

## Physiologie cellulaire

M. François MOREL, professeur

Deux niveaux de régulation physiologique ont été bien caractérisés, sinon, certes, complètement analysés, chez les organismes les plus évolués tels que les vertébrés et les mammifères :

A) Le niveau intracellulaire, où l'activité de très nombreux enzymes est modulée non seulement par les concentrations des substrats ou des produits des réactions qu'ils catalysent, mais encore par nombre d'autres ligands et facteurs du milieu. Régulation suppose information ; l'information est une propriété de système ; dans la cellule, c'est la stéréospécificité de la conformation spatiale des protéines qui confère aux enzymes les 4 propriétés principales des systèmes régulateurs, celles de capteur, de transducteur, d'amplificateur et d'effecteur. Tout le fonctionnement cellulaire et sa régulation reposent sur l'efficacité et la précision du contrôle de réactions enzymatiques critiques, d'ailleurs fort nombreuses.

B) Au niveau de l'organisme, la coordination du fonctionnement des tissus spécialisés est assurée, bien évidemment, par le système nerveux d'une part, par les hormones d'autre part. Les mécanismes par lesquels une commande, nerveuse ou hormonale, affecte l'activité d'une cellule effectrice donnée sont toujours chimiques, et s'exercent nécessairement à des niveaux bien définis de son programme de fonctionnement. La hiérarchie du contrôle dans les systèmes de systèmes comporte ses lois et ses impératifs.

\*  
\*\*

Mais l'observation des organismes supérieurs démontre amplement qu'entre le niveau cellulaire et le niveau de l'individu pris dans son ensemble, existent des niveaux d'organisation intermédiaire, constitués par les tissus, organes

ou appareils ; leur importance morphologique et fonctionnelle est telle que les disciplines comme l'anatomie et la physiologie leur doivent l'existence. Et pourtant, lorsque des problèmes de régulation sont considérés — et tout particulièrement de régulation hormonale — ce niveau d'organisation tissulaire est presque toujours ignoré. S'agissant du mécanisme d'action des hormones, l'endocrinologie ne connaît que le niveau cellulaire : l'unité fonctionnelle qui répond à une hormone donnée, c'est la « cellule-cible », ou une population de cellules-cibles, éventuellement diversifiée, jamais un « système » multicellulaire d'ordre supérieur en tant que tel. Or la réalité physiologique est plutôt inverse : il n'existe guère d'exemple de cellules effectrices d'une action hormonale qui ne soient intégrées anatomiquement et fonctionnellement dans un ensemble hétérogène (sur le plan de la différenciation cellulaire) et organisé (sur le plan de la structure). Même un tissu apparemment relativement simple comme le tissu adipeux pose des problèmes de coordination, entre adipocytes et cellules vasculaires notamment : il convient d'ajuster, à tout instant, intensité du travail métabolique et débit circulatoire. Si le tissu considéré est plus complexe, sécréteur par exemple, la nécessité d'une coordination étroite entre types cellulaires différents devient plus évidente encore.

Quels sont donc les facteurs ou les mécanismes qui, au sein d'un tissu donné, assurent la coordination du fonctionnement des cellules qui le composent, tel était le problème que nous nous proposons de discuter cette année sous le titre « Régulations inter et intracellulaires ».

Disons que nous avons écarté d'emblée de notre étude les mécanismes de régulation nerveuse proprement dits, tels qu'il en existe dans de nombreux systèmes très intégrés et structurés, comme le tube digestif, où les réseaux nerveux intramuraux sont largement développés et jouent un rôle de première importance.

Trois types de couplages peuvent a priori s'exercer entre cellules voisines au sein d'un tissu, et intervenir dans le problème qui nous intéresse ici :

### 1) *Les communications intercellulaires chimiques directes*

On sait que des cellules adjacentes et de même type prennent en général des contacts entre elles (desmosomes, barres terminales, etc.). Au niveau de leurs points d'accolement ou de fusion, les membranes ont en général une perméabilité très accrue, de sorte que des substrats inorganiques ou organiques de masse moléculaire moyenne peuvent diffuser d'une cellule à l'autre ; si ces molécules sont douées de fonctions régulatrices, on conçoit qu'elles puissent de la sorte exercer leur effet à distance plus grande que les dimensions de la cellule qui les a produites.

## II) *Les couplages électriques entre cellules adjacentes*

Ils résultent également des accolements membranaires rappelés ci-dessus, et jouent un rôle physiologique surtout dans le cas des cellules dont l'activité dépend directement du potentiel électrique membranaire (cellules excitables et contractiles, cellules épithéliales absorbantes ou sécrétantes, etc.). Les variations du potentiel membranaire qui se produisent dans une cellule sont transmises, avec atténuation, aux voisines.

Les deux types de couplages évoqués ci-dessus sont directs et contribuent à synchroniser et à égaliser le niveau d'activité fonctionnelle de cellules voisines de *même catégorie*. Il s'agit d'ailleurs plutôt de synergie que de régulation à proprement parler ; les unités dont le fonctionnement est coordonné font le même travail et obéissent aux mêmes commandes. D'ailleurs, les couplages directs entre cellules se produisent toujours entre cellules homologues, mais non (sauf dans le cas particulier des synapses et des jonctions qui leur sont apparentées) entre cellules de types différents. La régulation du fonctionnement tissulaire doit donc également faire intervenir des messages (chimiques) échangés entre cellules de types différents par l'intermédiaire du milieu extracellulaire (régulation intercellulaire chimique).

L'existence d'une régulation tissulaire chimique locale est bien établie et connue depuis longtemps ; c'est ainsi que des facteurs physicochimiques du milieu, tels le pH, la  $pCO_2$ , la  $pO_2$ , dont la valeur est modifiée en réponse à une augmentation du travail métabolique cellulaire, peuvent à leur tour affecter la contractilité des cellules musculaires lisses vasculaires. Par ce mécanisme, une vasodilatation locale augmente l'irrigation sanguine lorsque la consommation d'oxygène et la production de  $CO_2$  s'élèvent ; et vice versa. Ce type de réponse contribue incontestablement à assurer l'homéostasie tissulaire, et correspond donc à une régulation, efficace et localisée ; mais il reste assez peu spécifique quant à la nature du signal mis en œuvre et quant à la réponse physiologique qu'il provoque : en fait, il s'agit d'une adaptation du débit circulatoire local aux besoins métaboliques tissulaires.

Mais pour des tissus dont l'organisation est complexe, comme le rein par exemple, d'autres facteurs de régulation doivent intervenir, plus spécifiques dans leur structure et dans leurs effets, afin d'ajuster le travail simultané de plusieurs types cellulaires dont la résultante seule constitue la fonction physiologique de l'organe.

\*  
\*\*

Parmi les familles de composés pharmacologiquement actifs actuellement connus, l'une, celle des *prostaglandines*, possède les propriétés attendues

d'agents régulateurs intercellulaires à l'échelon tissulaire. C'est la raison pour laquelle le reste du cours a été consacré à l'étude des prostaglandines, étude envisagée dans cette perspective.

Un bref rappel historique a d'abord été donné des conditions dans lesquelles les prostaglandines ont été découvertes puis leur structure chimique établie, il y a une dizaine d'années de cela. Trois groupes de prostaglandines peuvent être distingués, en fonction des groupes fonctionnels que comporte le cycle pentagonal commun à la molécule de toutes les prostaglandines : les PGA (carbonyle en C<sub>9</sub> et  $\Delta$  10-11), les PGE (carbonyle en C<sub>9</sub> et hydroxyle en C<sub>11</sub>) et les PGF $\alpha$  (deux hydroxyles, l'un en position  $\alpha$  sur C<sub>9</sub>, l'autre en C<sub>11</sub>). En outre, on sait que, selon l'acide gras précurseur, les PG peuvent contenir une à trois doubles liaisons dans les chaînes aliphatiques de la molécule (PG<sub>1</sub> :  $\Delta$  13-14 ; PG<sub>2</sub> :  $\Delta$  5-6 et 13-14 ; PG<sub>3</sub> :  $\Delta$  5-6, 13-14 et 17-18).

Les propriétés suivantes sont essentielles à rappeler :

a) On trouve de la prostaglandine-synthétase dans presque tous les tissus ; les substrats naturels précurseurs des PG sont des acides gras insaturés en C<sub>20</sub> présents dans toutes les membranes. La cyclisation de la molécule implique la formation d'un endoperoxyde intermédiaire. Il est donc probable que les PG puissent être synthétisés physiologiquement presque partout ; certains tissus, cependant, possèdent une activité synthétique particulièrement élevée : mentionnons, dans ce nombre, les vésicules séminales et la médullaire rénale.

b) Les prostaglandines sont très rapidement transformées par deshydrogénation de l'hydroxyle en C<sub>15</sub>, réduction de la double liaison  $\Delta$  13-14 puis  $\beta$  oxydation en métabolites inactifs. Cette dégradation intervient dans tous les tissus, mais semble surtout très élevée, pour les PGE et PGF dans le tissu pulmonaire. Un seul passage à travers les poumons suffirait à épurer le sang de toutes les prostaglandines actives qu'il contient. On voit dès lors que les PG (sauf peut-être les PGA qui échapperaient en partie à l'inactivation pulmonaire) ne sauraient jouer le rôle d'hormones au sens habituel du terme, c'est-à-dire agir à *distance* par voie circulatoire (veineuse puis artérielle) : elles sont détruites avant d'atteindre leur cible. Par contre, un rôle *régulateur local*, — au lieu de production ou le long du trajet veineux qui en dépend — reste parfaitement compatible avec les observations rappelées ci-dessus.

c) Les prostaglandines sont, de tous les agents pharmacologiques connus, parmi les plus puissants, en ce sens qu'elles agissent à des concentrations remarquablement faibles (de l'ordre de 10<sup>-9</sup> à 10<sup>-11</sup> M selon les systèmes). A forte dose les actions produites varient en fonction de la nature des récepteurs et des PG utilisées. Mais les réponses sont toujours du type phasique,

et sont immédiatement réversibles. Les PG se comportent comme des agonistes habituels sur les processus contractiles (musculature lisse vasculaire, intestinale, utérine, etc.) et les processus sécrétoires.

d) A doses faibles, les PG sont capables de *moduler la réponse de nombreux types cellulaires à leurs agonistes hormonaux* ; cette modulation est parfois une potentialisation, plus souvent une inhibition. Ce genre d'effet modulateur s'exerce surtout vis-à-vis des hormones dont le mécanisme moléculaire d'action implique l'activation d'une adényl-cyclase membranaire.

e) Les molécules de PG, en raison de leurs propriétés amphiphiles, pourraient se lier sélectivement dans la membrane cellulaire en certains points des interfaces protéines-phospholipides ; en perturbant localement la conformation soit de l'unité de reconnaissance hormonale, soit de l'unité catalytique, soit de toute autre protéine impliquée dans la réponse, les PG pourraient moduler l'efficacité du couplage récepteur hormonal-stimulation adényl cyclasique.

f) Signalons enfin que si les PG modulent les réponses tissulaires aux hormones, de même, les hormones peuvent affecter le taux de synthèse locale des prostaglandines. Les deux systèmes apparaissent donc étroitement interconnectés et se contrôlent réciproquement.

Au terme de cette revue de caractère pharmacologique (dont nous ne donnons ici que les conclusions sommairement schématisées), il s'avère que les prostaglandines possèdent effectivement au plus haut degré les propriétés nécessaires et suffisantes attendues des molécules jouant le rôle d'agents régulateurs intercellulaires dans les tissus.

\*  
\*\*

Afin de confronter les hypothèses qui précèdent à l'épreuve des faits, la dernière partie du cours a traité d'un système particulier et privilégié, celui du rein des mammifères. En effet, l'organisation tant macroscopique que microscopique de cet organe implique, comme nous l'avons mentionné déjà, une coordination singulièrement efficace du fonctionnement de chacun des segments du néphron par rapport à celui des autres segments ; en outre, rappelons que la médulla du rein est l'un des tissus des mammifères les plus riches en prostaglandine synthétase.

L'analyse critique des données les plus récentes fait ressortir, malgré un certain nombre de contradictions, les points principaux suivants :

1. Toutes les régions du rein contiennent de la prostaglandine synthétase et peuvent donc produire des PGE et  $F\alpha$  (ainsi que des PGA pour certains auteurs) ; cependant, l'activité biosynthétique des régions médullaires externe

et profonde est considérablement supérieure à celle du cortex rénal ; les PG médullaires seraient surtout produites par les cellules interstitielles ; l'hypothèse a été avancée que ces cellules, à leur tour, se comporteraient comme des « récepteurs » de la pression osmotique locale ou du volume extracellulaire.

2. Au contraire, les régions corticales du rein sont plus riches que les régions profondes en enzymes qui dégradent les prostaglandines.

Cette double constatation d'ordre biochimique implique que, dans les conditions normales, la concentration tissulaire des PG devrait être beaucoup plus élevée dans les régions profondes du rein que dans les régions superficielles.

3. L'étude pharmacologique de l'action des PG sur le rein *in situ* montre que ces agents, à faibles doses déjà, sont diurétiques et natriurétiques ; ils augmentent le débit sanguin rénal à des concentrations insuffisantes pour produire une action hypotensive généralisée ; la filtration glomérulaire est peu modifiée. L'ensemble de ces effets, y compris l'augmentation d'excrétion d'eau et de sel, est explicable par une action purement vasculaire des PG : en effet, une vasodilatation à la fois pré- et post-glomérulaire peut laisser la pression intra-glomérulaire — et donc la filtration glomérulaire — inchangée, cependant que le débit circulatoire augmente, et donc la fraction filtrée s'abaisse. On sait, d'autre part, qu'à tout abaissement de la fraction filtrée est nécessairement associée une diminution de la pression oncotique des protéines dans les capillaires péri-tubulaires ; ce facteur, parmi d'autres, gouverne l'efficacité de la réabsorption isoosmotique proximale. Les PG pourraient donc produire leurs effets sur l'excrétion hydro-minérale indirectement via une inhibition relativement non spécifique des fonctions de réabsorption proximale.

4. Que ces effets pharmacologiques puissent correspondre à des actions physiologiques apparaît cependant très problématique. En effet, administrées dans l'artère rénale, les PG atteignent évidemment aussitôt la musculature lisse pré- et post-glomérulaire, dont la localisation est entièrement corticale. Mais réciproquement, on voit mal comment des PG physiologiquement produites dans la médulla pourraient agir sur les artérioles du cortex ; il n'existe, en effet, aucune connexion veineuse directe entre ces deux zones ; en outre (sauf si la médulla produisait effectivement PGA) une action après passage dans la circulation générale est exclue en raison de l'inactivation pulmonaire rapide des autres PG.

5. Enfin une série de travaux biochimiques effectués *in vitro* suggèrent que les prostaglandines pourraient moduler directement ou indirectement les fonctions tubulaires elles-mêmes. Ainsi, l'adénylcyclase d'homogénats de tissu

medullaire externe (mais non des autres parties du rein) est-elle puissamment stimulée par l'addition de PGE. De même, les PGE inhibent les effets stimulateurs de l'adenylcyclase produits par de faibles doses de vasopressine ou d'hormone parathyroïdienne. Ces résultats obtenus sur homogénats demandent à être recoupés avec des effets observés *in vivo* ; ceux-ci manquent encore. Dans le cas du rein, l'état actuel de nos connaissances ne nous autorise pas à conclure que les prostaglandines contribuent à assurer physiologiquement la régulation de son fonctionnement ni, a fortiori, à en déterminer les mécanismes éventuels.

\*

\*\*

En conclusion, notre discussion consacrée au rôle physiologique possible des prostaglandines en tant qu'agents régulateurs locaux à l'échelle du fonctionnement cellulaire n'a pas abouti à une réponse univoque. La situation s'avère singulièrement complexe, même dans les cas présumés les plus simples, et malgré un nombre de travaux consacrés chaque année à ce sujet qui progresse géométriquement avec une raison élevée, ce qui frappe surtout c'est toujours l'étendue de notre ignorance, ou tout au moins de nos incertitudes. Mais il semble cependant que les Prostaglandines, dans des conditions et par des mécanismes moléculaires qui restent à préciser, constituent une famille de composés jouant le rôle de « modulateurs intercellulaires des actions hormonales » tout comme l'AMP cyclique en est le 2<sup>e</sup> messenger intracellulaire.

#### SÉMINAIRES

1. M. NICOLAIDIS, maître de recherches au C.N.R.S., *Régulation comportementale des apports d'eau* ;
2. M. G. GACHELIN, maître de recherches au C.N.R.S., *Présentation et discussion de recherches récentes* ;
3. M. ARDAILLOU, professeur agrégé de Physiologie, Faculté de Médecine, *Récepteurs rénaux de la calcitonine* ;
4. M. M. LINDEMAN, professeur à l'Université de Hombourg (Sarre), *Perméabilité au Na de la face apicale des cellules épithéliales de la peau de grenouille* ;
5. M. J.-P. GELOSO, professeur de Physiologie, Paris VII, *Arguments pour une action inhibitrice de l'ACTH sur la néoglucogenèse* ;
6. M<sup>me</sup> TIXIER-VIDAL, directeur de recherches au C.N.R.S., *Synthèse de protéines spécifiques par des lignées continues de cellules endocrines et neuroendocrines*.

## TRAVAUX DU LABORATOIRE

Les recherches du laboratoire ont été développées dans les trois directions mentionnées dans notre précédent rapport, et qui correspondent aux équipes principales ; ces directions sont les suivantes :

- Physiologie des cellules épithéliales ; — Endocrinologie moléculaire ;
- Physicochimie des membranes.

### 1) *Physiologie des cellules épithéliales* (F. Morel)

Les recherches de physiologie des cellules épithéliales ont concerné surtout deux structures : le néphron du rein des mammifères étudié *in vivo* par la technique des microponctions tubulaires d'une part, l'épithélium de la peau des amphibiens étudié *in vitro* d'autre part.

Les modalités de la réabsorption des ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  et phosphate le long des différents segments tubulaires du rein de rat ont été analysées au cours de surcharges plasmatiques aiguës par perfusion de sels de calcium, ou de phosphate (Le Grimellec, Roinel et Morel, 1974 a et b). De plus, les mouvements des mêmes électrolytes le long des anses de Henle ont pu être mesurés en ponctionnant des anses longues à la pointe de la papille chez un rongeur désertique, *Psammomys Obesus* (De Rouffignac, Morel, Moss et Roinel, 1973). Ces recherches ont été rendues possibles grâce à l'emploi de la méthode analytique de haute sensibilité mise au point antérieurement par nous et utilisant la microsonde électronique ; cette méthode a d'ailleurs été récemment automatisée (Roinel et Morel, 1974).

Toutes les recherches mentionnées ci-dessus ont été effectuées à Saclay, où se trouve implantée la microsonde électronique.

Au Collège de France même, les recherches du groupe de Physiologie des cellules ont principalement porté sur l'étude de la perméabilité aux ions sodium de la face apicale des cellules épithéliales de la peau de grenouille (F. Morel et G. Leblanc, 1974). D'autre part, l'étude des sites d'action de diverses hormones le long des néphrons a été entreprise ; il a été nécessaire, notamment, de mettre au point une microtechnique de dosage de l'activité adényl-cyclasique ayant une sensibilité suffisante pour permettre d'effectuer des mesures précises sur des fragments tubulaires isolés par microdissection et mesurant de l'ordre de 1 mm de long.



## 2) *Endocrinologie moléculaire* (S. Jard)

Les deux principaux thèmes de recherches du groupe : 1) analyse du mécanisme d'activation de l'adénylcyclase rénale par l'hormone antidiurétique et, 2) étude des propriétés régulatrices de l'adénylcyclase de cellules nerveuses en culture, ont été maintenus.

Dans le cadre du premier thème (J. Bockaert, C. Roy, R. Rajerison, D. Butlen, T. Barth), la caractérisation du récepteur moléculaire de la lysine-vasopressine dans le rein de Porc a été complétée. Grâce à l'utilisation de plus de 30 analogues de structure de l'hormone naturelle, il a été montré que la stéréospécificité des récepteurs impliqués dans l'activation de l'adénylcyclase est strictement superposable à la stéréospécificité des sites de liaison détectés à l'aide de lysine-vasopressine tritiée de haute radioactivité spécifique. Les conditions expérimentales permettant la solubilisation complète du récepteur membranaire de l'hormone et de l'adénylcyclase ont été définies. La solubilisation du récepteur est compatible avec le maintien de sa stéréospécificité et d'une affinité élevée pour l'hormone.

La mesure simultanée dans les mêmes conditions expérimentales de la fixation de l'hormone sur le récepteur membranaire d'une part et de l'activation de l'adénylcyclase qui en résulte d'autre part a permis de montrer : 1) que le couplage occupation du récepteur-activation de l'enzyme est non linéaire, ce qui suggère l'existence d'étapes intermédiaires ou l'existence d'un couplage indirect via une modification de structure membranaire, 2) la nature de la fonction de couplage dépend de la structure du peptide actif utilisé (possible-ment du temps de demie-vie du complexe formé avec le récepteur), 3) la fonction de couplage est également affectée par la concentration des ions  $Mg^{2+}$  dans le milieu ; une concentration supérieure à 1mM est indispensable pour une efficacité maximale.

Les récepteurs de l'hormone antidiurétique du rein de rat ont également été caractérisés. Chez cette espèce, il a été montré que les glucocorticoïdes contrôlent le système adénylcyclasique rénal sensible à la vasopressine. La surrénalectomie diminue (et les glucocorticoïdes restaurent) l'efficacité de la stimulation hormonale. L'action des glucocorticoïdes est vraisemblablement localisée à l'étape de couplage hormone-récepteur ; en effet seule l'intensité de la stimulation est modifiée alors que ni le nombre ni les propriétés des récepteurs ne sont affectés.

Dans le cadre du deuxième thème (J. Penit, J. Prémont, travail en collaboration avec le groupe de P. Benda), il a été montré que les cellules gliales en culture (clone  $C_0$ ) sont non seulement capables d'accumuler de grandes quantités d'AMP cyclique mais également de sécréter le nucléotide dans le

milieu par un système de perméabilité (ou de transport) sensible au probe-necide. La signification possible d'un tel mécanisme dans les relations neu-rone/glie est à l'étude. Sur les cellules de neuroblastome une stimulation directe par les prostaglandines et par l'adenosine de l'adenylate cyclase mem-branaire a été mise en évidence.

### 3) *Etude physicochimique des membranes* (Claude Gary-Bobo)

Les recherches sur la diffusion des ions dans les systèmes modèles phospho-lipides-eau ont été poursuivies. Deux régimes diffusionnels apparaissent en fonction de l'hydratation des phases lamellaires lecithine-eau qui se distinguent non seulement par les vitesses de diffusion mais par la sélectivité anion-cation et intercationique. Ces deux régimes de diffusion sont séparés par une zone de transition abrupte. Des études de structure des phases lamellaires menées par cryo-fracture (en collaboration avec le laboratoire de Microscopie élec-tronique de Paris VII dirigé par M. Benedetti) et au microscope polarisant (en collaboration avec M<sup>me</sup> Veyssié du laboratoire de Physique de la matière condensée du Collège de France) ont conduit à reconnaître la présence de changements de texture importants des systèmes phospholipides-eau dans le domaine d'existence de la phase lamellaire, correspondant à la zone de tran-sition diffusionnelle. Ces événements macroscopiques ne suffisent pas à rendre compte toutefois du changement de sélectivité pour lequel il faut faire appel à des interactions ions-têtes polaires en fonction de leur hydratation et de leur possible changement de configuration.

D'autre part, les études par spectroscopie RPE des systèmes lipidiques modèles et des globules rouges ont été poursuivies en collaboration avec le groupe de Biophysique moléculaire du CNRS à Orléans et le laboratoire de Physique de la matière condensée du Collège de France : étude de la fusion des liposomes phospholipidiques induite par les lyso-dérivés ; étude des chan-gements conformationnels des fractions de la membrane des globules rouges sous l'influence d'agents bloquants le groupement  $\text{NH}_2$ , en relation avec l'action de ces derniers sur la perméabilité globale aux ions ; étude de l'interprétation du Spectre obtenu dans les phases phospholipides-eau à l'aide de marqueurs dérivés de l'acide stéarique.

Enfin, de nouvelles recherches sur les mécanismes de contrôle de la perméabilité à l'eau de la membrane apicale des cellules épithéliales de vessie ont été entreprises par l'étude de l'action des ions trivalents (Lanthane) en tant que compétiteurs du calcium membranaire.

Enfin, en plus du groupe de M. Cehovic, déjà hébergé par le laboratoire, l'équipe de M<sup>me</sup> Tixier-Vidal a été rattachée à la chaire de Physiologie cellulaire.

Les recherches effectuées durant l'année écoulée par M<sup>me</sup> Tixier-Vidal et les chercheurs rattachés à son groupe se sont poursuivies dans les orientations suivantes : a) Mécanisme d'action du TRF (« thyreotrope releasing factor ») sur la sécrétion de prolactine par des lignées continues de cellules antéhypophysaires de rat (GH<sub>3</sub>, SD<sub>1</sub>) ; b) Recherches sur les mécanismes cellulaires et subcellulaires réglant la fonction gonadotrope au niveau hypophysaire ; c) Culture de cellules hypothalamiques dissociées provenant de souris fœtales ; d) Recherche de l'effet éventuel de l'AMP cyclique sur les mouvements du tryptophane dans la cellule gliale en culture ; e) Les propriétés d'antisérums spécifiques vis-à-vis des enzymes du système cholinergique et de la protéine réceptrice.

#### MISSIONS, CONFÉRENCES ET CONGRÈS

M. François Morel a été invité à donner des conférences à Montréal (Conference Pfizer de l'Institut de Recherches cliniques), Genève (Société Académique), Abidjan, Philadelphie et diverses villes françaises. M. Claude Gary-Bobo a été invité à donner deux conférences en Pologne à la 1<sup>re</sup> Ecole de Biophysique du COMECON. M. Serge Jard a présenté un rapport au 3<sup>e</sup> Symposium international sur les catécholamines (Strasbourg), et M. Morel un exposé à un meeting de l'EMBO (Sheffield).

M. Joël Bockaert séjourne depuis un an dans le laboratoire du docteur Birnbaumer aux USA. M<sup>me</sup> Tixier-Vidal et — ou — des chercheurs de son groupe ont participé au 2<sup>e</sup> Symposium international de microscopie électronique et de cytochimie (Drienerlo, 1973), à la « cytopharmacologie de la sécrétion » (Venise, 1973), au VI<sup>e</sup> Symposium international sur la neurosécrétion (Londres, 1973), à la 2<sup>e</sup> table ronde de Neuroendocrinologie (Oxford, 1974) ; M. P. Benda, à la Conférence de l'EMBO sur les « microtubules » (Gardone Riviera, 1974). M. Georges Cehovic a participé au 56<sup>e</sup> Congrès de la Société d'Endocrinologie américaine (Atlanta, 1974) ; il est actuellement invité comme Visiting Professor au Département de Biochimie endocrinologique de l'Université de Californie. Les membres du Laboratoire ont d'autre part présenté des communications à plusieurs réunions françaises et prononcé des conférences en diverses occasions dans la région parisienne ou en province.

NOMINATIONS, PROMOTIONS, DIPLOMES ET THÈSES

Le laboratoire de Physiologie cellulaire du Collège de France a été associé au C.N.R.S., à partir de 1974 et pour 4 ans, sous le nom de Laboratoire de Physiologie des membranes cellulaires.

M. S. Jard a été nommé Professeur titulaire à titre personnel à l'Université de Paris VI et M. Cl. Gary-Bobo a été nommé Maître de conférence de Biophysique dans la même Université.

M. J. Bockaert a soutenu en juin 1973 une thèse de Doctorat d'état ; en octobre de la même année, MM. Christian Roy et Joël Prémont ont passé leurs thèses de 3<sup>e</sup> cycle. M. C. Roy a été recruté par le CNRS.

PUBLICATIONS

F. MOREL and G. LEBLANC, *Kinetics of sodium and lithium accumulation in isolated frog skin epithelium* (in *Transport Mechanisms in Epithelia*, Munksgaard, Copenhagen, p. 73-85, 1974).

F. MOREL, *A possible effect of ADH on the thin descending limb's permeability to solutes* (*Proc. 5th Int. Congr. Nephrol.*, Mexico, 2, p. 86-90, 1972).

C. LE GRIMELLEC, N. ROINEL, F. MOREL, with the technical assistance of P. PHILIPPE and P. MALOREY, *Simultaneous Mg, Ca, P, K, Na and Cl analysis in rat tubular fluid. III. During acute Ca plasma loading* (*Pflügers Archiv*, 346, p. 171-188, 1974).

C. LE GRIMELLEC, N. ROINEL, F. MOREL, with the technical assistance of P. PHILIPPE and P. MALOREY, *Simultaneous Mg, Ca, P, K and Cl analysis in rat tubular fluid. IV. During acute Phosphate plasma loading* (*Pflügers Archiv*, 346, p. 189-204, 1974).

C. DE ROUFFIGNAC, F. MOREL, N. MOSS, N. ROINEL, with the collaboration of P. PHILIPPE, P. MALOREY and S. DEISS, *Micropuncture study of water and electrolyte movements along the loop of Henle in Psammomys with special reference to magnesium, calcium and Phosphorus* (*Pflügers Archiv*, 344, p. 309, 1973).

N. ROINEL, J.-P. RICHARD, G. ROBIN and F. MOREL, *An automatic electron microprobe sample-feeder for the quantitative analysis of dried  $10^{-10}$ l volume samples* (*J. Microscopie*, 290, p. 285, 1973).

M. IMBERT, C. DE ROUFFIGNAC, N. MOSS, G. BERJAL et J.-P. BONVALET, *Hypertrophie rénale compensatrice après nephrectomie contralatérale chez le rat jeune et adulte* (*J. Physiol.*, Paris, 67, p. 281, 1973).

D. CHABARDÉS, S. DEISS, P. POUJEOL, *Etude comparée des techniques reposant sur l'emploi du  $^{14}\text{C}$  ferrocyanure de sodium ( $^{14}\text{C}$ . Fe) pour déterminer la distribution intrarénale des filatrations glomérulaires individuelles* (*J. Physiol.*, Paris, 67, p. 256, 1973).

N. ROINEL, F. MOREL, *Problèmes liés à l'analyse élémentaire quantitative d'une hématie au moyen de la microsonde électronique de Castaing* (*J. Physiol.*, 67, p. 306, 1973).

F. BASTIDE, G. MESSNER, S. FLEISCHER and R.-L. POST, *Similarity of the active site of phosphorylation of the adenosine triphosphatase for transport of sodium and potassium ions in kidney to that for transport of calcium ions in the sarcoplasmic reticulum of muscle* (*J. Biol. Chem.*, 248, p. 8385-8391, 1973).

G. VASSENT, *Multi-random binding molecular interactions : a general kinetic model* (*J. Theor. Biol.*, 44, p. 241-270, 1974).

J. BOCKAERT, C. ROY, R. RAJERISON and S. JARD, *Specific binding of [ $^3\text{H}$ ]-Lysine-vasopressin to pig kidney plasma membranes* (*J. Biol. Chem.*, 248, p. 8385-8391, 1973).

R. RAJERISON, J. MARCHETTI, C. ROY, J. BOCKAERT and S. JARD, *The vasopressin sensitive adenylate cyclase of the rat kidney : effect of adrenalectomy and corticosteroids on hormonal receptor/enzyme coupling* (*J. Biol. Chem.*, 249, sous presse).

J. PENIT, S. JARD and P. BENDA, *Probenecide sensitive 3'5'cyclic AMP secretion by isoproterenol stimulated glial cells in culture* (*FEBS Letters*, 41, p. 156-160, 1974).

R. RAJERISON, C. ROY, J. BOCKAERT et S. JARD, *Relation entre l'occupation des récepteurs à la lysine-vasopressine et l'activation de l'adenylcyclase des membranes de medullaire de rein* (*J. Physiol.*, Paris, 67, p. 214 A, 1973).

Y. LANGE, C.-M. GARY-BOBO et A.-K. SOLOMON, *Non electrolyte diffusion through lecithin water lamellar phases and red cell membranes* (*BBA*, 339, p. 347, 1974).

Y. LANGE et C.-M. GARY-BOBO, *Ion diffusion in lecithin water lamellar phases* [*Nature* (New Biology), 246, p. 150, 1973].

PUBLICATIONS DES GROUPES RATTACHÉS AU LABORATOIRE

T. POSTERNAK, G. CEHOVIC et E. CHAROLLAIS, *Analogues of cyclic AMP and their biological action* (*Medicinal chem. Spec. Contr.*, p. 47-63, Butterworths, London, 1973).

G. CEHOVIC, *L'AMP cyclique : médiateur intracellulaire, mécanisme d'action et perspectives thérapeutiques* (*Actualités chimie thérapeutique*, 2<sup>e</sup> sér., p. 77-90, Edofor, Paris, 1974).

G. CEHOVIC, N.-B. GIAO et T. POSTERNAK, *Action d'un nouveau dérivé de l'AMP cyclique sur la libération et la synthèse de l'hormone de croissance et de la prolactine hypophysaire* (*Comptes rendus Acad. Sci.*, Paris, Sér. D, 277, p. 2057-2060, 1973).

G. CEHOVIC, N.-B. GIAO, M. BAYER et T. POSTERNAK, *Thyroidal function by various cyclic Nucleotides in mice in vivo* (Abstr. N. 333, *56th Annual Meeting of the Endocrine Soc.*, Atlanta, juin, 1974).

F. RIEGER, P. BENDA, A. BAUMAN and J. ROSSIER, *Immunological studies on globular and elongated forms of electric eel AChE : effects of hydrolytic enzymes* (*FEBS Letters*, 32, p. 62-68, 1973).

J. ROSSIER, A. BAUMAN and P. BENDA, *Improved purification of rat brain choline acetyl transferase by using an immunoabsorbent* (*FEBS Letters*, 32, p. 231-234, 1973).

J. ROSSIER, A. BAUMAN and P. BENDA, *Antibodies to rat brain choline acetyltransferase : species and organ specificity* (*FEBS Letters*, 36, p. 43-48, 1973).

H. SUGIYAMA, P. BENDA, J. MEUNIER and J.-P. CHANGEUX, *Immunological characterization of the cholinergic receptor protein from *Electrophorus electricus** (*FEBS Letters*, 35, p. 124-128, 1973).

A. BAUMAN, S. BOURGOIN, P. BENDA, J. GLOWINSKI et M. HAMON, *Characteristics of tryptophan accumulation by glial cells* (*Brain Res.*, 66, p. 253-263, 1974).

D. GOURDJI, A. TIXIER-VIDAL, A. MORIN, P. PRADELLES, J.-L. MORGAT, P. FROMAGEOT, B. KERDELHUE, *Binding of tritiated thyrotropin releasing*

factor (TRF) to a prolactin secreting clonal cell line (GH<sub>3</sub>) (*Exp. Cell Research*, 1973, 82, p. 39-46).

C. TOUGARD, R. PICART, A. TIXIER-VIDAL, B. KERDELHUE and M. JUTISZ, *In situ immunochemical staining of gonadotropic cells in primary cultures of rat anterior pituitary cells with the peroxydase labeled antibody technique* (Second International symposium electron microscopy and cytochemistry. Ed. E. WISSE, W. DAEMS, I. MOLENAAR and P. VAN DUJIN, North Holland Publ. Comp., p. 163-166, 1973).

D. GOURDJI, A. MORIN and A. TIXIER-VIDAL, *Study on the control of prolactin secretion by two continuous lines of rat pituitary prolactin cells* (International Symposium on human prolactin, juin 1973, Intern. Congress series, n° 308, p. 163-166, 1973, Excerpta medica, Amsterdam).

N. BRUNET, D. GOURDJI, A. TIXIER-VIDAL, P. PRADELLES, J.-L. MORGAT and P. FROMAGEOT, *Chemical evidence for associated TRF with subcellular fractions after incubation of intact prolactin cells (GH<sub>3</sub>) with <sup>3</sup>H-labelled TRF* (*FEBS Letters*, 38, p. 129-133, 1974).

A. TIXIER-VIDAL and B.-K. FOLLETT, *The adenohypophysis* (in *Avian Biology*, vol. III, ed. by D.-S. FARNER and J.-R. KING, p. 110-182, 1973).

D. GARNIER, A. TIXIER-VIDAL, D. GOURDJI et R. PICARD, *Ultrastructures des cellules de Leydig et des cellules de Sertoli au cours du cycle testiculaire du Canard Pékin* (*Z. ZELLFORSCH*, 144, p. 369-94).

A. TIXIER-VIDAL, P. BENDA et F. DE VITRY, *Ultrastructure de cellules hypothalamiques fœtales dissociées et maintenues en culture* (Communication au 5° Colloque de Neuroendocrinologie, Marseille, 13-14 septembre 1974).