

86. APPLICAZIONI DELLA CINETICA CHIMICA AI PROBLEMI DELLA CRESCITA DEI BATTERI (*)

Da molti anni studiamo la cinetica chimica e possiamo dire che i progressi compiuti nell'indagine sperimentale e teorica ci mettono in grado di tracciare un quadro a grandi linee del meccanismo delle reazioni chimiche che osserviamo nella natura non vivente. Ma quando si tenta di capire il modo con il quale queste reazioni si organizzano per assicurare il funzionamento della cellula vivente, bisogna riconoscere che le leggi di questo coordinamento restano ancora oggi avvolte nel mistero.

Nel nostro laboratorio abbiamo cercato recentemente di penetrare più a fondo nel mistero con lo studio dell'accrescimento dei batteri, che dal punto di vista sperimentale, rappresenterebbero tra i sistemi organizzati i più semplici che possiamo scegliere.

Studiamo l'accrescimento in vari mezzi culturali, con varie sorgenti di carbonio, di ossigeno o di azoto, in presenza di varie sostanze inibitrici, quali coloranti, derivati di acridina o derivati sulfonamidici, sotto l'azione di varie condizioni osmotiche e a varie temperature. Osserviamo la fase latente, che precede la moltiplicazione attiva, la velocità di accrescimento, l'attività enzimatica, la morfologia ed altre funzioni e cerchiamo di interpretare le nostre osservazioni con l'ausilio d'ipotesi di lavoro, basate sui principi della cinetica chimica.

In ultima analisi, è evidente, l'attività vitale non si potrà mai spiegare con teorie puramente meccanicistiche. Ma questa convinzione non ci impedisce di ammettere che tali ipotesi saranno probabilmente in grado di darci un'immagine, per lo meno grossolana, di ciò che sia l'organizzazione cellulare, e spiegheranno in prima approssimazione molti fenomeni importanti.

Fra questi fenomeni quello che mi propongo di trattare in questa conferenza è l'adattamento dei batteri per resistere all'azione delle so-

(*) Conferenza tenuta il 21 maggio 1948 nell'Aula Magna dell'Istituto Superiore di Sanità.

stanze inibitrici. Questo fenomeno ha molto interesse dal punto di vista teorico, rappresenta un problema fondamentale della biologia generale, ci presenta una bella occasione di paragonare fatti sperimentali con previsioni dedotte di ipotesi cinetiche, e si riannoda in modo evidente con problemi della più grande importanza pratica.

L'adattamento viene spesso spiegato sulla sola base della selezione naturale, ma non credo che questa interpretazione sia sufficiente. Secondo la nostra ipotesi di lavoro la sostanza inibitrice modifica le velocità relative di varie reazioni sintetiche nella cellula, con il risultato che avvengono perturbamenti delle proporzioni enzimatiche nella materia cellulare. Si può calcolare che sotto certe condizioni questi cambiamenti saranno in grado di annullare l'effetto del veleno sull'accrescimento della cellula. Mi sembra che la concezione di una reazione automatica della cellula intera sia quella meglio rispondente a verità.

Non dico questo se non per indicare la connessione che esiste fra lo studio dell'adattamento dei batteri e la teoria generale della cinetica chimica, cioè per spiegare la ragione per la quale un laboratorio di chimica fisica si interessi a un tale problema.

Tuttavia riconosco bene che la maggior parte dei miei uditori si interessano probabilmente più ai fatti sperimentali riguardanti la resistenza batterica, che a qualsiasi teoria fisico-chimica concernente questo fenomeno. Non sarà quindi inopportuno che parli più dettagliatamente delle esperienze stesse che della loro interpretazione teorica.

Le prime esperienze che descriverò furono eseguite con l'organismo *Bacterium lactis aerogenes* e con la sostanza 2,8-amino-acridina.

Questa sostanza impedisce l'accrescimento dei batteri, e, in particolare, prolunga il periodo di stasi, cioè la fase latente che precede la fase della moltiplicazione attiva. Per lo studio quantitativo operiamo nel modo seguente. Impieghiamo un mezzo culturale che consiste in glucosio, fosfato di magnesio e solfato di ammonio. Osserviamo l'accrescimento con il microscopio o con un apparecchio foto-elettrico. In assenza della sostanza inibitrice il periodo di stasi che si manifesta quando i batteri vengono trapiantati in un nuovo mezzo di cultura si rivela una funzione definitiva del tempo già passato nel periodo di riposo nel ciclo precedente di accrescimento, cioè della quantità che possiamo chiamare l'età delle

cellule. Ci sono due tipi di relazione che sono illustrate nella figura 1. Non possiamo diffonderci qui sui vari tipi di comportamento. Bisogna notare che in condizioni opportune, come si vede nella figura, il periodo di stasi è zero. Per studiare l'effetto dell'amino-acridina si mantiene un rigoroso controllo, non trapiantando se non quando l'età delle cellule corrisponda al valore zero della fase latente nel mezzo normale. Aggiungendo opportune concentrazioni del veleno si verifica un prolungamento, ΔL , del periodo di stasi, che si manifesta una funzione della concentrazione, m , quale si vede nella figura 2.

Quando si trapianta in un mezzo contenente una certa concentrazione del derivato di acridina inferiore a quella che provocherebbe una stasi assoluta, i batteri crescono per quanto con velocità ridottissima. Ripetendo il processo successivamente con la stessa concentrazione, si osserva che i batteri si adattano per resistere all'effetto dell'amioacridina, e quando l'adattamento ha raggiunto il suo limite si possono fare nuove prove colle cellule adattate, determinando la curva m , ΔL . Per ciascuna « concentrazione di adattamento », m_A , risulta un « ceppo » di batteri caratterizzato da una curva definita. Una famiglia di tali curve è quella della figura 2.

Simili famiglie di curve per *Bact. lactis aerogenes* con tellurito di potassio e con propamidina sono illustrate nelle figure 3 e 4.

A questo punto si presenta un problema fondamentale. I nuovi ceppi, sono prodotti per vere mutazioni, o sono semplici modificazioni provocate, come ho già accennato, dal cambiamento della catena di reazioni sintetiche sotto l'azione della sostanza inibitrice? Non si può dare la risposta a questa questione se non considerando complessivamente molti fatti. Tuttavia si può osservare qui che la teoria della mutazione spontanea, accadente a caso, non sarebbe in grado, se non con l'aiuto d'ipotesi ausiliarie assai inverosimili, di spiegare il rapporto quantitativo esatto fra le proprietà delle cellule adattate e la concentrazione di adattamento.

Questo rapporto quantitativo si rivela chiaramente nella figura 5, che rappresenta la concentrazione corrispondente a una stasi infinita, m_∞ , riportata in ordinate e m_A in ascisse. Vi risulta una linea retta che passa per l'origine delle coordinate.

Nelle figure 3 e 4 le linee punteggiate si calcolano sulla base di una semplice teoria matematica della quale considereremo soltanto i punti importanti in modo qualitativo.

Si ammette che la catena di sintesi venga interrotta ad un certo punto per azione del veleno, di modo che uno dei substrati intermedi delle reazioni enzimatiche venga a mancare. Ciò impedisce l'autosintesi di certe parti essenziali della materia cellulare, quantunque altre parti continuino ad accrescersi come prima. La divisione della cellula non si compie se non quando le parti essenziali ritardate hanno raggiunto un valore critico, come di solito nell'assenza della droga. Quando ciò accade le altre parti, che non subiscono nessuna inibizione, avranno raggiunto nella cellula proporzioni più grandi delle normali. Saranno quindi in grado di fornire più rapidamente il substrato intermedio che dapprima mancava (per conseguenza dell'azione del veleno). Le equazioni differenziali di tal processo indicano che il sistema si modifica finchè si ristabilisce la stessa velocità di accrescimento che si manifesta all'inizio (cioè nel mezzo normale in assenza del veleno). Questo processo di adattamento è illustrato in modo grossolano nella figura 6.

Sulla base di questa ipotesi di lavoro si concluderebbe che l'adattamento sia strettamente legato con l'accrescimento attivo, e che invece non accadrebbe affatto nel periodo latente.

Difatti si osserva, facendo prove a tempi opportuni durante il periodo di stasi e durante la fase di moltiplicazione attiva (logaritmica) che l'adattamento non si verifica prima dell'inizio della fase logaritmica, ma che, cominciata la moltiplicazione, si sviluppa rapidamente. Il processo è quasi compiuto tosto che la quantità della materia sintetizzata sia divenuta grande in confronto alla quantità originale. Si rivela che dopo solo due o tre divisioni successive in presenza della 2-8-aminoacridina le cellule di *Bact. lactis aerogenes* hanno già acquistato pienamente la capacità per resistere all'azione di simili concentrazioni di questa sostanza.

A questo punto è opportuno notare che durante la fase latente del *Bact. lactis aerogenes* nel mezzo culturale che usiamo di solito, si forma una sostanza attiva, diffusibile dalle cellule nella soluzione. Il periodo di stasi dura finchè la concentrazione di questa sostanza non avrà raggiunto un valore critico. Aggiungendo della soluzione madre, filtrata da una cultura vecchia e sterilizzata, al nuovo mezzo, si riesce ad abolire in

massima parte la fase latente. Del pari, si osserva che c'è un antagonismo definito tra il filtrato e l'amino-acridina. Questo fatto appoggia l'ipotesi che la droga impedisca certe reazioni della catena sintetica.

Un'altra questione di assai grande interesse è quella della stabilità dell'adattamento acquisito. L'interpretazione dei fatti osservati nelle prime esperienze presentava certe difficoltà, perchè sembravano talvolta contraddittori fra di loro. Ma man mano si è rivelato un quadro generale, nel quale tutte le osservazioni occupano il loro posto. Questo quadro è lo stesso, sia per l'adattamento a resistere ai veleni, sia per l'adattamento ad utilizzare nuove sorgenti di carbonio o di azoto.

In genere, l'adattamento manifesta una stabilità relativamente grande. Dopo la cultura in presenza della droga (per esempio) si può trapiantare successivamente molte volte in mezzi culturali non contenenti la minima traccia della sostanza che provocò la resistenza, e spesso si osserva che l'adattamento non si perde affatto. Al ripristino delle opportune condizioni, cioè quando le cellule vengono di nuovo esposte all'azione del veleno, si rivela che si ricordano per così dire dell'arte di resisterci.

Tuttavia la stabilità non è assoluta. Quando si sono trapiantate le cellule soltanto due o tre volte nel mezzo provocante l'adattamento, la velocità di accrescimento diviene normale, ma la resistenza non è ancora stabile, come si prova trapiantando di nuovo in mezzi non contenenti la droga. In taluni casi si verifica quindi una perdita spontanea e integrale di tutta la resistenza, e, in certi altri casi, una ricaduta parziale. In questi casi si raggiunge uno stato di equilibrio nel quale la resistenza corrisponde a una concentrazione della droga inferiore a quella che provocò l'adattamento primario.

Un modo più interessante ancora per indurre il decadimento della resistenza consiste nel trapiantare le cellule in un mezzo contenente un'altra sostanza tossica. Per esempio, quando cellule adattate per resistere al sulfonamide vengono trapiantate in presenza dell'amino-acridina, perdono improvvisamente la loro resistenza. Del pari, cellule resistenti all'amino-acridina subiscono una ricaduta.

Prima di discutere più dettagliatamente questi risultati sarà opportuno considerare qualche esempio sperimentale. La figura 7 mostra la stabilità della resistenza al blu di metilene. Dopo 6 cicli di accrescimento in presenza del colorante, la resistenza non si perde affatto durante 19

cicli successivi nel mezzo normale. Nella figura sono riportate in ascisse le età delle cellule e in ordinate il prolungamento della fase latente provocato dal colorante. La figura 8, invece, mostra la ricaduta parziale che si osserva quando si trapianta nel mezzo normale prima che la resistenza all'amino-acridina sia stabilita. Nella figura 9 i grafici sono tracciati in un modo differente. Rappresentano ΔL in funzione della concentrazione dell'amino-acridina, e mostrano la ricaduta indotta per cultura in presenza di cresolo o di fenolo.

Basandoci sempre sull'ipotesi della modificazione enzimatica della cellula, passiamo a considerare l'interpretazione dei fatti riguardanti la stabilità dell'adattamento. Le varie reazioni della catena sintetica sono reazioni enzimatiche. Per tali processi v'è la relazione ben conosciuta di Langmuir tra la velocità di reazione e concentrazione del substrato corrispondente. Questa relazione è rappresentata nella figura 10. Per certe ragioni, che tralascio per brevità, concludiamo che in genere la concentrazione del substrato, nel processo normale, corrisponde a un punto presso c_1 . Quando il funzionamento normale della cellula viene interrotto per azione di una sostanza tossica, ci figuriamo che il valore di c , per un certo enzima, sia ridotto da c_1 a c_2 . L'adattamento consiste in ciò, che c riprende il valore c_3 vicino al primitivo. Ciò accade perchè il sistema enzimatico che fornisce il substrato si accresce come abbiamo già accennato. Al ripristino delle condizioni primitive, cioè quando si passa di nuovo nel mezzo non contenente la droga, la produzione del substrato intermediario è ormai eccessiva e, per conseguenza, la concentrazione nella cellula diviene c_4 . Se questa concentrazione più alta potesse provocare una velocità di sintesi più grande dell'enzima corrispondente, allora è facile dimostrare che, secondo le equazioni del sistema, si ristabilirebbero le antiche proporzioni enzimatiche nella cellula, e si osserverebbe un decadimento dell'adattamento. Ma poichè c_4 non provoca una velocità di reazione più grande di quella provocata da c_3 , non c'è nessuna ragione perchè le proporzioni si cambino. Cioè, l'adattamento è stabile. Tuttavia la stabilità non è assoluta. Se per influenze esterne c viene ridotta da c_4 a c_1 , non esiste nessuna ragione perchè si aumenti di nuovo. In altre parole, l'adattamento non è veramente stabile ma piuttosto « metastabile ».

In questo modo possiamo figurarci il meccanismo della perdita indotta dell'adattamento, che si rivela quando le reazioni della cellula intera vengono disturbate per azione delle altre sostanze tossiche.

E' evidente che nella considerazione dei fatti riguardanti l'adattamento e la resistenza non si può tralasciare la questione fondamentale della selezione. Il problema generale è troppo grande perchè sia possibile entrare dettagliatamente nei vari argomenti che potrebbero presentarsi, ma tenterò soltanto di trattare certi punti speciali.

1) Trapiantando i batteri in un mezzo solido e esaminando le diverse colonie alle quali danno origine, si può studiare la ripartizione della resistenza acquisita tra la popolazione batterica, e si osserva che questa ripartizione è approssimativamente uguale per tutte le cellule.

2) Si può fare una miscela per così dire sintetica di cellule stabilmente adattate e di cellule non resistenti, e si può trapiantare la popolazione mista tante volte quante si voglia nel mezzo di cultura normale, provando ad intervalli opportuni la ripartizione della resistenza tra le colonie derivate di essa. Queste prove non rivelano nessuno spostamento della ripartizione stabilita all'inizio dell'esperimento. Questa osservazione ci conduce a un argomento riguardante la selezione che, per quanto indiretto, è di importanza generale. Abbiamo già parlato dello stato di adattamento instabile attraverso il quale i batteri passano prima di raggiungere lo stato finale. Dal punto di vista della teoria della selezione esiste la possibilità che solo i batteri stabilmente adattati rappresentino un ceppo puro, e che invece lo stato instabile non corrisponda se non a un ceppo impuro, cioè una popolazione mista contenente batteri resistenti e batteri non resistenti. Consideriamo che cosa accade durante il decadimento della resistenza instabile. O si verifica di nuovo una selezione del ceppo non-resistente, oppure avviene un processo interno, generale per tutte le cellule, che ricadono a misura che crescono sotto le nuove condizioni. L'esperienza che ho citato dimostra che la selezione delle cellule non-resistenti non si verifica affatto nella popolazione sintetica. Così non c'è nessuna ragione per interpretare la perdita dell'adattamento instabile ammettendo una tale popolazione eterogenea. La ricaduta, per conseguenza, riguarda tutte le cellule. Del pari è opportuno considerare che non solo la perdita ma anche la comparsa della resistenza sia legata non

a variazioni nella popolazione ma a cambiamenti interni delle cellule singole.

3) Ecco un altro fenomeno che appoggia l'ipotesi che l'adattamento sia provocato direttamente dall'ambiente. E' possibile preparare culture di batteri resistenti all'amino-acridina (*a*); si preparano del pari culture resistenti al sulfonamide (*s*). Anche si preparano culture resistenti allo stesso tempo a tutt'e due (*a, s*). Un simile fenomeno si verifica nell'adattamento ad utilizzare vari idrati di carbonio. Per esempio il *Bact. lactis aerogenes* si adatta per crescere con massima velocità utilizzando lattosio come sorgente di carbonio. Designamo L questo ceppo. Del pari si ottengono ceppi S, adattato per utilizzare saccarosio, e M per utilizzare maltosio. Si ottengono senza difficoltà, trapiantando in opportuni mezzi, le varie combinazioni LM, MS, LS, LMS. Del pari si avranno le combinazioni di *a* e *s* con L, M e S. L'ammettere che tutti questi tipi preesistano nella cultura originale e soltanto siano da selezionarsi rappresenta quasi un assurdo. Neanche l'ipotesi che queste combinazioni dipendano da mutazioni accadenti a caso senza relazione con l'ambiente sembra molto verosimile.

Sulla base dell'ipotesi della modificazione enzimatica, si prevede che in certi casi l'adattamento sarebbe impossibile. Nella teoria già esposta si ammette che l'intervento della sostanza inibitrice sia specifico, cioè che impedisca l'accrescimento di certe parti della cellula e non di altre. Quando, invece, l'azione inibitrice è generale e non specifica non c'è nessuna ragione perchè lo spostamento relativo delle proporzioni enzimatiche avvenga. In tal caso non si verifica nessun adattamento. Di fatto si osserva che non c'è nessun modo per adattare il *Bact. lactis aerogenes* per resistere al fenolo, per quanto ci s'impieghi arte e pazienza.

Un altro fenomeno interessante è quello di una certa reciprocità che si manifesta negli adattamenti. I batteri che hanno imparato nel modo solito a resistere all'influenza inibitrice dell'amino-acridina resistono anche al blu di metilene. Quelli che imparano a resistere al blu di metilene si mostrano resistenti all'amino-acridina, senza mai aver incontrato questa sostanza. Avendo studiato il comportamento dei batteri resistenti all'una di queste droghe, siamo in grado, basandoci sull'ipotesi alla quale già accennai, di dedurre, per lo meno approssimativamente il loro comportamento in presenza dell'altra. Un esempio di questa reciprocità si

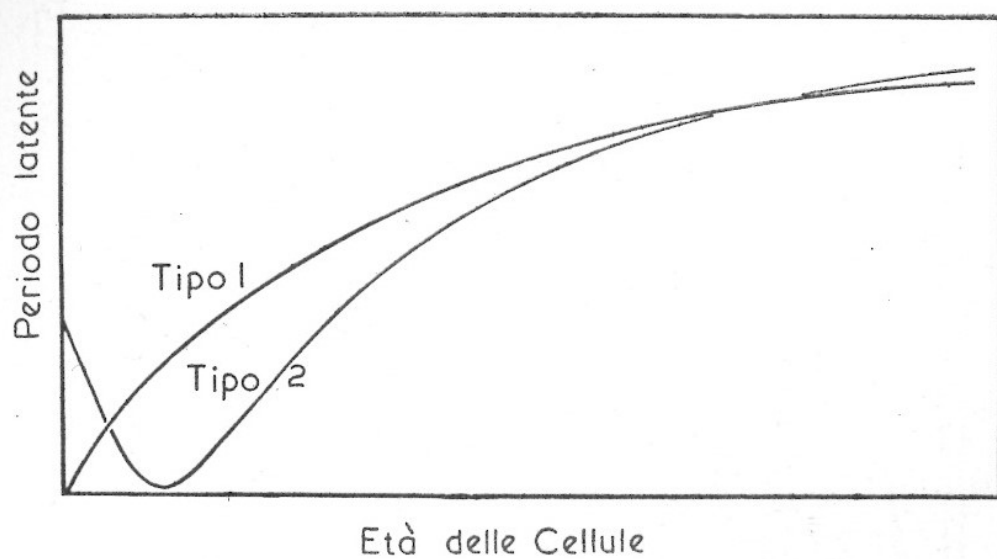


FIG. 1.

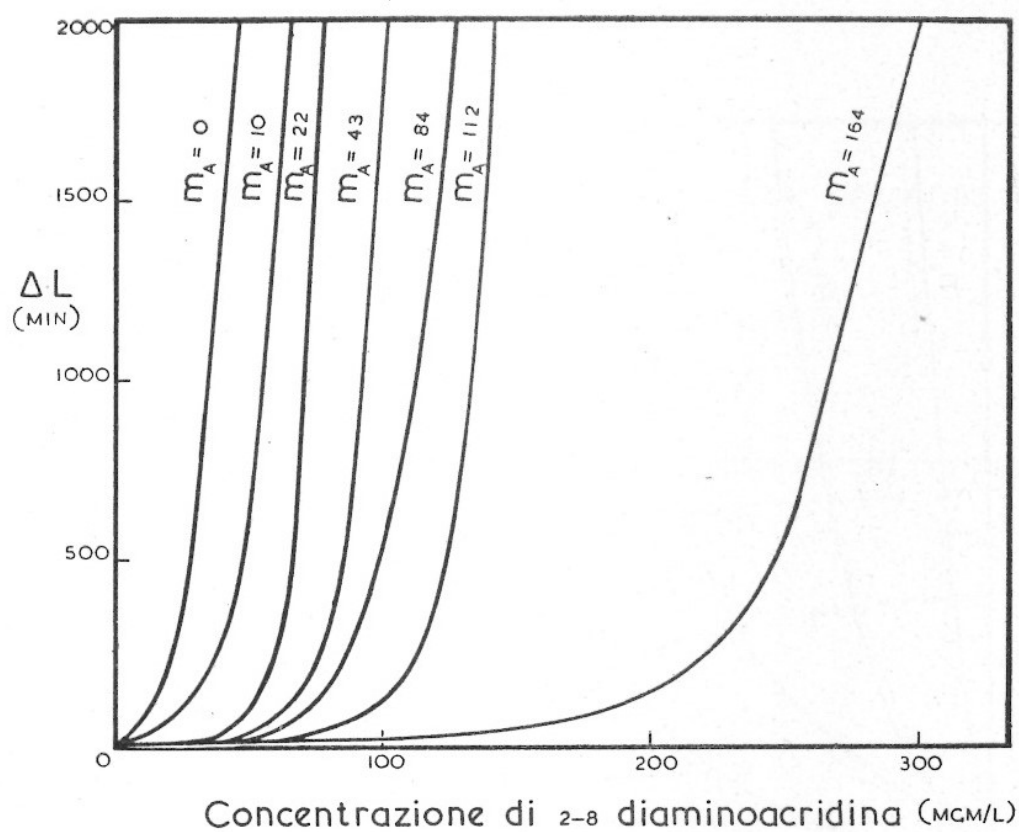


FIG. 2.

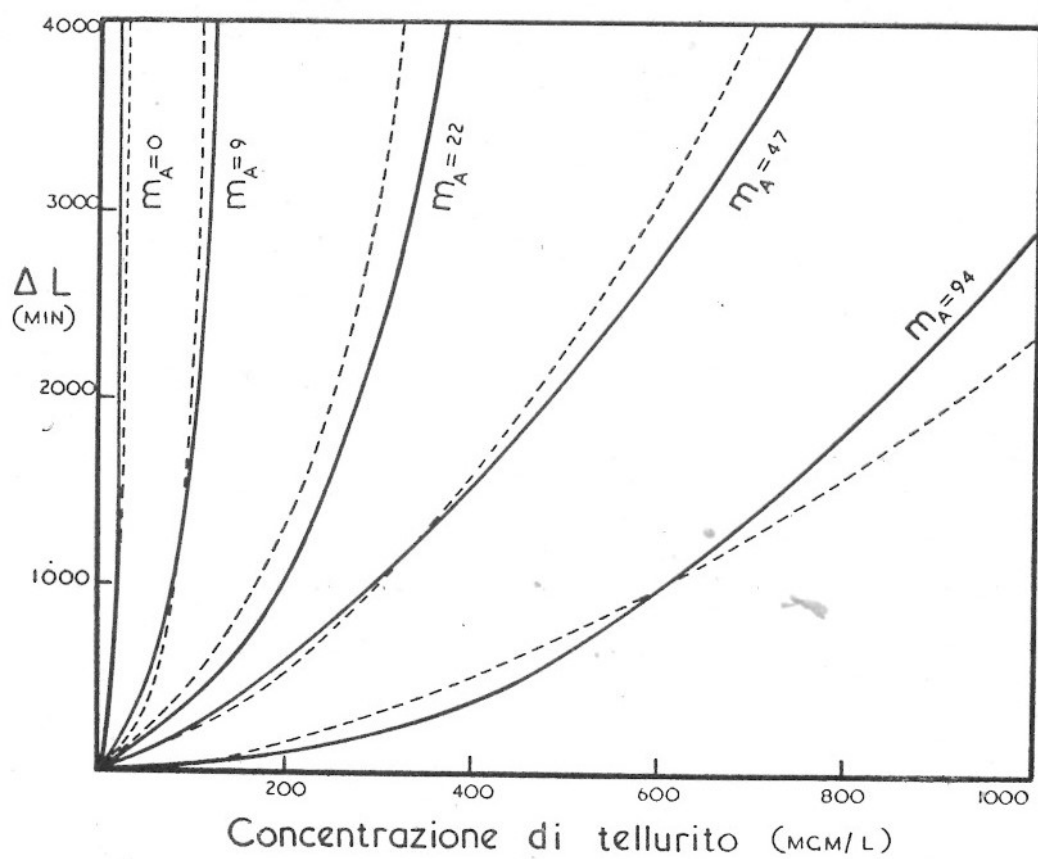


FIG. 3.

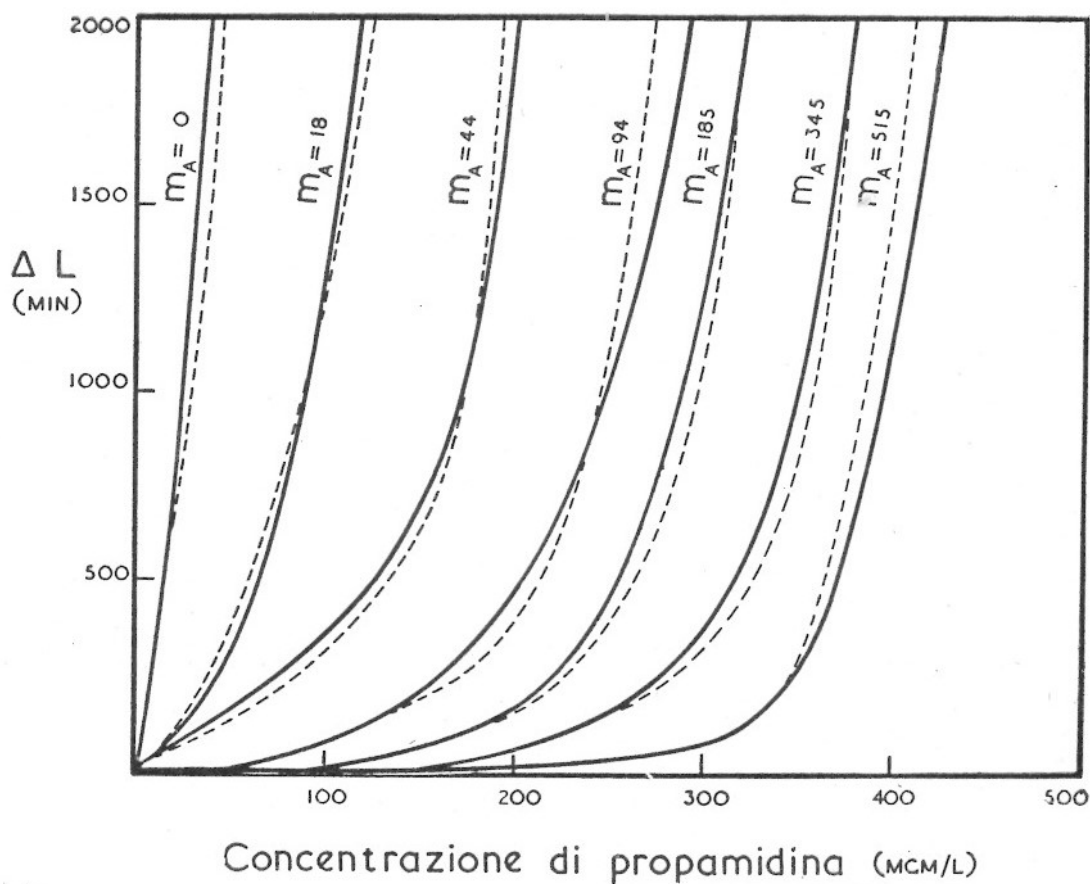


FIG. 4.

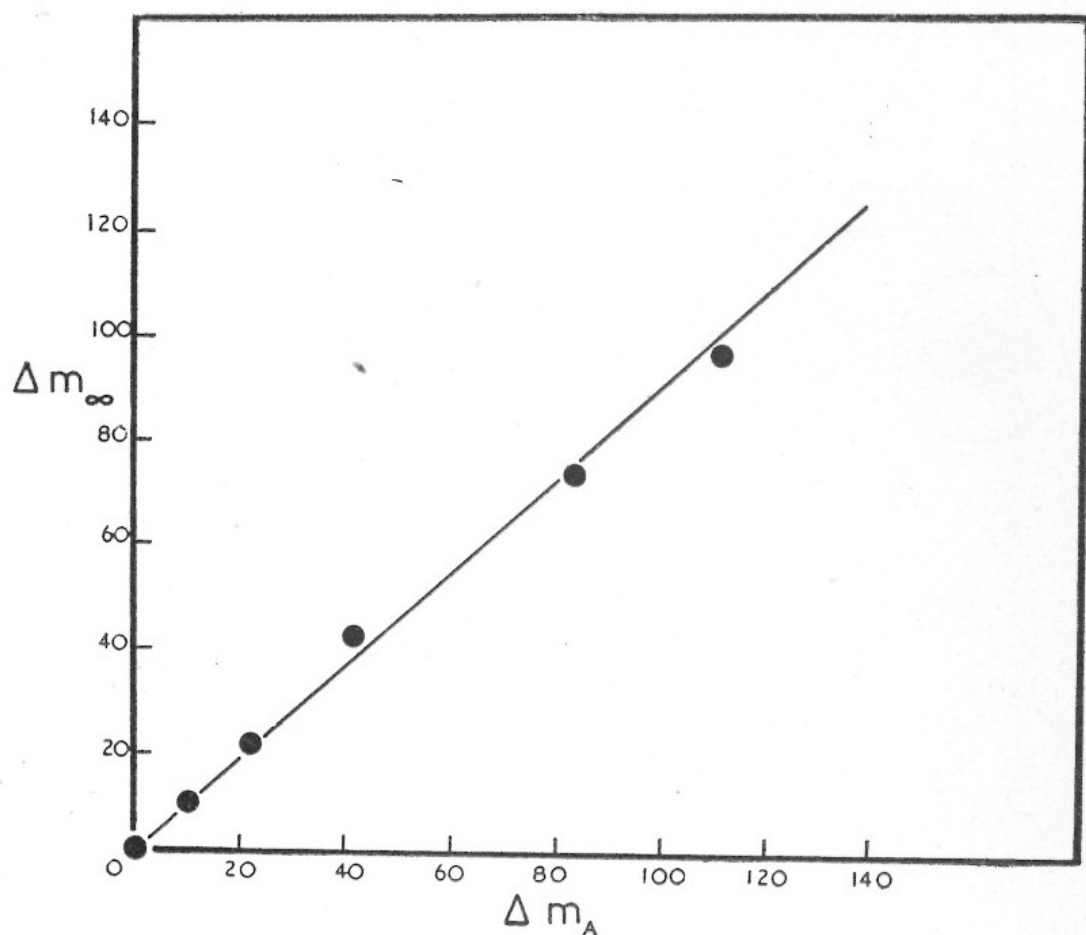


FIG. 5.

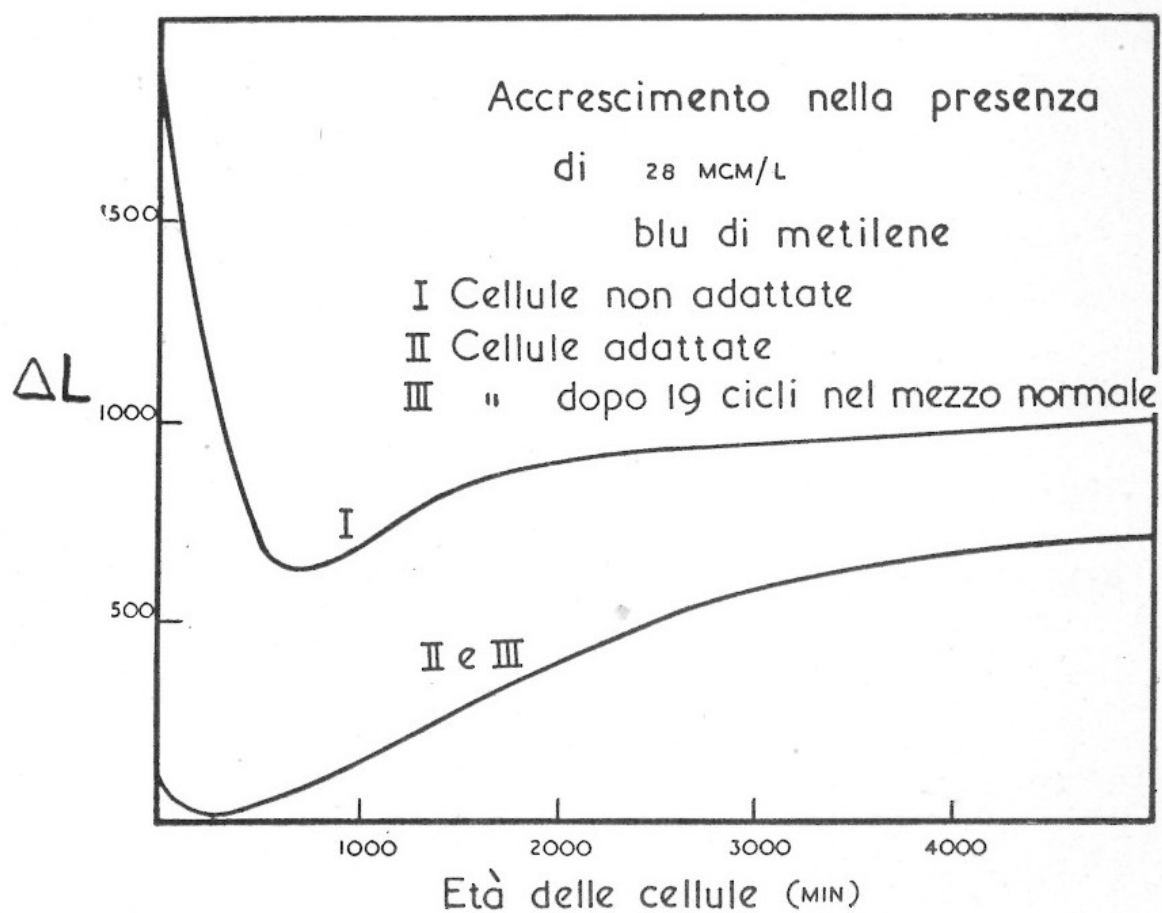


FIG. 7.

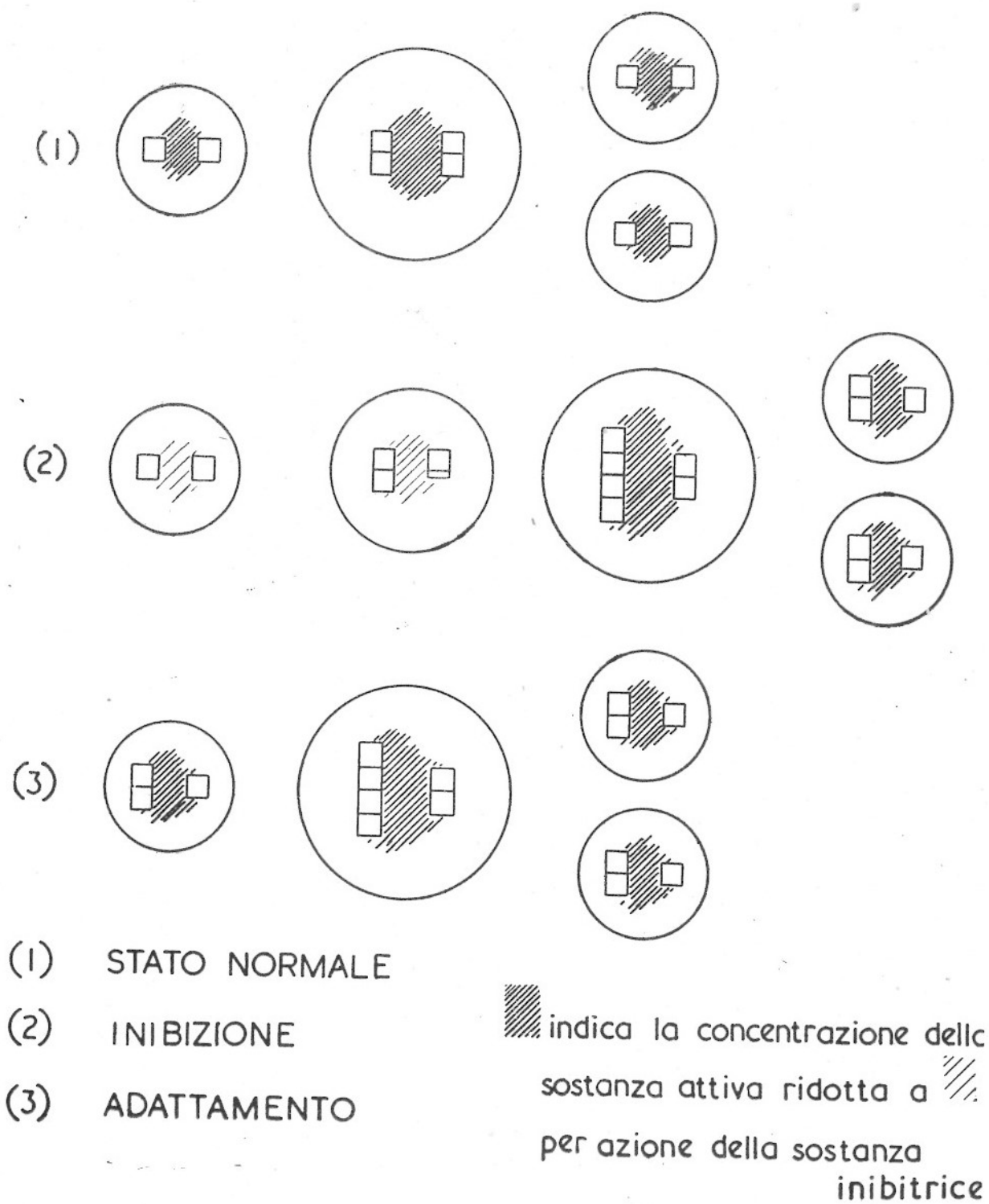


FIG. 6.

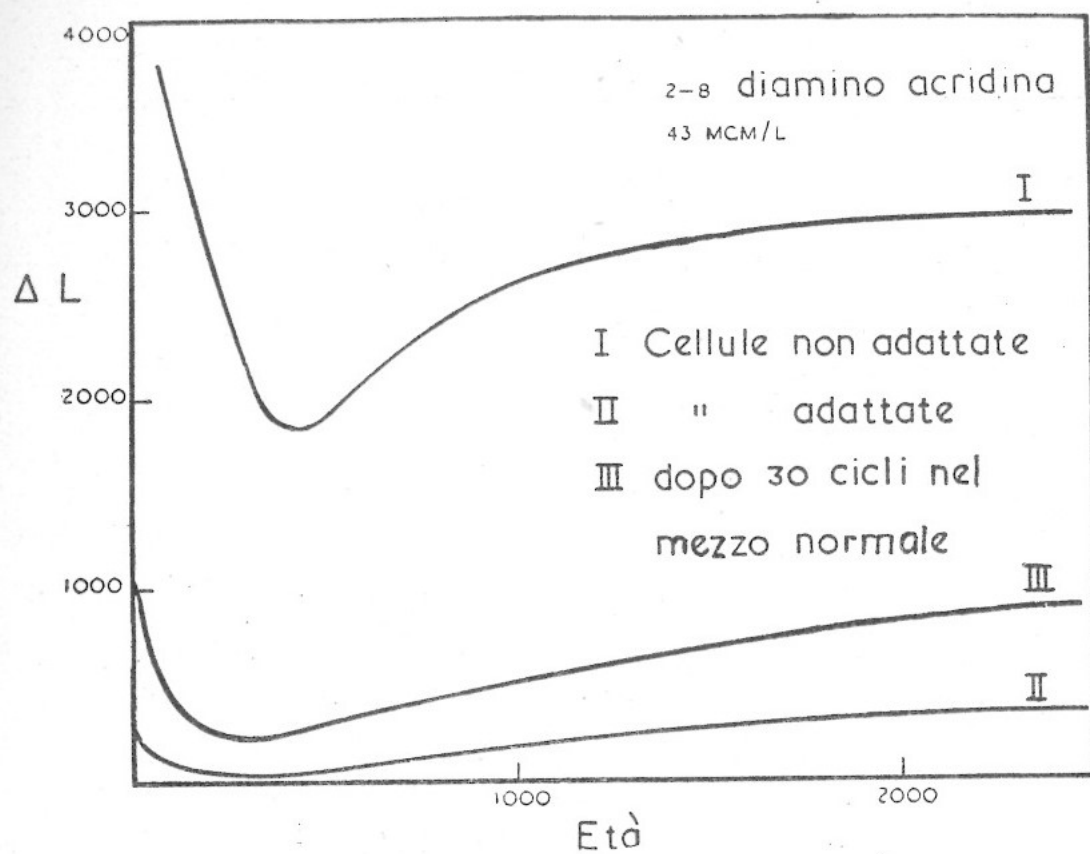


FIG. 8.

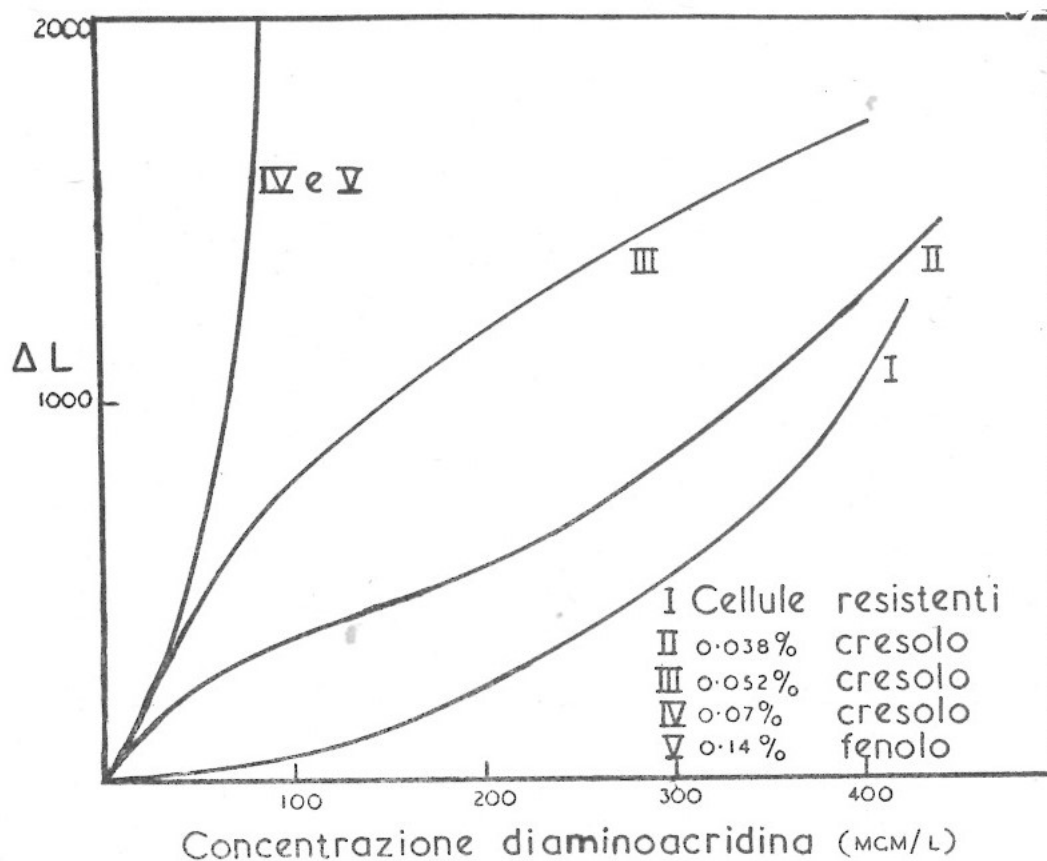


FIG. 9.

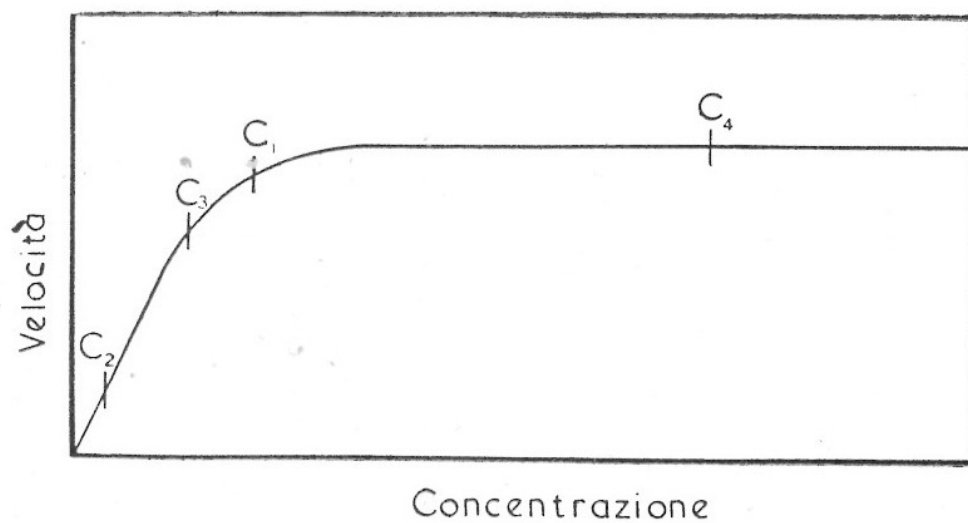


FIG. 10.

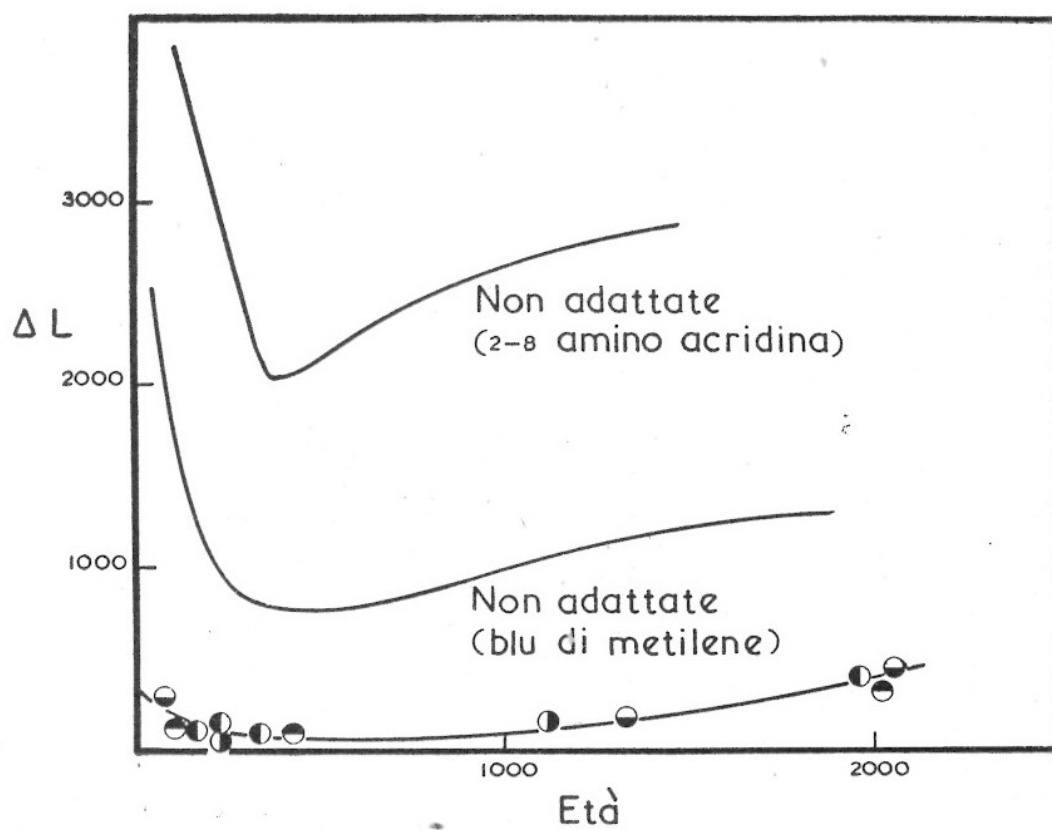
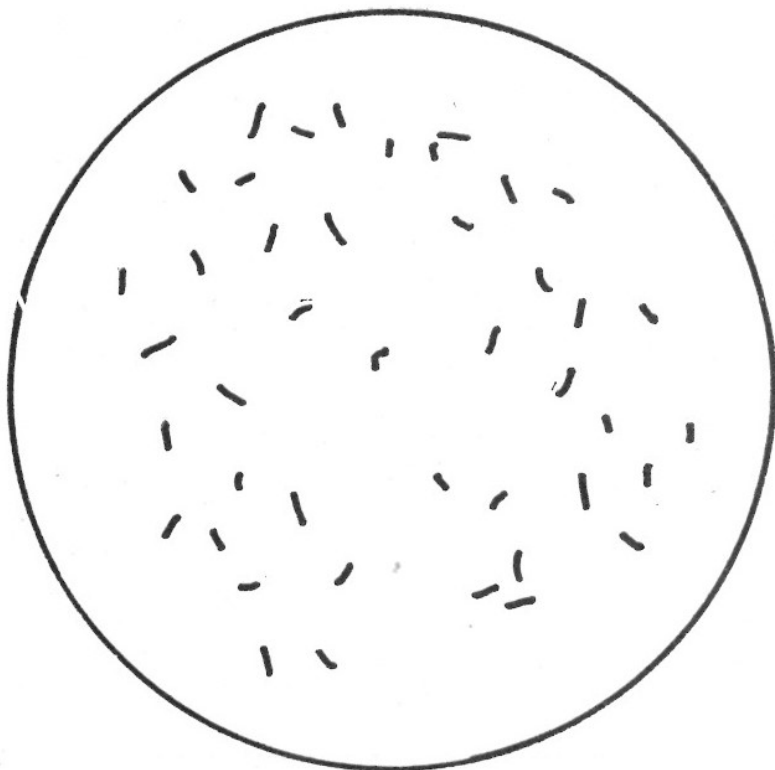
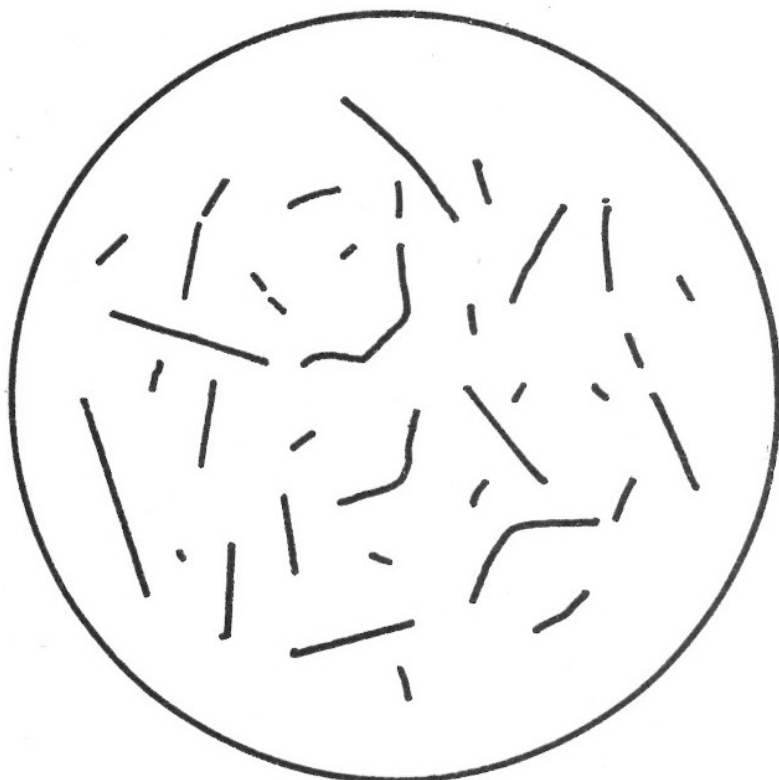


FIG. 11.



Cellule normali.



Filamenti.

FIG. 12.

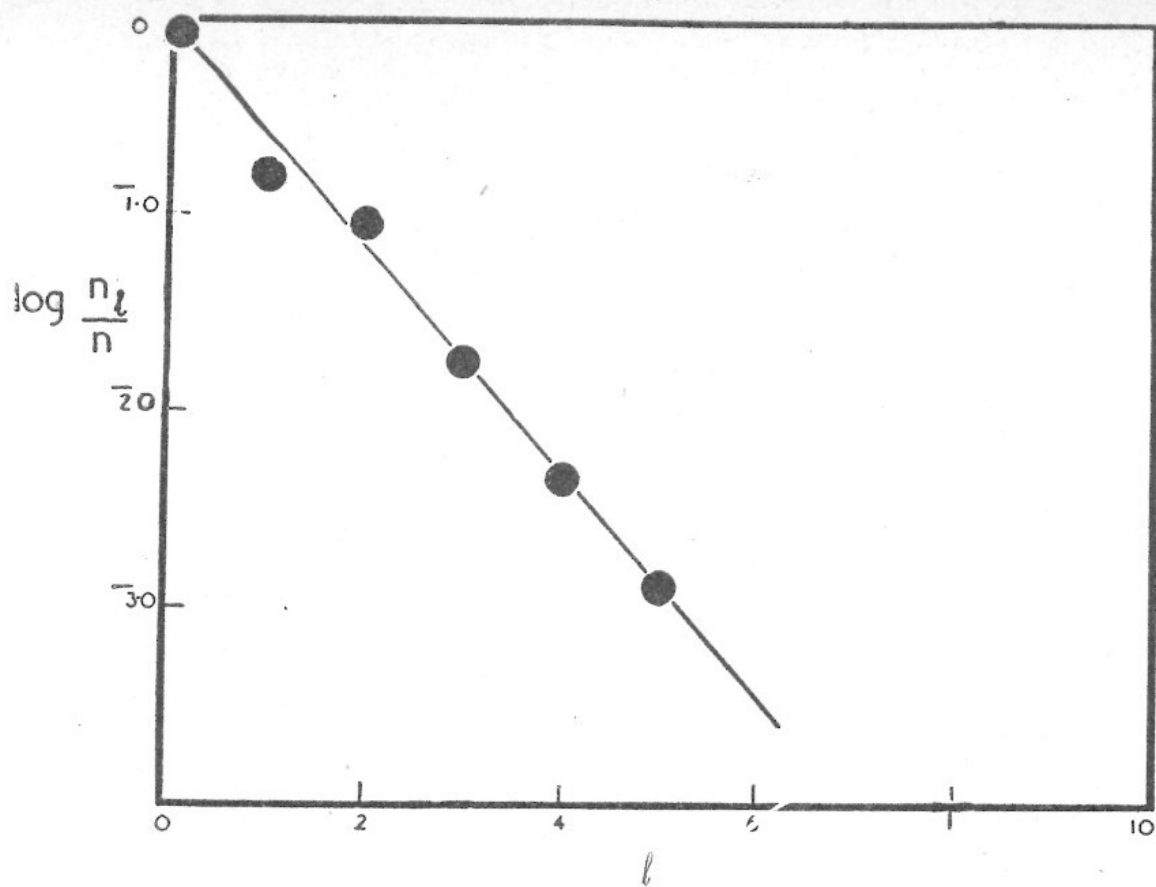


FIG. 13.

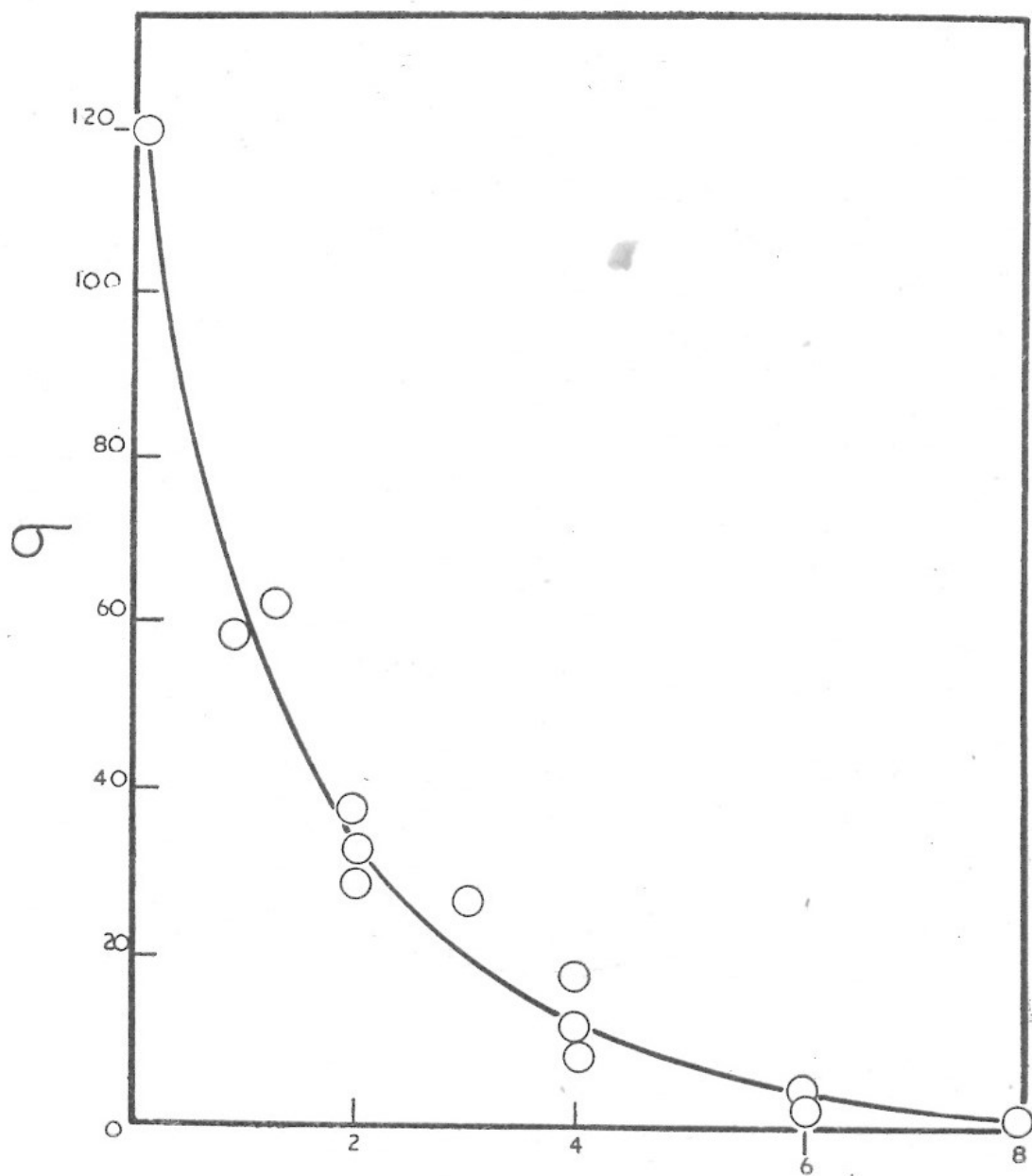


FIG. 14. — Cicli successivi

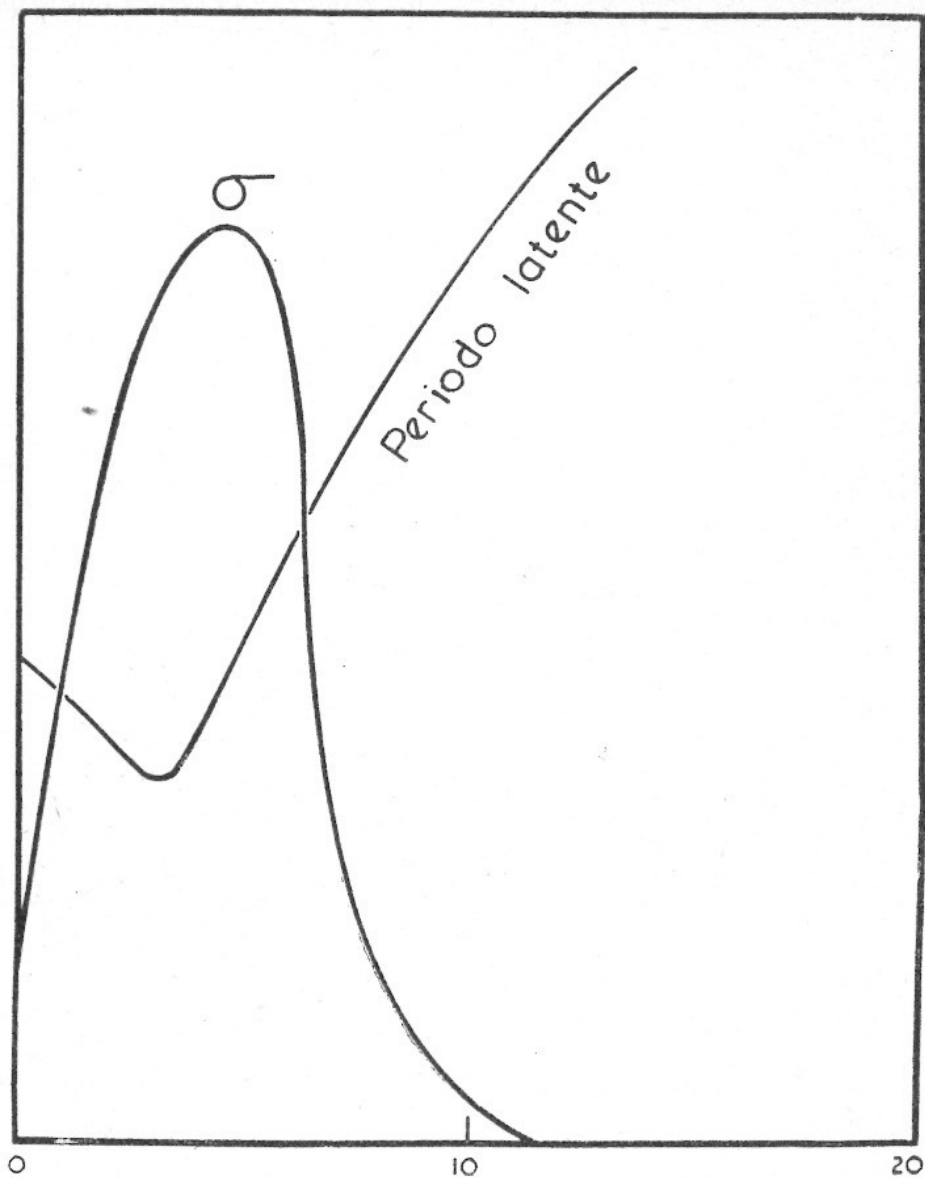


FIG. 15 — Concentrazione del NaCl (g./L.)

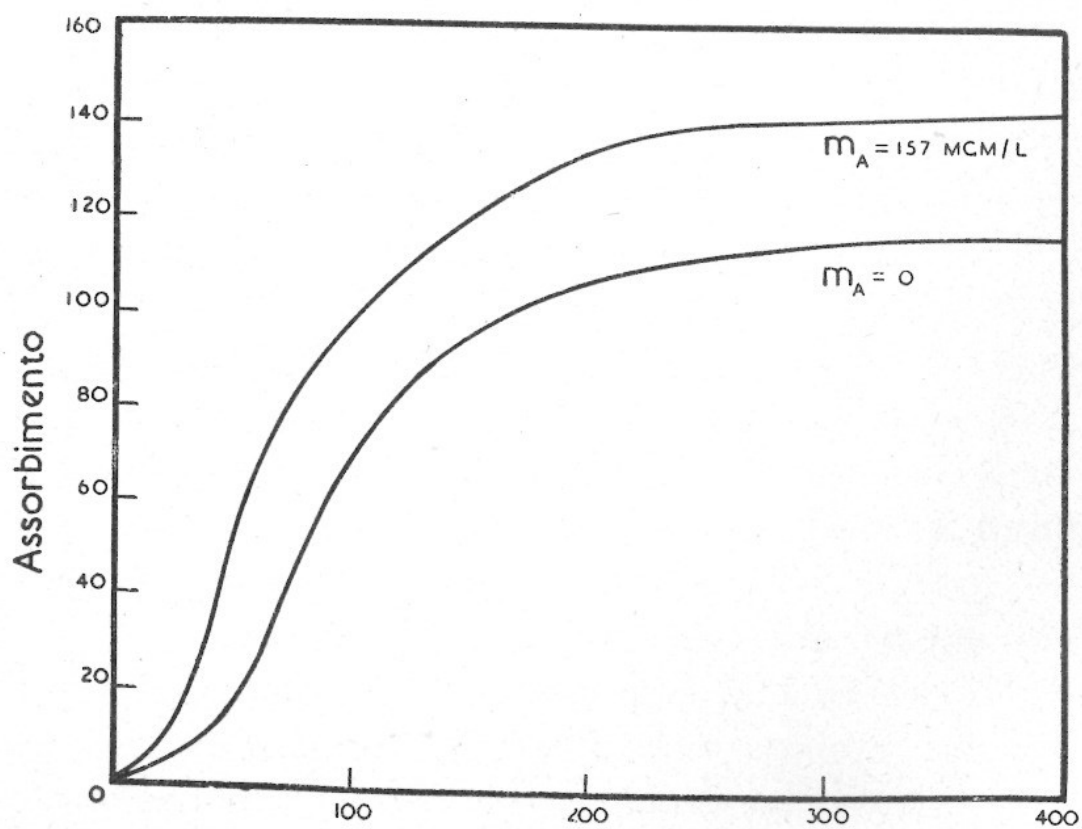


FIG. 16. — Concentrazione dell'aminoacridina

mostra nella figura 11. I vari punti sul grafico nella parte inferiore della figura corrispondono a esperienze eseguite con cellule coltivate in presenza sia dell'amino-acridina, sia del blu di metilene e provate in presenza sia dell'una sia dell'altra sostanza.

E' interessante notare che esiste una corrispondenza stretta tra velocità d'accrescimento e attività deidrogenasica dei batteri. Questa corrispondenza si manifesta nello studio dell'azione inibitrice di varie sostanze sull'attività di questi enzimi, e anche nello studio degli adattamenti reciproci che si osservano rispetto alla velocità d'accrescimento da una parte e all'attività enzimatica dall'altra.

Passiamo a considerare qualche fenomeno riguardante la morfologia dei batteri. Per spiegare vari fatti un concetto molto utile è quello di ammettere che la crescita e la divisione della cellula dipendano da fattori capaci di variazioni indipendenti. Quando la funzione di divisione viene impedita in confronto con quella di allungamento si formano lunghi filamenti quale si vedono nella figura 12. Un modo interessante di provocare la comparsa di tali forme consiste nel trapiantare i batteri (*Bact. lactis aerogenes*) in un ambiente insolito, quale un mezzo nel quale la pressione osmotica è inferiore alla normale, ovvero un mezzo contenente specifiche sostanze tossiche. In taluni casi la ripartizione delle grandezze tra gli organismi segue una legge matematica della forma che si mostra graficamente nella figura 13, dove n_l/n rappresenta la proporzione dei batteri aventi una lunghezza superiore a l (misurata in unità arbitrarie). Questa legge statistica indica chiaramente che sotto queste condizioni la divisione viene determinata da fattori casuali non legati direttamente alla grandezza della cellula.

E' evidente che in tali casi il potere delle cellule di allungarsi nel nuovo ambiente si è sviluppato più rapidamente che il potere di dividersi. Con successivi cicli di cultura del nuovo mezzo l'equilibrio si stabilisce e le forme filamentose scompaiono, come si vede nella figura 14, dove σ rappresenta una funzione matematica che misura la ripartizione anormale delle grandezze.

E' interessante il fatto che l'influenza delle sostanze tossiche su questo fenomeno è in altissimo grado specifica. L'amino-acridina e il cresolo provocano la filamentazione del *Bact. lactis aerogenes* in modo notevole, ma il sulfonamide e il fenolo non lo provocano affatto.

L'equilibrio tra l'allungamento e la divisione subisce facilmente spostamenti e questo fatto ci dà un metodo per dimostrare adattamenti delle cellule provocati per cambiamenti della temperatura. Trapiantando sotto condizioni opportune da 20° a 30° a 40° si osserva dapprima formazione di cellule allungate che durante successivi cicli d'accrescimento scompaiono a misura che l'equilibrio si stabilisce.

Fattori che diminuiscono il periodo latente inducono talvolta filamentazione, perchè accelerano la crescita senza aumentare la possibilità di divisione. Questo effetto si manifesta quantitativamente nel caso rappresentato nella figura 15, che mostra la variazione del periodo latente, cagionata per aggiunta di cloruro di sodio a un mezzo contenente cresolo, in confronto coi cambiamenti della funzione σ , che si verificano in senso opposto.

Prima di concludere passiamo a considerare alcune esperienze fatte con lo scopo di studiare direttamente l'assorbimento di sostanze coloranti da parte delle cellule. Uno degli scopi principali dell'indagine era quello di determinare in quale grado risponde a verità l'ipotesi che i batteri fatti resistenti ad un colorante debbano la loro resistenza ad una modificazione di permeabilità, che impedisca l'entrata del veleno nelle cellule. In quel caso si osserverebbe che a misura che i batteri si adattano, il loro potere di assorbire la sostanza tossica diminuirebbe. Lavorammo con il solito *Bact. lactis aerogenes*, e come colorante è ovvio che si scelse l'amino-acridina, gli effetti della quale ci erano già ben noti. Determinammo la relazione tra quantità assorbita e concentrazione nella soluzione (isoterma d'assorbimento) per vari tipi di cellule viventi, cioè cellule resistenti. Risultati tipici si mostrano nella figura 16. E' evidente che l'assorbimento del colorante per le cellule resistenti in confronto colle normali non solo non è diminuito ma è invece aumentato. Se ammettiamo che vi sia un cambiamento delle proporzioni enzimatiche che compensi l'inibizione cagionata per il veleno, questo risultato si comprende facilmente.

Lo studio dell'assorbimento della droga da parte delle cellule ci dà anche l'interpretazione di un fatto finora non spiegato. Esaminando l'adattamento dei batteri verso concentrazioni dell'amino-acridina assai grandi, cioè fino a 200 volte più grandi di quelle che dapprima cagionerebbero, una stasi assoluta, osservammo che fino ad un certo limite il valore della concentrazione m_A (corrispondente ad una stasi infinita) si aumentava in

funzione di m_{∞} , come già è stato accennato, ma che fuori di questo limite i batteri manifestavano una resistenza assoluta a qualsiasi concentrazione della droga. L'interpretazione è ormai chiara. Il limite corrisponde proprio alla saturazione indicata per l'isoterma d'assorbimento (fig. 16), e aumentare ancora la concentrazione nel mezzo di cultura non aumenta in modo corrispondente quella nell'interno (ovvero sulla superficie) dei batteri.

Nello studio dell'accrescimento dei batteri riscontriamo molti problemi di catalisi eterogenea. Eccone un esempio. Studiando l'effetto dell'amino-acridina sulla fase latente si osserva un antagonismo tra il colorante e gli idrioni (fenomeno studiato da Albert) che indica una concorrenza per occupare posti sulla superficie delle proteine. Studiando l'assorbimento si nota un antagonismo tra l'amino-acridina e il glucosio, che indica una simile concorrenza. Ma, nel fenomeno dell'accrescimento, invece, non si osserva nessun antagonismo tra idrioni e glucosio. Velocità d'accrescimento e fase latente sono indipendenti dalla concentrazione degli idrioni. Questi fatti indicano che i posti attivi sulla superficie (o costituenti parti della struttura cellulare) che fissano glucosio sono distinti da quelli che fissano gli idrioni, ma che, invece, gli idrioni e i cationi del colorante si adsorbono sugli stessi punti negativi della proteina.

Per concludere forse mi sarà permesso riassumere in poche parole i concetti generali che guidano i lavori sui batteri che si fanno nel nostro laboratorio. Io non sono biologo e può sembrare ardito che un chimico si occupi dei sistemi viventi, ma io non lo credo. Non si può negare che le reazioni della cellula vivente sono complicate, e bisogna concedere che nel presente momento qualsiasi ipotesi cinetica sarà basata probabilmente su un eccesso di semplificazione. Tuttavia è probabile che molte proprietà importanti della cellula dipendano da proposizioni del tutto generali riguardanti il modo di concatenazione delle reazioni sintetiche e non dai dettagli specifici di queste reazioni. Come abbiamo visto, la modificazione delle velocità relative di una serie di reazioni ci dà una base per discutere il fenomeno dell'adattamento, per lo meno nelle grandi linee. Questo esempio dipende da un sistema di reazioni consecutive. Esistono anche sistemi di reazioni concorrenti, e sistemi di reazioni legate ciclicamente tra di loro, nonchè sistemi di reazioni combinate in modo più complicato. La considerazione di reazioni concorrenti ci dà una base per

prevedere certi fenomeni riguardanti l'utilizzazione di varie sorgenti di carbonio, di azoto o di energia, lo studio dei sistemi ciclici ha un significato dal punto di vista della fase latente, e via dicendo. Quello che mi pare interessante è che certe concezioni del tutto generali ci mettono in grado di prevedere anche la forma generale di molti fenomeni di importanza biologica.

Se le ipotesi di lavoro che tentiamo di costruire su questa base non corrispondono a verità, ci conducono per lo meno a esperienze suggestive che approfondiscono la nostra conoscenza dell'organizzazione vitale.
