

## Physiologie cellulaire

M. François MOREL, professeur

L'enseignement de physiologie cellulaire a porté, cette année, sur le rôle de « deuxième messager » que semble jouer l'adénosine -3'-5' monophosphate cyclique (AMPC) dans le mécanisme cellulaire d'action de diverses hormones. Cet enseignement a comporté 11 leçons et 7 séminaires, tous consacrés au même sujet.

La première partie du cours a été consacrée à des considérations générales d'ordre cinétique. Les principales fonctions cellulaires — métaboliques ou physiologiques — sont assujetties à des régulations internes et complexes ; le niveau de ces fonctions est contrôlé par des enzymes régulateurs dont l'activité dépend elle-même, par rétro-action, de la concentration de composés métaboliques donnés. Dans ces conditions, on peut s'attendre à ce que les effets métaboliques produits par certaines hormones s'exercent sur ces enzymes régulateurs. La présence simultanée, au niveau de ces étapes métaboliques limitantes, d'un contrôle hormonal externe et d'une régulation métabolique intracellulaire est attestée par l'obtention de réponses hormonales présentant les caractères d'une oscillation amortie ; un tel exemple, observé *in vitro* sur un système simple, a été présenté et discuté.

La deuxième partie du cours a été consacrée à l'historique de la découverte de l'AMP cyclique. Les recherches de Sutherland et collaborateurs sur l'action glycogénolytique de l'adrénaline et du glucagon ont été analysées avec quelques détails. Des études de cinétique enzymatique devaient d'abord prouver à ces auteurs que c'est la phosphorylase qui, dans le foie, agit comme enzyme limitant dans la chaîne métabolique qui commande la dégradation du glycogène en glucose. Il fut montré, ensuite, que l'adrénaline ajoutée à des tranches de foie en survie *in vitro* ou à des homogénats complets de foie active effectivement la phosphorylase. Mais si l'on centrifuge de tels homogénats, et que l'on sépare le culot particulaire et le surnageant (qui contient les enzymes solubles, dont la phosphorylase), l'adjonction de l'hormone au surnageant n'entraîne plus l'activation de la phosphorylase. Au contraire, la fraction particulaire incubée en présence d'adrénaline ou de glucagon devient capable, lorsqu'elle est ajoutée au surnageant, d'activer l'enzyme. L'hormone fait apparaître dans le culot un composé dialysable et thermostable qui est respon-

sable de cette activation ; elle n'agit donc pas directement sur l'enzyme, mais par l'intermédiaire de ce composé. Les études ultérieures de Sutherland et collaborateurs furent consacrées à l'isolement et à la caractérisation de ce composé : il fut reconnu qu'il s'agissait d'un dérivé de l'ATP, le 3'-5' AMP cyclique.

L'AMP cyclique est formé à partir de l'ATP sous l'action catalytique d'un enzyme, l'adényl-cyclase, qui est très largement répandu dans la nature ; c'est un enzyme membranaire ; l'adényl-cyclase hépatique est spécifiquement activée par l'adrénaline et le glucagon, dont les effets métaboliques sur ce tissu s'expliquent donc par une production intracellulaire accrue d'AMP cyclique. A son tour l'AMP cyclique est dégradé en 5' AMP par une phosphodiesterase, enzyme dont l'activité peut être partiellement inhibée par les méthylxanthines comme la caféine et la théophylline. Enfin, le mécanisme d'activation de la phosphorylase par l'AMP cyclique a également été précisé dans les dernières années. En fait, cette activation est indirecte : c'est la phosphorylation de la forme b de la phosphorylase, peu active, en forme a, très active, qui est stimulée. Cette phosphorylation est catalysée par une kinase elle-même activée par l'AMP cyclique (il semble, aujourd'hui, que le nucléotide soit en fait un ligand activateur d'une kinase de la phosphorylase b kinase).

L'importance et l'intérêt de la découverte de l'AMP cyclique par Sutherland dépasse largement la régulation hormonale de la glycogénolyse hépatique. Ils résultent de la relative généralité, aujourd'hui reconnue, du rôle de « deuxième messenger » que joue l'AMP cyclique dans le mécanisme cellulaire d'action d'hormones très diverses.

La troisième partie du cours a été consacrée à la discussion de l'action stéroïdogénétique de l'hormone corticotrope (ACTH) sur le cortex surrénalien. Sur ce système, l'AMP cyclique, bien qu'activant également la phosphorylase, ne contrôle probablement pas la stéroïdogénèse par l'intermédiaire de cet enzyme, comme on l'avait pensé d'abord en postulant que le renouvellement du NADPH mitochondrial, couplé à la glycolyse, agirait comme facteur limitant de la biosynthèse des corticoïdes à partir du cholestérol. Il semble plutôt que l'hormone exerce son contrôle sur une étape bien définie de la stéroïdogénèse, la conversion du cholestérol en prégnénolone. Mais le mécanisme d'action de l'AMP cyclique (direct ou indirect) sur cette étape est encore très discuté ; en effet, l'action stéroïdogénétique de l'AMP cyclique, comme celle de l'hormone, est bloquée par les inhibiteurs de la synthèse des protéines. De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude du rôle joué par la synthèse protéique dans la régulation de la stéroïdogénèse ; leur interprétation n'est pas univoque, et il reste à établir si les protéines à renouvellement rapide qui semblent impliquées représentent seulement un facteur dont la présence est nécessaire à une action de l'AMPc s'exerçant directement au niveau mitochondrial, ou si, au contraire, l'AMP cyclique contrôle la synthèse de cette

fraction protéique indispensable. En revanche, l'activation spécifique par l'ACTH d'une adény-cyclase membranaire des cellules corticorsurréaliennes a été clairement démontrée *in vitro*.

A titre de troisième exemple, nous avons ensuite discuté le rôle joué par l'AMP cyclique comme intermédiaire de l'action des catécholamines sur la force de contraction du myocarde (action inotrope positive). Ce problème a été replacé dans le contexte général des récepteurs adrénérgiques. Le concept déjà ancien de récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  aux catécholamines a repris de l'actualité et de l'importance lorsqu'il fut observé que certains analogues de structure des catécholamines, peu actifs ou inactifs par eux-mêmes, étaient susceptibles de bloquer divers effets des amines naturelles ; ces inhibiteurs rentrent, en règle générale, dans deux grands groupes, qui correspondent avec une très bonne corrélation aux deux types de récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ . Mais l'observation plus importante pour nous a été la suivante : diverses actions, métaboliques ou « mécaniques », des catécholamines sur un grand nombre de tissus récepteurs, semblent impliquer la production intracellulaire d'AMP cyclique ; ceci est vrai non seulement pour son action glyco-génolytique, déjà discutée, ou son action inotrope sur le myocarde, que nous envisageons maintenant, mais également pour son action lipolytique sur le tissu adipeux, son action stimulatrice du transport de sodium par la peau des amphibiens, son action vasodilatatrice sur la musculature lisse de certains vaisseaux, ses actions relâchantes sur l'intestin ou l'utérus, etc. Or, toutes ces actions sont inhibées par les agents  $\beta$  bloquants. Il apparaît donc une étroite corrélation, parmi ces récepteurs, entre récepteurs adrénérgiques  $\beta$  et adényl-cyclase, au point que, récemment, Sutherland a suggéré que le récepteur moléculaire  $\beta$  et l'enzyme catalysant la production du nucléotide pourraient représenter deux unités d'un seul et même complexe macromoléculaire de la membrane. Par contre, dans le cas des récepteurs  $\alpha$  (par l'intermédiaire desquels l'adrénaline produit souvent des effets inverses de ceux produits par les récepteurs  $\beta$ , notamment dans le cas des fibres musculaires lisses) il n'a pas pu être établi jusqu'ici qu'ils contrôlent ces effets en inhibant la synthèse d'AMP cyclique dans les cellules réceptrices.

Sur le myocarde, comme sur la surrénale et le foie, l'AMP cyclique active la phosphorylase en accélérant la conversion de la forme b en forme a. Là également, il avait été postulé que cette activation de la phosphorylase pourrait expliquer l'action biologique de l'hormone, c'est-à-dire l'augmentation de la force de contraction du myocarde. On sait en effet que la contraction musculaire exige pour se produire de l'ATP comme source d'énergie ; or, on sait que la régénération de l'ATP est couplée au métabolisme oxydatif, donc à l'utilisation du glucose. Cependant, dans le cas du myocarde, il apparaît aujourd'hui que cet effet de l'AMP cyclique doit jouer un rôle relativement secondaire. D'ailleurs, la stimulation du myocarde ne s'accompagne pas, comme dans le cas du muscle squelettique, d'une baisse importante du glyco-gène ; de plus, le myocarde utilise les acides gras et l'acide lactique préfé-

rentiellement au glucose comme substrats énergétiques ; mais surtout, des études minutieuses de la cinétique de la réponse à l'adrénaline devaient montrer que la réponse inotrope précède, dans le temps, l'activation de la phosphorylase. Celle-ci ne saurait donc commander celle-là. Par contre, le maximum de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique se produit déjà quelques secondes après l'application de l'hormone ; il est sensiblement contemporain de l'augmentation de la force contractile. Le mécanisme exact de l'action de l'AMP cyclique sur la contraction du myocarde est donc indépendant de son action sur la phosphorylase. Il reste encore à établir avec précision. Une action sur les membranes des cellules myocardiques apparaît cependant la plus probable. En effet, l'adrénaline produit, sur le coeur, non seulement une augmentation de la force de contraction, mais également une augmentation de l'excitabilité du myocarde. Les aspects électrophysiologiques de ce problème ont été abordés par le professeur Coraboeuf dans un séminaire. Il ressort de l'ensemble des données expérimentales disponibles qu'une modification, sous l'influence de l'AMP cyclique, de la perméabilité des membranes pour les ions calcium pourrait rendre compte de façon univoque des différentes actions de l'adrénaline sur le myocarde.

La cinquième partie du cours, enfin, a été consacrée à une discussion générale et critique du rôle joué par le deuxième messenger comme médiateur commun à l'action de multiples hormones. Pour qu'un tel rôle puisse être invoqué dans un cas particulier donné, il importe qu'un certain nombre de critères expérimentaux soient satisfaits. Ces critères sont au nombre de quatre.

1) L'adényl-cyclase doit pouvoir être spécifiquement stimulée *in vitro* sur un broyat cellulaire par les hormones mêmes qui agissent sur le tissu intact ; cette vérification est malheureusement très difficile à réaliser dans la plupart des cas ; c'est elle qui établit la spécificité de la reconnaissance de l'hormone par des récepteurs moléculaires fonctionnellement couplés à l'enzyme.

2) La teneur des cellules réceptrices en AMP cyclique doit augmenter sous l'action de l'hormone ; de plus, cette augmentation doit précéder l'apparition de la réponse biologique.

3) L'addition d'AMP cyclique à la préparation étudiée doit reproduire les effets biologiques caractéristiques de l'hormone ; ce critère, pour être satisfait, exige en général d'utiliser des concentrations très élevées du nucléotide ; ceci s'explique par l'imperméabilité des parois cellulaires à ce type de composés.

4) Enfin, l'action biologique de l'hormone, comme celle de l'AMP cyclique ajoutée au milieu, doit être potentialisée par les agents pharmacologiques qui inhibent la phosphodiesterase, tels la théophylline ou la caféine, c'est-à-dire par les agents qui ralentissent la dégradation intracellulaire de l'AMP cyclique.

Un tableau général a ensuite été dressé de toutes les actions hormonales pour lesquelles l'intervention de l'AMP cyclique comme deuxième messenger

a été postulée ; dans chaque cas, les preuves expérimentales ont été discutées par rapport aux critères énumérés ci-dessus. De ce tableau, il ressort que les hormones impliquées sont pratiquement toujours des amines, des peptides ou des protéines. C'est le cas de l'action de diverses stimulines hypophysaires (ACTH, LH, TSH, ICSH) sur leurs récepteurs respectifs. C'est le cas de diverses actions des peptides neurohypophysaires et de l'interméline. C'est le cas des actions des catécholamines sur les récepteurs  $\beta$ . C'est également le cas du glucagon, de la thyrocalcitonine, de la gastrine, ou encore de l'angiotensine.

La multiplicité des effets produits, d'un récepteur hormonal à l'autre, par le même deuxième passager intracellulaire, l'AMP cyclique, pose un problème de spécificité souvent soulevé, mais qui, en dernière analyse, est plus apparent que réel : c'est dans la différenciation même des cellules réceptrices et son extrême diversité que la spécificité des effets de l'AMP cyclique doit être recherchée. Malheureusement, dans la très grande majorité des cas, les systèmes moléculaires qui sont directement affectés par le nucléotide et qui sont responsables des effets biologiques des hormones restent à découvrir.

#### SÉMINAIRES

M. HERMIER, chargé de recherches au C.N.R.S., *Rôle de l'AMP cyclique dans le mécanisme d'action de la LH sur la synthèse de progestérone par le corps jaune.*

M. GACHELIN, maître-assistant à la Faculté des Sciences de Paris, *Mécanisme d'activation de certains enzymes par le 3',5'-AMP cyclique.*

M. CORABOEUF, professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay, *Action des catécholamines sur le potentiel d'action de la fibre myocardique étudié par les méthodes du voltage et du courant imposés.*

M. NUNEZ, directeur scientifique au C.N.R.S., *Mécanisme de la régulation de l'hormonogénèse thyroïdienne par l'hormone thyroïdienne.*

M. JARD, maître de conférences à la Faculté des Sciences de Paris, *Méthodes de dosage du 3',5'-AMP cyclique dans les tissus.*

M. BOURGET, ingénieur au C.E.A., *Mécanisme de l'action perméabilisante de l'ocytocine sur les cellules épithéliales de la vessie de grenouille.*

M. BALLY, biochimiste à l'Institut de Pharmacologie de l'Université de Berne, *Mécanisme d'action de l'ACTH sur la cellule adipeuse.*

## ORGANISATION DU LABORATOIRE ET ACTIVITÉS DE RECHERCHE

Le laboratoire de Physiologie cellulaire a continué d'héberger, durant l'année écoulée, les équipes de chercheurs mises en place par M. Robert COURRIER ; leur activité de recherche est analysée ci-dessous, sous la rubrique *endocrinologie*. Quant aux recherches effectuées sous la responsabilité scientifique de M. François MOREL, qui seront résumées sous la rubrique *physiologie cellulaire*, elles se sont poursuivies pour partie au Centre d'Etudes nucléaires de Saclay et pour partie au Collège de France.

### *Physiologie cellulaire*

#### 1) *Groupe de Physiologie rénale (Saclay)*

Les recherches ont porté dans trois directions : a) l'étude de l'hétérogénéité fonctionnelle des néphrons et celle de la « balance glomérulo-tubulaire » a pu être abordée grâce à la mise au point d'une technique utilisant le ferrocyanure marqué au  $^{14}\text{C}$  qui permet de mesurer avec précision le taux de filtration individuel des glomérules, quelle que soit leur localisation dans le cortex rénal ; b) une étude conjointe par microponction, des modalités de l'excrétion rénale du calcium, du magnésium et du phosphate a pu être entreprise, grâce à la mise au point d'une technique analytique, utilisant la microsonde de Castaing, qui permet de déterminer la concentration de ces éléments dans des échantillons d'un volume de l'ordre de  $10^{-10}$  l ; c) enfin, les recherches portant sur les propriétés de perméabilité des diverses portions des néphrons vis-à-vis de l'eau et des électrolytes sont poursuivies ; cette étude met actuellement en œuvre la microperfusion in situ de segments tubulaires individuels.

#### 2) *Groupe de biophysique et de biochimie de la perméabilité cellulaire et de sa régulation (Collège de France)*

Les recherches entreprises dans les directions indiquées dans notre précédent rapport ont été développées et ont abouti à un certain nombre de résultats.

Une fraction ATP asique membranaire nouvelle a été mise en évidence dans les cellules épithéliales de la vessie et de la peau des amphibiens ; cette fraction, inhibée par l'ouabaine, se distingue de l'ATP ase Na-K dépendante habituellement décrite par son activation par des concentrations sodiques beaucoup plus basses ; de plus, les modalités de cette activation sont modifiées par l'adjonction d'AMP cyclique au milieu. Il semble probable que cet enzyme puisse être impliqué dans l'action qu'exerce l'ocytocine sur le transport actif de sodium par ces cellules.

Des méthodes analytiques permettant le dosage de l'AMP cyclique tissulaire ont été mises au point ; de même, une étude de l'activité adényl-cyclasique du rein est en cours ; l'activation *in vitro* de cet enzyme par la vasopressine a été confirmée.

Il a été observé, d'autre part, que l'O-Ethyl<sup>2</sup>-ocytocine agit comme inhibiteur compétitif des actions de l'ocytocine sur deux tests biologiques chez les amphibiens.

De l'ocytocine tritiée de haute activité spécifique (30 Ci/mM) a été préparée, et une étude entreprise en vue de mettre en évidence les récepteurs moléculaires de cette hormone.

Enfin, des recherches sur les propriétés de perméabilité des membranes, naturelles ou artificielles, sont entreprises en mettant en œuvre des méthodes physico-chimiques.

## Endocrinologie

### 1) Endocrinologie et reproduction (Collège de France)

#### a) Physiologie des hormones mélanophoriques (MSH)

M. CEHOVIC a poursuivi l'étude des actions extrapigmentaires de l'hormone mélanophorique (MSH). Il a recherché l'action de nouveaux peptides, proches de MSH, et isolés de l'hypophyse de Porc par les groupes de Lerner et Lande. Certains de ces peptides ont montré une action sur la fonction thyroïdienne supérieure à celle obtenue avec l' $\alpha$  MSH synthétique. Chez la souris, certaines autres fractions augmentent le poids du thymus.

D'autre part, il a établi que l'AMP cyclique provoque l'augmentation de la libération de TSH hypophysaire *in vitro* ; la théophylline potentialise cette action. Enfin, et en collaboration avec lui, il a montré que l'iso-AMP cyclique, récemment synthétisé par Posternak, est encore plus actif que le nucléotide naturel pour promouvoir la libération de TSH (test de Saffran et Schally).

#### b) Endocrinologie du corps jaune de la ratte et gérontologie expérimentale

Les anciens collaborateurs de M. ALLOITEAU ont poursuivi l'étude expérimentale du déterminisme endocrinien du cycle ovarien chez la ratte, précisant, entre autres, à quel moment l'injection de progestérone permet d'allonger à 5 jours le cycle de femelles dont le cycle habituel est de 4 jours. De même les conditions du déclenchement de la pseudogestation par stimulation du col utérin chez des rattes à cycle de 4 ou 5 jours ont été analysées.

De son côté, M. ASCHHEIM a poursuivi ses recherches sur la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien chez la ratte sénescence. Le contenu en LH de l'hypophyse a été dosé par voie biologique. Le taux de LH circu-

lante a été estimé par l'aspect des cellules interstitielles de l'ovaire. Chez la ratte sénile, il semble que ce soit la commande hypothalamique mais non l'hypophyse ou l'ovaire qui soit responsable du vieillissement de la fonction gonadotrope.

2) *Biochimie des hormones hypophysaires et hypothalamiques*  
(Collège de France)

M. JUTISZ a poursuivi avec ses collaborateurs des recherches dans trois directions principales.

a) La purification de la FSH urinaire ainsi que la LH hypophysaire de bœuf et de rat a progressé ; les conditions de dissociation et de réassociation des deux sous-unités qui constituent la LH de mouton ont été précisées et l'étude de leur structure chimique entreprise.

b) Le dosage radioimmunologique de la LH a été mis au point, ainsi qu'une méthode biologique fondée sur la stimulation *in vitro* de la biosynthèse de la progestérone.

c) En outre, le rôle de l'AMP cyclique comme médiateur de l'action de la LH sur la synthèse de la progestérone a été confirmé sur le corps jaune de la ratte ; les effets des ions  $K^+$  et  $Ca^{++}$  ont été analysés et précisés sur ce système. De même, l'AMP cyclique semble également un intermédiaire de l'action des RF sur l'hypophyse en survie. Ces facteurs provoqueraient surtout l'excrétion de l'hormone préexistante dans les cellules. L'enrichissement du milieu en potassium produit les mêmes effets que les RF. La présence de  $Ca^{++}$  est indispensable.

PROMOTIONS ET DIPLÔMES

M. de la LLOSA a été nommé maître de recherches au C.N.R.S. et M<sup>me</sup> TERTRIN-CLARY chargée de recherches.

M<sup>me</sup> BERAULT a soutenu une thèse de doctorat ès sciences et M<sup>lle</sup> IMBERT un diplôme d'Études supérieures.

MISSIONS ET CONGRÈS

M. F. MOREL a participé avec M. JARD au Symposium international de Jérusalem sur les aspects biophysiques de la perméabilité, auquel chacun d'eux a été invité à présenter une communication. M. JARD et M. MOREL d'une part, M. JUTISZ et de la LLOSA d'autre part, ont présenté des rapports au



Colloque international sur la spécificité zoologique des hormones hypophysaires et de leurs activités. M. MOREL a été invité au Colloque international sur « l'urée et le rein » à Sarasota (Floride), où il a présenté un rapport en collaboration avec C. de ROUFFIGNAC. M. GACHELIN et M<sup>lle</sup> BASTIDE ont présenté des communications au Congrès international des sciences physiologiques de Washington ; ils ont également participé à Durham au Symposium « on molecular basis of membrane function ». M. JUTISZ et M<sup>lle</sup> P. de la LLOSA ont présenté une communication au troisième Congrès international d'endocrinologie de Mexico, auquel M. CEHOVIC a également participé. M. JUTISZ a participé avec plusieurs de ses collaborateurs à une table ronde à Stresa consacrée à l'intégration des mécanismes endocriniens et non endocriniens dans l'hypothalamus. M. MOREL a donné une conférence à Berne à l'invitation de la Société de Biochimie de cette ville. Enfin, avec MM. JARD, GACHELIN, GARY-BOBO et M<sup>lle</sup> BASTIDE, il a participé au Colloque sur les membranes biologiques organisé à Pont-à-Mousson par la D.G.R.S.T.

#### PUBLICATIONS

##### 1) *Physiologie cellulaire*

M. MOREL et S. JARD, *Actions and functions of the neurohypophysial hormones and related peptides in lower vertebrates (Handbook of experimental pharmacol., vol. XXIII, Springer Verlag, 1968, p. 655-716).*

G. GACHELIN et F. BASTIDE, *Mise en évidence de deux ATP ases activées par le sodium et le potassium dans les cellules épithéliales de la vessie de grenouille (C. R. Acad. Sc., Paris, 1968, t. 267, p. 906).*

F. BASTIDE et S. JARD, *CAMP as an intermediate in the action of norepinephrine on sodium and water net fluxes through the frog skin : comparison with oxytocin (Proc. XXIV Int. Congr. Physiol., Washington, 1968, p. 33).*

G. GACHELIN et F. BASTIDE, *Identification of two different (Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>) ATP ases in the epithelial cells of the frog bladder (ibidem, p. 147).*

S. JARD, *Intracellular uptake of cyclic AMP by the frog bladder (ibidem, p. 216).*

C. de ROUFFIGNAC and F. MOREL, *Micropuncture study of water, electrolytes and urea movements along the loops of Henle in Psammomys (J. Clin. Invest., 1968, t. 48, p. 474).*

M. BERGERON and F. MOREL, *Amino acid transport in Rat renal tubules (Amer. J. Physiol., 1969, t. 216, p. 1139).*

F. MOREL, C. de ROUFFIGNAC et C. LECHENE, *Rôle physiologique du segment grêle des néphrons dans le mécanisme de concentration de l'urine (Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, 1968, p. 233-248).*

C. M. GARY-BOBO et A. K. SOLOMON, *Properties of hæmoglobin solutions in red cells* (*J. Gen. Physiol.*, 1968, t. 52, p. 825-853).

C. M. GARY-BOBO et A. B. LINDENBERG, *The behaviour of non electrolytes in gelatine gels* (*J. Colloïd and Interface*, 1969, t. 29, p. 102).

C. M. GARY-BOBO and H. W. WEBER, *The diffusion of alcohols and amids in water from 4° to 37° C* (*J. Phys. Chem.*, 1969, t. 74, n° 4).

## 2) Endocrinologie de la reproduction

G. CEHOVIC, I. MARCUS, S. VENGADABABY, Th. POSTERNAK, *Sur la préparation de l'acide iso-adénosine-3',5'-phosphorique (iso-AMP cyclique) et sur certaines de ses propriétés biologiques* (*C. R. des séances, SPHN, Genève*, 1968, t. 3, p. 135).

G. CEHOVIC, *Rôle de l'adénosine 3',5'-monophosphate-cyclique dans la libération de TSH hypophysaire* (*C. R. de l'Ac. des Sc.*, 1969, t. 28, séance du 19 mai).

P. ASCHHEIM, *Contenu hypophysaire en hormone lutéinisante LH et réaction histophysiolgique à la LH circulante du tissu interstitiel ovarien chez divers types de rattes séniles* (*C. R. Acad. S., Paris*, 1968, t. 267, p. 1397).

— *La régulation hypothalamique de la fonction gonadotrope LH chez la ratte sénile : apport de l'étude des « cellules de déficience » de l'interstitielle ovarienne* (*Arch. Anat.* 1969, Strasbourg).

J. J. ALLOITEAU et G. ACKER, *Allongement du cycle oestral de la ratte par l'hormone lutéinisante hypophysaire* (*C. R. Acad. Sc.*, 1969, t. 268, p. 826).

J. J. ALLOITEAU, G. ACKER et D. CHABARDES, *Y a-t-il chez la ratte des « mémoires hypothalamiques » qui permettent à une stimulation unique de col utérin la sécrétion retardée de prolactine ?* (*Arch. Anat. Strasbourg*, 1969).

G. ACKER, *A propos du déterminisme hormonal de la mise bas chez la ratte ; rôle de l'oestradiol* (*C. R. Acad. Sc. Paris*, 1969, t. 268, p. 2196).

## 3) Biochimie des hormones hypophysaires et hypothalamiques

G. BARON, M. KAMINSKI et M. JUTISZ, *Etude des propriétés immunologiques de l'hormone folliculo-stimulante de mouton au cours de sa purification* (*Biochim. Biophys. Acta*, 1968, t. 168, p. 555-563).

C. HERMIER et M. JUTISZ, *Obtention de l'hormone folliculo-stimulante de mouton de pureté biologique élevée par la technique du recyclage sur gel Séphadex* (*Biochim. Biophys. Acta*, 1969, t. 175, p. 402-408).

C. HERMIER et M. THEOLEYRE, *Données récentes sur le mode d'action des gonadotropines* (*Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, 1968, t. 8, p. 585-597).

M. JUTISZ, *Etude in vitro sur le mécanisme d'action des facteurs hypothalamiques LRF et FRF* (Arch. Anat. Micr. Morph. Exp., Paris, 1967, t. 56 (Suppl.), p. 504-515).

— *Aspects biochimiques de la régulation de la fonction gonadotrope hypophysaire* (Rev. Eur. Endocrinol., 1967, t. 4, p. 325-340).

M. JUTISZ et C. COURTE, *Hormone lutéinisante (LH) de mouton. I. - Obtention à l'état apparemment homogène, étude physicochimique et biologique* (Gen. Comp. Endocrinol., 1968, t. 11, p. 562-574).

M. JUTISZ and M. Paloma de la LLOSA, *Studies on the mechanism of action of the follicle-stimulating hormone releasing factor (FRF)* (Abstract of a paper read at the IIIrd International Congress of Endocrinology, Excerpta Medica, I.C.S., 1968, n° 157, p. 137-138).

— *Recherches sur le contrôle de la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante hypophysaire* (Bull. Soc. Chim. Biol., 1968, t. 50, p. 2521-2532).

— *L'adénosine-3',5'-monophosphate cyclique, un intermédiaire probable de l'action de l'hormone hypothalamique FRF* (C. R. Acad. Sc., 1969, t. 268, série D, p. 1636-1639).

M. JUTISZ et M. THEOLEYRE, *Données récentes sur la purification et les propriétés physico-chimiques des hormones antéhypophysaires humaines* (in « Colloques de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale », 1968, n° 3, p. 25-36).

M. JUTISZ, A. BERAULT and M. P. de la LLOSA, *Studies on the mechanism of action of hypothalamic FSH and LH-releasing factors* (Advances Exp. Med. Biol., 1968, t. 2, p. 138-147).

P. de la LLOSA, C. COURTE et M. JUTISZ, *Hormone lutéinisante (LH) de mouton. II. - Etude de la composition et des groupes terminaux* (Gen. Comp. Endocrinol., 1968, t. 11, p. 575-579).

M. THEOLEYRE et M. JUTISZ, *Utilisation de l'acide sulfosalicylique dans la purification de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) urinaire de ménopause* (C. R. Acad. Sc., 1969, t. 268, série D, p. 1994-1997).