

suite la chute est brusque et à la 25^e h (blastopore en petit croissant) les réactions sont de nouveau nulles.

A ces différences statistiques correspondent également des différences dans la nature des réactions.

Au début, vers la 17^e h, les formations secondaires sont intimement associées à l'embryon primaire; ce sont des vésicules cérébrales supplémentaires, une multiplication des otocystes en position orthotopique, des noyaux chordaux inclus dans le cerveau, ou même parfois dans l'organe adhésif. Ces noyaux de chorde sont toujours nettement arrondis, sans tendance à l'élongation ni gradient de différenciation. On peut leur attribuer un caractère nuqual.

Vers la 19^e h, on constate une plus grande indépendance des formations secondaires. Celles-ci se placent à un endroit quelconque de l'embryon, de préférence sur la paroi ventrale. Leur extrémité antérieure se confond en avant avec le cerveau primaire. Mais on observe de plus un axe nettement troncal, possédant de la moelle, de la chorde ayant une nette tendance à l'élongation et un gradient de différenciation, parfois des somites. Les otocystes, très abondants, peuvent se trouver à n'importe quel endroit de l'embryon. Yeux et nez secondaires sont toutefois exceptionnels.

Cette indépendance des formations secondaires se précise à la 21^e h. L'hétérotopie peut être telle que l'on rencontre à l'extrémité antérieure de l'hôte, formant avec la tête de celui-ci les combinaisons les plus étranges, des formations purement troncales. La proportion des somites croît sensiblement; dans quelques cas on observe des pronéphros secondaires; ceux-ci toutefois n'apparaissent qu'au niveau du pronéphros primaire.

Après ce stade optimal, les formations secondaires gardent leur caractère hétérotopique mais décroissent en importance: chorde, somites, pronéphros disparaissent rapidement et le névraxe fait place à des formations ganglionnaires, du mésenchyme inducteur de nageoire, des otocystes.

Il est à remarquer que dans l'ensemble des expériences, les organes sensoriels prosencéphaliques ne sont apparus que de façon exceptionnelle. A ce point de vue seulement, nos résultats diffèrent des inductions obtenues à partir de morceaux d'organes adultes. Sinon, les ressemblances sont assez frappantes, d'autant plus que les variations obtenues en fonction des stades centrifugés montrent un grand parallélisme avec les séries obtenues par CHUANG¹, (1939, 1940) au fur et à mesure de l'épuisement de l'inducteur par l'eau chaude. Cet auteur en concluait à l'existence de substances inductrices spécifiques pour les divers organes.

Cette hypothèse rencontrerait dans notre cas des difficultés singulières. Il est possible de trouver une explication plus satisfaisante en faisant intervenir la notion bien connue mais trop souvent oubliée de la compétence limitée dans le temps de l'ectoblaste.

L'évolution du métabolisme nucléinique qui est apparue dans notre travail en collaboration avec J. BRACHET doit demander un certain temps de latence avant que l'élevation du potentiel morphogénétique puisse se réaliser. Si le terme de cette évolution correspond au moment où l'ectoblaste est en période de pleine compétence, les réactions seront maximales. Si, à la suite d'une centrifugation plus précoce ou plus tardive, ce terme correspond à une compétence limitée ou nulle, les réactions seront limitées ou nulles. Dans ce cas, la nature des inductions ne serait pas fonction

de substances spécifiques mais de l'état de compétence de l'ectoblaste. Cette hypothèse qui devra être expérimentalement vérifiée est rendue plausible par des expériences de HOLTFRETER¹ (1938), dont les résultats montrent de fortes analogies avec au moins une partie des nôtres.

Le manque de spécificité de l'influx inducteur ressort également du mode d'interaction mutuelle des systèmes primaire et secondaire, ce qui fera l'objet d'une note ultérieure.

Conclusions: 1) La centrifugation de la blastula ou de la gastrula des Amphibiens provoque au sein de l'ectoblaste, indépendamment de toute intervention de l'organisateur, l'apparition de complexes d'organes ecto- et mésoblastiques.

2) La région où se manifeste cette augmentation du potentiel morphogénétique se caractérise par la présence d'acides ribonucléiques en forte concentration (travail en collaboration avec J. BRACHET).

3) Le nombre des formations secondaires, leur nature, leur localisation dépend du stade où se fait la centrifugation. Il est supposé que la nature des organes formés est fonction de la compétence de l'ectoblaste au moment où se produit la réaction déclenchée par le traumatisme cellulaire.

J. PASTEELS

Laboratoire d'embryologie, Faculté de médecine de l'Université de Bruxelles, le 30 novembre 1946.

Summary

The centrifugation of the Amphibia blastula or gastrula produces in the ectoblastic area the appearance of complexes of ecto- and mesoblastic organs. Experiments of explantations and cultivation *in vitro* and also of grafts on a normal embryo demonstrate that those very abnormal secondary embryos are formed without any intervention of the normal organizer. The ectoblastic cells that undergo this increase of morphogenetic potential are characterized by a great concentration of ribonucleic acid in their cytoplasm (this part of work in collaboration with J. BRACHET). Those secondary embryos vary greatly in their frequency, their nature, and their location, depending on the stage in which the centrifugation was done. It is supposed that the nature of the organs formed is dependent on the degree of potency attained by the ectoblast at the time when the reaction arises that is produced by the cellular trauma.

¹ J. HOLTFRETER, Arch. Entw. Mech. 138, 163-196 (1938).

Sur le rôle possible des deux acides nucléiques dans la cellule vivante

Les travaux d'AVERY, MACLEOD et McCARTY¹, ainsi que nos recherches personnelles², sur le phénomène des mutations «dirigées» chez les bactéries, rendent très vraisemblables non seulement l'existence d'acides désoxyribonucléiques différents d'un germe à l'autre, mais encore la présence simultanée, dans un même germe, de plusieurs acides désoxyribonucléiques distincts, dont chacun serait capable d'exercer une action

¹ AVERY, MACLEOD et McCARTY, J. exper. Med. 79, 137 (1944); 81, 501 (1945); 83, 89, 97 (1946).

² BOIVIN et VENDRELY, Exper. 1, 334 (1945); 2, 139 (1946); Helv. chim. acta 29, 1338 (1946).

¹ H. H. CHUANG, Arch. Entw. Mech. 139, 556-638 (1939); 140, 25-38 (1940).

inductrice propre. D'autre part, il y a actuellement tout lieu de penser que la cellule bactérienne possède des gènes (TATUM et coll.¹) se groupant dans un vrai noyau, dont ROBINOW² vient d'obtenir de magnifiques photographies. Cela conduit à envisager chaque gène bactérien comme n'étant rien d'autre qu'une macromolécule particulière d'acide désoxyribonucléique et il est tout naturel d'étendre cette conception aux cellules végétales et animales. Ainsi, toutes les cellules d'un être renfermeraient, dans leur noyau, la même collection de macromolécules désoxyribonucléiques dépositaires des caractères génotypiques.

Dès qu'on songe à l'étroite parenté de constitution chimique des deux acides nucléiques, il devient logique d'admettre — par raison d'analogie et jusqu'à preuve formelle du contraire — l'existence d'acides ribonucléiques différents les uns des autres, et de leur attribuer, dans la cellule, des fonctions rappelant celles des acides désoxyribonucléiques. Dans le cas des acides ribonucléiques comme dans celui des acides désoxyribonucléiques (et par analogie avec ce qu'on admet pour les protéines), on peut envisager la possibilité de différences intéressant soit la structure «primaire» (constitution), soit plutôt la structure «secondaire» (état de plissement ou de pelotonnement) de la chaîne polynuécléotidique.

Depuis les travaux de CASPERSSON et depuis ceux de BRACHET, on connaît le rapport qui existe entre la richesse du cytoplasme d'une cellule en acide ribonucléique et la capacité de synthèse de cette cellule à l'égard des protéines. CLAUDE, puis STERN, puis BRACHET et JEENER ont montré que l'acide ribonucléique entre dans la composition de minuscules granules cytoplasmiques (les microsomes de CLAUDE, d'un diamètre de l'ordre de 100 m μ); d'après BRACHET, ces organites renferment toute une série d'enzymes et ils représenteraient le lieu essentiel des synthèses cellulaires, particulièrement le lieu de la synthèse des protéines³. Les levûres renferment, elles aussi, de pareils granules (BRACHET). Dans le cas des bactéries, on voit parfois des granulations «métachromatiques» à base d'acide ribonucléique, mais la cellule est toujours extrêmement riche en acide ribonucléique, dont la situation intracytoplasmique ne paraît guère faire de doute (VENDRELY⁴).

Mais alors, la nature des macromolécules ribonucléiques présentes dans le cytoplasme de chaque type cellulaire ne conditionnerait-elle pas les caractères propres à ce type et tout particulièrement son équipement enzymatique? L'hypothèse paraît tentante et voici quelle forme il semble possible de lui donner, dans l'état présent de nos connaissances.

Dans le noyau de chaque cellule d'un être vivant existerait un centre directeur, identique pour toutes les cellules de cet être, et représenté par l'ensemble des gènes désoxyribonucléiques dépositaires des caractères généraux de l'espèce. Dans le cytoplasme des diverses cellules se rencontreraient des centres directeurs secondaires, constitués par des acides ribonucléiques, et qui varieraient de type cellulaire à type cellulaire dans le détail de leur composition. Ces centres secondaires tien-

draient sous leur contrôle immédiat l'équipement enzymatique répondant à chaque type cellulaire et déterminant, en dernière analyse, l'ensemble des caractères de ce type. Par leurs modifications de constitution, ils conditionneraient les processus de différenciation progressive et de spécialisation des diverses cellules d'un même être à partir de la cellule-œuf initiale, cellule-œuf douée de polarité et présentant des gradients qui pourraient s'inscrire dans l'hétérogénéité de ses éléments ribonucléiques cytoplasmiques. Les gènes devraient nécessairement agir, en quelque manière, sur les microsomes; la chose pourrait se produire d'une part en mode permanent, à travers la membrane nucléaire, et d'autre part (d'une façon particulièrement active), au moment de la mitose, alors que la membrane nucléaire s'efface, que les chromosomes se dispersent dans le cytoplasme et que le nucléole, riche en acide ribonucléique, disparaît pour se dissoudre en quelque sorte dans ce même cytoplasme. Mais en l'état actuel de nos connaissances, tenter de préciser davantage reviendrait à quitter le domaine de la vraisemblance pour s'égarer dans celui de l'hypothèse purement gratuite.

Remarquons aussitôt que les macromolécules ribonucléiques ne sauraient, à elles-seules, définir de façon absolument complète l'équipement enzymatique des cellules où elles figurent. En effet, une «adaptation enzymatique» peut se produire, chez les bactéries comme chez les levûres et probablement — à un degré plus ou moins marqué — chez toutes les cellules: sur le double plan qualitatif et quantitatif, les biocatalyseurs présents dans une cellule dépendent de la nature et de la concentration des divers substrats qu'on offre à cette cellule (travaux classiques de KARSTRÖM et ceux de nombreux autres auteurs). D'autre part, de bien remarquables observations de SPIEGELMAN et LINDEGREN¹ ont révélé la possibilité, pour un enzyme, de se multiplier autocatalytiquement au sein du cytoplasme, en l'absence du gène en cause et sous la seule influence du substrat correspondant. Ajoutons enfin que la teneur d'un élément en acides ribonucléiques, totaux ne saurait prendre la valeur d'une constante cellulaire, puisqu'on voit ces substances augmenter beaucoup chez les levûres (CASPERSSON et coll., BRACHET et coll.) et chez les bactéries (BOVIN et VENDRELY², CASPERSSON³ et coll.), lorsqu'on fait passer les micro-organismes de l'état de repos à l'état d'intense multiplication.

Des observations toutes récentes de SPIEGELMAN⁴ viennent parler en faveur de notre hypothèse concernant le rôle des acides ribonucléiques et leur multiplicité. En effet, cet auteur est parvenu à accélérer spécifiquement l'adaptation enzymatique d'une levure à un sucre, par action d'une fraction nucléoprotéidique retirée de la même levure préalablement adaptée à ce sucre. La technique de préparation de l'extrait (emploi du bicarbonate de sodium) laisse deviner l'intervention des seuls acides ribonucléiques.

Bien des points demeurent obscurs dans la théorie que nous venons d'esquisser. En particulier, on ne saurait préciser actuellement le mécanisme selon lequel les gènes désoxyribonucléiques peuvent commander l'édification des acides ribonucléiques cytoplasmiques et le mécanisme selon lequel ces acides ribonucléiques peuvent présider à l'élaboration des enzymes; sans

¹ TATUM et coll., Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. 30, 404 (1944); 31, 215 (1945); Nature 158, 558 (1946).

² ROBINOW, Proc. roy. Soc. London B 130, 299 (1942); J. Hyg. 43, 413 (1944); Addendum, par ROBINOW, au livre de DUBOS: The bacterial Cell (1 vol., 1945).

³ Voir, en particulier, BRACHET, Embryologie chimique (1 vol., 1945).

⁴ VENDRELY, C. r. Acad. Sci. 222, 1357 (1946); 223, 342 (1946).

¹ SPIEGELMAN et LINDEGREN, Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. 31, 95 (1945); Bact. Rev. 9, 111 (1945).

² BOVIN et VENDRELY, C. r. Soc. Biol. 137, 432 (1943).

³ CASPERSSON et coll., Nordisk Medicin 28, 2636 (1945).

⁴ SPIEGELMAN, Cold Spring Harbor Symp. quant. Biol. 11 (1946), sous presse.

doute s'agit-il ici et là d'actions d'ordre catalytique... mais que dire de plus? Aussi bien, et malgré les ingénieuses explications proposées par YUDKIN¹, par LINDEGREN² et par SPIEGELMAN³, il serait bien scabreux d'affirmer que tout est clair dans l'effet stimulant des substrats sur cette même élaboration des enzymes; tout au plus peut-on soupçonner quelque intervention de la loi d'action de masse... Quoiqu'il en soit, la théorie que nous venons de formuler nous paraît mériter de retenir — au moins à titre de possibilité — l'attention du biologiste, dans la rude tâche qui lui incombe de démêler l'écheveau des processus moléculaires responsables, en dernière analyse, de cette prodigieuse réalité qu'est l'organisation.

ANDRÉ BOIVIN et ROGER VENDRELY

Institut de Chimie biologique de la Faculté de Médecine de Strasbourg⁴, le 15 novembre 1946.

Summary

According to the writer's theory a great number of different desoxyribonucleic and ribonucleic acids exist in each cell: desoxyribonucleic acids in the nucleus (genes) and ribonucleic acids in the cytoplasm (microsomes). Through catalytic actions the macromolecular desoxyribonucleic acids govern the building of macromolecular ribonucleic acids, and, in turn, these control the production of cytoplasmic enzymes. In truth, the enzymic equipment results simultaneously from the effect of ribonucleic acids (catalytic action) and from the effect of substrates (mass action). This hypothesis explains cellular differentiation (multicellular organism) through constitutional variations of cytoplasmic ribonucleic acids. The writer's fundamental arguments come from the study of bacterial biology, especially from the study of mutations directed by principles of desoxyribonucleic nature.

¹ YUDKIN, Biol. Rev. 13, 93 (1938).

² LINDEGREN, Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. 32, 68 (1946).

³ SPIEGELMAN, Cold Spring Harbor Symp. quant. Biol. 11 (1946) sous presse.

⁴ Antérieurement: Institut Pasteur, Garches-Paris.

Über die Auslösung der Fluchtreaktion bei Fliegen

In seinem «Grundriß der vergleichenden Physiologie» schreibt v. BUDDENBROCK¹ (S. 151): «Will man eine auf dem Tisch sitzende Stubenfliege mit der Hand greifen, so fliegt sie weg. Dies hat man stets auf den Gesichtssinn der Fliege bezogen, aber GAFFRON wies nach, daß die Fliege nicht auf das Herannahen der Hand reagiert, wenn sie sich unter einer Glasglocke befindet. Wahrscheinlich muß also eine mechanische Luftbewegung dem optischen Reize sich zugesellen.» Diese Mitteilung veranlaßte mich, der Sache nachzugehen. GAFFRON² beschreibt ihre diesbezüglichen Beobachtungen folgendermaßen (S. 310): «Bewegt man einen optisch ausgezeichneten Gegenstand an einem Glasbehälter mit Fliegen vorbei, so löst das nicht die geringste Reaktion aus. Auch auf eine rasche Handbewegung, als ob man sie an der Glasscheibe fangen wollte, zeigen sie keine Fluchtreaktion. Da das übliche Fliegenfangen sehr

vorsichtige Bewegungen verlangt, liegt der Verdacht nahe, daß die Tiere wesentlich auf die beim Fang entstehenden Luftbewegungen reagieren.»

Es sollte nun geprüft werden, ob sich eine solche Reaktion auf Luftbewegungen und somit eine Art «Fern-tastsinn» bei Fliegen tatsächlich nachweisen läßt.

Zur Wiederholung des GAFFRONschen Versuches fing ich eine Schmeißfliege (*Calliphora erythrocephala*) und brachte sie unter eine Glashaube (umgekehrtes, rechteckiges Vollglasaquarium). Es zeigte sich, daß das Tier bei rascher Annäherung meiner Hand (Fangbewegung) in den meisten Fällen prompt durch Auffliegen reagierte. Das Glas wurde beim «Fangen» nicht berührt. Der Versuch wurde an anderen Exemplaren der gleichen Art und an der Stubenfliege (*Musca domestica*) mit gleichem Erfolg wiederholt. Eine an der Außenseite meines Zimmerfensters (einer dicken, unbeweglichen Glasscheibe) sitzende Fliege flog beim Herannahen meiner Hand von innen her ebenfalls prompt davon. Reizung durch Luftbewegungen ist in all diesen Fällen infolge der zwischengeschalteten Glaswand ausgeschlossen. Die Fluchtreaktion wurde also rein optisch ausgelöst.

Das negative Ergebnis des gleichen Versuches bei GAFFRON beruht wohl hauptsächlich darauf, daß ihre Fliegen zu zahm bzw. zu sehr an die Versuchssituation und Reizung gewöhnt waren. Sie verwendete vermutlich gezüchtetes Material, ich stets frisch gefangene Fliegen. Ferner wäre zu bedenken, daß die Annäherung eines Gegenstandes rein von der Ventralseite her eine mehr oder weniger künstliche Reizsituation darstellt; eine glasartig durchsichtige Unterlage spielt in der natürlichen Fliegenumwelt wohl kaum eine Rolle. Deshalb wartete ich bei meinen Versuchen vorzugsweise bis die herumlaufende Fliege sich einer Kante des Aquariums genähert hatte, so daß mein Angriff von vorne oder von der Seite her erfolgen konnte.

Nachdem nun feststand, daß optische Reize allein die Fluchtreaktion auslösen können, blieb noch die Frage zu entscheiden, ob daneben auch eine Wahrnehmung von Luftbewegungen im Sinne GAFFRONs von Einfluß sein kann. Ich fing dazu wiederum eine Schmeißfliege, betäubte sie leicht mit Äther und bedeckte die gesamte Oberfläche ihrer beiden Facettenaugen unter dem Binokular mit einem frisch hergestellten, schnelltrocknenden Brei aus Ruß und Firnis. Bei Verwendung der richtigen Mischung ergibt sich so ein vollkommener, lichtdichter Verschuß, der so gut haftet, daß ihn die Fliege nach dem Erwachen aus der Narkose nicht ablösen kann. Die übrigen Sinnesorgane des Kopfes (Ozellen, Fühler usw.) blieben unberührt. — Nach völliger Erholung von der Narkose flog die geblendete Fliege oft längere Zeit herum. Der Flug erfolgte etwas langsamer und war weniger zielgerichtet als zuvor; er erinnerte in seiner schwerfälligen Art etwa an den Flug einer Hummel. Das Tier verstand es noch überraschend gut, an den Zimmerwänden und anderen Gegenständen zu landen.

Es zeigte sich, daß die blinde Fliege weder auf dem Tisch sitzend noch fliegend in irgendwelcher Weise auf Fangbewegungen reagierte. Im Fluge konnte sie z. B. ohne Mühe mit der Hand gefangen werden. Auch stillsitzend reagierte sie auf normale Fangbewegungen gar nicht mehr. Sogar wenn man mit der Hand einen kräftigen Schlag dicht an der Fliege vorbeiführte, so daß sie von einem starken Luftstoß getroffen und passiv bewegt wurde, duckte sie sich nur ein wenig zusammen, wie es auch normale Fliegen tun, wenn man sie anbläst.

Daß das Ausbleiben einer Reaktion nach der Blen-

¹ W. v. BUDDENBROCK, Grundriß der vergl. Physiol., 2. Aufl., 1. Bd., Berlin 1937.

² M. GAFFRON, Z. vergl. Physiol. 20 (1934).