



Cérémonie de remise du prix 1976

FONDATION / STIFTUNG  
PROFESSEUR DR<sup>R</sup> MAX CLOËTTA

Fascicule N° 4

La membrane cellulaire:  
une frontière entre deux mondes



FONDATION / STIFTUNG  
PROFESSEUR D<sup>R</sup> MAX CLOËTTA

*Troisième cérémonie de remise du prix*

le 29 octobre 1976  
Genève

Fascicule n° 4 de la série de la  
Fondation Professeur D<sup>r</sup> Max Cloëtta  
Kurhausstrasse 28, 8032 Zurich



## CONTENU

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Paroles de bienvenue du président du Conseil de fondation<br>D <sup>r</sup> Hans W. Kopp                              | 5  |
| Eloge du D <sup>r</sup> Rui C. de Sousa, titulaire du prix,<br>par le Professeur D <sup>r</sup> Jean M. Posternak     | 8  |
| Acte de remise du prix                                                                                                | 11 |
| Curriculum vitae du D <sup>r</sup> Rui C. de Sousa                                                                    | 13 |
| Exposé du D <sup>r</sup> Rui C. de Sousa, sur le thème:<br>«La membrane cellulaire: une frontière entre deux mouldes» | 15 |
| Aperçu des publications de la série de la Fondation<br>Professeur D <sup>r</sup> Max Cloëtta                          | 35 |



BIENVENUE A LA REMISE DU PRIX  
DU 29 OCTOBRE 1976

*Hans W. Kopp*

Mesdames, Messieurs,

Au nom du Conseil de la Fondation Professeur Dr Max Cloëtta, j'ai le grand honneur de vous souhaiter la bienvenue à l'occasion de la troisième cérémonie de remise du prix de notre fondation.

Comme vous le savez sans doute, la ville de Genève et son Université célèbrent ces jours-ci un anniversaire tout particulier. Ces jours se trouvent en effet sous le signe de la cérémonie du centenaire de la Faculté de médecine de l'Université de Genève.

La remise du prix de notre fondation à une personne qui s'est distinguée tout particulièrement par ses recherches médicales dans le cadre de la Faculté de médecine de l'Université de Genève vient ainsi s'ajouter aux nombreuses distinctions reçues par les membres de cette faculté au cours de son histoire. Nous nous estimons dès lors très honorés et heureux de pouvoir décerner notre distinction en la ville de Genève et à l'époque de la commémoration du centenaire de sa Faculté de médecine.

En procédant aujourd'hui à la remise de son prix, notre fondation se rapproche sensiblement d'un des buts qu'elle s'est fixés, à savoir de ne pas honorer seulement des personnes suisses, mais également des personnalités d'origine étrangère. Le fait que cet élargissement du rayon d'action de notre fondation se réalise ici à Genève, centre de la vie culturelle de la Suisse romande et lieu de rencontres et de conférences internationales, n'est certainement pas dû au hasard. Il montre une fois de plus que la ville de Genève et son Université ne cessent d'exercer une certaine attraction, également sur les personnes étrangères actives dans le domaine de la recherche.

Je voudrais m'adresser ici tout particulièrement au lauréat de cette année, le docteur Rui C. de Sousa, pour lui souhaiter la bienvenue au nom de toutes les personnes présentes et lui transmettre nos chaleureuses félicitations.

*Prezado Senhor Doutor de Sousa,*

*Fico contente em poder dirigir-lhe estas palavras em português, uma vez que sou um grande amigo e admirador de sua pátria o Portugal.*

*Alem de grande pesquisador, o senhor é para nós também representante de sua pátria – de um Portugal do futuro, o qual certamente se fará notar no mundo inteiro.*

*A Suíça muito deve a estrangeiros que aqui viveram e ainda vivem. Sentimos-nos orgulhosos de poder contar-lhe entre este grupo de hóspedes e desejamos exprimir-lhe a nossa profunda gratidão pelo trabalho aqui realizado.*

Après avoir terminé ses études de médecine à Lisbonne, sa ville natale, le docteur de Sousa a commencé son activité de recherche à Genève. Après un séjour à Boston, il est revenu à Genève en 1970 pour poursuivre depuis lors son activité en qualité de chargé de cours et de chargé de recherche aux départements de physiologie et de médecine de l'Université de Genève. Le Prof. Jean Posternak a eu l'amabilité d'accepter de nous présenter le lauréat au cours d'une introduction qui suivra. Je ne m'étendrai dès lors pas davantage sur les mérites du Dr de Sousa que le Prof. Posternak sera mieux à même de vous décrire. J'aimerais simplement remercier le Prof. Posternak d'avoir bien voulu accepter de nous présenter le lauréat. J'ai en outre le plaisir de relever la présence parmi nous de M. René Jotterand, Secrétaire Général du Département de l'instruction publique du Canton de Genève. M. Jotterand a eu l'amabilité de participer à notre cérémonie en représentation du Conseil d'Etat du Canton de Genève. Je tiens à l'en remercier très sincèrement. Mes remerciements s'adressent également aux nombreuses personnalités qui ont accepté de se joindre à nous à l'occasion de cette cérémonie parmi lesquelles j'aimerais mentionner tout particulièrement M. le Prof. Alex F. Muller de la Faculté de médecine de l'Université de Genève, qui a accepté de représenter le Fonds national suisse, M. le Prof. Marcel Jenny, Doyen de la Faculté de médecine, et M. le Prof. Robert Martin-Achard, Doyen de la Faculté



autonome de théologie protestante de l'Université de Genève. Monsieur le Conseiller fédéral Hans Hürlimann a malheureusement été empêché de participer à notre cérémonie; mais il m'a prié de transmettre ses chaleureuses félicitations au D<sup>r</sup> Rui C. de Sousa et de lui adresser tous ses vœux pour son activité de recherche future. Parmi les autres personnalités qui se sont fait excuser pour la cérémonie de ce jour, j'aimerais citer notamment le Prof. Hugo Aebi, Président du Conseil suisse de la science, le Prof. Olivier Reverdin, Président du Fonds national suisse, et le Prof. E. F. Lüscher, Président du Conseil de fondation du Fonds national suisse. Toutes ces personnalités m'ont dit qu'elles suivaient l'activité de notre fondation avec intérêt et qu'elles regrettaient de ne pas avoir été en mesure de se joindre à nous.

Nous nous estimons, en revanche, extrêmement heureux d'avoir parmi nous notre très honoré fondateur, le D<sup>r</sup> Antoine Cloëtta. C'est à lui qu'est due toute notre reconnaissance pour son action généreuse au service de la science.

Après la remise du prix 1976 de la Fondation Professeur D<sup>r</sup> Max Cloëtta, qui sera à dessein de courte durée, le lauréat, D<sup>r</sup> Rui C. de Sousa, nous présentera lui-même un exposé sur le thème: «La membrane cellulaire: une frontière entre deux mondes.»

Mais tout d'abord, permettez-moi de donner la parole au Professeur D<sup>r</sup> Jean Posternak, pour son introduction du lauréat.

## ELOGE DU DOCTEUR R. C. DE SOUSA

*Professeur Jean M. Posternak, Dr méd.*

Mesdames et Messieurs,

Le Conseil de la Fondation qui s'est réuni à Zurich en 1974 pour attribuer le premier prix Cloëtta, à Berne l'année suivante pour décerner le prix 1975, nous fait l'honneur de venir à Genève pour couronner du prix 1976 un membre de la Faculté de médecine.

Ce qu'il y a de remarquable dans la carrière scientifique du lauréat que nous fêtons aujourd'hui, c'est la continuité de la ligne de ses recherches et leur cohérence.

Dès la fin de ses études de médecine, faites à Lisbonne, sa ville natale, le Dr de Sousa est entré, en 1962, comme assistant, à la Clinique thérapeutique de Genève, dirigée alors par le Prof. Mach. Une partie importante de ses travaux est consacrée à des malades atteints d'affections diverses, méningite, tumeur du poumon, tumeur de pancréas, mais qui présentent un trait commun : une production excessive d'hormone antidiurétique. Le rein est l'organe cible de cette hormone. C'est donc par un enchaînement logique que les fonctions rénales sont devenues l'un des principaux sujets de recherche du Dr de Sousa.

Après avoir entrepris des études cliniques avec un nouveau diurétique et proposé, entre autres mécanismes d'action, une interférence avec l'hormone antidiurétique, le Dr de Sousa se consacre, aux Etats-Unis, sous la direction du Prof. Schwartz, à une importante recherche sur les facteurs rénaux qui interviennent dans la régulation de l'équilibre acide-base. C'est pendant son séjour à Boston qu'il a été amené, avec le Prof. Essig, à procéder à une étude théorique et expérimentale de l'interaction entre l'isotope radio-actif et la forme non radio-active d'un élément. Cette étude a montré que la méconnaissance de cette interaction isotopique pouvait entraîner des interprétations erronées des mesures de perméabilité des membranes biologiques que l'on pratique couramment à l'aide d'isotopes radio-actifs.

A son retour à Genève, en 1970, le Dr de Sousa a poursuivi ses recherches au Département de physiologie en travaillant sur la peau et la vessie d'amphibiens. Ces tissus, par plusieurs de leurs propriétés, notamment par leur sensibilité à l'hormone antidiurétique, constituent un remarquable modèle de certaines fonctions rénales. C'est ainsi que le Dr de Sousa a pu préciser les mécanismes d'action sur les transports par les membranes de l'hormone antidiurétique et de divers agents pharmacologiques utilisés en clinique. Cette esquisse de son activité scientifique fait apparaître le Dr de Sousa comme un spécialiste. La spécialisation est critiquée par les uns et louée par les autres. Elle est sans doute critiquable lorsqu'elle correspond à un rétrécissement du champ intellectuel. Elle est, en revanche, un bienfait lorsqu'elle permet à un chercheur tel que le Dr de Sousa, d'explorer un domaine en profondeur, d'en extraire des connaissances et d'en dégager des concepts applicables à d'autres domaines, donc susceptibles de généralisation.

La largeur de son horizon scientifique se manifeste aussi dans un autre champ de son activité: la liaison entre le laboratoire de recherche et l'hôpital. Son expérience de la pathologie et de la physiologie lui permet, en effet, d'éclairer les problèmes que pose un malade par ses connaissances étendues des mécanismes biologiques fondamentaux. Ce rôle, si précieux, se traduit par le fait qu'il est attaché à la fois aux Départements de médecine et de physiologie. N'était-ce pas à une telle liaison entre clinique et sciences de base que le savant, à la mémoire duquel ce prix a été institué, vouait beaucoup de soins?

Dans un livre célèbre, «The way of an investigator», l'un des grands physiologistes de la première moitié de ce siècle, Cannon, énumère les qualités qui lui paraissent importantes pour une carrière de chercheur. J'y retiens parmi d'autres la curiosité, la perspicacité, le jugement critique, l'honnêteté profonde, une mémoire fidèle et de la patience. Ceux qui connaissent le Dr de Sousa y retrouvent des traits de sa personnalité.

Nous félicitons vivement le Dr de Sousa de la distinction qui lui échoit aujourd'hui. Nous en sommes heureux pour notre Faculté.

D'autant plus que ce ne sont pas les hasards de la naissance qui ont déterminé la présence à Genève du Dr de Sousa mais son libre choix qui témoigne de son attachement à cette ville et aux institutions du pays qu'il fait bénéficier de sa compétence.

Nous formons nos vœux très chaleureux pour que son activité s'y poursuive avec succès.

Genève, septembre 1976

LE PRIX CLOËTTA 1976  
EST DÉCERNÉ À

MONSIEUR

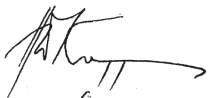
RUI C. DE SOUSA

DOCTEUR EN MÉDECINE

NÉ EN 1934, CHARGÉ DE COURS ET CHARGÉ DE RECHERCHE  
AUX DÉPARTEMENTS DE PHYSIOLOGIE  
ET DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE,  
POUR SES RECHERCHES SUR LE TRANSPORT  
MEMBRANAIRE ET SES INCIDENCES CLINIQUES

GENÈVE, LE 29 OCTOBRE 1976

LE CONSEIL DE FONDATION

  
A. Kuyt  
A. Ballu

legu. Antoine Crisler  
A. Labhar



## CURRICULUM VITAE

Rui F. C. de Sousa, MD.

Né le 1<sup>er</sup> août 1934 à Lisbonne, Portugal.

Marié, deux enfants nés en 1966 et 1968.

### *Etudes:*

Liceu de Gil Vicente, Lisbonne, Portugal, octobre 1945 à juillet 1953. Université de Lisbonne, Faculté de médecine, octobre 1953 à juillet 1960. Examens finaux le 15 novembre 1960.

Thèse: Méningite tuberculeuse et syndrome de Schwartz-Bartter (Syndrome de Sécrétion inadéquate de vasopressine).

Soutenue le 30 janvier 1962.

### *Positions:*

1962–1965: Assistant de Recherche, Clinique Thérapeutique, Hôpital Cantonal, Genève, Suisse (Prof. R. S. Mach).

1965–1967: Fellow in Medicine (Renal Division), New England Medical Center Hospitals, Boston, Mass., USA (Prof. W. B. Schwartz).

1967–1968: Fellow in Medicine (Membrane Laboratory, Renal Division), New England Medical Center Hospitals, Boston, Mass. (Profs. W. B. Schwartz et A. Essig).

1968–1970: Research Fellow (Membrane Laboratory, Renal Division), New England Medical Center Hospitals, Boston, Mass. (Profs. W. B. Schwartz et A. Essig).

1968–1970: Instructor in Medicine, Tufts University School of Medicine et New England Medical Center Hospitals, Boston, Mass. USA.

1970–1971: Chargé de Recherche, Clinique Médicale Universitaire Thérapeutique, Genève, Suisse (Prof. R. S. Mach).

1971– : idem (Prof. B. Courvoisier).

- 1974- : Chargé de Cours en Physiologie, Département de  
Physiologie, Université de Genève, Suisse (Prof.  
J. Posternak).  
1975- : Privat-Docent en Physiologie, Université de Genève.

*Sociétés:*

1. American Society of Nephrology.
2. Société Suisse de Physiologie.
3. Société Suisse de Néphrologie.
4. International Society of Nephrology.
5. Association des Physiologistes.
6. European Society for Clinical Investigation.



## LA MEMBRANE CELLULAIRE: UNE FRONTIÈRE ENTRE DEUX MONDES

R. C. de Sousa

### *Membrane plasmique, évolution et homéostasie*

Les premiers organismes unicellulaires se sont vraisemblablement formés dans l'eau de la mer il y a plusieurs centaines de millions d'années. Un besoin fondamental auquel ces êtres ont dû faire face immédiatement, fut celui d'*établir* et de *maintenir* une différence de composition chimique entre le liquide cytoplasmique qui entourait leur patrimoine génétique (ou génome) et le milieu dans lequel ils baignaient. Une mince frontière de quelques ångströms d'épaisseur – la *membrane plasmique ou cellulaire* – s'est constituée à l'interface de ces deux liquides. Elle a dû satisfaire d'emblée plusieurs exigences: a) délimiter l'organisme dans l'espace et lui donner une forme qui l'individualise; b) constituer une barrière suffisamment étanche pour empêcher la dissolution de cette goutte de matière vivante dans l'immense mer qui l'encerclait; c) être suffisamment perméable pour permettre l'exode des déchets métaboliques et l'influx des nutriments indispensables à la survie de l'organisme.

Lorsque l'évolution de la matière vivante a conduit à la formation d'entités pluricellulaires, une inéluctable et progressive complexité morphologique et fonctionnelle n'a cessé d'augmenter à l'intérieur des organismes. Ceci aboutit au développement d'organes très différenciés, aux fonctions spécialisées et précises, tels que le poumon, le cœur, le rein ou le cerveau.

Une contrainte est demeurée inchangée au cours de cette évolution – celle de la *quasi-invariance* de la composition du milieu intracellulaire, condition *sine qua non* de la préservation du génome en tant que microstructure et de l'expression de son code génétique en termes de fonction biologique ou cellulaire. Cette contrainte a entraîné à son tour une exigence supplémentaire – celle de la *constance du milieu* entourant toutes les cellules et que l'on appelle, depuis Claude Bernard, le «*milieu intérieur*» (1).

Les raisons de cette nouvelle demande sont faciles à comprendre. Les organismes unicellulaires primitifs plongeaient dans un milieu dont la composition et la température changeaient certes, mais l'échelle de temps de ces variations était de l'ordre du millénaire ! Un pareil interval de temps englobait un nombre colossal de cycles de vie et de mort, permettant ainsi la sélection et l'adaptation biologiques d'opérer. En revanche, la situation fut très différente pour les organismes pluricellulaires, surtout pour ceux ayant déjà acquis une assez grande complexité et qui se sont aventurés dans d'autres habitats tels que l'eau douce ou la vie sur terre, jusqu'à l'habitat désertique. Le milieu intérieur de ces organismes était constamment menacé par deux types de perturbations : d'une part les agressions physiques et chimiques provenant du monde extérieur ; d'autre part, l'accumulation de déchets du métabolisme cellulaire et l'épuisement de ses propres constituants, utilisés par les cellules. Si la mer était un réservoir vaste et inépuisable, le milieu intérieur, *contrepartie et reliquat de cette mer primitive*, était un réservoir infiniment plus petit, vulnérable, dont les fluctuations de composition devenaient considérables et se mesuraient cette fois à l'échelle de la seconde ou de la minute, c'est-à-dire, à une échelle de temps inférieure au cycle de vie.

Un merveilleux chapitre de l'évolution animale concerne justement le développement des multiples mécanismes homéostatiques qui minimisent la vulnérabilité du milieu intérieur, tamponnent ses perturbations et assurent la régulation très efficace du volume, de l'osmolalité, du pH, du taux de sucre, d'urée, de Na, de K ou de Ca du plasma. Un très grand nombre d'organes participe à ce travail, parmi lesquels on doit souligner le rôle du rein et des glandes endocrines.

Les mécanismes de régulation sont encore aujourd'hui un des sujets majeurs de la physiologie. D'autre part, les dérèglements de ces mécanismes sont au premier chef des préoccupations du physio-pathologiste et du clinicien. Car ces dérèglements sont légion et se voient en réalité tous les jours : avec l'insuffisance cardiaque et l'œdème ; avec l'insuffisance rénale et l'urémie ; avec le diabète

sucré et l'hyperglycémie; avec l'insulinome et l'hypoglycémie; avec le diabète insipide et la déshydratation; avec l'excès de vasopressine et l'intoxication par l'eau.

La notion de constance du milieu intérieur peut paraître actuellement une simple évidence. Cependant, comme il a été dit, il faut être un génie pour inventer un lieu commun. Le génie, en l'occurrence, s'appelle Claude Bernard. Aujourd'hui, de même que du temps de mes études de médecine, je reste pantois devant l'intuition et la clairvoyance de cet homme qui a réussi à énoncer une des lois fondamentales de la biologie sur la base du pécule dérisoire des données expérimentales qui existaient à l'époque. Sa pensée, il faut que je l'avoue, a toujours exercé une influence décisive dans le choix de mes intérêts en recherche. C'est ainsi que, ayant débuté par l'étude des troubles cliniques de l'osmorégulation dus à un excès de vasopressine et que l'on observe dans la méningite tuberculeuse (2, 3) et dans certaines tumeurs du poumon (3, 4), je me trouve aujourd'hui, avec ceux qui m'ont fait l'amitié et la confiance de venir travailler avec moi, sur la piste du mode d'action de la même vasopressine au niveau de membranes d'amphibiens (5). Le choix de ces membranes est classique car elles sont des modèles biologiques privilégiés pour l'étude de certaines fonctions du rein de mammifère. En outre, ces membranes permettent aussi de relever une sorte de défi: celui d'essayer de reproduire *in vitro* des maladies du rein telles que le diabète insipide néphrogénique et l'acidose tubulaire rénale, deux exemples de *maladies du transport membranaire* (6-8). On peut donc faire de la biophysique sans toutefois tourner le dos à la clinique. Histoire de rester fidèle à ses premiers amours et de chercher les moyens de jeter un petit pont entre sciences de base et sciences cliniques!

### *Membrane plasmique et contrat social intercellulaire*

La constitution d'organismes pluricellulaires a entraîné de nouvelles demandes aux propriétés et aux fonctions de la membrane plasmique. Au-delà de son rôle de barrière physico-chimique sélective,

la membrane cellulaire est devenue un organite d'importance capitale dans le contrôle de la vie communautaire des différentes cellules d'un organisme. En effet, elle est impliquée dans une série de processus biologiques aussi divers que la croissance, la communication, la différenciation, la prolifération et la reconnaissance cellulaires (9, 10). Il existe une sorte de *contrat social* entre les différentes populations cellulaires d'un organisme, lequel établit les règles de la division de travail et les principes de coopération. On peut dire qu'une bonne partie des pactes de non-agression et de non-invasion entre cellules, a été signée sur la surface membranaire, ce qui assure l'individualité et l'assemblage des tissus et des organes. Les infractions à ces principes de coexistence sont bien connues. Elles conduisent inexorablement à la prolifération anarchique, au développement autonome, à l'invasion tissulaire et à la formation de métastases qui caractérisent la transformation maligne. Elles témoignent probablement de vices de structure et/ou de fonction de la membrane plasmique. Certains auteurs, comme Don Wallach, de Harvard, pensent que la néoplasie est essentiellement une maladie de la membrane (11). Vraie ou fausse dans son entièreté, cette affirmation a le mérite de souligner le rôle majeur de cet organite dans le *comportement asocial* de la cellule tumorale. A cet égard, il est intéressant de relever que le traitement de cellules normales par des enzymes protéolytiques induit des changements de leurs propriétés de surface qui ressemblent beaucoup à ceux que l'on décrit dans les cellules cancéreuses (10).

*Structure membranaire: le modèle du mosaïque fluide de Singer et Nicolson*

Revenons maintenant à la membrane cellulaire en tant que barrière.

Le concept de membrane plasmique remonte à 1855, date à laquelle un célèbre botaniste de Zurich – Carl Wilhelm Nägeli – publia d'intéressantes observations suggérant que la couche la plus superficielle de la cellule est imperméable au passage de certains

pigments. Par la suite, d'autres contributions importantes furent apportées par Pfeffer, Overton et Chambers sur les propriétés osmotiques, la perméabilité aux non-électrolytes et la micromanipulation de la membrane cellulaire (12, 13).

En 1925, Gorter et Grendel (14), deux chercheurs hollandais de l'Université de Leyden, réalisèrent l'expérience suivante: 1. extraction des lipides de la membrane du globule rouge; 2. étalement des lipides isolés en couche unique sur une surface aqueuse; 3. mesure de la surface occupée par les lipides; 4. comparaison de cette surface avec celle des globules rouges utilisés. Les résultats de l'expérience de Gorter et Grendel ont conduit à une notion fondamentale que certains considèrent aussi importante que la découverte de la structure en double hélice de l'ADN: *les lipides de la membrane cellulaire forment une double couche.*

En 1935, Danielli et Davson (15) proposèrent leur modèle de la structure membranaire, qui est devenu classique et qui ajoutait une couche continue de protéines de part et d'autre de la double couche lipidique. Les avatars des modèles membranaires se succédèrent régulièrement au fil des années (13) et aboutirent, en 1972, au mosaïque fluide de Singer et Nicolson (16). Ce dernier modèle a suscité un grand intérêt et l'on doit reconnaître qu'il a suggéré des lignes de recherche extrêmement fécondes dans divers domaines de la membranologie actuelle (5, 9, 10).

D'après le modèle de Singer et Nicolson, la membrane cellulaire est une structure constituée par une sorte de mer lipidique en double couche, laquelle est interrompue par les protéines membranaires. Ces protéines sont de deux types: protéines «intégrales» ou «intrinsèques» qui traversent toute l'épaisseur de la membrane; protéines «périphériques» ou «extrinsèques» qui sont seulement encastrées dans les lipides, en général du côté cytoplasmique de la membrane (16, 17).

La mer lipidique est fluide; ses molécules sont en perpétuel mouvement à l'intérieur de chaque couche unique et échangent leurs positions relatives environ un million de fois par seconde. En revanche, le mouvement de «flip-flop», c'est-à-dire, celui qui correspond au

passage d'une couche lipidique à l'autre, est apparemment très rare : moins d'une fois par semaine, d'après les données de la littérature (17, 18).

L'ensemble des protéines membranaires forme une sorte de *mosaïque*. Elles aussi sont mobiles dans le plan de la membrane. La vitesse de leur mouvement de *translation ou diffusion latérale*, donne un indice de la *fluidité* de la membrane. Des techniques extrêmement ingénieuses ont été développées afin de mesurer la vitesse de translation des protéines membranaires. On peut citer par exemple une méthode récente – «fluorescence photobleaching recovery» (19) – qui emploie un laser, un marqueur fluorescent et la concanavaleine A. La concanavaleine appartient au groupe des lectines qui se lient aux glycoprotéines de la surface membranaire. On est allé la chercher dans l'artichaut de Jérusalem ! Avec cette méthode il a été possible de mesurer récemment le coefficient de diffusion des protéines membranaires du myoblaste (19). De façon générale, le calcium, le cholestérol et le système microtubules-microfilaments, sous-jacent à la membrane, sont parmi les facteurs les plus importants qui contrôlent la diffusion latérale des protéines (9, 11, 17, 20).

Toujours en rapport avec le sujet de la mobilité des protéines membranaires, il a paru il y a à peine une semaine, un travail fort intéressant. Son auteur, L. Finegold (21), confronta de façon très originale les résultats obtenus avec deux techniques de pointe : la simulation par ordinateur avec des méthodes de Monte-Carlo et le cryodécapage. Il s'agissait de simuler pour la première fois le modèle du mosaïque fluide. Pour y parvenir, rien de très extraordinaire au début : un collectif de 784 particules membranaires distribuées au hasard, l'équation d'Einstein pour le mouvement brownien (22), des méthodes de Monte-Carlo, quelques paramètres dimensionnels sur la taille et la distance moyenne séparant les particules, fournis par les images de cryodécapage. L'ordinateur «permet» la diffusion et la collision des particules dans le plan de la «membrane» et réalisa plusieurs «cycles». Il en résulta des aggrégations de particules qui furent comparées ensuite aux images obtenues à partir du cryodécapage d'une membrane réelle de globule

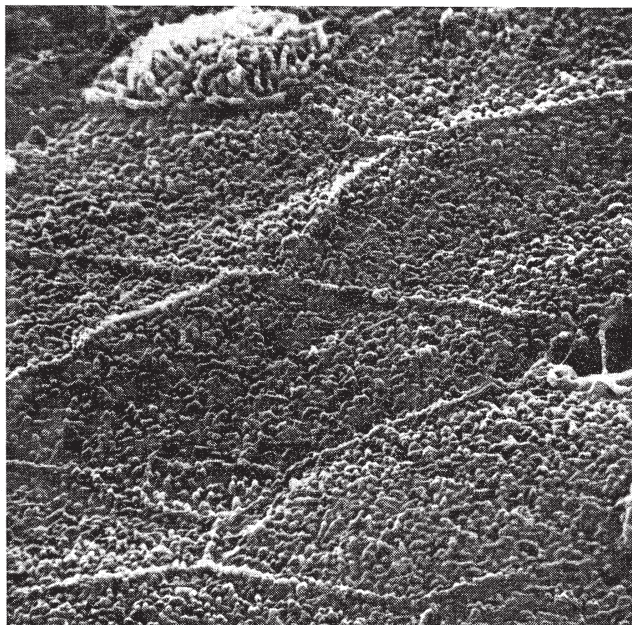


rouge. La confrontation des images est spectaculaire. La similitude des «structures» obtenues avec les deux méthodes est tout simplement stupéfiante. Elle confirme la valeur heuristique exceptionnelle du modèle de Singer et Nicolson et renforce par ailleurs l'interprétation donnée depuis Branton (23) aux images de particules vues avec la technique du cryodécapage.

S'il est vrai que la membrane cellulaire est une frontière, elle sépare quand même deux mondes qui se parlent entre eux. A l'intérieur de la membrane plasmique, la matrice lipidique représente le matériel isolant tandis que les protéines représentent les *voies* et les *moyens de communication*. Certaines protéines (ou leurs agrégats) constituent vraisemblablement les voies de transport *passif* et les soi-disant «pompes» de transport *actif*. Elles sont responsables de la *spécificité* du transport d'ions, de sucres, d'acides aminés qui traversent la membrane. Certains processus de transport sont des réactions enzymatiques avec une orientation vectorielle (24). D'autres sont des processus stochastiques markoviens qui s'effectuent par «sauts» (jumps) entre sites déterminés, à l'instar de ce qui se passe dans les cristaux et dans les semi-conducteurs (5, 25-30). D'autres protéines membranaires sont des *récepteurs* à haute spécificité pour des messages acheminés à travers le milieu intérieur, tout particulièrement pour les messages hormonaux. Elles sont couplées à d'autres enzymes membranaires, comme par exemple l'adénylate cyclase, élément essentiel du système de l'AMP cyclique de Sutherland (31).

Des données récentes suggèrent que certaines hormones altèrent la *fluidité* des membranes de leurs cellules-cible. Ce serait le cas pour l'insuline, qui diminuerait la fluidité membranaire (32, 33) tandis que d'autres hormones, telles que le cortisol et la vasopressine, l'augmenteraient (32, 34-36). En ce qui concerne la vasopressine, d'autres travaux ont révélé des aspects nouveaux de son mode d'action. En effet, l'augmentation de la perméabilité de la membrane apicale d'épithélia sensibles à la vasopressine s'accompagnerait non seulement d'une augmentation de la fluidité membranaire (34-36), mais aussi d'une libération d'enzymes lysosomales (37, 38), de

changements dans la distribution des particules membranaires (39–41) et de changements dans la phosphorylation de certaines protéines membranaires (42) qui seraient probablement les molécules-cible de l'AMP cyclique ou de ses intermédiaires. L'intégration de toutes ces données dans un schéma cohérent reste à faire, mais il est évident que nous approchons de plus en plus le stade d'une définition des mécanismes de perméabilité cellulaire au niveau moléculaire (5).



*Vue de la surface apicale ou urinaire d'une vessie de crapaud Bufo marinus avec le microscope à balayage.*

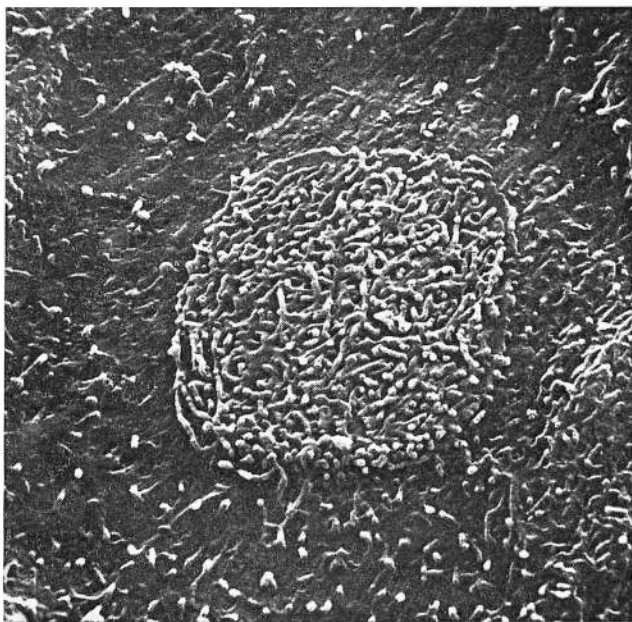
La vessie est placée entre deux demi-chambres contenant la même solution de Ringer standard. La majeure partie de la surface apicale est occupée par des cellules polygonales (cellules granulaires) tapissées par des microvilosités courtes («blunt microvilli»). En haut, on observe une cellule avec de longues microvilosités (cellule riche en mitochondries). A droite, on remarque le caractère d'une cellule à mucus («goblet cell») après l'expulsion de son bouchon de mucus [F. Spinelli, A. Grosso et R. C. de Sousa (5, 43)].



### *Microscopie à balayage et spécificité du transport cellulaire*

Une autre technique de pointe – la *microscopie électronique à balayage* – nous a permis d'étudier la spécificité cellulaire de certains transports membranaires, en l'occurrence celle du transport d'eau (5, 43).

Avec la technique du microscope à balayage on peut examiner de larges surfaces cellulaires et suivre des phénomènes biologiques, comme par exemple l'ovulation (44-46), à travers des images particulièrement saisissantes.



*Vue de la surface apicale ou urinaire d'une vessie de crapaud Bufo marinus avec le microscope à balayage.*

La vessie exposée, à un gradient osmotique, a été stimulée par la vasopressine ou hormone antidiurétique. En présence d'un flux net d'eau à travers l'épithélium on observe une nette diminution des microvilosités des cellules granulaires; en revanche, il n'y a pas d'altérations évidentes de la structure de la cellule riche en mitochondries, que l'on voit au milieu de l'image (5, 43).

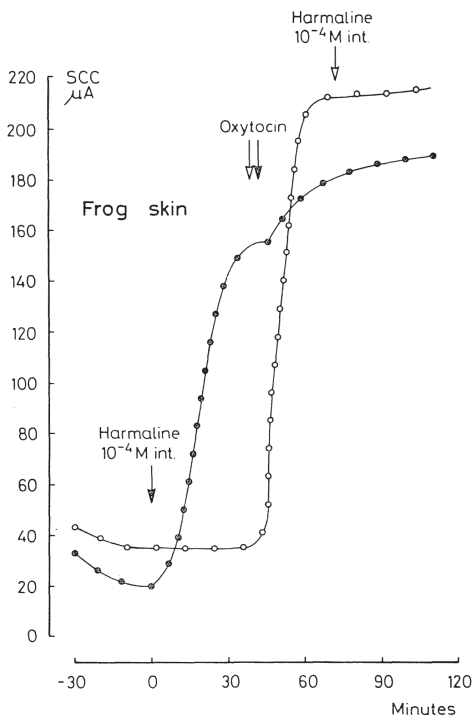
Au microscope à balayage, la membrane apicale d'une vessie de crapaud montre une disposition extrêmement régulière de larges cellules polygonales (dites cellules granulaires) entourant des cellules ayant de longues microvilosités (dites cellules riches en mitochondries). La perméabilité à l'eau de cette membrane épithéliale augmente de 15 à 20 fois sous l'effet de la vasopressine. Etant donné que la même hormone augmente la perméabilité à d'autres espèces chimiques, notamment le sodium et l'urée, nous nous sommes demandés s'il y aurait spécificité cellulaire pour ces différentes actions. Avec les D<sup>rs</sup> Franco Spinelli et Alda Grosso (43) nous avons réussi à montrer que le flux hydrosmotique semble traverser exclusivement les cellules granulaires, lesquelles subissent d'impressionnantes modifications morphologiques de leur surface, tout particulièrement une perte de microvilosités (figures 1 et 2). En revanche, d'autres auteurs ont montré que les cellules riches en mitochondries sont apparemment la cible de l'*aldostérone* (47-49) et que la sécrétion de *protons* par ces cellules augmente considérablement sous l'effet de cette stéroïde (50, 51). Il est vraisemblable que des phénomènes analogues aient lieu dans le rein humain, au niveau de cellules du néphron connues depuis fort longtemps sous la désignation de cellules claires et de cellules foncées.

#### *Effets « vasopressino-mimétiques » d'un hallucinogène – l'harmaline*

Toujours poussé par mon intérêt pour la vasopressine, je suis arrivé aux drogues psychotropes. Dire que cet intérêt m'a suggéré directement l'étude du mode d'action de drogues hallucinogènes, ce serait mentir ! On y arrive essentiellement par hasard. Voici pour la petite histoire.

Je n'ai pas participé au Congrès International de Néphrologie de 1972 au Mexique, pour une raison banale : manque de fonds pour le voyage. En lisant plus tard les compte-rendus de ce congrès, je suis tombé sur une communication particulièrement intéressante d'une chilienne renommée – Mitzy Canessa (52). Il était question d'une inhibition de la Na<sup>+</sup>K-ATPase par un hallucinogène –

l'harmaline apparemment par interaction avec le site sodique de l'enzyme (53). Cette observation a aiguisé l'intérêt que je développais depuis un certain temps pour le mode d'action des drogues psychotropes. Le fait que nous travaillons de routine dans notre



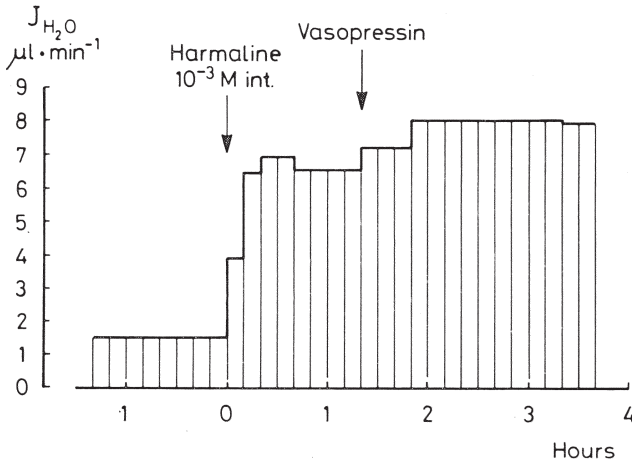
*Effet vasopressino-mimétique de l'harmaline sur le transport de sodium à travers la peau de grenouille Rana ridibunda.*

Le courant de court-circuit (SCC), qui est équivalent au flux net de sodium à travers l'épithélium, augmente nettement lorsqu'on ajoute l'harmaline au milieu baignant la face interne de la peau. L'ocytocine provoque une forte stimulation de SCC sur le tissu témoin (○-○-○-○) et un effet beaucoup plus faible sur le tissu expérimental (●-●-●-●). L'hallucinogène n'a plus d'effet sur le tissu stimulé préalablement par une concentration supramaximale d'ocytocine. Les résultats suggèrent une interaction de type compétitif entre harmaline et ocytocine [R. C. de Sousa et A. Grosso (54, 55)].

laboratoire avec un modèle biologique particulièrement bien adapté à l'étude du transport actif de sodium – *la peau de grenouille* – justifiait amplement l'investissement d'un essai pilote avec l'harmaline. Il y a deux ans, presque jour pour jour, j'ai discuté de ce projet de recherche avec Alda Grosso et nous avons décidé de l'entamer à la première occasion. Entre-temps, je suis parti pour un court séjour aux USA et arrivé au laboratoire de mon ami et maître Alvin Essig, je me suis trouvé face à face avec Mitzy Canessa. C'était comme si l'harmaline me persécutait! Des expériences pilotes ont été réalisées au début 1975, après quoi il y eu des hiatus, comme c'est souvent le cas avec des programmes de recherche, mais l'étude a finalement démarré quelques mois plus tard. La suite n'a pas été une série d'hallucinations mais elle a été quand même une série d'étonnements! Nous avons certes confirmé que l'harmaline peut bloquer le transport de sodium, probablement par inhibition de la pompe. Cependant la peau de grenouille nous réservait d'autres surprises. Sur ce tissu et à des concentrations *inférieures* à celles qui inhibent la pompe à sodium, l'harmaline a des effets analogues à ceux de la vasopressine. Ce *mimétisme* de l'hormone s'observe pour le transport de sodium (figure 3) et pour le transport d'eau (figure 4), ce qui suggère une interaction de l'hallucinogène avec le système de l'AMP cyclique (54, 55). Finalement, nous avons observé que le lithium inhibe à la fois l'effet hydromotique de la vasopressine et celui de l'harmaline. Ce dernier effet laisse rêveur quant aux possibilités de reproduire, *in vitro* des situations cliniques. En effet, à l'instar du diabète insipide néphrogénique qui se développe souvent chez des malades maniaco-dépressifs recevant du lithium (6), ce même cation, sur un modèle du rein, inhibe et l'action de l'hormone et celle d'une drogue aux propriétés vasopressino-mimétiques.

Nous n'avons pas l'exclusivité des ressemblances inattendues entre peptides neurohypophysaires et drogues psychotropes. Il suffit de vous rappeler le formidable remue-ménage qui secoue actuellement la littérature à la suite de la découverte dans le cerveau de polypeptides endogènes à action analogue à celle de la morphine (56-64).

# WATER FLOW TOAD SKIN (Bufo bufo)



*Effet vasopressino-mimétique de l'harmaline sur le transport d'eau à travers la peau de crapaud Bufo bufo.*

Pendant la période de contrôle, la peau est exposée à un gradient osmotique (côté interne – solution de Ringer normale; côté externe – la même solution diluée dix fois) et le flux net d'eau ( $J_{H_2O}$ ) est de l'ordre de  $1,6 \mu l \cdot min^{-1}$ . L'addition d'harmaline au milieu interne provoque une stimulation quasi-maximale de  $J_{H_2O}$ . L'addition ultérieure de vasopressine ne stimule  $J_{H_2O}$ , que très faiblement. Les effets natriférique et hydrosmotique de l'harmaline suggèrent que cet hallucinogène agit sur le système de l'AMP cyclique de la peau d'amphibiens [R. C. de Sousa et A. Grosso (54, 55)].

Ils s'appellent enképhalines, endorphines et anodynine. Et qui plus est, certains, comme les endorphines, se trouvent dans la neurohypophyse!

## *Epilogue*

Au terme de ce bref périple de la membrane cellulaire, on peut se demander où est la clinique dans toute cette affaire. Elle n'est pas loin en réalité. Le catalogue des *maladies du transport* et des *récep-*

teurs membranaires s'allonge chaque mois (65). L'étude des mécanismes sous-jacents aux maladies les plus courantes, incrimine la membrane plasmique de plus en plus souvent. Il est possible d'étudier aujourd'hui, *in vitro*, des anomalies de réponse aux hormones, des changements du nombre de récepteurs à l'insuline suivant le taux de l'hormone et le régime suivi par des diabétiques (66), des phénomènes de «dépendance» et de tolérance aux narcotiques dans des cultures de cellules nerveuses (67). Il est vraisemblable que dans l'avenir une sorte de *chirurgie de la membrane* par des enzymes ou des drogues à haute spécificité devienne possible.

Homer Smith raconte que Otto Læwi lui disait souvent: «Homer, it's all in the plasma membrane» (12). En effet, cette mince et frêle pellicule de 60 à 100 ångströms d'épaisseur suffit à séparer deux mondes de composition et d'organisation différentes tout en permettant les échanges de matière et d'énergie dont dépend la vie. Barrière sélective aux fonctions de démon de Maxwell, la membrane est aussi le *lieu géométrique* de la communication cellulaire à distance et par contiguïté. Certains, comme Prigogine, la voient comme une *structure dissipative* à l'instar des structures du phénomène de Bénard ou de la réaction de Zhabotinski (68, 69).

A travers la membrane plasmique et dans son intimité, diffusion, chaînes de Markov et couplages de flux vont engendrer la néguentropie qui singularise les êtres vivants. Mais attention! Il y a un cycle programmé dans le temps et il arrive un moment où les gradients ne sont plus tenables et les flux s'estompent. Le paysage devient alors le même de part et d'autre de la frontière. La marée d'entropie traverse la membrane plasmique et envahit la cellule. C'est la fin, comme l'a bien compris Paul Valéry qui disait dans ses Cahiers:

Entropie: âge des choses,  
Augmentation de ce qui ne  
peut plus se transformer.  
Cendre.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Bernard Cl.: Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Baillière, Paris, Vol. I, 1859.
- 2 De Sousa R. C.: Meningite tuberculosa e síndrome de Schwartz-Bartter (contribuição para o estudo da sua fisiopatologia). Tese de licenciatura (1961).
- 3 De Sousa R. C., Mach R. S.: Syndromes d'antidiurèse inappropriée avec hyponatrémie par dilution. Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, Editions Médicales Flammarion (1965) p. 283.
- 4 De Sousa R. C., Delaere J., Thaon A., Rudler J. C., Mach R. S.: Le syndrome de Schwartz-Bartter: carcinome du poumon avec sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique. Schweiz. med. Wschr. 94, 1805 (1964).
- 5 De Sousa R. C.: Mécanismes de transport de l'eau et du sodium par les cellules des épithélia d'amphibiens et du tubule rénal isolé. J. Physiologie (Paris) 71, 5A (1975).
- 6 De Sousa R. C.: Diabète insipide: quelques aspects récents. Schweiz. med. Wschr. 104, 1045 (1974).
- 7 De Sousa R. C.: Modèles expérimentaux du transport tubulaire rénal. Editorial. Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 64, 281 (1975).
- 8 Steinmetz P. R., Lawson L. R.: Defect in urinary acidification induced in vitro by amphotericin B. J. Clin. Invest. 49, 596 (1970).
- 9 Nicolson G. L.: Transmembrane control of the receptors on normal and tumor cells. I. Cytoplasmic influence over cell surface components. Biochim. Biophys. Acta, 457, 57 (1976).
- 10 Nicolson G. L.: Transmembrane control of the receptors on normal and tumor cells. II. Surface changes associated with transformation and malignancy. Biochim. Biophys. Acta, 458, 1 (1976).
- 11 Wallach D. F. H.: Membrane molecular biology of neoplastic cells. Elsevier Scientific Publishing Company (Amsterdam-Oxford-New York), 1975.
- 12 Smith H. W.: The plasma membrane with notes on the history of botany. Circulation 26, 987 (1962).
- 13 Finean J. B.: The development of ideas on membrane structure. Sub-Cell. Biochem. 1, 363 (1972).
- 14 Gorter E., Grendel F.: On bimolecular layers of lipoids on the chromocytes of the blood. J. exp. Med. 41, 439 (1925).



- 15 Davson H., Danielli J. F.: The permeability of natural membranes. Cambridge University Press (1943).
- 16 Singer S. J., Nicolson G. L.: The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175, 720 (1972).
- 17 Bretscher M. S., Raff M. C.: Mammalian plasma membranes. *Nature* 258, 43 (1975).
- 18 Bretscher M. S.: Membrane structure: some general principles. *Science* 181, 622 (1973).
- 19 Schlessinger J., Koppel D. E., Axelrod D., Jacobson K., Webb W. W., Elson E. L.: Lateral transport on cell membranes: mobility of concanavalin A receptors on myoblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 2409 (1976).
- 20 Sauerheber R. D., Gordon L. M.: Spin label studies on rat liver plasma membrane: calcium effects on membrane fluidity. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 150, 28 (1975).
- 21 Finegold L.: Cell membrane fluidity: molecular modeling of particle aggregations seen in electron microscopy. *Biochim. Biophys. Acta* 448, 393 (1976).
- 22 Einstein A.: Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik* 17 (4. Folge) 1905, p. 549.
- 23 Branton D.: Freeze-etching studies of membrane structure. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B* 261, 133 (1971).
- 24 Mitchell P.: Vectorial chemistry and the molecular mechanics of chemiosmotic coupling: power transmission by proticity. *Biochem. Soc. Trans.* 4, 14 (1976).
- 25 Crank J.: Diffusion coefficients in solids, their measurement and significance. *Discussions Faraday Society* 23, 99 (1957).
- 26 Compaan K., Haven Y.: Some fundamental aspects of the mechanism of diffusion in crystals. *Discussions Faraday Society* 23, 105 (1957).
- 27 Bockris J. O'M., Hooper G. W.: Self-diffusion in molten alkali halides. *Discussions Faraday Society* 32, 218 (1961).
- 28 Pollock J. M.: Diffusion in ionic solids. *Quarterly Reviews* 24, 601 (1970).
- 29 Onsager L.: Possible mechanisms of ion transit. *In* *Physical Principles of Biological Membranes*. Edited by F. Snell, J. Wolken, G. Iverson and J. Lam. Gordon and Breach Science Publishers (New York, London, Paris) 1970, p. 137-141.
- 30 Fishman S. N., Volkenstein M. V.: The diffusion of ions across biological membranes. *J. Membrane Biol.* 12, 189 (1973).
- 31 Robison G. A., Butcher R. W., Sutherland E. W.: *Cyclic AMP*. Academic Press (New York and London) 1971.

- 32 Massa E. M., Morero R. D., Bloj B., Farias R. N.: Hormone action and membrane fluidity: effect of insulin and cortisol on the Hill coefficients of rat erythrocyte membrane-bound acetylcholinesterase and  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)\text{-ATPase}$ . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 66, 115 (1975).
- 33 Moreno H., Farias R. N.: Insulin decreases bacterial membrane fluidity. Is it a general event in its action? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 72, 74 (1976).
- 34 Pietras R. J., Wright E. M.: Non-electrolyte probes of membrane structure in ADH-treated toad urinary bladder. *Nature* 247, 222 (1974).
- 35 Pietras R. J., Wright E. M.: The membrane action of antidiuretic hormone (ADH) on toad urinary bladder. *J. Membrane Biol.* 22, 107 (1975).
- 36 Pietras R. J., Naujokaitis P. J., Szego C. M.: Surface modifications evoked by antidiuretic hormone in isolated epithelial cells: evidence from lectin probes. *J. Supramol. Structure* 3, 391 (1975).
- 37 Pietras R. J., Seeler B. J., Szego C. M.: Influence of antidiuretic hormone on release of lysosomal hydrolase at mucosal surface of epithelial cells from bullfrog urinary bladder. *Nature* 257, 493 (1975).
- 38 Pietras R. J., Naujokaitis P. J., Szego C. M.: Differential effects of vasopressin on the water, calcium and lysosomal enzyme contents of mitochondria-rich and lysosome-rich (granular) epithelial cells isolated from bullfrog urinary bladder. *Mol. Cell. Endocrinol.* 4, 89 (1976).
- 39 Chevalier J., Bourguet J., Hugon J. S.: Membrane associated particles distribution in frog urinary bladder epithelium at rest and after oxytocin treatment. *Cell Tiss. Res.* 152, 129 (1974).
- 40 Kachadorian W. A., Wade J. B., DiScala V. A.: Vasopressin: induced structural change in toad bladder luminal membrane. *Science* 190, 67 (1975).
- 41 Bourguet J., Chevalier J., Hugon J. S.: Alterations in membrane-associated particle distribution during antidiuretic challenge in frog urinary bladder epithelium. *Biophys. J.* 16, 627 (1976).
- 42 Walton K. G., DeLorenzo R. J., Curran P. F., Greengard P.: Regulation of protein phosphorylation and sodium transport in toad bladder. *J. Gen. Physiol.* 65, 153 (1975).
- 43 Spinelli F., Grosso A., De Sousa R. C.: The hydrosmotic effect of vasopressin: a scanning electron microscope study. *J. Memb. Biol.* 23, 139 (1975).
- 44 Bjersing L., Cajander S.: Ovulation and the mechanism of follicle rupture. II. Scanning electron microscopy of rabbit germinal epithelium prior to induced ovulation. *Cell Tiss. Res.* 149, 301 (1974).
- 45 Motta P., Van Blerkom J.: A scanning electron microscopic study of the luteo-follicular complex. II. Events leading to ovulation. *Am. J. Anat.* 143, 241 (1975).
- 46 Cajander S.: Structural alterations of rabbit ovarian follicles after mating with special reference to the overlying surface epithelium. *Cell Tiss. Res.* 173, 437 (1976).

- 47 Voûte C. L., Dirix R., Nielsen R., Ussing H. H.: The effect of aldosterone on the isolated frog skin epithelium (R. Temporaria). *Exptl Cell Res.* 57, 448 (1969).
- 48 Voûte C. L., Thummel J., Brenner M.: Aldosterone effect in the epithelium of the frog skin – a new story about an old enzyme. *J. Steroid Biochem.* 6, 1175 (1975).
- 49 Rosen S., Oliver J. A., Steinmetz P. R.: Urinary acidification and carbonic anhydrase distribution in bladders of dominican and colombian toads. *J. Membrane Biol.* 15, 193 (1974).
- 50 Ludens J. H., Fanestil D. D.: Aldosterone stimulation of acidification of urine by isolated urinary bladder of the colombian toad. *Am. J. Physiol.* 226, 1321 (1974).
- 51 Al-Awqati Q., Norby L. H., Mueller A., Steinmetz P. R.: Characteristics of stimulation of  $H^+$  transport by aldosterone in turtle urinary bladder. *J. Clin. Invest.* 58, 351 (1976).
- 52 Canessa M., Jaimovich E., De La Fuente M.: The effect of harmaine derivatives on the Na-dependent phosphorylation from the membrane ATPase system. Vth International Congress of Nephrology, Mexico City 1972.
- 53 Canessa M., Jaimovich E., De La Fuente M.: Harmaline: A competitive inhibitor of Na ion in the  $(Na^+ + K^+)$ -ATPase system. *J. Membrane Biol.* 13, 263 (1973).
- 54 De Sousa R. C.: Effects of a hallucinogenic drug – harmaline – on sodium and water transport. *Fed. Proc.* 35, 703 (1976).
- 55 De Sousa R. C., Grosso A.: Vasopressin-like effects of a hallucinogenic drug – harmaline – on sodium and water transport (en préparation).
- 56 Hughes J., Smith T. W., Kosterlitz H. W., Fothergill L. A., Morgan B. A., Morris H. R.: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258, 577 (1975).
- 57 Goldstein A.: Opioid peptides (Endorphins) in pituitary and brain. *Science* 193, 1081 (1976).
- 58 Pert C. B., Pert A., Tallman J. F.: Isolation of a novel endogenous opiate analgesic from human blood. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 2226 (1976).
- 59 Li C.H., Chung D., Doneen B. A.: Isolation, characterization and opiate activity of  $\beta$ -endorphin from human pituitary glands. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 72, 1542 (1976).
- 60 Cox B. M., Gentleman S., Su T-P., Goldstein A.: Further characterization of morphine-like peptides (Endorphins) from pituitary. *Brain Res.* 115, 285 (1976).
- 61 Simantov R., Snowman A. M., Snyder S. H.: A morphine-like factor “enkephalin” in rat brain: subcellular localization. *Brain Res.* 107, 650 (1976).

- 62 Belluzzi J. D., Grant N., Garsky V., Sarantakis D., Wise C. D., Stein L. Analgesia induced in vivo by central administration of enkephalin in rat. *Nature* 260, 625 (1976).
- 63 Wei E., Loh H.: Physical dependence on opiate-like peptides. *Science* 193, 1262 (1976).
- 64 Klee W. A., Nirenberg M.: Mode of action of endogenous opiate peptides. *Nature* 263, 609 (1976).
- 65 Scriver C. R., Chesney R. W., McInnes R. R.: Genetic aspects of renal tubular transport: diversity and topology of carriers. *Kidney International* 9, 149 (1976).
- 66 Maugh T. H. II.: Hormone receptors: new clues to the cause of diabetes. *Science* 193, 220 (1976).
- 67 Sharma S. K., Klee W. A., Nirenberg M.: Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance. *Proc. Nat. Acad. Sci USA* 72, 3092 (1975).
- 68 Prigogine I.: Structure, dissipation and life. *In* Theoretical Physics and Biology. Edited by M. Marois. American Elsevier Publishing Company, Inc. (New York) 1969, p. 23.
- 69 Glandsdorff P., Prigogine I.: Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations. Wiley-Interscience, (London) 1971.



*Aperçu des publications de la série  
de la Fondation Professeur Dr Max Cloëtta*

Fascicule n° 1 :

Vorwort von Bundesrat Dr. Hans Hürlimann  
Biographie von Professor Dr. Max Cloëtta  
Übersicht über die Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta  
Ehrentafel der Preisträger

Fascicule n° 2 :

Preisverleihung 1974  
Festvortrag des Preisträgers Dr. med. Urs A. Meyer:  
«Klinische Pharmakologie – eine Herausforderung für interdisziplinäre Zusammenarbeit»

Fascicule n° 3 :

Preisverleihung 1975  
Festvortrag des Preisträgers Dr. med. Hans Bürgi:  
«Die Bekämpfung des Kropfes in der Schweiz. Ein Beispiel der Zusammenarbeit zwischen Grundlagenwissenschaftlern, Klinikern und Behörden»





