

Influences hormonales sur le transport actif du sodium

Autor(en): **Crabbé, J.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **23 (1967)**

PDF erstellt am: **17.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307681>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Départements de Physiologie et de Médecine,
Faculté de Médecine de l'Université Catholique de Louvain (Belgique)

Influences hormonales sur le transport actif du sodium¹

J. CRABBÉ

Si la pression hydrostatique due à l'activité de la pompe cardiaque est suffisante à rendre compte du passage du sodium plasmatique à travers le filtre glomérulaire (LANDIS et PAPPENHEIMER, 1963), par contre le retour du sodium filtré à l'organisme ne peut s'expliquer par les forces physiques à l'œuvre de part et d'autre de l'assise cellulaire formant la paroi du tube rénal (WINDHAGER et GIEBISCH, 1965). Le métabolisme de ces cellules doit intervenir comme source d'énergie permettant ce transfert dès lors qualifié d'actif (ROSENBERG, 1948).

Parmi les facteurs susceptibles d'influencer la réabsorption tubulaire du sodium, l'importance du cortex surrénal est établie depuis les travaux de LOEB, ATCHLEY, BENEDICT et LELAND (1933) et de THORN, GARBUTT, HITCHCOCK et HARTMAN (1936). Mais les effets de la surrénalectomie, si dramatiques soient-ils, n'entraînent qu'une diminution modique de la proportion du sodium qui, après filtration, retourne au milieu intérieur: PITTS avait pu montrer que les effets de la sécrétion cortico-surrénale portent sur 2% environ du sodium filtré (ROEMMELT, SARTORIUS et PITTS, 1949), ce que des expériences plus récentes avec l'aldostérone ont confirmé (AUGUST et NELSON, 1959).

Le rein de mammifère pose un double problème à l'investigateur désireux de débrouiller le mode d'action de l'aldostérone: l'effet hormonal est très discret, peut-être ne s'exerce-t-il que sur la partie distale du néphron; d'autre part, dans cette classe, le tube rénal n'est que partiellement accessible à l'examen direct par microponction ou microperfusion. Aussi a-t-on opté pour une préparation biologique qui, des points de vue phylogénétique et fonctionnel, s'apparente aux segments distaux du néphron de mammifère: la vessie urinaire d'amphibien (LEAF, ANDERSON et PAGE, 1958). Ce type de membrane, ainsi d'ailleurs que la peau ventrale d'amphibien, est capable de transport actif de sodium contre des gradients de potentiel électrochi-

¹ Ce travail a bénéficié du soutien financier du Fonds de la Recherche Scientifique Médicale (Belgique) depuis 1963. Il a été en grande partie exécuté au Laboratoire de Chirurgie expérimentale du Prof. J. MORELLE, aux Cliniques universitaires St-Pierre, Louvain.

Tableau 1

Influence de l'aldostérone sur le transport actif du sodium par la peau ventrale et la vessie urinaire du crapaud *Bufo marinus*

	Animaux maintenus dans du liquide de Ringer dilué	Animaux maintenus dans l'eau	Animaux traités à l'aldostérone*
Aldostéronémie** ($\mu\text{g}/100$ ml plasma)	0,7	1,2	2,4
Courant de court-circuit [⊙] ($\mu\text{A}/\text{cm}^2 \pm \text{E. S.}$) à travers la peau la vessie	35,2 \pm 2,0 10,0 \pm 0,6	41,7 \pm 1,8 22,0 \pm 0,7	62,4 \pm 2,8 32,9 \pm 2,0

* 10 μg injectés par voie sous-cutanée, 4 heures avant l'incubation, à des crapauds maintenus dans l'eau.

** Je dois ces résultats au Dr R. E. PETERSON que je remercie de son obligeance.

⊙ Chaque moyenne correspond au moins à 10 préparations dont l'activité a été suivie durant 1-2 heures (à température ambiante).

mique très défavorables; de plus, ce transport ionique peut être mesuré facilement par la méthode du courant de court-circuit introduite par USSING et ZERAHN (1951).

Une fois établi que l'aldostérone est une hormone pour l'espèce animale choisie - *Bufo marinus* (CRABBÉ, 1961) - on a d'abord tenté d'établir une relation entre le transport de sodium à travers la peau et la vessie isolées, et la présence du sodium dans l'habitat. On a donc examiné des crapauds maintenus dans du liquide de Ringer dilué à 50% ou dans de l'eau. Il apparaît à l'inspection du Tableau 1 que la concentration plasmatique en aldostérone est élevée après le séjour des animaux dans l'eau et que les membranes manifestent une avidité accrue pour le sodium dans ces conditions. Comme l'injection d'aldostérone aux crapauds quelques heures avant le sacrifice permettait d'observer une stimulation supplémentaire du transport actif du sodium, on était en droit de postuler une relation de cause à effet entre les variations de l'aldostéronémie et celles de ce transport ionique par ces tissus.

Ceci documentait pour le crapaud *Bufo marinus* ce que MAETZ, JARD et MOREL (1958) avaient observé au moyen de la peau de grenouille.

L'étape suivante consistait à tenter de reproduire sur la préparation isolée la stimulation attribuée à l'aldostérone. Pour ce faire, on a procédé à des incubations en paires: dans le cas de la Fig. 1, une moitié de la vessie urinaire était incubée comme telle alors que la face interne du fragment correspondant baignait dans du liquide (de Ringer) contenant de l'aldostérone aux concentrations finales allant de 7,2 à 360 $\mu\text{g}/100$ ml.

Dans ces conditions, l'activité de la membrane traitée est augmentée, que l'on suive le courant de court-circuit ou la différence de potentiel. Fait inté-

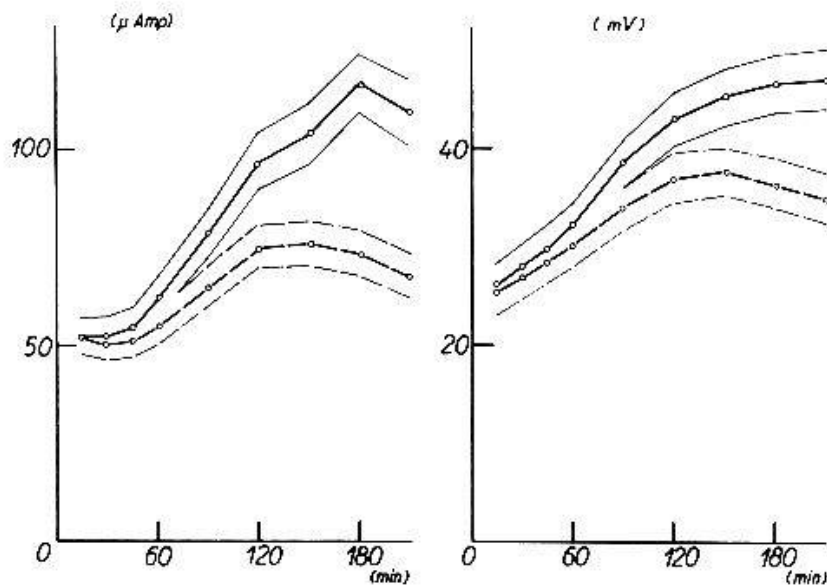


Fig. 1. Moyennes (± 1 E.S.) du courant de court-circuit (μ Amp) et de la différence de potentiel (mV) enregistrées pour 80 paires de demi-vessies de crapaud, une membrane par paire servant de témoin (o—o); alors que le liquide de Ringer baignant la face séreuse de la membrane correspondante provenant du même animal contenait de l'aldostérone depuis le début de l'incubation (o—o). Surface incubée: 3,14 cm².

ressant, il faut environ 1 heure pour que l'effet de l'aldostérone sur le transport du sodium soit décelable, quelle que soit la concentration du stéroïde dans le milieu d'incubation. Ce temps de latence persiste lorsque les expériences sont effectuées à 35° C plutôt qu'à température ambiante (Fig. 2) et l'ampleur de l'effet hormonal ne s'en trouve certainement pas accrue.

On peut rappeler à cette occasion qu'il faut compter une heure environ entre l'injection d'aldostérone dans l'artère rénale du chien surrénalecto-

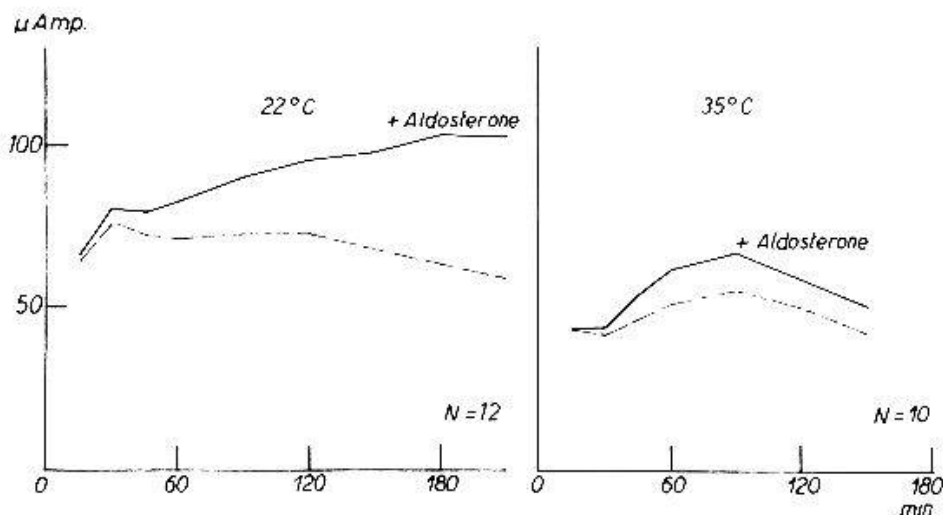


Fig. 2. Influence de la température durant l'incubation sur la réaction de la vessie isolée à l'aldostérone. L'hormone était introduite dans le liquide de Ringer baignant la face séreuse d'une demi-vessie de chaque paire de membranes dès le début des expériences; sa concentration était dans tous les cas de 360 μ g/100 ml (10^{-5} M). Surface incubée: 3,14 cm².

Tableau 2

Courant de court-circuit comme mesure du transport actif du sodium (résultats exprimés en $\mu\text{Eq Na/h/3,14 cm}^2$) à travers la vessie de crapaud stimulée par l'aldostérone

	N*	Flux de sodium		Courant de court-circuit**
		M \rightarrow S au moyen du ^{22}Na	S \rightarrow M au moyen du ^{24}Na	
Membranes d'animaux traités à l'aldostérone	16	6,44 \pm 1,02	0,44 \pm 0,05	6,01 \pm 1,00
Membranes incubées en présence d'aldostérone	14	3,47 \pm 0,28	0,59 \pm 0,08	2,89 \pm 0,17

* Nombre de périodes (de 30 min chacune) de mesure des flux de radiosodium.

** Le courant de court-circuit était ajusté au moins toutes les 5 min durant l'expérience.

misé, et l'apparition de la rétention sodée par le rein traité (BARGER, BERLIN et TULENKO, 1958).

La peau ventrale isolée du crapaud et de la grenouille est aussi susceptible de réagir à l'aldostérone pour peu qu'on attende davantage après l'addition de l'hormone (CRABBÉ, 1964). Il a été possible d'observer une stimulation au niveau de la peau de crapaud incubée toute la nuit en présence de 1,4 $\mu\text{g/100 ml}$ puisque le lendemain matin l'activité du fragment traité dépassait celle du témoin de 17,2 $\mu\text{Amp} \pm 4,8$ ($N = 10$; $P < 0,01$); avec une concentration en stéroïde 4 fois plus faible, il n'y avait plus de stimulation statistiquement significative, la différence ne s'élevant qu'à 4,7 $\mu\text{Amp} \pm 3,2$ ($N = 12$; $P > 0,1$). Il serait d'ailleurs surprenant qu'une fois isolée la préparation réagisse à des concentrations hormonales inférieures aux concentrations physiologiques (voir Tab. 1).

Après avoir reproduit cet effet hormonal sur le tissu isolé, il s'imposait d'établir la validité du courant de court-circuit comme mesure du transport actif du sodium dans ces conditions. On a procédé à cette vérification sur les membranes provenant d'animaux traités et sur des vessies incubées en présence d'aldostérone (Tab. 2). Le flux net de sodium, représentant la résultante des flux unidirectionnels mesurés simultanément, est effectivement égal à ce que laisse prévoir le courant de court-circuit.

La voie était désormais tracée pour une analyse du mécanisme d'action de l'hormone au moyen de la vessie de crapaud dont l'intérêt réside encore dans le caractère relativement simple de la structure morphologique. Sur le plan biochimique, la synthèse d'acides nucléiques semble impliquée (EDELMAN, BOGOROCH et PORTER, 1963; CRABBÉ et DE WEER, 1964; PORTER, BOGOROCH et EDELMAN, 1964). Il restait à préciser le rôle de la protéine dont la synthèse serait stimulée à l'intervention de l'hormone.

La vessie du crapaud comme le tube rénal distal, se caractérise par la capacité de transporter le sodium alors que sa concentration dans la lumière est très faible. C'est ainsi que, lorsqu'on dilue le sodium du côté externe et

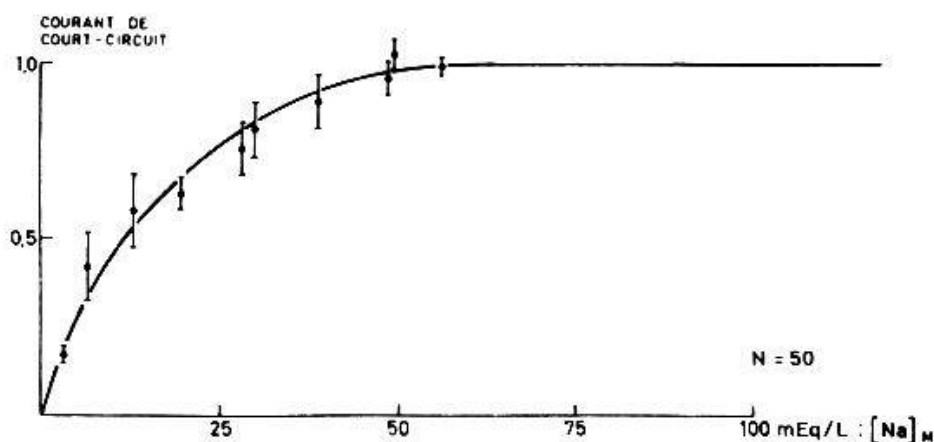


Fig. 3. Effets de la dilution du sodium dans le liquide de Ringer baignant la face muqueuse (externe) de la vessie de crapaud sur le courant de court-circuit. Après obtention de valeurs de référence (incubation dans le liquide de Ringer), la solution du côté externe est remplacée par un mélange, en proportions variables, de liquide de Ringer d'une part, et d'un liquide équivalent dans lequel au NaCl est substitué le $MgCl_2$, du sucrose étant ajouté pour ramener l'osmolalité à 0,220. Après 45 min d'incubation dans ces conditions, un aliquot est prélevé pour détermination de la concentration en sodium par photométrie à flamme, et la solution est remplacée par du liquide de Ringer frais. La chute du courant de court-circuit consécutive à ces manipulations est exprimée relativement aux valeurs obtenues avant *et* après incubation avec la solution modifiée. Chaque point représente la moyenne (± 1 E.S.) de 5 expériences.

qu'on mesure les modifications du courant de court-circuit par rapport à la valeur de base observée avec le liquide de Ringer non dilué, on constate que le courant ne manifeste une tendance à une baisse appréciable qu'à partir du moment où la concentration est tombée à un tiers au moins de la valeur de référence (Fig. 3). De plus, en deçà de ces concentrations, les répercussions sur le courant de court-circuit peuvent être décrites par une courbe; il semble bien que dans ces conditions, le courant de court-circuit reste l'expression quantitative du transport du sodium. La relation entre courant et dilution du sodium confirme des observations faites par FRAZIER, DEMPSEY et LEAF (1962) qui attribuent ce phénomène de saturation à la nécessité pour le sodium pénétrant dans la cellule de se combiner avec un transporteur présent dans la membrane faisant face à l'extérieur. Il ne s'agirait pourtant pas là d'un phénomène endergonique (FRAZIER, 1962).

Une fois le sodium dans la cellule, il diffuserait vers la «pompe» située au niveau de la membrane séreuse qui l'évacuerait alors vers les espaces interstitiels, et c'est au niveau de cette membrane qu'aurait lieu le transport actif (FRAZIER, 1962).

En foi de quoi, on pouvait concevoir l'action de l'aldostérone comme s'exerçant soit sur la «pompe» qui, pour une raison ou l'autre, manifesterait une affinité accrue pour le sodium y gagnant accès, soit sur la barrière saturable que le sodium doit franchir pour accéder à la «pompe»; dans cette seconde hypothèse, la «pompe» réagirait proportionnellement à la quantité de sodium qui l'atteint.

Tableau 3

Relation entre la taille du pool de sodium tissulaire en provenance du côté externe, et le transport du sodium par la vessie du crapaud*
(Valeurs moyennes \pm 1 E.S.)

Sécrétion d'aldostérone	Traitement à l'aldostérone	Taille du pool m μ Eq Na	Transport du sodium μ Eq Na/h
basse	—	49 \pm 15	0,83 \pm 0,19
basse	+	74 \pm 15	1,25 \pm 0,20
élevée	—	82 \pm 12	1,53 \pm 0,18
élevée	+	428 \pm 85	4,88 \pm 0,86

* Les vessies provenaient d'animaux maintenus dans une solution salée (aldostéronémie basse) ou dans l'eau (aldostéronémie élevée), ayant été traités ou non à l'aldostérone dans les heures précédant l'incubation. Pour l'équation de régression correspondant au premier groupe de 8 membranes (valeurs de référence) on a: $Y = -7,5 + 67,5 X$ ($P < 0,01$) où Y est le pool de sodium, en m μ Eq, et X , le courant de court-circuit, en μ Eq Na/h.

Traitant cette alternative en termes de cinétique élémentaire, on constate en effet que la formation du complexe «pompe»-sodium (NaP), qui déterminerait le débit de la «pompe», peut augmenter suite à une augmentation de la concentration de la «pompe» (P) dans la membrane (du côté séreux), ou/et du sodium (Na) qui y accède. En toute hypothèse, la constante d'association est supposée garder sa valeur: $K = \frac{[NaP]}{[Na][P]} = \text{constante}$, puisque le cas d'affinité accrue de la «pompe» pour le sodium est évidemment assimilable, sur le plan formel, à celui d'une concentration accrue de ce transporteur.

Dans la première éventualité la stimulation du transport actif du sodium par l'aldostérone résulterait d'un effet hormonal sur le mécanisme de transport lui-même; dans la seconde, l'effet hormonal consisterait à augmenter l'afflux de substrat – le sodium en l'occurrence – à la «pompe». Cette augmentation serait elle-même due à une pénétration facilitée du sodium dans la cellule, au niveau de la barrière de diffusion saturable localisée du côté externe.

L'examen de cette alternative comportait, en guise de première étape, de rechercher si en l'absence de traitement à l'aldostérone et une fois réduite au minimum la sécrétion de cette hormone par le cortex surrénal du crapaud (par maintien de l'animal en milieu salé), il se dégage une relation entre le débit de la «pompe» et le sodium tissulaire en provenance du côté externe. Une telle relation a pu effectivement être mise en évidence (CRABBÉ et DE WEER, 1965).

Il fallait ensuite examiner si et dans quelle mesure la taille de ce pool de sodium tissulaire augmente lorsque le transport actif du sodium est stimulé par l'aldostérone, endogène ou exogène. Comme en témoigne le Tableau 3,

il est apparu que ces deux paramètres évoluent dans le même sens, et que la proportionnalité est analogue à celle observée pour les membranes servant de références.

Avant de conclure que les données expérimentales démontrent la validité de la seconde hypothèse – à savoir: que l'effet de l'aldostérone sur le transport actif du sodium est secondaire à une augmentation de la perméabilité au sodium de la membrane externe des cellules épithéliales de la vessie de crapaud – il faut tenter de répondre à deux questions complémentaires:

1. Le sodium en provenance de l'extérieur (côté muqueux) et récupéré dans le tissu, est-il situé en amont ou en aval de la «pompe»? Dans le premier cas, il est intracellulaire; dans le second, la «pompe» l'a déjà évacué vers les espaces intercellulaires d'où il doit diffuser vers le liquide de Ringer baignant la face séreuse de la membrane. Selon toute probabilité, le sodium est réparti entre ces deux compartiments, mais il est permis de penser qu'une fraction non négligeable du pool tel qu'il est mesuré, n'a pas encore franchi la «pompe». En effet

a) la relation entre taille du pool et débit de la «pompe» tend à s'incurver aux valeurs élevées: lorsque ce débit augmente, la taille du pool augmente *plus vite*, relativement parlant. Ceci apparaît déjà à l'examen du Tableau 3. Tout se passe comme si nous avions affaire, une fois encore, à un phénomène de saturation, ce qui est difficilement concevable si la relation observée décrivait simplement un processus de diffusion.

b) Si l'on recourt à des inhibiteurs du transport du sodium, tels qu'ouabaïne et cyanure, la taille du pool du sodium tissulaire est excessive compte tenu du débit de la «pompe». Ceci suggère que l'inhibition de la «pompe» détermine une accumulation du sodium en amont.

c) La proportion de l'eau tissulaire non accessible à l'inuline augmente, de 33% à 39% environ ($P < 0,05$), lorsqu'on stimule le transport du sodium par la vessie du crapaud au moyen de l'aldostérone (CRABBÉ et DE WEER, 1965). Or, pour des raisons d'équilibre osmotique, une augmentation du sodium en amont de la «pompe» aura pour conséquence une augmentation de l'hydratation cellulaire si toutefois le potassium tissulaire est inchangé – ce que l'on constate (CRABBÉ et DE WEER, 1965).

2. Peut-on exprimer en termes de concentration le sodium tissulaire formant ce pool, présumé pour une bonne part intracellulaire? Ceci implique:

a) que l'activité spécifique du sodium en provenance du côté muqueux et récupéré dans le tissu soit identique à ce qu'elle est dans la solution baignant la face muqueuse; cette condition est remplie, semble-t-il, avec le protocole expérimental adopté, tout au moins pour ce qui concerne la fraction du sodium tissulaire impliquée dans le transport transcellulaire;

b) que le pool de sodium concerné par le phénomène de transport actif qui retient notre attention, ne soit pas dilué par du sodium provenant du côté séreux cette fois. Il est improbable que la contamination du pool par un tel mécanisme soit importante, en raison d'une argumentation développée ailleurs (CRABBÉ et DE WEER, 1965).

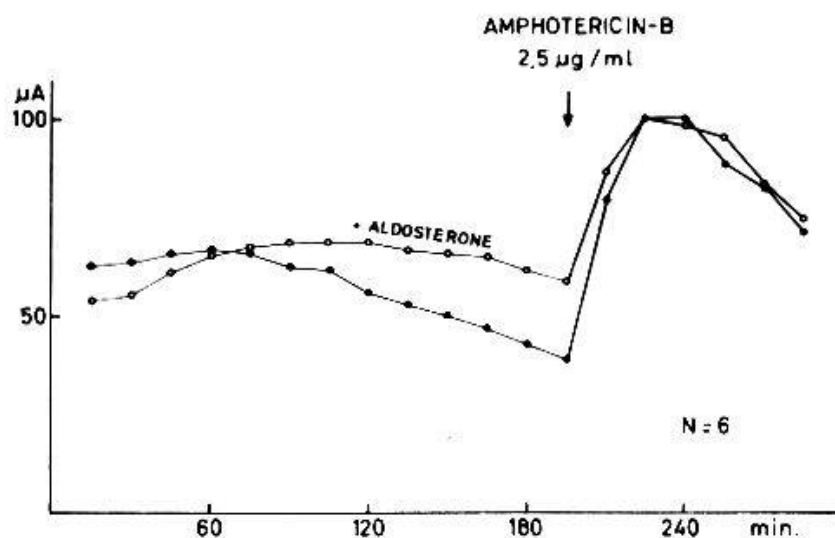


Fig. 4. Effet de l'amphotéricine B sur le courant de court-circuit à travers la vessie de crapaud selon qu'elle est stimulée ou non par l'aldostérone. L'hormone est présente dès le début de l'incubation dans la solution de Ringer baignant la face séreuse d'une demi-vessie. Après 3 heures, de l'amphotéricine B est introduite dans la solution à laquelle la face muqueuse des deux demi-vessies de chaque paire est exposée, à la concentration de $2,5 \mu\text{g/ml}$. Seules les paires de membranes réagissant à l'amphotéricine B par une hausse du courant de court-circuit ont été retenues.

Même si la complexité de l'organisation de la cellule épithéliale de la vessie du crapaud (CHOI, 1963) rend hasardeuse toute conclusion détaillée quant à l'affinité de la «pompe» pour le sodium, les résultats qui viennent d'être présentés permettent de proposer que l'aldostérone agit en multipliant les sites au niveau desquels le sodium traverse la membrane limitant cette cellule du côté externe.

Y a-t-il des arguments complémentaires en faveur de cette interprétation ? En voici quatre :

1. Deux autres tissus isolés réagissent à l'aldostérone par une stimulation du transport actif du sodium ; ce sont la peau, comme il a été dit, et le côlon de crapaud (COFRÉ et CRABBÉ, 1967). Or, ces deux organes sont aussi caractérisés par l'existence du côté externe d'une barrière de diffusion saturable que le sodium doit franchir avant d'arriver à la «pompe» - celle-ci étant censément localisée dans ou à proximité de la membrane basale, comme cela semble le cas pour l'épithélium vésical.

2. L'amphotéricine B qui altère cette barrière au point de la supprimer fonctionnellement dans le cas de la vessie de crapaud (LICHTENSTEIN et LEAF, 1965), devrait masquer les effets de l'aldostérone sur le courant de court-circuit, puisque celle-ci est précisément censée agir à ce même niveau. De la Fig. 4, il ressort que si l'on introduit cette substance dans le milieu d'incubation (du côté externe), l'activité des membranes témoins rejoint celle des membranes préalablement stimulées par le stéroïde.

3. La peau de crapaud incubée en présence d'aldostérone et stimulée par l'hormone, répond davantage à l'insuline que ne le fait la membrane témoin (ANDRÉ et CRABBÉ, 1966). La Fig. 5 résume les résultats obtenus sur 10

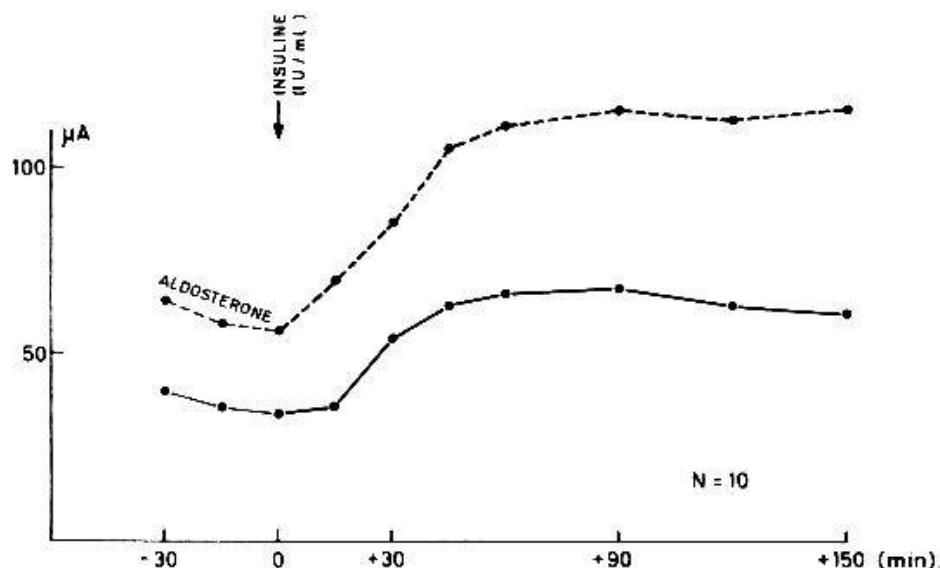


Fig. 5. Stimulation par l'insuline du courant de court-circuit au niveau de la peau de crapaud. Sous l'effet de l'insuline, le courant double pratiquement en une heure, pour les deux séries, alors que les membranes traitées à l'aldostérone étaient déjà nettement plus actives que leurs témoins. Surface incubée: 3,14 cm².

paires de fragments symétriques de la peau ventrale de *Bufo marinus*: la moitié rendue plus active de par l'intervention de l'aldostérone a aussi réagi de manière plus intense que son témoin à l'introduction d'insuline dans le milieu d'incubation. Durant la demi-heure précédant l'addition d'insuline (1 U/ml) du côté interne, le courant de court-circuit moyen était de $36,1 \mu\text{A} \pm 4,2$ pour le témoin, de $59,6 \mu\text{A} \pm 7,4$ pour les membranes correspondantes traitées à l'aldostérone; durant la deuxième heure suivant l'addition d'insuline, ces moyennes étaient respectivement de $65,7 \mu\text{A} \pm 9,3$ et de $113,1 \mu\text{A} \pm 13,4$. La différence dans l'ampleur de la réaction à l'insuline est statistiquement significative (Δ moyen: $23,9 \mu\text{A}$; E.S. Δ moyen: $8,7$; $P < 0,05$); mais relativement aux valeurs de départ, la hausse est de 85% environ dans les deux cas. Tout se passe donc comme si l'aldostérone et l'insuline stimulaient des phénomènes disposés en série. Or, HERRERA (1965) a montré que l'insuline exerce son action sur la face séreuse de la vessie du crapaud alors que, comme on vient de le voir, l'aldostérone agirait sur la face muqueuse.

Qu'une potentialisation ne soit pas la règle lorsqu'on recourt simultanément à deux hormones capables d'augmenter le transport actif du sodium, ressort d'observations recueillies sur la peau et la vessie de crapaud stimulées par l'aldostérone avant d'être traitées à la vasopressine; dans ces cas, les effets des hormones sur le transport du sodium sont tout au plus additifs (ANDRÉ et CRABBÉ, 1966), ce qui est compatible avec une disposition en parallèle cette fois des mécanismes sensibles à leurs actions. Or il y a des arguments en faveur d'une action de la vasopressine localisée comme celle de l'aldostérone au niveau de la barrière de diffusion que le sodium venant de l'extérieur doit franchir, dans le cas de la peau de grenouille (CURRAN, HERRERA et FLANAGAN, 1963) comme dans celui de la vessie de crapaud (FRAZIER, DEMPSEY et LEAF, 1962).

4. Ajoutons enfin que, dans la mesure où l'on admet la relation entre l'opération de la «pompe» au sodium et l'activité ATPasique de la membrane cellulaire (TOSTESON, 1963; SKOU, 1965), on peut faire état de l'absence de stimulation de l'activité ATPasique dans les extraits de vessie de crapaud stimulée par l'aldostérone (BONTING et CANADY, 1964) pour penser que l'hormone agit à quelque distance de la «pompe».

Il n'en reste pas moins que certaines données expérimentales sont difficilement compatibles avec l'hypothèse étayée par ce qui précède et selon laquelle l'aldostérone stimulerait par l'intermédiaire de son action sur les acides ribonucléiques, la synthèse d'une protéine qui jouerait le rôle d'une «perméase» (COHEN et MONOD, 1957) pour le sodium (DE WEER et CRABBÉ, 1965; LEAF, 1966) au niveau de la membrane limitant vers l'extérieur les cellules épithéliales de la vessie de crapaud. EDELMAN (1966) en particulier défend la thèse selon laquelle l'aldostérone influence le métabolisme oxydatif du tissu, ce qui aurait pour conséquence une affinité accrue de la «pompe» pour le sodium.

Il n'est pas exclu, en définitive, que l'entrée du sodium dans la cellule épithéliale de cette membrane ne soit pas souverainement indépendante de l'opération de la «pompe», et vice-versa: on pourrait en effet imaginer une interdépendance entre les deux phénomènes – l'un passif mais saturable, à l'entrée, l'autre actif à la sortie – pour des raisons d'ordre géométrique par exemple. Bien entendu, dans une telle perspective le défi lancé aux biologistes qui croyaient pouvoir tirer parti d'une membrane biologique «simple» comme la vessie du crapaud pour élucider certains problèmes avec lesquels ils sont confrontés, deviendrait plus redoutable encore!

Les hormones utilisées pour ces expériences représentent des dons généreux des Laboratoires Ciba (Aldostérone), Novo (Insuline), Parke, Davis & Co. (Pitressine); l'amphotéricine B a aimablement été fournie par Squibb SA.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à M. FISCHER des Warner Laboratories de Rio de Janeiro, et à l'Ambassade de Belgique au Brésil pour leur précieux concours dans l'acheminement des *Bufo marinus* utilisés pour ces expériences.

Résumé

Une série d'arguments expérimentaux conduisent à formuler l'hypothèse selon laquelle l'aldostérone doit son action stimulante sur le transport actif du sodium à son intervention dans la synthèse d'une «perméase» pour cet ion. Cette «perméase» serait impliquée dans la pénétration du sodium dans la cellule au niveau de la membrane externe. Celle-ci franchie, l'ion gagnerait accès à la «pompe» qui l'évacue, à travers la membrane interne, vers le milieu intérieur. Dans une telle perspective, seules les cellules différenciées en structures assurant un transport net transcellulaire de sodium et caractérisées par l'existence, du côté de la lumière, d'une barrière de perméabilité saturable (due à l'existence des «perméases») seraient susceptibles de réagir à l'aldostérone.

Zusammenfassung

Eine Reihe experimenteller Argumente führte zur Hypothese, daß sich die stimulierende Wirkung, welche das Aldosteron auf den aktiven Natriumtransport ausübt, aus dessen Eingreifen in die Synthese einer «Permease» für dieses Ion ergebe. Diese Permease sei an der Penetration des Natriums in die Zelle auf dem Niveau der apicalen Membran beteiligt. Nach Durchdringung dieser Membran müsse das Ion die Pumpe erreichen, welche es durch die basale Membran nach dem inneren Milieu befördere. Sollte diese Hypothese stimmen, so könnten auf Aldosteron nur Zellen reagieren, deren Struktur den transcellulären Natriumtransport erlaubt und die durch eine auf der Seite des Lumens bestehende saturierbare Permeabilitätsbarriere charakterisiert sind, die ihre Existenz der Permease verdankt.

Riassunto

Una serie di argomenti sperimentali ci inducono a formulare un'ipotesi, secondo la quale l'azione stimolante dell'aldosterone sul trasporto attivo del sodio dipenderebbe dalla sua azione sulla sintesi di una permeasi per questo ione. Tale permeasi agirebbe sulla penetrazione del sodio nella cellula al livello della membrana esterna. Una volta passata questa membrana, lo ione arriverebbe verso la «pompa» che lo spinge attraverso la membrana interna, verso l'ambiente interno. In tali condizioni, solo le cellule differenziate, con delle strutture che permettono un trasporto transcellulare netto del sodio e caratterizzate dall'esistenza di una barriera di permeabilità saturabile dalla parte della luce (dovuta all'esistenza di permeasi), sarebbero suscettibili di reagire all'azione dell'aldosterone.

Summary

A number of experimental arguments have led to the hypothesis that the stimulating action exerted by aldosterone on the active transport of sodium results from its intervention in the synthesis of a "permease" for this ion. This "permease" would be involved in the penetration of sodium into the cell at the level of the external (apical) membrane. The ion could thereby gain access to the "pump" which evacuates it across the internal (basal) membrane, towards the interstitium. If this is indeed the mode of action of aldosterone, only those cells differentiated as structures capable of trans-cellular sodium transport and characterised by the existence of a saturable permeability barrier (due to the existence of the postulated "permease") would be capable of response to aldosterone by enhancement of active sodium transport.

- ANDRÉ R. et CRABBÉ J.: Stimulation by insulin of active sodium transport by toad skin. *Arch. int. Physiol.* 73, 538-541 (1966).
- AUGUST J. T. et NELSON D. H.: The dual action of aldosterone on renal sodium re-absorption in normal subjects. *Clin. Res.* 7, 274 (1959).
- BARGER A. C., BERLIN R. D. et TULENKO J. F.: Infusion of aldosterone, 9 α -fluorohydrocortisone and antidiuretic hormone into the renal artery of normal and adrenalectomized unanesthetized dogs: effect on electrolyte and water excretion. *Endocrinology* 62, 804-815 (1958).
- BONTING S. L. et CANADY M. R.: Na-K activated adenosine triphosphatase and sodium transport in toad bladder. *Amer. J. Physiol.* 207, 1005-1009 (1964).
- CHOI J. K.: The fine structure of the urinary bladder of the toad, *Bufo marinus*. *J. Cell Biol.* 16, 53-72 (1963).
- COFRÉ G. et CRABBÉ J.: Active sodium transport by the colon of *Bufo marinus*: stimulation by aldosterone and antidiuretic hormone. *J. Physiol. (Lond.)* 188, 177-190 (1967).
- COHEN G. N. et MONOD J.: Bacterial permeases. *Bact. Rev.* 21, 169-194 (1957).
- CRABBÉ J.: Stimulation of active sodium transport across the isolated toad bladder after injection of aldosterone to the animal. *Endocrinology* 69, 673-682 (1961).
- CRABBÉ J.: Stimulation by aldosterone of active sodium transport across the isolated ventral skin of amphibia. *Endocrinology* 75, 809-811 (1964).
- CRABBÉ J. et DE WEER P.: Action of aldosterone on the bladder and skin of the toad. *Nature (Lond.)* 202, 298-299 (1964).
- CRABBÉ J. et DE WEER P.: Action of aldosterone and vasopressin on the active transport of sodium by the isolated toad bladder. *J. Physiol. (Lond.)* 180, 560-568 (1965).
- CURRAN P. F., HERRERA F. C. et FLANAGAN W. G.: The effect of Ca and antidiuretic hormone on Na transport across frog skin. II: Sites and mechanisms of action. *J. gen. Physiol.* 46, 1011-1027 (1963).
- DE WEER P. et CRABBÉ J.: Le mode d'action de l'aldostérone. *J. Physiol. (Paris)* 57, 600-601 (1965).
- EDELMAN I. S.: Action of aldosterone on sodium transport. *Abstr. 3rd int. Congr. Nephrol., Washington, D.C., 1966, Vol. I, 67.*
- EDELMAN I. S., BOGOROCH R. et PORTER G. A.: On the mechanism of action of aldosterone on sodium transport: the role of protein synthesis. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 50, 1169-1177 (1963).
- FRAZIER H. S.: The electrical potential profile of the isolated toad bladder. *J. gen. Physiol.* 45, 515-528 (1962).
- FRAZIER H. S., DEMPSEY E. F. et LEAF A.: Movement of sodium across the mucosal surface of the isolated toad bladder and its modification by vasopressin. *J. gen. Physiol.* 45, 529-544 (1962).
- HERRERA F. C.: Effect of insulin on short-circuit current and sodium transport across toad urinary bladder. *Amer. J. Physiol.* 209, 819-824 (1965).
- LANDIS E. M. et PAPPENHEIMER J. R.: Exchange of substances through the capillary walls. *Handbook of Physiology, Section 2: Circulation, Vol. II, 961-1034, 1963.*
- LEAF A.: Sodium transport in toad bladder. *Abstr. 3rd int. Congr. Nephrol., Washington, D.C., 1966, Vol. I, 65-66.*
- LEAF A., ANDERSON J. et PAGE L. B.: Active sodium transport by the isolated toad bladder. *J. gen. Physiol.* 41, 657-668 (1958).
- LICHTENSTEIN N. S. et LEAF A.: Effect of amphotericin B on the permeability of the toad bladder. *J. clin. Invest.* 44, 1328-1342 (1965).
- LOEB R. F., ATCHLEY D. W., BENEDICT E. M. et LELAND J.: Electrolyte balance studies in adrenalectomized dogs with particular reference to the excretion of sodium. *J. exp. Med.* 57, 775-792 (1933).
- MAETZ J., JARD S. et MOREL F.: Action de l'aldostérone sur le transport actif du sodium par la peau de grenouille. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 247, 516-518 (1958).

- PORTER G. A., BOGOROCH R. et EDELMAN I. S.: On the mechanism of action of aldosterone on sodium transport: the role of RNA synthesis. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 52, 1326-1333 (1964).
- ROEMMELT J. C., SARTORIUS O. W. et PITTS R. F.: Excretion and reabsorption of sodium and water in the adrenalectomized dog. *Amer. J. Physiol.* 159, 124-136 (1949).
- ROSENBERG T.: On accumulation and active transport in biological systems. I: Thermodynamic considerations. *Acta chem. scand.* 2, 14-33 (1948).
- SKOU J. C.: Enzymatic basis for active transport of Na^+ and K^+ across cell membranes. *Physiol. Rev.* 45, 596-617 (1965).
- THORN G. W., GARBUTT H. R., HITCHCOCK F. A. et HARTMAN F. A.: Effect of cortin upon renal excretion and balance of electrolytes in the human being. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 35, 247-248 (1936).
- TOSTESON D. C.: Active transport, genetics and cellular evolution. *Fed. Proc.* 22, 19-26 (1963).
- USSING H. H. et ZERAHN K.: Active transport of sodium as the source of electric current in the short-circuited isolated frog skin. *Acta physiol. scand.* 23, 110-127 (1951).
- WINDHAGER E. E. et GIEBISCH G.: Electrophysiology of the nephron. *Physiol. Rev.* 45, 214-244 (1965).

Adresse de l'auteur: Dr. J. Crabbé, Département de Physiologie de l'Université, Dekenstraat 6, Louvain/Belgique