEAU qui l'affirmait - un réactif chimique aussi parfait et ayant une action spécifique aussi prononcée, comme le démontre la lécithinase vers la lécithine. Nous verrons ensuite que mes études et celles de mes collaborateurs ont porté à une connaissance beaucoup plus approfondie des différentes étapes de la dégradation de la lécithine, tandis que les recherches précédentes de plusieurs AA. avaient abouti à des résultats contradictoires ne montrant aucun lien logique entre les différentes phases de la scission.

Avant d'examiner cette action démolissante possédée par plusieurs enzymes que la nature a mis à côté des lécithines, nous nous arrêterons un instant sur la constitution chimique de cette substance, dans le but de rendre nos idées plus claires ou bien - pour mieux dire - pour rappeler d'anciens souvenirs sans lesquels il serait impossible, à la grande majorité de mes lecteurs, de nous suivre dans le labyrinthe des différentes scissions.

Nous prendrons en considération la lécithine de l'œuf, qui est la mieux connue du côté chimique, celle dont on se sert généralement en thérapie et qui a toujours servi comme paradigme pour ces études. Il existe aussi d'autres lécithines peu connues, formées par des acides gras différents de ceux du jaune d'œuf et - selon FOURNEAU - l'existence de lécithines d'organes ne serait pas une chose impossible (celle du pancréas, en effet, que j'ai préparée, se présente différente de celle de l'œuf). Mais, si nous devons nous arrêter à parler de toutes



les variétés possibles nous perdriens une grande partie du temps qui m'est donné pour cette exposition.

*Qu'est-ce que la lécithine ?* – La molécule de la lécithine est un ensemble formé par une molécule d'un alcool trivalent qui est la glycérine, dont chaque valence est saturée par un acide gras saturé – palmitique ou stéarique – par un acide non saturé – l'acide oléique – et par l'éther phosphorique de la choline, s'il est question de la lécithine, ou bien par l'éther phosphorique de la cholamine, s'il est question de la céphaline. La lécithine de l'œuf se trouve toujours mêlée avec une petite quantité de céphaline: dans notre cas ce fait n'a pas d'importance, car l'enzyme qui agit sur la lécithine a la même action aussi sur la céphaline, ce qui nous porte à considérer le mélange biologiquement identique dans nos expériences. Nous appellerons donc lécithine de l'œuf même celle où il se trouve de la céphaline et, de même, nous ne ferons aucune distinction – comme le font, au contraire, les chimistes – entre la lécithine  $\alpha$  et la lécithine  $\beta$  selon qu'on y trouve l'un ou l'autre des deux isomères.

Cela dit, revenons un moment sur le fait fondamental qui a indiqué la direction de toute cette série de recherches, c'est-à-dire sur l'action de la *lécithinase* du venin des serpents sur l'émulsion du jaune d'œuf dans de la solution physiologique à 1:50, que l'on considère comme une émulsion de lécithine. Cette émulsion, probablement à cause de son état physique, sert à nos recherches beaucoup mieux que les suspensions de lécithines du commerce purifiées, et donne aussi de meilleurs résultats que la lécithine cadmique dont nous nous sommes servis uniquement pour étudier, du côté chimique, les produits obtenus par la scission.

*Lécithinase* (<sup>1</sup>). – L'action de la lécithinase du venin des serpents sur une émulsion de jaune d'œuf, s'accomplit très rapidement à une température de 50-52°: quelques heures après il est déjà possible de mettre en évidence le produit obtenu par la séparation de l'acide oléique, c'est-à-dire la lysocithine. Pour suivre la désintégration dans toutes ses phases, nous disposons de deux méthodes: l'une chimique et l'autre biologique.

---

(<sup>1</sup>) On définit généralement ainsi les ferments qui hydrolysent la lécithine en détachant les acides gras: ils devraient correspondre aux lipases qui agissent sur les gras neutres, en séparant l'acide de la glycérine.



*Contrôle de la scission de la lécithinase.* — La première méthode, qui se fonde sur le dosage de l'acidité et qui est surtout employée dans l'étude de la désintégration de la lécithine — et dont CONTARDI et ERCOLI se sont aussi servis pour leurs déterminations — ne fournit aucune donnée quantitative quant à la lécithine et peut donner lieu à des inexactitudes, surtout lorsque la scission dépasse la phase pendant laquelle il se détache l'acide oléique. La méthode biologique — que certains AA. accusent de donner des résultats moins exacts de la détermination de l'acidité — est, en réalité, beaucoup plus simple. Pour cette méthode on se sert du pouvoir hémolytique sur les globules rouges: des traces de lysocithine, s'étant formées pendant le processus de la scission, suffisent à dissoudre les globules, même à une dilution de 1:30.000. C'est la méthode biologique qui nous a permis de suivre la désintégration de la lécithine due à d'autres ferments, étape par étape, jusqu'à la scission totale, révélée par l'absence de tout pouvoir hémolytique.

Les produits de la scission du lécithide peuvent naturellement être séparés par voie chimique de l'émulsion, et il est facile d'obtenir la lysocithine brute ou cristallisée.

*Lécithinase* <sup>(1)</sup>. — Nos nombreuses expériences démontrent que l'action du venin des serpents est simplement lécithinasique par rapport au phosphatide, car elle se borne à la formation seulement de lysocithine qui — sauf la perte d'un des deux acides gras — peut être considérée une lécithine: par conséquent il est encore possible de la précipiter avec du chlorure de cadmium, mais elle a acquis de nouvelles propriétés chimiques et biologiques très toxiques.

Voici ce que disent DELEZENNE et FOURNEAU à propos de la lysocithine: "cette substance n'a pas encore été (nous étions en 1914) trouvée dans les liquides et dans les tissus normaux de l'organisme: parmi les phosphatides elle est celui dont la constitution est le mieux connue. Cette substance est d'un très grand intérêt; d'autre part, à cause de ses propriétés physiologiques si prononcées, et surtout à cause de sa grande action toxique sur les éléments cellulaires (actions hémolytiques et cytolythiques), on a le droit de supposer l'existence d'un processus d'intoxication, produit par le poison des serpents,,.

---

(<sup>1</sup>) Pour le moment nous distinguerons, en l'appelant "Lécithinase A,,", ce type de produit: nous verrons ensuite la raison de cette distinction.



*Hémoleucolysine du pancréas et lysocithine.* – Treize ans après ces phrases des AA. français, mes recherches sur le pancréas ont démontré que l'hémoleucolysine et la lysocithine, produites par le venin des serpents, doivent être considérées comme la même substance. Le côté biologique de cette identification est mon œuvre, tandis que le côté chimique a été étudié par mes collaborateurs CONTARDI et LATZER.

Mais si l'hémoleucolysine a tant d'affinité avec la lysocithine – dérivée de la lécithine de l'œuf – et représente, par conséquent, dans le pancréas, une lécithine privée d'acide oléique, fait dû, très probablement, à un ferment – ce dernier appelé lécithase – dont la présence devenait indispensable, n'a été découvert par moi que pendant cette dernière année.

*Propriétés des lysocithines.* – Nous allons maintenant établir d'une façon plus approfondie, les caractéristiques de certaines propriétés des lysocithines, soit de celles produites par les venins animaux, qui sont naturellement très toxiques et constituent, peut-être, la cause prépondérante de la mort, soit de celles que nous appellerons *naturelles*, présentes dans le pancréas, dans les glandes salivaires et dans quelque tissu animal, où elles peuvent être répandues, comme je l'ai décrit dans mon mémoire.

La lysocithine, du côté *chimique*, est définie comme un corps cristallisable, soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther, ce qui la différencie de la lécithine. Sa réaction est neutre au tournesol, elle ne donne pas la réaction des cristaux de Florence ou de Kraut – qui est caractéristique de la choline –; cette réaction nous servira dans d'autres recherches.

Du côté *biologique* la lysocithine, comme nous l'avons dit, possède un pouvoir lytique très prononcé sur les globules rouges et sur les leucocytes; elle donne lieu à la dissolution "*in vitro*," et "*in vivo*," de la substance cérébrale, lorsqu'elle se trouve en sa présence.

A part l'hémolyse qu'elle produit sur tous les gl. rr. indifféremment, la lysocithine, du côté *immunologique*, ne nous a pas encore démontré ses rapports – en admettant toutefois qu'il en existent – avec les substances spécifiques pour l'hémolyse que nous nommons sensibilisatrices ou ambocepteurs. Nous savons seulement avec précision que certaines doses de sérums arrêtent l'action hémolytique de la lysocithine et que son action sensibilisante est trop difficile à établir et que son action spécifique l'est encore d'avantage. Ses rapports avec le complément



nous sont presque inconnus. Le temps et la recherche chimique arriveront peut-être à résoudre ces mystères, que le prof. CHIDÒ a beaucoup étudié à Torino, surtout pour ce qui regarde le complément.

PIGHINI a pu constater *chimiquement* la présence de la lysocithine dans la matière cérébrale des sujets atteints de paralysie progressive, des déments séniles et des déments postencéphaliques. Cet A. pense que cette substance a une grande importance comme base pathogénétique de ces maladies. MORELLI, GRONCHI, BOLAFFI ont démontré que, dans la substance corticale de la surrénale du cobaye, il se trouve normalement, à l'état inactif, une substance ayant action toxico-hémorragique; sa quantité augmente considérablement pendant l'évolution du scorbut expérimental; son augmentation est intimement liée aux altérations très graves que subit l'interrénale pendant ce processus morbide. Ces AA. pensent que la substance en question peut être identifiée avec la lysocithine. MORELLI a aussi remarqué qu'il se développe très rapidement chez les rats un adéno-carcinome, si on leur injecte le venin du "*Lachesis lanceolatus*., en les peignant avec du goudron; ces effets se produisent même à distance du point d'inoculation. L'opinion de BIANCO est que la lécithine et la lécithinase passeraient de la surrénale dans le sang.

Tous ces faits, qui nous donnent une idée de la façon dont ce lécithide spécial peut être répandu dans les organes, ajoutés à ma démonstration de la présence de la lysocithine dans le pancréas, nous indiquent qu'il doit exister logiquement, dans cet organe, une lécithinase qui agit de la même façon que le poison des serpents sur les lécithines de l'organisme, en les transformant en lysocithines. Malgré la logicité de cette supposition, ni mes recherches ni celles d'autres AA. n'avaient pu donner la démonstration de la présence d'une lécithinase.

*Lécithinase type A du pancréas.* - Ce n'est que pendant ces derniers temps qu'il m'a été possible d'extraire du pancréas un ferment à type lécithinasique, qui permet d'expliquer l'existence, dans le pancréas même, d'une lécithine privée de l'acide oléique, c'est-à-dire d'une lysocithine. Dans une communication, faite en collaboration avec mon assistant ARNAUDI, nous avons décrit les caractéristiques de cet enzyme.

A ce sujet je rappellerai uniquement que son action sur la lécithine - tout comme pour le venin des ophidiens - s'arrête à la séparation de l'acide oléique; ce processus ne continue pas, même si cet enzyme est laissé en contact, pendant quelques mois, dans un thermostat,



soit avec la lécithine de l'œuf, soit avec la lysocithine. Cette dernière substance, ayant déjà perdu l'acide non saturé, ne réagit plus avec la lécithinase de ce type, que nous avons nommée lécithinase A, pour la distinguer de la lécithinase B qui possède une autre fonction, comme nous allons voir.

Il est nécessaire ici de rappeler que, lorsque nous étions en train de corriger les épreuves de notre travail, une revue japonaise a publié une note de NIKUNI, collaborateur de SUZUKI, où il affirme d'avoir aussi obtenu la lysocithine en décomposant des lécithines mélangées avec de la pancréatine: mais le processus de scission a continué jusqu'à produire des composés plus simples.

Avec la lécithine A, au contraire, qui abonde dans le pancréas, ces faits ne peuvent se produire; la continuation de la dégradation, dont parle NIKUNI, se produit à cause d'autres ferments, présents dans le pancréas, ayant une action différente et qui n'attaquent pas les lécithines intégrales, mais uniquement les fragments de leur dégradation. On obtient ce résultat si l'on se sert de la sécrétion du pancréas obtenue d'une fistule temporaire, par exemple, comme celle que PUGLIESE, que je remercie ici, a eu la bonté de me fournir, à ma demande. Cette sécrétion parfaitement limpide, décompose le jaune d'œuf en solution physiologique, non seulement en lysocithine, mais elle agit aussi sur celle-ci, en la transformant en des substances plus simples, et arrive ainsi à dégager de la choline.

*Neutralisation des lysocithines.* — Il est naturel que la Nature n'arrête pas la dislocation, produite par la lécithinase, à la substance toxique pour les éléments du sang, pour les globules blancs et pour la substance nerveuse; il est donc logique de supposer que la phase passagère, représentée par la lysocithine, est rapidement surpassée, tandis que, dans la molécule de la lécithine, il s'établit un équilibre non nuisible pour l'organisme. Mes recherches, qui ont été ensuite amplifiées par mon collaborateur CUBONI, ont en effet démontré que le sérum de sang empêche l'action nuisible de la lysocithine sur les globules rouges.

*Cholestérine antilysocithinique.* — On suppose que ce fait est produit par la présence de la cholestérine dans le sérum de sang; cette substance, d'après les expériences de FOURNEAU et DELEZENNE, se combinerait, molécule à molécule, avec la lysocithine, en rendant le produit



inoffensif. Cette explication ne nous persuade pas beaucoup; en tous cas une neutralisation par le sérum de sang peut se produire.

*Dérivés moins nuisibles.* – Mais il paraît que la Nature suit une autre voie pour transformer cette substance toxique en des dérivés non seulement inoffensifs, mais probablement aussi utiles à d'autres synthèses et à d'autres fonctions.

Un heureux hasard m'a mis, avec mes collaborateurs, dès le commencement de ces recherches, dans cette nouvelle direction, ce qui nous a permis d'étudier le problème dans un ordre plus logique. On peut supposer qu'entre le venin de l'abeille et celui de la guêpe il n'y ait aucune différence dans les effets de l'action, et que seulement la piqûre du bourdon soit plus dangereuse à cause des dimensions plus fortes de cet insecte.

Mon opinion était la même lorsque je fis mes premières expériences en traitant le jaune d'œuf avec le poison de la guêpe et avec celui du bourdon: mais les actions de ces deux substances sont différentes.

*Venin des guêpes.* – Tandis que les venins de cobra et d'abeille n'ont apparemment aucune action sur une émulsion de lécithine qui ne manifeste aucun changement, et ce n'est qu'en déterminant la réaction hémolytique avec la solution de globules qu'on révèle la saponification partielle qui a eu lieu, ce qui indique la présence de lysocithine, le venin de la guêpe produit, au contraire, la coagulation du jaune d'œuf.

*Production de choline.* – Dans le liquide, obtenu en pressant le coagulum, il est inutile de rechercher, par la réaction de l'hémolyse, la présence de la lysocithine. Si cette substance est présente, ce n'est qu'au commencement de la dégradation, et il y en a toujours des quantités minimales. L'acidité du milieu, au contraire, est très prononcée. En prenant une goutte du liquide, à laquelle on ajoute une autre goutte du réactif de FLORENCE, et en observant au microscope, on remarque une grande quantité de *cristaux de choline*. Ce fait démontre que le venin des guêpes libère, par hydrolyse, non seulement les acides gras, mais aussi la base qui sature l'une des valences de l'acide glycéro-phosphorique. Nous nous trouvons donc devant une dégradation plus vaste et plus profonde, qui, outre que les acides gras, a aussi attaqué l'éther glycéro-phosphorique de la choline.

*Dislocation totale.* – Le prof. CONTARDI et ma collaboratrice Dr. LATZER, ont étudié cette dislocation due au venin de la guêpe, et leurs recherches ont précisément démontré que ce venin sépare des lécithines



les deux acides gras, celui qui est saturé et celui qui ne l'est pas, et qu'il produit, en outre, la scission du glycérophosphate de choline, en en séparant l'acide phosphorique et la glycérine. Nous nous trouvons donc ici en présence de la démolition complète de la molécule. Nous verrons ensuite qu'entre ces deux extrêmes, dus l'un au poison des abeilles et l'autre à celui des guêpes, on a d'autres passages plus graduels, ce qui nous donne un aperçu complet des transformations que la Nature accomplit sur la lécithine, en se servant de ses nombreux enzymes répandus dans les tissus animaux ou bien introduits avec les aliments.

*Conclusions.* — En résumant brièvement ce qui a été exposé jusqu'ici, nous voyons que l'action du venin des serpents et des abeilles se borne à une action lécithinasique du type A, et, par conséquent, à la libération de l'acide oléique d'un côté et à la production de lysocithine de l'autre.

Lécithine + Venin de serpents = Lysocithine + Acide oléique.

\*  
\* \*

*Scission graduelle.* — En admettant que la Nature "*non facit saltus.*", on pourrait se demander, arrivés à ce point, par quelle raison biologique le venin des guêpes arrive à produire la démolition complète de la lécithine dans ses composants, ce que le venin des serpents et des abeilles n'arrive pas à faire. Voici un sujet à étudier pour les naturalistes, et qui pourrait être d'un certain intérêt biologique.

Dès le début de nos recherches cette diversité d'action nous fit supposer que ce comportement devait avoir sa raison d'être dans le système enzymatique particulier agissant sur la lécithine.

En jetant un coup d'œil sur l'histoire de la scission de la lécithine, supposée bien avant de l'avoir obtenue avec le venin des serpents dont nous avons parlé, on remarque que le biologiste s'intéressait beaucoup à la recherche de la façon de laquelle un organisme peut et sait tirer profit de cet aliment de premier ordre.

*Premières recherches contradictoires sur les enzymes.* — C'est en 1877 que BOKAI a affirmé, le premier, l'existence d'une scission, due à un enzyme, de cette substance. Il pensait à une *lipase* intestinale, d'origine pancréatique. Beaucoup de recherches ont été faites par la suite, dans le but de mettre en évidence l'action enzymatique du pancréas ou bien des sucs intestinaux. Mais en parcourant ces travaux on



reconnaît l'insuffisance des méthodes employées, et les conclusions portaient à tout un ensemble de contradictions et d'affirmations qui laissaient le lecteur perplexe sur leur valeur réelle.

*Enzymes des glycérophosphates.* - Il n'y a pas longtemps que l'on a commencé à se rendre compte de la possibilité de dislocations enzymatiques, moins à propos de l'ensemble lécithinique que sur une de ses parties et précisément sur la partie glycérophosphorique: ces études sont de NEUBERG et de son école.

Ces AA. ont observé la présence, dans la levure, d'un enzyme particulier ayant la propriété de séparer l'acide phosphorique de la glycérine dans les glycéro-phosphates. Ils l'appelèrent glycérophosphatase. La découverte de cet enzyme de la cellule de la levure, faite par NEUBERG, fut suivie par un grand nombre d'études qui portèrent à reconnaître l'existence de plusieurs autres enzymes, provenant de germes de végétaux ou bien de hyphomycètes: parmi ceux ci, l'enzyme extrait de *Aspergillus orizae* (Takadiastase), découvert par AKAMATSU, a une importance particulière.

Cette espèce de phosphatase est répandue soit dans le règne végétal, soit dans les tissus des organismes animaux. Le rein, par exemple, la muqueuse intestinale et le tissu osseux en sont riches; sa présence a aussi été démontrée dans le pancréas.

Nous avons déjà fait remarquer que cet enzyme révèle son action sur les sels de l'acide glycérophosphorique, tandis que cette action sur les éthers de cet acide est encore inconnue. Le plus connu de ces éthers est celui de la choline faisant partie intégrante de la lécithine.

*Takadiastase sur la lécithine.* - En 1923 AKAMATSU, en reprenant l'étude de la Takadiastase, dont l'activité sur les glycérophosphates avait été reconnue, remarqua que ce ferment agit aussi sur la lécithine, en séparant l'acide phosphorique et la choline: cet A. en observa donc l'action quantitative.

C'est de cette façon que l'on commença à connaître une partie du cycle de transformation de la lécithine, cycle dont la connaissance complète est la conséquence de nos recherches.

A propos des sels de l'acide glycérophosphorique et des phosphatases qui en opèrent la scission, CONTARDI et LATZER avaient à leur tour reconnu que le poison des guêpes - qui disloque totalement la lécithine comme nous l'avons vu - démontrait une action analogue à celle de la levure et de la Takadiastase, en séparant l'acide phospho-



rique du glycérophosphate de sodium: le venin des guêpes contient donc une *glycérophosphatase*.

*Phytase*. - Cet enzyme n'avait, au contraire, aucune action sur certains composés phosphorés organiques naturels des plantes, du type de la phytine ordinaire (éther esaphosphorique de l'inosite), ni sur celui de la *Hevea Brasiliensis* (éther pentaphosphorique de la québracite). Le ferment découvert par SUZUKI, nommé *phytase*, démontrait une action sur ces composés: ce ferment agit aussi sur les lysocithines, ce dont nous parlerons d'ici peu.

*Systèmes complexes d'enzymes*. - Il faut donc qu'il existe des systèmes particuliers d'enzymes, caractérisés, selon leurs groupements, par la spécificité de leurs action, comme CONTARDI l'a mis en évidence. Cette action se manifeste seulement lorsque le terme supérieur a déjà subi la première dégradation, ce qui facilite la suite du processus comme il arrive, en effet, avec la lysocithine qui est désagrégée plus facilement que la lécithine. C'est une chaîne dont les anneaux se suivent: si l'un d'eux vient à manquer, tout s'arrête et la scission ne progresse plus, ou bien elle change de direction: un changement de l'acidité ou de l'alcalinité produit les mêmes effets.

Certains de ces phénomènes de dégradation naturelle étaient connus depuis longtemps, sans qu'il fût possible de se rendre compte de la façon dont ils se produisaient; ils étaient englobés dans l'ensemble de faits que nous appelons encore aujourd'hui autolyse.

*La lécithine est-elle hémolytique?* - Il a été souvent affirmé que les lécithines, mêmes lorsqu'elles ont été purifiées, possèdent la faculté de hémolyser les globules rouges: d'autres AA., au contraire, nient ce fait.

Ces contradictions plutôt embarrassantes peuvent être expliquées, aujourd'hui, par le fait que la lécithine peut se transformer partiellement en lysocithines, sous l'action de ces enzymes particuliers éventuellement présents: le pouvoir hémolytique dépend *uniquement* de la présence de cette lysocithine.

La lécithine et la lysocithine, même lorsqu'elles ont été purifiées avec le chlorure de cadmium, se comportent de la même façon et ne peuvent être séparées qu'avec une technique spéciale, fondée sur la différence des solubilités.

*Enzymes dans les organes*. - Les lécithines qui sont présentes dans les organes ou bien dans les substances opothérapiques, par ex. dans les poudres séchées de tissus animaux, se décomposent facilement en



lysocithines et même en des produits d'une scission plus profonde, à cause des enzymes qu'elles contiennent: le liquide de FLORENCE, en effet, met en évidence, dans ces substances, de nombreux cristaux de choline.

Mes travaux et ceux de mes collaborateurs CONTARDI, LATZER, DESSY etc., parus de 1924 à 1929, mettent en évidence la succession de ces faits. Dans ces travaux les produits de scission de la lécithine, sous l'action des venins animaux, ont été profondément étudiés, du côté biologique et du côté chimique: mais nous n'avions pas encore pu nous faire une idée complète de la manière selon laquelle se suivaient les phénomènes que nous observions.

*Lysocithine dans le béri-béri.* - Nous y sommes arrivés après avoir pris connaissance d'un travail des japonais TERU-UCHI, OYAMA, NAKAMURI et WADA qui avaient supposé que la maladie provoquée par carence de vitamine B, c'est-à-dire le béri-béri, était produite par une toxine spéciale du riz poli, qu'ils appelèrent oryzotoxine.

Un chimiste de la même école, MOTOE IWATA crut, ensuite, que l'oryzotoxine et la lysocithine étaient la même substance, car il avait réussi à isoler cette dernière substance du riz et à en démontrer les caractères.

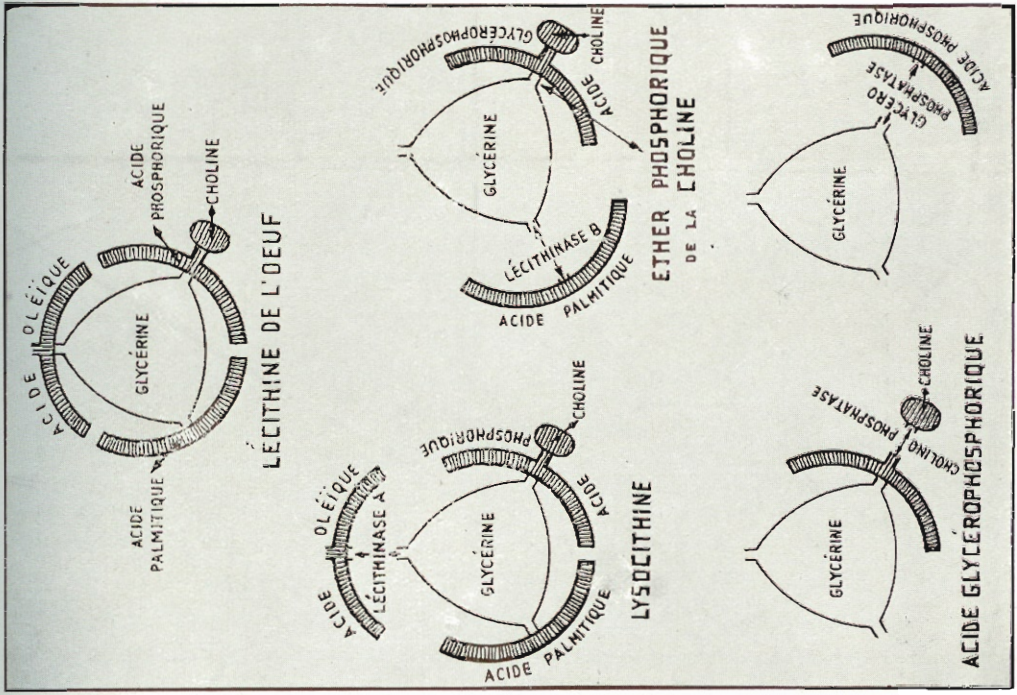
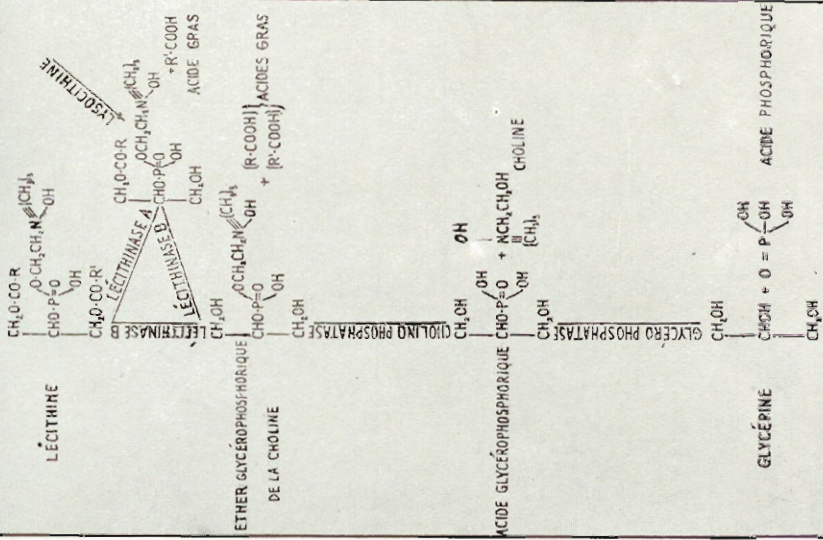
La supposition que la lysocithine peut avoir une action toxique, nous poussa à faire de nouvelles recherches sur cette question; mais nous dûmes conclure, en repoussant les hypothèses du savant japonais, que la lysocithine fût à la base du béri-béri. Cette substance ne produit aucun symptôme de polynévrite chez les pigeons, ce que mon aide, CUBONI, a pleinement démontré.

Nos recherches à ce sujet nous ont portés à étudier profondément les ferments contenus dans le riz, surtout dans les parties qui sont éliminées pour des raisons commerciales et de conservation. On enlève ainsi du riz toute la portion riche en ferments, dont la fonction est de le digérer, tandis que dans l'intestin ces ferments y font défaut. La carence de ces ferments est la cause réelle de la polynévrite du béri-béri, ce que plusieurs travaux à moi, en collaboration avec CONTARDI ont abondamment démontré.

Il était donc naturel que, la lysocithine étant appelée à jouer un rôle dans le béri-béri - selon les AA. japonais -, nous fussions portés à penser au facteur enzymatique bien connu, c'est-à-dire à la lécithinase qui devait être présente dans le son du riz ou bien dans la gémme pour qu'il fût possible d'y trouver la lysocithine.

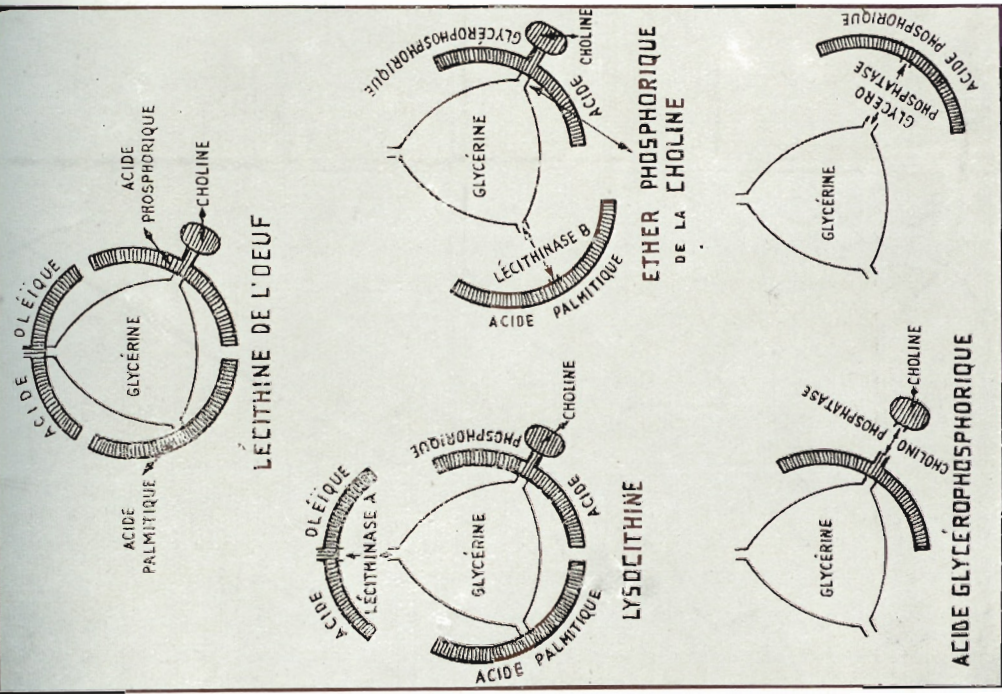
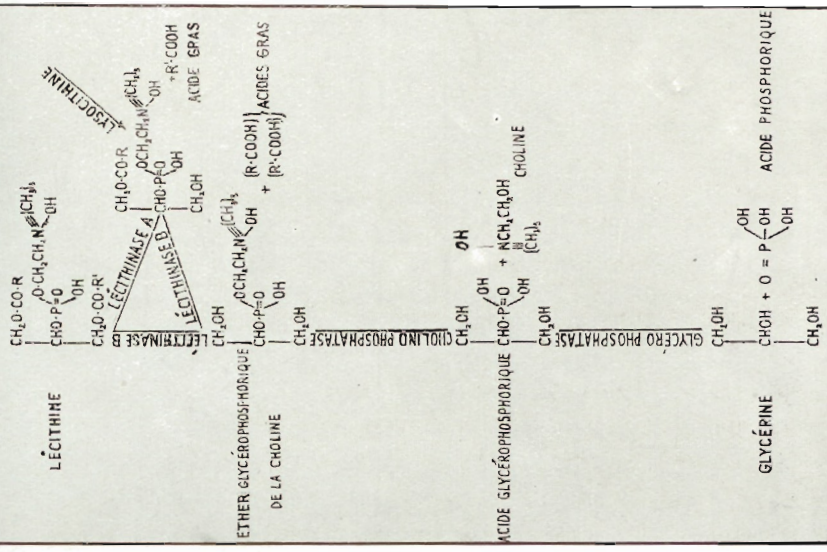


# DÉCOMPOSITION ENZYMATIQUE DE LA LÉCITHINE





# DÉCOMPOSITION ENZYMATIQUE DE LA LÉCITHINE





Dans le son de riz SUZUKI avait déjà découvert la phytase, enzyme qui dédouble la phytine en acide phosphorique et en inosite: jusqu'aujourd'hui on avait pensé qu'il était spécifique pour ce composé. Nous avons remarqué qu'en préparant cet enzyme du son de riz, selon la méthode de SUZUKI, on n'extrayait pas seulement la phytase, mais aussi un groupe de ferments du type lécithasique et du type phosphatasique.

L'ensemble des enzymes extraits du son du riz, que j'ai rappelé dans une communication au « Reale Istituto Lombardo di Scienze e Lettere » au commencement de l'année 1931, a été ensuite étudié profondément par CONTARDI et par ERCOLI. Ces recherches démontrent que l'enzyme de scission de la lécithine ne pouvait pas être considéré comme un seul, mais plutôt comme l'association de différents types d'enzymes, dont deux du type lécithinasique - pour les deux acides gras - et deux du type phosphatasique (phytase de SUZUKI), l'un pour l'éther de la choline, ou cholinophosphatase de CONTARDI, et l'autre pour l'acide phosphoglycérique. La cholinophosphatase détache la choline de son éther phospho-glycérique, en la déséthérifiant, tandis que la glycerophosphatase agit à son tour sur le résidu, en séparant l'acide phosphorique, ou plutôt le sel phosphorique de la choline, de la glycérine.

La Planche qui suit, où l'une des figures est dressée d'après les formules chimiques, montre les étapes successives auxquelles donnent lieu les différents enzymes.

Mon aperçu indique l'importance de l'ensemble logique des enzymes que la nature met dans le riz naturel et que l'industriel élimine par le pilage. Le sujet qui se nourrit de riz décortiqué se trouve obligé de se servir uniquement de ses enzymes propres pour substituer ceux dont le riz a été privé, en courant le risque de compromettre la digestion qui n'est autre chose qu'une désagrégation enzymatique qui permet le métabolisme alimentaire.

\* \* \*

Il serait utile de confronter les différentes enzymes répandues dans la Nature, dont certaines ressemblent par leur action, tandis que d'autres s'en éloignent, à celles du riz et des venins animaux, surtout des guêpes. Je rappellerai la Takadiastase de l'*Aspergillus orizae*,



celle de la levure, de l'*Aspergillus niger* et du ricin, dont nous avons longuement étudié les caractéristiques chimiques.

Mais mon but n'étant pas d'établir un parallèle de ce genre, je me bornerai à resumer quelques considérations qui sont en rapport avec toute la série de faits que j'ai brièvement exposés.

Nous sommes partis des lécithines pour arriver aux enzymes du riz: il n'est pas question ici d'une divagation inutile, mais, au contraire, nous avons ainsi pu nous rendre compte de la façon par laquelle la Nature enchaîne les substances animales et les substances végétales pour permettre la vie.

Nous n'attribuons pas une grande importance aux enzymes qui abondent dans les aliments quotidiens, et nous nous bornons à prendre, presque exclusivement, en considération celles qui sont contenues dans le tube gastro-entérique. Les aliments crus, ou même cuits, nous apportent, toutefois, plusieurs enzymes, comme celles du riz, par ex., qui peuvent résister pendant un certain temps à des températures supérieures à 100°.

CONTARDI a pu démontrer qu'en administrant de fortes quantités de son de riz aux vaches à lait, les enzymes qui y sont présents passent dans le lait, ce qui en altère la conservabilité et produit aussi des conséquences sur les préparations industrielles.

Nous pouvons maintenant nous poser la question pour quelle raison et dans quel but une si forte quantité d'enzymes accompagne les lécithines.

D'après OVERTON les lécithines forment une partie intégrante du protoplasma de toutes les cellules animales et végétales et, du point de vue de la vie cellulaire, elles devraient être à peine inférieures aux protéines. Étant donc donnée la nature des lécithines et leur grande importance, il est naturel que l'organisme - analoguement à ce qui arrive pour les protéines - tienne tout prêts les éléments nécessaires à leur métabolisme. Le biologiste ignore encore l'endroit où ces scissions se produisent: dans les protoplasmes mêmes ou bien dans les limites des cellules.

OVERTON pense qu'un grand nombre de substances ne pénètre dans l'intimité du corps de la cellule que grâce à la lécithine. Nous savons que son acide non saturé apporte probablement de l'oxygène, car c'est un composé auto-oxydable, peut-être à cause de traces de métaux qu'il entraîne. Une des plus curieuses propriétés de la lécithine c'est précé-



sément cette particularité, comme l'affirme FOURNEAU. Il est donc probable que l'oxygène, avant d'entrer dans l'édifice moléculaire, se trouve dans un état de combinaison instable très active; la lécithine joue ainsi un rôle - plus ou moins important - dans le transport de l'oxygène dans l'organisme. Les résultats des expér. de SERONO et CRUTO sur la photoactivité de la lécithine exposée aux rayons solaires, dépendraient donc de l'absorption de fortes quantités d'oxygène. Cette oxydabilité rend aussi la lécithine un agent réducteur très énergique. De la même façon que pour le transport de l'oxygène la lécithine pourrait aussi agir sur celui des métaux, calcium et fer.

Les phosphatides - et par conséquent aussi la lécithine - semblent avoir une grande influence sur la solubilité de certains corps dans les liquides de l'organisme, par ex. des acides gras dans la bile (PARKEN).

On connaît les lécito-albumines, découvertes tout d'abord par LIEBERMANN, et que le regretté GALEOTTI a ensuite étudiées chez nous. Nous savons qu'il existe une espèce d'antagonisme entre la lécithine et la cholestérine car, dans les réactions hémolytiques et sérologiques, la lécithine a une action activante, tandis que la cholestérine en a une contraire, d'après les affirmations des Immunologistes.

Tout ce que je viens de dire à propos des lécithines ne forme que quelques îles que l'on distingue mal dans la mer inconnue qu'est la fonction des phosphatides, considérés comme des composés du type de la lécithine; les effets des dégradations que nous connaissons depuis peu de temps sont encore moins clairs.

Les produits de la scission des lécithines, étant connu le grand nombre d'enzymes qui les accompagnent, seront-ils éliminés ou bien serviront-ils comme matériel pour de nouvelles constructions cellulaires? Les lysocithines ont-elles une fonction dans l'organisme ou ne sont-elles que des substances de passage? Nous avons déjà parlé de cette question, en admettant qu'elles doivent être immédiatement neutralisées à cause de leur toxicité; mais ce n'est ici qu'une hypothèse à nous.

Les acides gras, soit en brûlant, soit comme producteurs de calories, ont une fonction généralement reconnue. Les bases organiques des lécithines, mises en liberté par la cholino-phosphatase, c'est-à-dire la choline, la cholamine, la sphingosine, ont une action qui les rapproche des hormones. LE HEUX, par ex., appelle la choline «l'hormone physiologique de l'intestin». Les combinaisons de cette base avec certains acides lui donnent une importance exceptionnelle à cause de son



action sur la pression du sang: l'acétylcholine, par ex., possède une action physiologique mille fois plus forte que celle de la base, et la carbamoilcholine 1 million de fois plus forte: il est question d'activités paragonables à celles des vitamines.

Une autre question que l'on pourrait se poser est la suivante: peut-on, en partant des dérivés de la scission, revenir aux composés desquels on est partis? La resynthèse des lécithines, que jusqu'aujourd'hui il n'a pas été possible de réaliser, nous est presque inconnue: nous connaissons quelques exemples de resynthèse des glycérophosphates sous l'action de la glycérophosphatase de l'*Aspergillus oryzae*, obtenue par SUZUKI et MARAYAMA en 1930, seulement dans le cas où la valeur du pH de la solution de glycérine et de phosphate bisodique soit favorable (8,4).

L'alcalinité semble être indispensable pour faciliter ou pour empêcher la réversibilité des actions fermentatives.

Les travaux de EULER et de son école ont démontré que, dans la levure et dans plusieurs autres eumycètes, on trouve une *phosphatase*, c'est-à-dire un enzyme qui, dans un milieu à réaction alcaline - comme c'est le cas des glycérophosphatases - donne lieu à la synthèse de l'acide esaphosphorique.

Voici donc que, de ce côté, les produits de la dégradation de la lécithine trouvent un point de contact avec un autre problème très intéressant, celui du lactacidogène de EMBDEN, qui n'est que l'exosomono-diphosphate de sodium, pour la transformation énergétique du glucose en travail musculaire.

Je serai bien heureux s'il m'a été possible de démontrer que les recherches qui ont été faites ont fait avancer nos connaissances sur les phosphatides, et qu'aux dégradations enzymatiques connues des protéines et des nucléines, nous pouvons ajouter aussi celle des lécithines.

---