

DE LA POSITION DU GLUCOSE DANS LE BIOCHIMISME MUSCULAIRE (*).

M. CAMIS

Directeur de l'Institut de Physiologie de la R. Université de Parma.

RÉSUMÉ DE L'A.

Par glycolyse on entend toute décomposition enzymatique d'hydrates de C avec formation d'acide lactique: c'est une réaction ésothermique qui se produit sans absorption d'O₂: cela donne à cette réaction un caractère particulier, car il la rend capable de développer de l'énergie même dans des conditions anaérobiques, comme il se vérifie dans la contraction musculaire et dans d'autres processus vitaux.

Il n'est pas concordément admis que la glycolyse soit toujours un stade préliminaire des désintégrations oxydatives des hydrates de C [LUNDSGARD (¹), par exemple, n'est pas de cet avis], mais il est certain qu'elle se produit même en présence de l'O₂, comme il arrive justement dans la contraction musculaire.

Le glycogène est, selon les AA. modernes, le composé qui donne origine à l'acide lactique dans le muscle. Une certaine quantité de cet acide se forme aussi pendant le repos. Selon ces doctrines, la fonction du glucose dans la contraction musculaire est seulement indirecte, c'est-à-dire que le glucose n'est qu'un stade intermédiaire entre la glycogénolyse hépatique et la reconstitution du glycogène dans le muscle. Il aurait aussi une autre fonction secondaire lorsqu'il reparait, libre, dans le muscle, pour participer à la formation et à la scission de l'ester hexoso-phosphorique (CORI et CORI). Si dans la manière d'en-

(*) La discussion de cet argument est basée sur les travaux suivants paru dans l'Institut de Physiologie de Parma. a) B. TANZI, *Metabolismo di idrati di C e formazione di acido lattico nel cuore isolato di mammifero (L'Ateneo parmense, V, 549-567, 1933)*. b) R. MONTUORI, *Gli enzimi formatori di acido lattico in rapporto col consumo di idrati di C, nel cuore isolato funzionante (Ibidem, V, 458-470, 1933)*. c) G. MORUZZI, *Contributo allo studio del metabolismo intermedio muscolare. Acido monoiodoacetico e glucosio circolante nel cuore isolato (Ibidem, V, 445-457, 1933)*.

(¹) E. LUNDSGARD, *Die Glykolyse (Ergebn. d. Enzymforsch., II, 1933)*.

tendre les détails de ce cycle il y a quelques divergences et quelques points obscurs, ils ne concernent jamais le glucose circulant dans la contraction musculaire.

Des plus récentes recherches expérimentales il résulte quelques données qui sont favorables à ces opinions. Je rappelle, par ex., qu'EMBDEN et ses collaborateurs trouvèrent (1914-1915) qu'en ajoutant du glycogène au suc musculaire, on a une production d'acide lactique supérieure à celle qu'on a spontanément du suc musculaire. Par contre, si l'on ajoute du glucose ou d'autres hydrates de C, cette hyper-production n'a pas lieu.

Dans la critique aux expériences faites précédemment par plusieurs AA., sur des muscles dépecés, FLETCHER tendait à démontrer (1911) que la production d'acide lactique, à la suite d'une adjonction de glycogène ou de glucose ne démontre pas une action glycolytique de la part des enzymes existant dans le muscle, mais qu'elle est la conséquence d'une infection bactérienne. MEYERHOF, au contraire, relève que, si les données positives ne permettent pas des conclusions sûres, les résultats négatifs ne peuvent pas non plus être considérés comme probatoires. En effet, le maximum de production d'acide lactique étant limité par le degré d'acidité qui se forme, une adjonction d'hydrates de C ne peut augmenter ce maximum; de même que, toujours d'après MEYERHOF, pas même la rapidité de la réaction ne peut être augmentée par l'adjonction de glycogène ou de glucose ⁽¹⁾.

Dans le but de pouvoir surprendre les effets éventuels de cette adjonction, il faut donc avoir recours à quelque expédient, comme, par ex., à celui auquel eut recours MEYERHOF: c'est-à-dire d'observer l'effet de l'adjonction de sucre après que le muscle a consommé toute la réserve préexistante d'hydrates de C transformables. Les recherches ainsi disposées démontrèrent, en effet, que, en ajoutant des hydrates de C après la décomposition du glycogène préformé, on obtient de plus grandes quantités d'acide lactique; quantités qui dépassent de beaucoup celle qu'on peut obtenir de la décomposition totale des hydrates de C du muscle.

⁽¹⁾ O. MEYERHOF, Die Energieumwandlungen im Muskel. IV Mit. Über die Milchsäurebildung etc. (*Pfüger's Arch.*, CLXXXVIII, 114-160, 1921).

Les recherches de LAQUER (1921-1922) ⁽¹⁾ mirent en évidence, entre autre, que les agents capables d'altérer la structure cellulaire, comme les températures élevées ou très basses, peuvent inhiber la formation de l'acide lactique des hexose fermentescibles, sans en empêcher la formation au dépens du glycogène. De ce fait, LAQUER déduit que le glucose ne peut pas être séparé directement du muscle, mais seulement après avoir été transformé en une forme plus réactive, comme celle qui dériverait de la scission du glycogène. Cette transformation est liée à une intégrité relative des cellules. Une telle conclusion ne nous semble pas parfaitement légitime, car on comprend que, si la destruction des cellules abolit quelque capacité biologique, elle abolit la glycogénolyse et même la glycolyse; mais on ne comprend pas qu'elle puisse abolir la glucolyse du glucose et non la glycogénolyse et la scission du glucose qui en dérive.

De toute manière, dans cet ordre d'idées, il nous semblerait plus logique de penser que, lorsque les cellules sont normales, il existe, pour la scission du glucose, un mécanisme différent de celui qui agit sur le glycogène.

Il nous semble qu'il faut tenir présente la différence qui se passe entre les processus qui se manifestent dans le muscle fonctionnant et ceux qu'on peut relever dans des mélanges et dans des sucs; différence dont on n'a pas toujours tenu suffisamment compte.

En attendant, tout en restant dans le champ des scissions des hydrates de C *in vitro*, je rappelle que, selon MEYERHOF, l'extrait de muscle de lapin est beaucoup plus actif que celui de la grenouille dans la scission du glucose, et que cette capacité de glycolyse des hexoses de la part de l'enzyme soluble est augmentée de beaucoup par l'adjonction de l'activateur. En ce cas la rapidité de la scission du glucose est supérieure à celle qu'on a pour glycogène.

Je crois opportun rappeler ici que, des anciennes expériences sur la dépense de sucres de la part du cœur isolé et fonctionnant, il résultait que le sucre a une fonction directe et importante dans l'activité musculaire. Il y a beaucoup d'années j'ai démontré tout particulièrement les faits suivants: 1) Le myocarde fonctionnant du lapin consume, de préférence, le glucose circulant et puis le glycogène mus-

⁽¹⁾ F. LAQUER, Ueber den Abbau der Kohlehydrate in quergestreiften Muskel (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, CXVI, 169, 1921 et CXXII, 26, 1922).

culaire, tandis que le cœur du chat consomme exclusivement le glycogène musculaire. — 2) La quantité de glucose consommé par le cœur du lapin varie lorsque la tension du muscle varie. — 3) Tous les sucres ne sont pas également consommés par le cœur perfusé, mais quelques uns un peu plus, d'autres un peu moins et d'autres pas du tout ⁽¹⁾.

Ces faits, et particulièrement le 1) et le 2), me semblent encore aujourd'hui dignes de considération. Ayant démontré que le glucose consommé, à parité de travail mécanique accompli, est grossièrement proportionnel à la tension à laquelle était soumis le myocarde, non seulement j'ai établi, *pour la première fois ce rapport entre tension et métabolisme musculaire* qui a été si brillamment étudié et illustré par A. V. HILL et par son école, mais j'ai relevé un fait qui nous conduit logiquement à admettre que le glucose peut fonctionner directement comme source d'énergie musculaire. Dans le même sens parle la conclusion 1) car, si le glucose n'avait d'autre fonction que celle de reformer le glycogène, un comportement divers, comme celui que nous avons rapporté, serait incompréhensible.

Nous avons donc repris l'examen de ces problèmes, par rapport aux idées plus modernes, en prenant toujours comme matériel d'étude le cœur isolé de mammifère pour les avantages remarquables qu'il présente; et avant tout nous avons cherché à établir si, du glucose circulant, il se forme de l'acide lactique, ce qui serait un argument qui ferait rentrer sa scission dans le tableau de la glycolyse, comme on l'a définie plus haut.

Technique. On employa des cœurs de lapins et des cœurs des chats, isolés dans l'appareil de LANGENDORFF-ADUCCO. Dans cet appareil circule du liquide de RINGER tout simplement, ou RINGER+glucose, ou encore RINGER+acide monoiodo-acétique.

On fait les dosages relatifs dans les liquides de perfusion qui ont circulé dans le système coronaire et qu'on a recueillis dans des récipients convenables. On détermine l'acide lactique par la méthode de MENDEL et GOLDSCHIEDER et le glucose suivant la méthode de LEHMANN-FLURY.

À la fin de l'expérience on détermine l'acide lactique dans le mus-

(1) M. CAMIS, Sul consumo di idrati di carbonio nel cuore isolato funzionante (*Zeitschr. f. allg. Physiol.*, VIII, 371-404, 1908 et *Arch. di Farmacol. Sperim. e Sc. affini*, XV, 1913).

cle cardiaque à peine l'a-t-on retiré de l'appareil et jeté dans la glacière pour empêcher les processus de glycolyse. Je ne rapporte pas ici le procédé long et minutieux de la méthode pour le dosage de l'acide lactique. Je dois seulement faire remarquer qu'il peut nous donner des résultats bien sûrs, si l'on suit les détails nombreux de la technique, qui sont indispensables à la bonne réussite des dosages.

Pour le dosage du glycogène on suivit la méthode de PFLÜGER.

1°. — Métabolisme des hydrates de C et formation d'acide lactique (TANZI).

Groupe I (Cœurs de lapin). En un premier temps il fallait déterminer le pourcentage de glycogène dans une première série de cœurs à peine extraits de l'organisme, pour avoir un point de repère:

En un 1 ^{er} cœur de gr	7,1	on trouva mgr	462	de glycogène %
” ” 2 ^{ème} ” ” ”	7,6	” ” ”	428	” ” ”
” ” 3 ^{ème} ” ” ”	9,2	” ” ”	447	” ” ”
” ” 4 ^{ème} ” ” ”	6,3	” ” ”	479	” ” ”

On trouva donc une moyenne de glycogène de mgr 454 %.

En outre la détermination du glycogène, faite en 5 cœurs normaux, pesant respectivement gr. 7,10-7,80-8,90-10,50-6,90 (gr 8,24 en moyenne), qui, pourtant, à peine extraits avaient fonctionné pendant une heure (perfusion avec RINGER), donna pour résultat que le pourcentage de glycogène consommé était respectivement de mgr 278,00-222,00-222,40-232,60-246,30 (240,26 en moyenne). Donc la consommation de glycogène, en une heure, avait été en moyenne de mgr 213,74 % de cœur.

Les valeurs de glycogène, dans les cœurs à peine extraits de l'organisme, avec les méthodes de recherche suivies, tournent autour d'une moyenne de 454 mgr % (1). En partant de cette donnée, on voit que le cœur isolé de lapin, perfusé avec RINGER simple, consomme, en une heure d'activité, presque la moitié de ses réserves de glycogène.

Du tableau I il résulte que le même cœur de lapin, perfusé avec RINGER+glucose, pour 1 h. d'activité, consomme ses réserves de glycogène en quantité moins grande, tandisqu'il utilise à son propre avantage des quantités remarquables de glucose qu'il soustrait au liquide circulant. En venant aux données, on voit qu'on a consommé 92,40 mgr de glycogène, c'est-à-dire beaucoup moins que dans le cas précé-

(1) Toutes les valeurs % qu'on donne ici se rapportent à 100 gr de muscle cardiaque.

TABLEAU I. — Comportement du glycogène et du glucose dans le cœur normal de lapin, isolé et perfusé avec RINGER + glucose pendant 1 h. d'activité.

N ^o	Poids du cœur gr	Glycogène dans le cœur mgr	Glycogène dans le cœur mgr %	Glycogène utilisé par 100 gr de cœur mgr	Glucose en RINGER		Glucose utili- sé par 100 gr de cœur mgr
					Avant la per- fusion mgr ^o /100	Après la per- fusion mgr ^o /100	
1	6,72	22,91	342,00	—	1014	984	—
2	7,20	26,85	373,00	—	1002	930	—
3	5,40	20,95	358,00	—	987	948	—
4	8,30	28,84	348,00	—	998	910	—
5	7,00	27,09	387,00	—	1049	1000	—
Moyennes	6,92	25,38	361,60	92,40	1011	953,40	803,45

TABLEAU II. — Comportement du glycogène et de l'acide lactique dans le cœur normal de lapin isolé et perfusé avec RINGER simple pendant 1 h. d'activité.

N ^o	Poids du cœur gr	Glycogène dans le cœur mgr	Glycogène dans le cœur mgr %	Glycogène utilisé par 100 gr de cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr %	Ac. lactique dans le li- quide circu- lant mgr	Ac. lact. total	Ac. lact. total
								prod. par le cœur mgr	prod. par 100 de cœur mgr
1	8,50	18,819	221,40	—	4,3625	52,50	10,635	—	—
2	11,70	27,027	231,00	—	7,5465	64,30	12,250	—	—
3	6,90	18,295	265,00	—	5,0025	72,50	9,350	—	—
4	10,90	29,539	271,00	—	8,5074	78,05	10,500	—	—
5	7,90	19,614	248,30	—	5,7202	59,75	13,640	—	—
Moyennes	8,18	22,658	247,34	206,66	6,2278	65,46	11,275	17,502	190,65

TABLEAU III. — Comportement du glycogène, du glucose, et de l'acide lactique dans le cœur normal (du lapin), isolé et perfusé avec RINGER + glucose, pendant 1 h. d'activité.

N°	Poids du cœur gr	Glycogène dans le cœur mgr	Glycogène dans le cœur mgr %	Glycogène utilisé par 100 gr de cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr %	Ac. lactique dans le liquide circulant mgr	Ac. lactique total produit par le cœur mgr	Ac. lactique total produit par 100 gr de cœur mgr	Glucose dans RINGER		Glucose utilisé par 100 gr de cœur mgr
										Avant le perfusion mgr %/100	Après le perfusion mgr %/100	
1	9,20	31,46	342	—	6,95	75,60	13,60	20,50	—	933,5	913,50	—
2	5,70	20,17	354	—	2,56	45,00	24,40	26,96	—	1001	926,00	—
3	5,20	18,87	364	—	1,35	26,00	23,00	24,35	—	945	860,00	—
4	5,80	22,96	396	—	3,04	52,50	40,16	43,20	—	1024	1001,50	—
5	6,02	24,24	402	—	3,03	50,40	34,20	37,23	—	1034	1002,00	—
6	6,39	25,62	401	—	3,65	57,25	38,40	42,05	—	1062	1004,00	—
7	13,32	54,47	401	—	10,72	80,50	60,35	71,07	—	1030	945,00	—
Moyenne	7,38	28,25	381	73,00	4,47	55,32	33,40	37,91	514,37	1004,21	950,28	731,75

dent (moins que la moitié), tandis que l'utilisation du glucose a été de 803,43 mgr pour 1000 cc de RINGER et pour 100 gr de cœur.

Les expér. rapportées dans le tableau II confirment les données qui concernent la consommation du glycogène myocardique. Dans ces expér. on a aussi considéré les valeurs de l'acide lactique qu'on présume dépendre du glycogène. Il résulte qu'il se forme une quantité remarquable d'oxyacide lorsqu'il y a consommation de glycogène: pour 206,66 mgr % de glycogène on a eu, en effet, une formation moyenne de mgr 190,65 d'ac. lactique.

Le tableau III réunit les résultats des expér. analogues à celles du tableau II avec, en plus, les données correspondantes de l'ac. lactique. Dans ce cas les valeurs de l'oxyacide nous démontrent que, lorsque dans le cœur isolé fonctionnant circule du glucose, l'ac. lactique se forme en bien plus grande quantité. La production moyenne % a été de mgr 514,37, tandis que les expér. précédentes n'avaient donné que mgr 190,65 %: donc une quantité supérieure de 323,72 mgr %. Cette valeur trouve certainement son explication dans le fait que le cœur de lapin isolé et fonctionnant utilise le glucose des liquides perfusés. En effet, dans le cas dont nous parlons, on a eu une utilisation de 731,75 mgr % de glucose, tandis qu'il y a eu à peu près la même consommation de glycogène que dans les expér. précédentes; et, pour être plus précis, un peu moins (mgr 73,00 %).

Groupe II. — Dans les expér. de ce groupe, faites sur des cœurs de chats, je me suis conformé aux principes qui m'ont guidé dans les recherches du groupe précédent. Il s'agissait de voir si le cœur du chat a un comportement différent de celui du cœur de lapin, relativement à l'utilisation de ses réserves de glycogène et de glucose circulant.

J'ai établi, avant tout, que, dans 4 chats dont le cœur pesait respectivement gr 9,10-10,30-11,00-8,70 (moyenne 9,775), le cœur même contenait un pourcentage de glycogène de mgr 560,96-530,00-520,00. 530,00 (moyenne 535,34).

Les résultats des expér. sont réunis dans les tableaux IV, V.

Avec la méthode que j'ai suivie jusqu'ici, j'ai trouvé que, dans les cœurs de chat à peine extraits, les valeurs du glycogène sont en moyenne de 535,24 mgr %. En partant de cette valeur on voit, par les données du Tableau IV, que le cœur du chat perfusé avec RINGER simple, pour 1 h. de fonctionnement, consomme ses réserves de glycogène en quantité légèrement supérieure à 50 %. Cela ne se vérifiait pas dans

TABLEAU IV. — Comportement du glycogène et de l'ac. lactique dans le cœur normal, isolé, du chat perfusé avec RINGER simple, pendant 1 h. d'activité.

N°	Poids du cœur gr	Glycogène dans le cœur mgr	Glycogène dans le cœur mgr %	Glycogène utilisé par 100 gr de cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr %	Ac. lactique dans le liquide circulant mgr	Ac. lactique total produit par le cœur mgr	Ac. lactique total produit par 100 gr de cœur mgr
1	8,80	33,75	383,55	—	1,984	22,55	15,18	17,164	—
2	9,50	25,19	265,19	—	1,995	21,00	15,45	17,445	—
3	11,00	29,17	265,19	—	2,310	21,00	13,00	15,310	—
4	10,00	26,62	266,20	—	2,100	21,00	10,20	12,300	—
5	9,80	27,94	285,16	—	2,229	22,75	10,50	12,729	—
Moyennes	9,82	28,534	290,57	244,67	2,123	21,66	12,866	14,989	152,63

TABLEAU V - Comportement du glycogène, du glucose et de l'ac. lactique dans le cœur du chat, normal, isolé, perfusé avec RINGER + glucose, pendant 1 h. d'activité.

N°	Poids du cœur gr	Glycogène dans le cœur mgr	Glycogène dans le cœur mgr %	Glycogène utilisé par 100 gr de cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr %	Ac. lactique dans le liquide circulant mgr	Ac. lactique total produit par le cœur mgr	Ac. lactique total produit p. 100 gr cœur mgr	Glucose dans RINGER	
										Avant la perfusion mgr %/100	Après la perfusion mgr %/100
1	8,90	23,49	264,00	—	1,860	21,00	7,00	8,850	—	896	890
2	12,00	24,60	205,00	—	1,458	23,70	14,52	15,978	—	950	950
3	7,80	21,68	265,20	—	1,228	18,70	9,50	10,728	—	1172	1163
4	9,80	29,40	300,10	—	2,844	18,00	9,50	12,344	—	1058	1058
5	9,10	31,68	348,20	—	1,764	13,50	13,50	15,264	—	1000	1000
moyannes	9,52	26,17	274,89	260,35	1,830	19,22	10,80	12,63	132,66	1015,20	1012,20

les cœurs de lapin qui, au contraire, consommaient des quantités inférieures au pourcentage susdit. Cette tendance qui se manifeste non seulement dans les moyennes globales, mais aussi dans la plupart des données de chaque expér. en particulier, si l'on compare les deux groupes, nous permet d'affirmer, quoique avec quelques réserves, que le cœur du chat, pour son fonctionnement, consomme avec plus de facilité ses réserves de glycogène.

Si nous passons à considérer les valeurs de l'ac. lactique, rapportées dans le même tableau, nous trouvons une moyenne de mgr 152,63 %, tandis que la consommation correspondante de glycogène a été de mgr 244,67. Donc, la quantité d'ac. lactique produite par le cœur de chat est inférieure à celle que produit le cœur de lapin dans des conditions expérimentales identiques.

Dans le tab. V on considère aussi le glucose circulant. Des dosages relatifs au glucose il résulte, en effet, que ce monosaccharide n'est pas pratiquement utilisé par le cœur fonctionnant du chat, qui utilise, au contraire, avec une plus grande facilité le glycogène de réserve.

Il résulte en outre que le cœur du chat produit beaucoup moins d'ac. lactique que le cœur du lapin, par rapport aux mêmes quantités de glycogène consommées.

Conclusions. - 1) Pendant l'activité du cœur de lapin, isolé et perfusé avec RINGER sans glucose, se consomment les réserves de glycogène. Si l'on fait la perfusion avec RINGER+glucose, une partie de ce monosaccharide est utilisée, tandis que les réserves de glycogène sont économisées.

2) Dans les deux cas il y a formation d'acide lactique. Il faut cependant remarquer que, lorsqu'il y a du glucose en circulation, la quantité d'acide lactique produit est plus considérable que lorsque circule le RINGER simple: ce qui démontre que l'acide lactique se forme aussi aux dépens du glucose circulant.

3) Pendant l'activité du cœur de chat isolé et perfusé avec RINGER sans glucose, les réserves de glycogène se consomment. Lorsqu'on emploie RINGER+glucose, le glucose n'est pas du tout utilisé, tandis que les réserves de glycogène continuent à diminuer dans le même ordre que dans le premier cas.

4) Aussi dans le cœur de chat il se forme de l'ac. lactique, comme dans les cas rapportés au N° 3, mais il s'en forme moins que dans le cœur de lapin.

5) Lorsqu'il y a du glucose en circulation, la quantité d'ac. lactique qui se forme dans le cœur de chat n'est pas supérieure à celle qui se forme lorsqu'il n'y a pas de glucose circulant.

2.^o - Les enzymes formatrices de l'acide lactique par rapport à la consommation de Carbohydrates (MONTUORI).

Puisque, comme on l'a vu, la consommation des hydrates de C circulants a lieu d'une manière différente dans le cœur des différents animaux et pour des sucres divers, j'ai cru que la comparaison entre ces diverses propriétés et celles de l'enzyme, mises en évidence par MEYERHOF, pouvait fournir des données suffisantes sur l'identité du facteur qui détermine la scission dans les différents cas, c'est-à-dire j'ai cru qu'elle pouvait établir si les hydrates de C circulants sont utilisables par l'enzyme à laquelle on doit la scission du glycogène musculaire.

De l'ensemble des observations de MEYERHOF il résulte que chaque hydrate de C se comporte d'une manière différente, par rapport à l'enzyme, et qu'on peut, à cet égard, diviser les hydrates de C en 4 groupes:

1) Hydrates de C absolument stables en présence du ferment, comme la galactose, la saccharose et beaucoup d'autres, sans doute.

2) Hydrates de C hydrolysés seulement par le ferment fraîchement préparé ou avec l'adjonction d'un activateur spécial. A ce groupe appartiennent le glucose, la lévulose, la mannose, la maltose: cette dernière, pourtant, est moins fortement glycolysable.

3) Hydrates de C qui sont scindés en quelques heures par le ferment, et à une vitesse à peu près constante, comme, p. ex., les polisaccharides: glycogène, amidon, amylose, amylopectine.

4) Esthers hexoso-phosphoriques scindés dans des conditions dans lesquelles les autres restent stables.

Puisque MEYERHOF, dans ses recherches sur le lapin, s'était servi uniquement de muscles squelettiques, le premier pas à faire c'était de s'assurer si dans le myocarde du lapin on peut isoler l'enzyme glycolytique. Après cela il fallait établir une comparaison entre le cœur de chat et celui du lapin.

Dans ces recherches j'ai adopté, dans l'ensemble, la technique de MEYERHOF, avec quelques modifications particulières (voir pour cela le travail original).

Détermination des glycolyses. - J'ai expérimenté l'action du ferment sur les hydrates de C suivants: glycogène, glucose, lévulose, lactose,

galactose, maltose. Pour chacun de ces sucres j'ai employé une sol. à 2 % en KCl à 0,9 %. A 1 cc d'extrait de myocarde j'ajoutais 0,6 cc de sol. sucrée et 1 cc de KCl à 0,9 %. Si, au contraire, j'employais 0,5 cc d'extrait, j'ajoutais les autres deux sol. dans les quantités respectives de 0,3 et 0,5. Pour avoir un contrôle, en quelques expér. j'ai augmenté la sol. du ferment, ajoutant une quantité légèrement supérieure de sol. isotonique. Le mélange ferment-sucré était tenu pendant 2 hh. dans le thermostat à 35°. Après ce temps, je déterminais l'ac. lactique contenu dans ce mélange et, simultanément, l'ac. lactique contenu dans une quantité égale d'extrait de myocarde également dilué avec sol. isotonique, à laquelle je n'avais ajouté aucun hydrate de C, et qui avait été conservée dans la glace. Par différence je trouvais l'ac. lactique qui s'était formé aux dépens du sucre.

Calcul de l'activité du ferment. — On a cherché à exprimer l'efficacité des sol. de ferment, c'est-à-dire l'activité du ferment même, en mgr d'ac. lactique, pour chaque gr de muscle. On admet que, si à B gr de muscle nous ajoutons A cc de liquide, on obtient l'enzyme avec une dilution $\frac{A+B}{B}$. Si pour une preuve de glycolyse nous employons C cc de sol. de ferment, auxquels nous ajoutons complexivement C' cc entre sol. sucrée et sol. isotonique, la dilution complexe du ferment dans cette preuve est $d = \frac{A+B}{B} \times \frac{C+C'}{C}$. Si nous indiquons par r les mgr d'ac. lactique qui s'est formé en un temps déterminé, t, l'activité du ferment pour l'hydrate de C pris en examen et pour la même durée de temps, est de $E = r \times d$. En sens absolu E n'est pas une valeur unitaire, attendu qu'il y a d'autres facteurs dont il faudrait tenir compte: un de ces facteurs est constitué par les hydrates de C, présents dans le muscle, qui passent dans l'extrait et qui concourent, eux aussi, à la formation de l'ac. lactique et, selon MEYERHOF, dans la proportion de 5-10 % de celui qu'on obtient d'un polysaccharide. Dans le calcul on ne tient aucun compte de ces hydrates de C.

La température à laquelle on fait l'expér. et la concentration du sucre influent aussi sur la valeur de E; mes recherches étant comparatives, j'ai éliminé ces deux facteurs, en employant toujours la même concentration (2 %) et en travaillant toujours à la même température (35°). Comme durée de l'expér. j'ai choisi $t = 120'$; en effet, après 30', la vitesse de la glycolyse est relativement constante, particulièrement pour les polysaccharides.

Les phosphates, contenus dans l'extrait dont nous nous servons, ont aussi une importance décisive sur la vitesse de la glycolyse. D'après LAQUER chaque gr de muscle contient environ 2 mgr de P_2O_5 , tandis que l'extrait musculaire, selon la quantité de liquide ajoutée au muscle et selon sa préparation, contient environ 0,3-0,6 mgr de P_2O_5 pour chaque cc. D'après MEYERHOF, en redoublant ou en triplant la quantité du phosphate contenu dans l'extrait, on augmente considérablement la quantité d'ac. lactique qui se produit, tandis qu'on diminue la vitesse initiale de la glycolyse. On pourrait donc penser que la différente quantité de phosphates, qui éventuellement existent dans les divers muscles, puisse avoir une influence sur la quantité d'ac. lactique qu'on a trouvée.

De ce qu'on a exposé il résulte que l'enzyme du myocarde de lapin se comporte, en général, comme celle des muscles squelettiques du même animal: mais nous n'avons pas de données pour établir si cette analogie existe aussi pour le chat, parce que nous n'avons pas trouvé dans la littérature des données relatives à l'extraction de l'enzyme des muscles de cet animal.

L'enzyme isolée de ces deux myocardes est capable de former de l'ac. lactique seulement en agissant sur certains hydrates de C, qui sont utilisés par le cœur isolé de l'animal duquel on a extrait l'enzyme.

Du résultat de mes expér. je crois donc pouvoir tirer la conclusion suivante: la différente aptitude du cœur isolé fonctionnant de divers animaux à utiliser soit son propre glycogène musculaire, soit d'autres hydrates de C présents dans le liquide nutritif circulant, est liée à une différente activité des enzymes contenues dans le muscle cardiaque.

J'ai parlé d'enzymes car, de même que MEYERHOF, je ne veux pas exclure qu'il s'agisse d'un ensemble d'enzymes, chacune desquelles spécifique au moins pour un groupe donné d'hydrates de C.

Sur cet argument l'observation suivante tombe à propos: si nous examinons les valeurs numériques qui expriment l'activité formative d'ac. lactique de cette enzyme, nous remarquons que l'activité de l'enzyme du myocarde de lapin sur le glycogène est égale à la somme de son activité sur le glucose et de celle de l'enzyme du myocarde de chat sur le glycogène.

En effet, du Tabl. VI on voit que, en additionnant la moyenne de l'activité de l'enzyme de chat sur le glycogène, soit 0,64, avec la

TABLEAU VI. — Activité de l'enzyme musculaire du cœur de chat et de lapin, exprimée en milligrammes d'ac. lactique formé par les différents hydrates de C pour chaque gr de muscle.

	Glycogène			Glucose			Lévulose			Lactose			Galactose			Maltose			
	N. Lapin	N. Chat		N. Lapin	N. Chat		N. Lapin	N. Chat		N. Lapin	N. Chat		N. Lapin	N. Chat		N. Lapin	N. Chat		
1	1,09	21	0,67	7	0,55	28	0	10	0,43	31	0	7	0,45	29	0	10	0	32	0
2	1,09	22	0,74	9	0,62	29	0	12	0,55	32	0	9	0,62	30	0	36	0	33	0
3	0,78	23	0,70	10	0,35	30	0	14	0,46	34	0	10	0,42	32	0	37	0	34	0
4	1,11	24	0,90	11	0,51	31	0	15	0,42	35	0	13	0,46	34	0	38	0	35	0
5	1,06	25	0,52	13	0,37	33	0	16	0,62			14	0,49						
6	1,26	26	0,42	15	0,40			17	0,40			36	0,64						
7	1,08	27	0,48	16	0,34			18	0,57			37	0,39						
36	1,23	28	0,48	17	0,43			19	0,34										
37	1,19	33	0,82	18	0,59			37	0,42										
38	1,15	35	0,70	19	0,34														
Moyen. 1,10			0,64		0,45		0		0,46		0		0,49		0		0		0

TABLEAU VII. — Comparaison entre la consommation de quelques hydrates de C de la part de myocardes divers et l'activité de leurs enzymes.

Consommation de l'hydrate de C dans le myocarde fonctionnant (CAMIS)	Activité de l'enzyme de myo- carde sur l'hydrate de C (MONTUORI)	Activité de l'enzyme de muscle squelettique sur l'hydrate de C (MEYERHOF)	Glycogène	Glucose	Lévulose	Lactose	Galactose	Maltose
			lapin	chat	lapin	chat	lapin	chat
positif	 1,10	positive	lapin	chat	lapin	chat	lapin	chat
positif	 0,64	non expérimenté						
positif	 0,45	positive	lapin	chat	lapin	chat	lapin	chat
négatif	rien	non expérimenté						
positif	 0,46	positive	lapin	chat	lapin	chat	lapin	chat
négatif	rien	non expérimenté						
positif	 0,49							
négatif	rien	non expérimenté						
négatif	rien	négative	lapin	chat	lapin	chat	lapin	chat
négatif	rien	non expérimenté						
négatif ou faiblement positif	rien	faiblement positive	lapin	chat	lapin	chat	lapin	chat
négatif	rien	non expérimenté						

moyenne de l'activité de l'enzyme de lapin sur le glucose, soit 0,45, on obtient 1,09. Or, ce chiffre est égal à celui (1,10) qui exprime l'activité de l'enzyme de lapin sur le glycogène. En d'autres termes le cœur de lapin possède une activité de l'enzyme plus grande que celle du cœur de chat, et la différence entre les deux correspond précisément à l'activité de l'enzyme du cœur de lapin sur le glucose, activité que le myocarde de chat ne possède pas, comme on l'a vu.

Ces considérations, que j'expose en hypothèse, font penser que l'activité du myocarde de lapin sur le glucose circulant dépende d'une enzyme différente de celle qui agit sur le glucose, même lorsque celui-ci est le produit intermédiaire de la scission de polysaccharides. Cela confirmerait l'hypothèse que le produit intermédiaire soit un glucose différent du glucose commun, selon l'opinion de plusieurs AA. (LUNDSGAARD), à laquelle contribuèrent aussi des recherches faites dans cet Institut (BOLCATO).

3.^o - Le métabolisme en présence de l'acide monoiodoacétique (MORUZZI).

La propriété de l'acide monoiodoacétique d'inhiber le métabolisme des hydrates de C dans le muscle sans en abolir la contractilité, a éveillé un grand intérêt dans les physiologistes qui se sont occupés, dans ces dernières années, du mécanisme intime de la contraction musculaire. Et cela non seulement pour l'intérêt que peut offrir en lui-même un phénomène aussi important, mais surtout parce que la propriété dont on parle s'est révélée tout de suite comme la clef possible pour distinguer l'un de l'autre quelques uns des éléments fonctionnels qui constituent la contraction musculaire, surtout en vue de la place qu'occupe l'ac. lactique dans l'échange biochimique du muscle. Il va sans dire que la possibilité d'intervenir sur un muscle, de manière à empêcher la formation de l'ac. lactique, représente un artifice expérimental capable de séparer les parties du métabolisme qui ne concernent pas les hydrates de C de celles qui, au contraire, intéressent ce groupe de substances.

Selon LUNDSGAARD, la preuve de l'inhibition de la scission du glycogène musculaire nous est donnée par l'absence de formation d'ac. lactique: mais, étant donnée la technique de cet A., il est impossible

de juger si cet acide empêche, ou non, toute autre forme d'activité glycolytique musculaire.

Il faut remarquer, en outre, que les travaux récents, faits selon les directives de A. V. HILL, de MEYERHOF et de leurs collaborateurs, ont visé surtout à l'examen de la fonction musculaire la plus simple, et cela dans le but de s'approfondir dans le mécanisme intime de la contraction, employant à cet effet les muscles isolés de grenouille. On comprend pour cela que, dans de telles conditions, on ne peut pas examiner tous les processus métaboliques qui peuvent s'accomplir dans l'organisme normal, mais seulement ceux qui ont lieu aux dépens des substances propres d'un tissu.

Les recherches, dont on parle ici, ont été suggérées par le désir de connaître ce qui advient dans le métabolisme hydrocarboné d'un organe auquel, dans des conditions qui rappellent les conditions physiologiques, on a apporté des hydrates de C et lorsque cet organe est empoisonné par l'ac. monoiodoacétique.

L'action de l'ac. monoiodoacétique a été étudiée, comme je l'ai déjà dit, par LUNDSGAARD, sur les muscles squelettiques de la grenouille. Il a prouvé qu'un muscle, immergé dans des sol., contenant de $\frac{1}{20.000}$ à $\frac{1}{50.000}$ de cet acide et stimulé indirectement, est à même de faire de 100 à 150 contractions isotoniques sans qu'on puisse démontrer qu'il y a formation d'ac. lactique, tandis que la scission de phosphagène procède activement.

L'expérience faite sur le cœur, plutôt que sur un muscle squelettique, présente, en outre, l'avantage que le cœur peut donner un nombre beaucoup plus grand de contractions, ce qui permet de suivre le processus biochimique d'une manière plus détaillée. En effet, étant la fréquence moyenne des contractions cardiaques du lapin de 130-150, on pourrait obtenir une série de 1000-1500 contractions de l'organe empoisonné, même s'il fonctionnait seulement pendant quelques minutes.

Il faut noter que le fonctionnement cardiaque avait lieu dans un milieu oxygéné, de sorte qu'on ne peut pas exclure que l'ac. lactique trouvé ait été en quantité inférieure à la quantité produite réellement, car une partie de cet acide peut avoir été employée dans la résynthèse du phosphagène, ou oxydée d'une manière quelconque. Mais ce la n'a pas d'importance pour nous. En effet le but de mes recher-

ches est d'établir si l'ac. monoiodoacétique empêche la formation de l'ac. lactique non seulement du glycogène, mais aussi de toute autre origine. Donc la présence de l'ac. lactique dans certaines circonstances a valeur probante, même s'il y a eu des pertes. Du reste l'uniformité des résultats obtenus, c'est-à-dire les quantités presque égales d'ac. lactique trouvées dans les diverses expériences démontrent que les facteurs incontrôlables d'oxydation et de résynthèse ne peuvent avoir eu une grande influence.

Après cela je passe aux données expérimentales que je réunis, par brièveté, dans les tableaux VIII, IX, X, XI.

Les expériences rapportées démontrent que l'ac. monoiodoacétique exerce sur le myocarde la même action déjà illustrée par d'autres AA. à propos des muscles squelettiques: c'est-à-dire qu'il empêche la production de l'ac. lactique dérivant du métabolisme des hydrates de C.

Le point intéressant qu'ici on a mis en évidence est celui-ci: que le métabolisme seul du glycogène est inhibé et non celui de tous les hydrates de C. Lorsque le muscle dispose d'hydrates de C plus simples (glucose du sang), comme il arrive dans les conditions physiologiques, la scission de ces derniers avec formation d'acide lactique n'est pas arrêtée.

Je crois donc pouvoir approfondir l'observation faite par MARTINI: que le myocarde, traité avec l'acide monoiodoacétique, est incapable de former de l'acide lactique, mais je peux ajouter, d'après les résultats de mes expériences, que le cœur empoisonné est incapable de former de l'acide lactique du glycogène mais non du glucose circulant. Cela, bien entendu, pour le cœur qui, même en conditions normales, présente la capacité de métaboliser l'hexose dont on parle (lapin).

De ce fait émergent plusieurs considérations relatives au champ, encore peu connu, de l'action de l'ac. iodoacétique. Je rapporte, par ex., que, selon DUDLEY, l'ac. empêcherait l'activité de la glyoxalase, de sorte que le développement de cette partie du cycle chimique qui va de l'hexose-phosphate à l'ac. lactique ne serait plus possible. Mais dans nos expériences nous avons vu que l'ac. lactique peut se former (du glucose) et que, pourtant, le myocarde cesse de fonctionner. Dans ce cas donc l'essence du phénomène toxique ne peut pas être attribuée

TABLEAU VIII. - Production de l'ac. lactique dans le cœur

N ^o	Poids du cœur gr	Activité avec		Concentra- tion de l'ac. monoiodo- acétique	Ac. lactique dans le cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr %
		RINGER simple min.	RINGER + ac. monoiodoacé- tique min.			
1	5,20	2'	7'	1 : 30000	0,988	19,00
2	7,20	2'	8'	1 : 25000	1,870	25,97
3	6,80	2'	7'	1 : 25000	1,060	15,57
4	8,30	4'	12'	1 : 25000	2,690	32,40
5	9,00	4'	9'	1 : 25000	2,250	25,00
Moyennes	7,30	2'48"	8'36"		1,77	23,58

TABLEAU IX. - Production de l'ac. lactique dans le cœur isolé, fonctionnant

N ^o	Poids du cœur gr	Activité avec		Concentra- tion de l'ac. monoiodo- acétique	Ac. lactique dans le cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr %
		RINGER simple min.	RINGER + ac. monoiodoacé- tique min.			
1	5,40	5'	7'	1 : 10000	1,350	25,00
2	5,30	5'	7'	1 : 20000	1,160	21,90
3	7,60	5'	14'	1 : 30000	1,862	24,50
4	4,30	1'	6'	1 : 40000	3,225	75,00
5	6,90	5'	10'	1 : 25000	2,898	42,00
6	9,00	10'	6'	1 : 25000	5,805	64,50
7	7,80	4'	9'	1 : 25000	1,950	25,00
Moyennes	6,61	5'	8'26"		2,16	41,00

isolé de lapin, perfusé avec RINGER + acide monoiodoacétique.

Ac. lactique (en mgr) dans le RINGER après perfusion				Ac. lactique total produit p. le cœur mgr
1 ^{ère} portion RINGER simple	2 ^{ème} portion RINGER + ac. monoiodoacétique	3 ^{ème} portion RINGER + ac. monoiodoacétique	4 ^{ème} portion RINGER + ac. monoiodoacétique	
1,98	0,96	0,23	0	4,15
1,92	0,26	0,26	0	4,31
1,36	0,14	0,12	0	2,68
3,30	1,20	0,24	traces	7,43
1,80	0,80	0,30	traces	5,15
2,70	0,672	0,23	—	4,74

de lapin, perfusé avec RINGER-glucose + acide monoiodoacétique.

Ac. lactique (en mgr) dans le RINGER après perfusion				Ac. lactique total produit p. le cœur	Glucose dans RINGER	
1 ^{ère} portion RINGER simple	2 ^{ème} portion RINGER + ac. monoiodoac.	3 ^{ème} portion RINGER + ac. monoiodoac.	4 ^{ème} portion RINGER + ac. monoiodoac.		Avant perfusion mgr ‰	Après la perfusion mgr ‰
non déterminé	0,57	0,35	0,38	—	922	900
1,00	0,98	0,91	0,96	4,96	945	890
1,38	1,20	1,40	1,19	7,03	933	870
0,59	1,00	1,00	1,02	6,83	1170	1150
0,45	0,70	1,00	1,00	6,04	1000	860
2,40	1,30	1,00	1,00	11,50	980	940
2,07	2,08	1,80	non déterminé	—	875	865
1,315	1,11	1,065	0,925	—	975	925

TABLEAU X. - Production de l'ac. lactique dans le cœur isolé

N ^o	Poids du cœur gr	Activité avec		Concentra- tion de l'ac. monoiodo- acétique	Ac. lactique dans le cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr %
		RINGER simple min. '	RINGER + ac. monoiodoacé- tique min. '			
1	12,00	5'	7'	1 : 25000	1,740	14,50
2	9,50	6'	8'	1 : 25000	1,159	12,20
3	11,30	5'	6'	1 : 25000	1,350	12,00
4	10,60	5'	9'	1 : 25000	1,197	11,30
5	11,00	5'	7'	1 : 25000	1,115	10,50
Moyennes	10,88	5',12"	7',24"	—	1,320	12,10

TABLEAU XI. - Production de l'ac. lactique dans le cœur isolé fonctionnel

N ^o	Poids du cœur gr	Activité avec		Concentra- tion de l'ac. monoiodo- acétique	Ac. lactique dans le cœur mgr	Ac. lactique dans le cœur mgr %
		RINGER simple min.	RINGER + ac. monoiodoacé- tique min.			
1	8,40	5'	9'	1 : 25000	1,129	13,45
2	10,00	10'	10'	1 : 25000	1,310	13,10
3	12,00	7'	8'	1 : 25000	1,764	14,70
4	6,70	8'	7'	1 : 25000	0,804	12,00
Moyennes	9,27	7'30"	8'30"	—	1,25	13,31

fonctionnant de chat, perfusé avec RINGER + ac. monoiodoacétique.

Ac. lactique (en mgr) dans le RINGER après perfusion				Ac. lactique total produit p. le cœur mgr
1ère portion RINGER simple	2ème portion RINGER + ac. monoiodoacétique	3ème portion RINGER + ac. monoiodoacétique	4ème portion RINGER + ac. monoiodoacétique	
0,60	traces	0	0	2,34
0,68	traces	0	0	1,83
0,47	traces	traces	traces	1,82
0,53	traces	0	0	1,72
0,15	0	traces	0	1,25
0,476	—	—	—	—

de chat perfusé avec RINGER-glucose + ac. monoiodoacétique.

Ac. lactique (en mgr) dans le RINGER après perfusion				Ac. lactique total produit p. le cœur	Glucose dans RINGER	
1ère portion RINGER simple	2ème portion RINGER + ac. monoiodoac.	3ème portion RINGER + ac. monoiodoac.	4ème portion RINGER + ac. monoiodoac.		Avant perfusion mgr ‰	Après la perfusion mgr ‰
0,40	traces	0	0	1,52	1000	1000
1,80	traces	0	0	3,11	1018	1017
1,60	0,66	traces	0	4,02	998	958
0,98	traces	traces	0	1,78	975	974
1,19	—	—	—	—	997,75	997,25

à un manque d'activité de la glyoxalase et, par conséquent, au défaut d'ac. lactique.

Toujours dans le même ordre d'idées, je rappelle que MAWSON a récemment observé qu'en ajoutant au liquide, dans lequel le muscle est immergé, un lactate (de Li), celui-ci exerce une action protectrice, dans le sens que le muscle entre en rigidité beaucoup plus tard que les muscles de contrôle. En continuant l'examen de ses expériences MAWSON conclue que la détérioration du muscle dépend de l'impossibilité de maintenir le dépôt de phosphocréatine au niveau normal et que la cause essentielle de ce phénomène est l'absence d'ac. lactique. Encore ici je fais remarquer que cette interprétation du mécanisme de l'action de l'acide monoiodoacétique est incompatible avec mes expériences dans lesquelles l'acide lactique continue à se former en abondance, lorsqu'il y a du glucose dans le liquide circulant, et toutefois le myocarde s'arrête.

Conclusions. - La production d'ac. lactique est un critérium convergent avec celui de la consommation des sucres pour juger des substances qui prennent part au métabolisme. En effet si, lorsque le liquide de perfusion contient du glucose, la quantité d'oxyacide produite par le cœur de lapin est plus grande que lorsque le myocarde dispose seulement du glycogène de réserve, cela signifie que le glucose n'a pas absolument besoin de se changer en glycogène pour être utilisé, mais qu'il peut être utilisé directement. Autrement la transformation intermédiaire de glucose en glycogène ne ferait pas varier la quantité du produit final, qui est l'acide lactique.

Même la donnée négative qui établit que le cœur de chat, perfusé avec un liquide contenant du glucose, ne produit pas d'acide lactique en plus grande quantité que lorsqu'il est perfusé avec RINGER simple, corrobore l'idée que le cœur de chat se différencie du cœur de lapin parce qu'il n'a pas la capacité, que celui-ci possède, d'utiliser le glucose.

La diversité d'activité biochimique observée dans le cœur de lapin et dans le cœur de chat est confirmée par l'étude des enzymes qu'ils contiennent.

En effet le parallélisme exacte entre l'activité des enzymes isolées et la capacité des cœurs différents d'utiliser les divers hydrates

de C, démontre vraiment que le myocarde utilise glycogène, glucose ou d'autres sucres parce qu'il possède les enzymes respectives.

Le fait que du myocarde de chat on isole l'enzyme glycogénolytique, mais non l'enzyme glycolytique, mérite d'être remarqué, mais le mérite encore plus le rapport quantitatif observé, qui démontre que du cœur de lapin on extrait une enzyme qui forme, du glycogène, autant d'acide lactique qu'en forment ensemble la même enzyme, du glucose et l'enzyme de myocarde de chat, du glycogène.

Cela prouve que non seulement le glucose peut être utilisé directement dans l'activité du muscle, mais aussi qu'il existe, pour cette fonction (dans les animaux, comme le lapin), un facteur enzymatique spécifique sur la nature duquel nous ne nous prononçons pas, mais qui pourrait être l'« activateur » de MEYERHOF. Relativement à ce problème nous avons initié des recherches.

Ayant vérifié sur le myocarde de lapin la propriété de l'acide monoiodoacétique d'arrêter la production d'acide lactique, lorsque circule du liquide de RINGER sans glucose, c'est-à-dire lorsque l'acide lactique ne pourrait dériver que du glycogène (ou des éthers phosphoriques), on a constaté que, lorsqu'il a y du glucose dans le liquide circulant, l'acide lactique continue à se former même sous l'action du poison.

C'est là une nouvelle preuve à l'appui de la thèse que le glucose circulant peut être utilisé directement et donner lieu à la formation d'acide lactique sans passer par les stades de glucose et d'éther hexoso-phosphorique, représentés dans les schemas courants sur le biochimisme musculaire.
