

**81. La perméabilité des membranes. V.
Sur l'origine des courants bioélectriques**

par Kurt H. Meyer.

(20. V. 37)

Lorsqu'on intercale entre deux solutions identiques une couche médiane quelconque (non vivante), des différences de potentiel peuvent apparaître entre les deux solutions. Ce sera le cas, si la couche intermédiaire présente une dissymétrie telle que le rapport des vitesses de pénétration des anions et des cations à travers l'une des faces se trouve être différent de celui à travers l'autre face de la couche médiane. Peu à peu, cependant, l'équilibre va s'établir et la différence de potentiel disparaît. Mais si nous remplaçons cette couche morte par un organisme vivant, nous constatons sous certaines conditions la production et des modifications incessantes de ces différences de potentiel, des « courants d'action » qui prennent leur source dans les processus vitaux.

Ce phénomène a été souvent étudié, mais on est loin d'être au clair sur ses causes physico-chimiques. Diverses théories ont été développées, mais aucune n'a été adoptée universellement.

La cause de l'apparition des différences de potentiel dans l'organe vivant doit être attribuée soit à la production ou à la disparition d'ions, soit à la mobilisation d'ions immobiles ou, inversement, à l'immobilisation d'ions mobiles. Evidemment, des ions, qui se trouvent dans une enceinte imperméable pour eux, de sorte qu'ils ne prennent aucune part au transport de l'électricité, peuvent acquérir une activité électrique dès que cette enceinte devient perméable pour ces ions. C'est précisément la possibilité de la production de courants d'action à la suite de modifications de la perméabilité de membranes, que les physiologistes ont discuté le plus souvent. Ils la connaissent sous le nom de « théorie des membranes de *Bernstein* »; *Tchermak* et d'autres auteurs ont contribué à son développement.

En partant des résultats acquis dans nos travaux¹⁾ sur la perméabilité ionique de membranes, nous voulons examiner dans le présent mémoire, d'une part sous quelles conditions ces modifications de la perméabilité des membranes peuvent apparaître et dans quelle mesure la production de « courants d'action » leur serait imputable. Nous discuterons d'autre part les conditions sous lesquelles nous pouvons prévoir la production de tensions électriques dans l'organisme à la suite de processus chimiques.

¹⁾ Helv. 19, 650; 665; 948; 987 (1936).

I. Causes et conditions de la variation de la perméabilité d'une membrane.

Dans les publications précédentes nous avons montré que la perméabilité ionique d'une membrane peut être décrite à l'aide de deux paramètres: la constante de sélectivité A et l'effet tamis. Toute modification de la perméabilité doit trouver ainsi sa cause dans un changement de l'une ou l'autre de ces grandeurs.

a) *Les modifications de la sélectivité* sont de beaucoup les plus importantes; elles peuvent provoquer même l'inversion du potentiel. Nous avons montré que la constante de sélectivité d'une membrane n'est rien d'autre que la concentration des ions immobiles dans cette membrane. Cette concentration d'ions immobiles peut être modifiée:

a1) par l'action ionisante du milieu. Ainsi une membrane, contenant à la fois des fonctions acides et basiques (p. ex. des radicaux COOH et NH_2 , comme c'est le cas pour les membranes protéiques), qui est immergée dans un milieu acide se comportera comme une substance basique, et inversement. Une telle membrane, formée de protides de poids moléculaire élevé sera donc perméable aux anions lorsque le p_{H} est inférieur à son point isoélectrique; elle sera perméable aux cations aux p_{H} supérieurs à ce point, tandis qu'au point isoélectrique même, la sélectivité disparaît. Ceci fut déjà remarqué par *Michaelis*¹⁾.

a2) par une modification chimique de la membrane. Ainsi, une membrane indifférente, contenant p. ex. des groupes OH , peut devenir sélectivement perméable aux cations si le milieu dans lequel la membrane est immergée peut oxyder ces groupes en COOH . Il se pourrait aussi que de pareilles fonctions apparaissent à la suite de l'action saponifiante du milieu.

a3) par adsorption de substances acides ou basiques du milieu. Si l'on immerge p. ex. une membrane indifférente dans un liquide contenant un colorant, qui teint la membrane, on obtiendra une membrane douée d'une sélectivité cationique ou anionique suivant le caractère acide ou basique de la substance (ici, du colorant) absorbée.

a4) par des phénomènes de gonflement. Certaines membranes s'imbibent plus ou moins avec de l'eau suivant la teneur en substances dissoutes du milieu. La concentration des ions immobiles de la membrane sera d'autant plus faible que le gonflement est plus intense et inversement. La sélectivité varie ainsi en fonction du degré de gonflement, mais évidemment sans que cela puisse produire une inversion de signe. C'est en cela que ce dernier cas se distingue des trois premiers. D'autre part, ce sont la composition chimique de la membrane et celle du milieu qui déterminent le degré de gonflement.

¹⁾ *Naturwiss.* 14, 33 (1926).

Un changement de l'équilibre de gonflement ne peut donc se produire qu'à la suite d'une réaction chimique produisant un changement de l'une ou l'autre composition.

b) *L'effet tamis* de la membrane uniquement en raison des dimensions des pores, qui, dans certains cas, peuvent être trop petits pour laisser passer des ions de grandes dimensions quelque soit le signe de leur charge. La seule variation possible de l'effet tamis sera donc causée par la modification de la porosité. Cette modification peut être provoquée par un gonflement, qui peut donc, même pour une membrane sans sélectivité ($A = 0$), influencer les propriétés de perméabilité de la membrane. Ici il est sans objet de parler d'inversion de la sélectivité.

Cependant la plupart des membranes étant plus ou moins sélectives ($A \neq 0$), on se rend compte que le gonflement peut intervenir de deux façons bien distinctes: d'abord d'après a4) (ci-dessus) en changeant la valeur de A , ensuite en agissant sur la porosité. Le cas de Valonia, traité par *Osterhout* semble relever de cette influence. Il est clair que l'imbibition plus ou moins grande ne peut changer la perméabilité que d'une façon qualitative. En général une inversion de signe du potentiel ne peut pas être expliquée par un phénomène de gonflement.

Il résulte de ce qui précède, qu'une variation de la perméabilité d'une membrane peut résulter soit d'une réaction chimique dans la membrane même, soit encore d'une réaction chimique dans le milieu, ce dernier agissant à son tour sur la membrane. Il suffit qu'une réaction se passe dans le liquide ambiant, pour que la perméabilité de la membrane en soit influencée. Chaque fois que l'on constate un changement de perméabilité, on est donc en droit de conclure à l'accomplissement d'une réaction chimique définie qui l'a précédé.

II. Les réactions chimiques comme cause directe de différences de potentiel.

Nous avons envisagé, dans le chapitre précédent, la réaction chimique comme cause *indirecte* de la naissance d'une différence de potentiel, par suite du changement de la perméabilité des membranes que cette réaction provoque.

Considérons maintenant les réactions chimiques qui peuvent être la *cause directe* de « courants d'action »: ce sont toutes les réactions au cours desquelles des combinaisons ionisables sont produites ou éliminées. De pareilles substances interviennent fréquemment comme produits intermédiaires dans les processus de métabolisme, aussi ces réactions sont le plus souvent la cause immédiate des différences de potentiel dans les organes vivants.

La naissance ou disparition de combinaisons ionisables ne produit une variation de potentiel mesurée aux deux extrémités d'un système que lorsqu'une seconde condition se trouve réalisée: l'endroit où se produit la variation de concentration des ions doit toucher à des régions de composition différente, dans la direction des électrodes servant à la mesure de la différence de potentiel. Lorsqu'un acide prend naissance en un point contigu à des couches dont la composition est identique dans la direction de dérivation du courant, il se produit des potentiels de diffusion de sens opposé, qui s'annulent; par contre si ces couches sont différentes, il se produit presque sans exception des différences de potentiel.

A titre de modèle, nous indiquons le dispositif suivant:

Dans une solution contenant uniquement de l'acide chlorhydrique 0,01-N., on isole une couche médiane à l'aide de deux membranes, une basique, A (perméable aux anions), formée du produit de condensation fortement basique de l'anhydride phtalique et de la triéthanolamine, et une acide, C (perméable aux cations), obtenue par condensation de l'anhydride phtalique et de la glycérine:

Electrode KCl—0,01-n. HCl—A—0,01-n. HCl—C—0,01-n. HCl—électrode KCl.

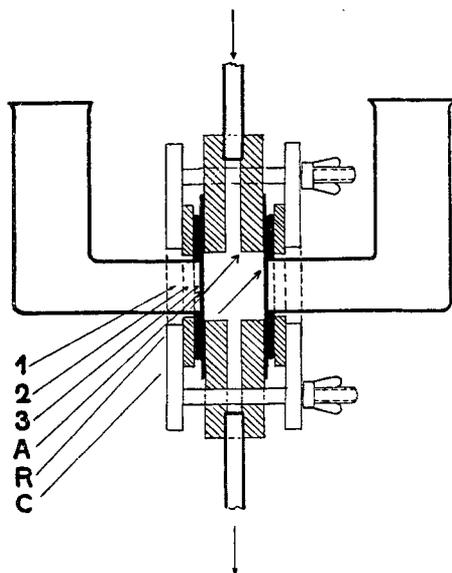


Fig. 1.

- 1 Plaque de serrage en aluminium.
- 2 Anneau en caoutchouc spongieux.
- 3 Joint plat en verre.
- A Membrane perméable aux anions.
- R Cuvette en caoutchouc mou.
- C Membrane perméable aux cations.

On n'observe aucune différence de potentiel. Nous remplaçons alors la couche par l'acide chlorhydrique 0,1-n. et nous observons immédiatement aux extrémités une différence de potentiel de -116 mv du côté de A.

En introduisant dans la couche médiane de l'acide chlorhydrique 0,02-N., nous obtenons 36 mv.

La cellule médiane (*R* dans la fig. 1) était formée d'un bloc de caoutchouc faiblement vulcanisé, de $1,5 \times 5 \times 10$ cm, percé d'une canalisation centrale de 2 cm. de diamètre, dans laquelle aboutissent d'en haut et d'en bas deux canalisations de 3 mm. de diamètre, qui permettait d'introduire dans la cavité centrale ou d'en soutirer le liquide. La cavité elle-même était fermée par les membranes (*A* et *C* de la figure); le montage de l'ensemble est montré dans la fig. 1.

Si nous voulons rechercher la présence, dans les organes, de dispositifs analogues, il ne faut pas oublier que le cas extrême réalisé dans notre modèle, dans lequel la cellule est formée par deux membranes opposées, de perméabilités contraires, sera très rare. Cependant, les différents constituants d'une cellule sont nettement différenciés au point de vue chimique, comme le montre leur comportement vis-à-vis des matières colorantes: leur spécificité dans ce cas, comme leurs perméabilités ioniques sont fonction de leur caractère respectivement acide ou basique.

D'ailleurs, le plus souvent les couches de caractère différent ne sont pas opposées mais forment des angles, ce qui est représenté schématiquement par la fig. 2, dans laquelle AA représente p. ex. des couches protéiques basiques et CC des régions acides, neutres ou moins basiques que AA.

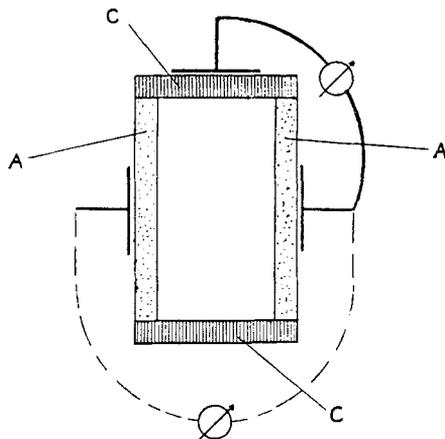


Fig. 2.

- A Couches de protéines basiques, éosinophiles, perméables aux anions.
- C Couches de protéines acides, perméables aux cations.

On comprendra sans autre que la différence de potentiel observée dépend de l'emplacement exact des électrodes. Si, à l'intérieur, il

se produit des ions — qu'il s'agisse d'une base, d'un acide ou d'un sel — les anions traverseront la membrane A plus rapidement que C. Si l'on mesure entre A et A, ou C et C (lignes en pointillé), on ne constate pas de différence de potentiel. Si l'on place les électrodes, par contre, en A et C (ligne en trait plein), A sera négatif, C positif (le courant extérieur passe de C à A). Lorsque, à l'intérieur, il y a disparition d'ions, on obtiendra un effet de sens contraire.

Nous arrivons donc à la conclusion que *tout processus chimique, au cours duquel des électrolytes naissent ou disparaissent dans un organisme, conduit nécessairement à des variations de potentiel, c'est-à-dire à la production de courants d'action, à la condition d'un placement « dissymétrique » des électrodes.* Nous avons déjà vu, dans le paragraphe précédent, qu'à la suite du même processus chimique la perméabilité des couches voisines peut subir un changement. Cela peut produire une modification secondaire des différences de potentiel, pouvant même aller dans certains cas, d'après *Michaelis*, jusqu'à l'inversion du signe.

Il n'est pas sans intérêt de se faire une idée du nombre d'ions qu'il faut produire pour qu'un galvanomètre puisse les mettre en évidence. Les galvanomètres à relais thermo-électrique les plus sensibles permettent de décélérer des quantités d'électricité de l'ordre de 1000 charges élémentaires, équivalent à 10^{-21} moléculegr. d'un électrolyte monovalent. La sensibilité des galvanomètres, employés en physiologie, est de l'ordre de 10^{-9} Amp. Un tel courant transporte en $\frac{1}{10}$ sec. une quantité d'électricité égale à 10^{-10} coulombs, ou 10^{-15} Faradays.

Pour que le galvanomètre la puisse décélérer, il faut donc que 10^{-15} équivalents électrochimiques naissent ou disparaissent pendant la durée de l'impulsion. Pour un électrolyte monovalent d'un poids moléculaire de 200, cela correspond à la mise en œuvre de 2×10^{-13} gr. ou 0,2 millionième de gamma, quantité évidemment très inférieure à la sensibilité limite des méthodes chimiques ou thermiques ordinaires.

Il est bien évident, que les réactions chimiques, qui produisent les « courants d'action » ne se passent pas toujours avec des quantités de substance aussi infimes; nous avons voulu montrer uniquement, que la sensibilité de la mesure électro-chimique dépasse de plusieurs puissances de 10 celle des analyses chimiques ou thermiques.

III. Les réactions génératrices et destructrices d'ions.

Il résulte de ce qui précède que nous n'admettons pas la théorie d'après laquelle des variations de perméabilité seraient la cause primaire des « courants d'action ». Selon nous, ces différences de potentiel sont un indice de l'accomplissement de réactions chimiques génératrices ou destructrices d'ions, se produisant dans les cellules.

Nous connaissons toute une série de réactions qui se produisent dans les organismes et au cours desquelles la concentration ionique est modifiée. Nous trouvons parmi ces réactions la formation ou la scission d'esters, d'amides, la formation ou la destruction d'acides, de l'acétylcholine, ou encore les transformations des divers modes de liaison de l'acide phosphorique les uns dans les autres.

Comme nous l'avons exposé plus haut, toutes ces réactions conduisent à des différences de potentiel lorsqu'il y a une dérivation dissymétrique. C'est donc, à notre avis, s'égarer que de rechercher des réactions invraisemblables en elles-mêmes. A cette classe appartient notamment la transformation du potassium d'un état masqué, non ionisé, en ion¹). A la suite de sa très grande stabilité — son enveloppe électronique est pareille à celle de l'argon — l'ion potassium n'est pas capable de former des complexes dans lesquels son caractère ionique serait masqué.

Des complexes de ce genre ne se produisent qu'avec des ions dont l'enveloppe électronique se prête, soit à la cession ou à la captation d'autres électrons, soit à la formation de paires d'électrons avec d'autres ions. On n'en connaît pas un seul exemple pour le potassium. Chaque fois que l'on peut trouver le potassium, il se présentera donc sous forme ionique. Les mesures de la conductibilité électrique, faites par *Bozler* et *Cole*²) ainsi que la détermination par *Hill* et *Kupalow*³) de la pression osmotique montrent en effet que la totalité du potassium dans le muscle est ionisée. Nous nous inscrivons par conséquent en faux contre l'hypothèse qui cherche dans la « genèse d'ions potassium » la réaction fondamentale génératrice de courants d'action et des contractions musculaires.

Le phénomène bien connu de la « mobilisation » du potassium — le phénomène de la diffusion des ions potassium de l'intérieur des fibrilles vers l'extérieur, au cours de la contraction — est au contraire un phénomène secondaire, qui doit être ramené à l'inversion de la perméabilité des membranes entourant les solutions de sels de potassium. Et cette inversion est à son tour un résultat de la réaction alcaline qui se produit en des endroits déterminés au cours de la contraction.

IV. Les courants d'action dans les muscles et les nerfs.

Lorsqu'on applique une électrode latéralement, et une autre à un endroit suffisamment éloignée de la première sur le même muscle, on peut observer la naissance de différences de potentiel entre ces deux électrodes, chaque fois qu'une onde de contraction parcourt le muscle. On sait que l'électrode voisine de l'endroit contracté

¹) P. ex. *Ernst*, *Klin. Wochschr.* **15**, 1641 (1936).

²) *J. cell. comp. Physiol.* **6**, 229 (1935).

³) *Proc. Roy. Soc. [B]* **106**, 445 (1930).

se charge négativement. Un courant peut donc s'établir dans un circuit extérieur, allant de la partie au repos vers la partie « travaillant » du muscle. Dans un nerf, on peut observer un phénomène analogue: ici encore une onde d'excitation est accompagnée d'une variation négative du potentiel électrique.

Nous allons montrer que le processus chimique d'une part, et d'autre part la perméabilité ionique des organes intéressés permettent de rendre compte de cette variation dans le sens négatif du potentiel.

On admet en général, que les processus chimiques, qui sont à la base de la contraction musculaire, sont localisés dans le sarcoplasme, substance au sein de laquelle reposent les fibrilles musculaires, qui y forment une trame très serrée. Lorsque, par suite d'une excitation, des ions prennent naissance dans le sarcoplasme (p. ex. par la scission de l'acide créatine-phosphorique en créatine et acide phosphorique libre), ils tendront à diffuser dans toutes les directions. Dans la direction parallèle aux fibrilles les ions vont s'acheminer dans le sarcoplasme tandis que, suivant une direction normale à la première, c'est-à-dire dans la direction latérale du muscle, ils doivent traverser les fibrilles. La vitesse de diffusion des anions par rapport à celle des cations (dans la direction latérale) dépendra de la perméabilité sélective des fibrilles. Or, les fibrilles sont fortement éosinophiles: leurs protéines sont donc basiques et par conséquent ils doivent être perméables aux anions. Les anions diffusent donc plus rapidement que les cations dans la direction latérale du muscle: cela explique le signe négatif de la charge sur l'électrode correspondante. Nous insistons sur le fait que seul les tissus en contact avec le lieu de la réaction peuvent intervenir au cours de la diffusion des ions qui viennent d'y apparaître. Ce sont ces tissus qui déterminent le signe du potentiel: les parties éloignées de l'organe considéré, comme p. ex. les membranes extérieures ne jouent pas de rôle.

La naissance de l'onde de potentiel négatif qui, dans un nerf, accompagne la propagation d'une excitation nerveuse doit être expliquée d'une façon semblable. Ici également il faut admettre qu'une réaction chimique ionogène se propage le long du nerf et qu'elle est suivie d'une réaction qui élimine ces ions. A l'intérieur du nerf on trouve des parties acidophiles à perméabilité anionique, décélables par leur affinité pour les colorants acides, ce qui explique le signe du potentiel observé.

Les courants d'action observés dans les plantes se présentent en général sous forme d'ondes de potentiel positif¹⁾. Cette inversion du signe s'explique par le fait que, dans le règne végétal, ce sont les membranes à perméabilité cationique qui prédominent²⁾. On

¹⁾ *S. Colla*, Die kontraktile Zelle der Pflanzen, Berlin 1937, p. 121.

²⁾ *Helv.* **19**, 991 (1936).

trouve donc ici le complément des observations faites sur les membranes animales.

V. L'organe électrique de la torpille.

Il était tout indiqué de chercher dans le mécanisme exposé plus haut, l'explication de la production d'électricité par les organes électriques de certains poissons. Ces organes sont formés de colonnes, constituées à leur tour de lamelles superposées, orientées dans le sens de la largeur du poisson. Nous pensions pouvoir trouver dans ces colonnes un système de piles du type de la fig. 1 connectées en série; nous devons donc chercher la présence éventuelle de membranes à perméabilité cationique et anionique, à l'aide de la coloration au bleu de méthylène et à l'éosine. La première matière colorante se combine aux acides de poids moléculaire élevé, c'est-à-dire aux membranes à perméabilité cationique, la deuxième aux membranes basiques à perméabilité anionique.

M. le Dr. *E. Friedheim* qui a eu l'amabilité de préparer des coupes de l'organe électrique de la torpille, observa qu'en effet certaines couches de l'organe se colorent à l'éosine, d'autres au bleu de méthylène. Pour obtenir un maximum de netteté de l'image microscopique et le fixer photographiquement, il a fallu faire quelques tâtonnements.

M. le Prof. *Guyénot* a bien voulu se charger de ces expériences, ce dont nous lui exprimons ici notre vive reconnaissance. Les coupes de l'organe congelé ont été traitées par un mélange des deux colorants. En examinant sous le microscope on constate que chaque lamelle est en réalité double: la lamelle dorsale est devenue bleue, la lamelle ventrale a pris une coloration rouge, particulièrement intense à la limite ventrale. La fig. 3 est une micro-photographie de la coupe, la fig. 4 un dessin avec indication des couleurs observées. Ces figures

Côté dorsal: pôle positif

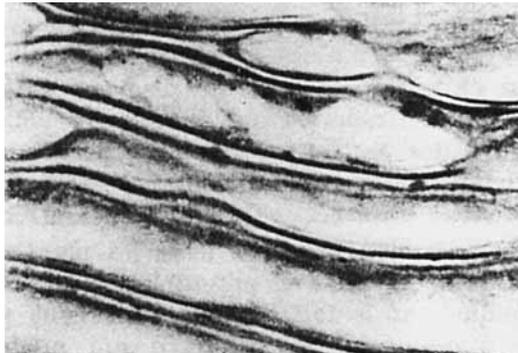


Fig. 3.

Grossissement 500 fois.

montrent que les deux lamelles (la dorsale et la ventrale) sont associées, tandis que la traction exercée par le couteau du microtome pendant la coupe a suffi à écarter entre-elles les paires de lamelles; les interstices A ont ainsi pris naissance.

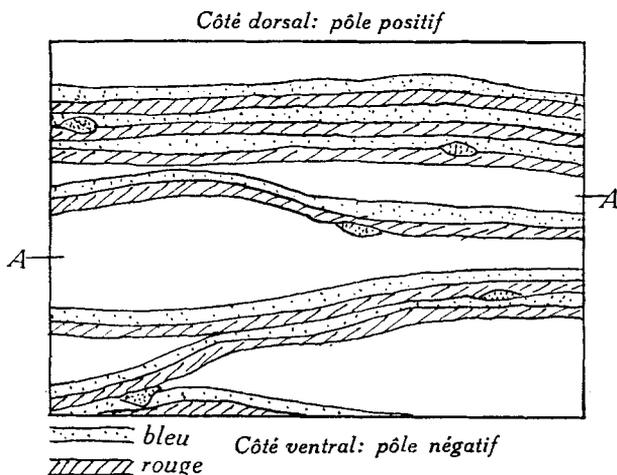


Fig. 4.

C'est donc une paire de lamelles que l'on peut considérer comme une unité organique individuelle.

Cette unité peut produire une tension électrique chaque fois que des ions prennent naissance entre les deux lamelles; le pôle positif sera du côté dorsal. L'organe entier n'est rien d'autre qu'une pile dont les éléments sont connectés en série. Les forces électromotrices s'ajoutent donc, et pourront produire dans un circuit extérieur un courant électrique allant du dos vers le ventre.

Lorsque cela se produit, des ions diffuseront à travers les membranes dans les couches interstitielles d'où ils seront ensuite éliminés d'une façon ou d'une autre.

CONCLUSIONS ET RÉSUMÉ.

1^o Les constatations faites au cours de l'étude de membranes naturelles et artificielles montrent que la cause primaire des courants d'action ne saurait être cherchée dans une modification de la perméabilité des membranes.

2^o Toute réaction chimique génératrice ou destructrice d'ions (estérification, saponification, amidification, formation ou destruction d'acides, etc.) doit conduire à des courants d'action lorsqu'il y a une dérivation dissymétrique; par conséquent c'est dans ces réactions que nous voyons la cause des courants d'action.

3^o Des changements de la perméabilité peuvent résulter de ces réactions chimiques. Les différences de potentiel dépendent égale-

ment de ces variations de la perméabilité, mais ces dernières ne constituent ni la cause primaire, ni la cause principale des courants d'action.

4° Nous décrivons une pile électrique formée d'une solution d'électrolyte séparée de deux autres solutions contiguës identiques, d'un côté par une membrane à perméabilité cationique, de l'autre par une membrane à perméabilité anionique.

5° L'examen microscopique de l'organe électrique de la torpille a montré que cet organe est formé d'un grand nombre de piles de ce genre placées en série.

Genève, Laboratoires de Chimie inorg. et org. de l'Université.

82. Die Verschiebungsregel des Geschwindigkeitsmaximums der bimolekularen heterogenen Reaktion

von D. Relehinstein.

(21. V. 37)

Ein fester Stoff A möge aus dem Aussenraume die Stoffe B und C adsorbieren, die dort mit den Konzentrationen ϑ und z vertreten sind. Dann gilt gemäss der statischen Adsorptionsisotherme für die adsorbierte Menge x des Stoffes C:

$$x = \frac{a \cdot l_3 z}{s_0 + l_2 \vartheta + l_3 z} \quad \dots \dots \dots (1)$$

wo a die Konstante des Verdrängungsprinzips;
 l_2 und l_3 die entsprechenden Verteilungskoeffizienten;
 $s_0, l_2 \vartheta, l_3 z$ die Transmassen der Stoffe A, B und C sind.

Wird „die Summe der übrigen Transmassen“ mit R bezeichnet, so erhält man die abgekürzte Form:

$$x = \frac{a \cdot l_3 z}{R + l_3 z} \quad \dots \dots \dots (2)$$

Der Stoff C möge nun im Adsorptionsraume einen Reaktions- teilnehmer einer bimolekularen heterogenen Reaktion darstellen. Für die Geschwindigkeit dieses Vorganges möge approximativ die einfachste Beziehung der heterogenen bimolekularen Reaktion gelten:

$$v = \frac{K \cdot z}{(R + l_3 z)^2} \quad \dots \dots \dots (3)$$

Danach hat v ein Maximum bei einem Werte von $z_1 = R/l_3$ und einen Wendepunkt bei einem Werte von $z_{10} = 2 R/l_3$.

Vergrössern wir z. B. ceteris paribus ϑ , so wird auch R grösser, folglich auch z_1 , was zu bedeuten hat, dass das Geschwindigkeits-