

Zeitschrift:	Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche
Herausgeber:	Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Band:	34 (1978)
Artikel:	Peptides d'origine cérébrale : leur importance croissante en physiologie et en médecine
Autor:	Guillemin, Roger
DOI:	https://doi.org/10.5169/seals-308141

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 31.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Laboratories for Neuroendocrinology, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, California

PEPTIDES D'ORIGINE CEREBRALE. LEUR IMPORTANCE CROISSANTE EN PHYSIOLOGIE ET EN MEDECINE*

ROGER GUILLEMIN

Au début des années cinquante, sur la base d'observations anatomiques et d'expériences physiologiques provenant de plusieurs équipes aux Etats-Unis et en Europe, il devint évident que les sécrétions hormonales du lobe antérieur de l'hypophyse - connu pour régler les fonctions de toutes les glandes endocrines périphériques, ainsi que la croissance harmonieuse globale de l'organisme - dépendaient, pour la régulation physiologique de leur taux de sécrétion, de quelque mécanisme d'intégration situé dans des éléments neuronaux de l'hypothalamus. De plus, au vu des particularités morphologiques de la zone de jonction entre hypothalamus (plancher du IIIe ventricule) et lobe antérieur de l'hypophyse, les mécanismes de cette commande hypothalamique des fonctions hypophysaires ne pouvaient s'expliquer que par l'existence de substances sécrétées par quelque structure neuronale de l'hypothalamus; ces produits atteindraient l'antéhypophyse par des vaisseaux capillaires curieux qu'on avait vu reliant le plancher de l'hypothalamus à l'hypophyse. Le sens du flux sanguin dans ces capillaires venait d'être établi avec certitude, par HOUSSAY en Argentine, GREEN et HARRIS en Angleterre, comme allant du cerveau vers l'hypophyse. L'ancienne théorie d'une simple rétroaction réciproque entre les concentrations plasmatiques d'hormones périphériques et le taux de sécrétion des hormones hypophysaires (correspondantes) devait être abandonnée devant l'accumulation d'observations expérimentales et cliniques incompatibles avec

* J'estime qu'une courte revue comme celle-ci, destinée à un public médical à intérêts multiples, perdirait de sa facilité de lecture si elle était entrecoupée, dans son texte, de nombreuses références. J'ai inclus en bibliographie une série de publications d'ensemble récentes, à orientation technique, où le lecteur pourrait trouver une bibliographie extrêmement complète. J'y ai ajouté quelques articles de recherche fondamentale ou d'investigation clinique encore plus spécialisés ou trop récents pour avoir trouvé place dans les revues citées. Leurs références complètes permettront au lecteur intéressé de les relier facilement au texte correspondant de cette revue.

un système aussi simpliste. Qu'un mécanisme neurohumoral participe à la commande de la sécrétion des hormones antéhypophysaires ne constituait pas, à tout prendre, une hypothèse tellement extraordinaire, en raison des preuves croissantes en faveur de la capacité neuro-sécrétoire de nombreux neurones hypothalamiques.

Par exemple, on savait depuis 1924 que les hormones du lobe postérieur de l'hypophyse, ocytocine et vasopressine, viennent, en fait, des corps cellulaires de certains neurones de l'ante-hypothalamus (neurones des noyaux supra-optiques et paraventriculaires). Par transport axoplasmique, ocytocine et vasopressine associées à une protéine de transport (neurophysine) atteignent l'hypophyse postérieure où les molécules sont "stockées" pour être libérées à la demande (montée laiteuse durant la lactation, contractions utérines au cours de l'accouchement, réabsorption de l'eau au niveau des tubules du rein). En raison des difficultés techniques considérables qui étaient alors inhérentes à la séparation, l'isolement et la caractérisation des peptides de faible poids moléculaire, ce n'est qu'en 1952 que DU VIGNEAUD et ses collaborateurs, de la Faculté de médecine de l'Université Cornell à New York, isolaien la vasopressine ou hormone antidiurétique et l'ocytocine et en élucidaient les structures moléculaires. Ce sont deux polypeptides composés de neuf acides aminés, étroitement apparentés dans leurs composition et structure primaire. En outre, DU VIGNEAUD réussit la synthèse de novo de ces deux peptides, exploit historique qui lui valut le Prix Nobel de chimie en 1955.

Ces résultats, alliés aux observations histologiques concomitantes de divers expérimentateurs et morphologistes comme ROUSSY et MOSSINGER, VERNEY, HELLER, BARGMAN, mais surtout, ERNST et BERTA SCHARRER, conduisaient au concept de neurosécrétion: des cellules nerveuses spécialisées, localisées dans la région antérieure de l'hypothalamus des vertébrés, montrent des granules sécrétoires dans le péricaryon et dans l'axoplasme. Ces granules de sécrétion contiennent ocytocine et vasopressine, fixées à la protéine vectrice neurophysine; ces produits de sécrétion des neurones sont libérés, dans des circonstances physiologiques spécifiques, par les terminaisons axonales. Se fondant sur de vastes études comparatives, les SCHARRER concluaient que le concept de neurosécrétion était d'une importance phylogénique très ancienne; ainsi, chez les invertébrés, un grand nombre des neurones de leur système nerveux rudimentaire montre une activité sécrétrice. Bien que la nature exacte des produits de sécrétion de ces neurones n'était pas connue, il était quasi certain sur la base de réactions histochimiques simples que, dans la plupart des cas, il s'agissait de protéines ou de polypeptides.

L'hypothèse d'un contrôle hypothalamique neurohumoral de l'antéhypophyse était incontestablement démontrée en 1955 par des expériences très simples combinant des cultures de cellules hypophysaires avec des fragments d'hypothalamus. Quelques jours après avoir été prélevées, les cellules hypophysaires cessent de sécréter la corticotropine (hormone adrénocorticotrope ou ACTH - qui était à l'époque la seule hormone hypophysaire que nous pouvions mesurer d'une façon relativement facile). Lorsque l'on ajoutait des fragments hypothalamiques dans les tubes de cultures de tissus antéhypophysaires, la sécrétion de la corticotropine était maintenue ou reprenait. Le même résultat était obtenu en ajoutant aux cultures antéhypophysaires non plus des tissus hypothalamiques vivants, mais des extraits aqueux (stériles) de ces mêmes tissus de l'hypothalamus.

La méthodologie (des cultures de tissus) était suffisamment simple pour constituer un bio-étalonnage pratique, condition nécessaire à tout programme qui chercherait à caractériser les substances hypothalamiques hypophysiotropes. L'enjeu en valait l'effort. Les facteurs hypothalamiques hypophysiotropes représentaient la commande ultime de toutes les fonctions adénohypophysaires. L'intérêt en était considérable pour un physiologiste comme pour un médecin.

Un raisonnement simple confirmé par les résultats des premières extractions conduisait à l'idée que ces substances encore inconnues devaient être des peptides de faible poids moléculaire, comme l'étaient oxytocine et vasopressine. Les études pilotes menées aux Etats-Unis, en Europe et au Japon sur la biologie et la chimie de ces substances montraient cependant, après plusieurs années de difficultés, que l'élucidation de leurs structures serait un problème d'une ampleur insoupçonnée qui nécessiterait la mise en œuvre de méthodes nouvelles. Des bioétalonnages entièrement nouveaux devraient être mis au point pour faire l'examen systématique des nombreuses fractions obtenues à chaque étape de la purification chimique. Au début des années soixante, une autre difficulté surgissait: il était devenu évident que d'énormes quantités de fragments hypothalamiques devraient être obtenues dans les abattoirs si l'on voulait avoir assez de matériel de départ pour mener à bien le programme d'isolement chimique. Les premières études avaient montré que les facteurs hypothalamiques étaient des substances extrêmement actives qui, de ce fait, ne se trouvaient dans chaque fragment d'hypothalamus qu'à des doses de l'ordre de quelques nanogrammes (10^{-9} g). Le problème fut abordé essentiellement par deux groupes de recherche: mon laboratoire, à la Faculté de Médecine de l'Université Baylor à Houston au Texas, organisa pendant plus de trois ans la collecte de cinq millions de cerveaux de mouton, manipulant ainsi plus de 50 tonnes de fragments d'hypothalamus. Le groupe de SCHALLY qui, après quitté mon labora-

toire à Houston où il avait travaillé avec moi pendant trois ans, s'était installé à l'Ecole de Médecine de l'Université Tulane à la Nouvelle-Orléans, réunit à son tour de larges quantités de fragments hypothalamiques d'origine porcine.

Facteur de libération de la thyréostimuline

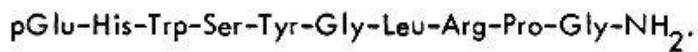
En 1962, alors au Collège de France, j'avais démontré avec SAKIZ l'existence, dans les extraits d'hypothalamus de mouton, d'une substance qui stimulait la sécrétion de l'hormone thyroïde en agissant directement et exclusivement au niveau du tissu antéhypophysaire. En décembre 1968, à partir d'un lot de 300'000 hypothalamus de mouton, BURGUS et moi-même isolions, à l'état pur, 1,0 mg du premier de ces peptides hypothalamiques hypophysiotropes, le facteur de libération de l'hormone thyroïde (ou TRF, pour "thyrotropin releasing factor"). Cette molécule sécrétée par l'hypothalamus règle, par l'intermédiaire de l'hypophyse, les fonctions de la glande thyroïde. Il fallut encore huit mois pour résoudre les difficultés techniques dues aux minuscules quantités disponibles de la substance avant d'en établir la structure chimique. La structure de cette première hormone hypothalamique était finalement établie par mon laboratoire, en 1969, utilisant essentiellement la spectrométrie de masse; c'est celle d'un tripeptide, dont les deux extrémités sont bloquées: pGlu-His-Pro-NH₂.

Cette structure était tellement simple qu'elle nous trompa pendant plusieurs mois. Par la suite, le groupe de SCHALLY montrait que le matériel d'origine porcine était identique. Très rapidement, le peptide obtenu par synthèse fut disponible en grandes quantités. Il s'est révélé hautement actif chez tous les vertébrés et en particulier chez l'homme. Le produit de synthèse est maintenant employé couramment pour évaluer le fonctionnement de l'hypophyse et pour servir à la détection précoce des tumeurs hypophysaires chez l'homme. Observation tout à fait inattendue, due à TASHJIAN, de l'Université Harvard: le TRF stimulate non seulement la sécrétion de l'hormone thyroïde (TSH), mais aussi celle de la prolactine, hormone hypophysaire de la lactation. Cet effet varie en intensité d'une espèce à l'autre; il est particulièrement important chez l'homme, dans les deux sexes.

Facteur de libération des gonadotropines

En 1971, notre groupe, maintenant à l'Institut Salk, à La Jolla en Californie, isolait simultanément avec le groupe de SCHALLY un second peptide hypothalamique hypophysiotrope dont nous avions, avec SAKIZ, fait la première purification en 1961, alors que j'étais encore au Collège de France, impliqué celui-là dans la régulation de la sécrétion des deux gonado-

tropines hypophysaires, l'hormone lutéinisante (LH) et la folliculostimuline (FSH). La structure primaire de ce facteur LRF (pour "luteinizing hormone releasing factor") fut proposée correctement, en premier, par le groupe de SCHALLY comme étant:



Peu après, nous montrions que le matériel d'origine ovine avait la même structure moléculaire. Le LRF d'origine synthétique est déjà utilisé largement en médecine clinique et vétérinaire pour stimuler l'ovulation. C'est le traitement spécifique de certains cas de stérilité chez l'homme et chez la femme. En 1972, notre laboratoire décrivait la synthèse de peptides dits analogues antagonistes du LRF qui sont capables de contrecarrer les effets du LRF par compétition, au niveau des récepteurs hypophysaires, avec le peptide naturel. Ces antagonistes du facteur de libération de l'hormone de luténisation sont à la base de nouveaux moyens de contraception. Ces premières observations ont été confirmées par de nombreux chercheurs et se sont considérablement étendues. D'autres types d'analogues du LRF ont été synthétisés qui sont plusieurs centaines de fois plus actifs que le peptide naturel, à poids égal. Le LRF, comme tous ses analogues, agonistes ou antagonistes, affecte la sécrétion des deux gonadotropines hypophysaires, LH et FSH.

Tous les analogues antagonistes du LRF possèdent au moins une de deux modifications de la structure moléculaire de la substance naturelle sur lesquelles mon laboratoire avait attiré l'attention dès 1972. Il s'agit soit de la délétion de l'histidine en position 2 (des-His₂ analogues), ou de sa substitution par un D-acide aminé (D-aa₂ analogues); soit de la substitution ou délétion du tryptophane en position 3. Plusieurs groupes viennent de rapporter l'observation surprenante que les "super-LRFs", c'est à dire les analogues plus actifs que le LRF ont des propriétés anti-gonadotropiques. Ainsi les super-LRFs produisent la résorption des fœtus chez le rat injecté dépendant la première semaine après la fertilisation. WHITE et collaborateurs viennent de rapporter les effets d'un super-LRF qui inhibe la croissance d'une tumeur de la glande mammaire chez le rat, tumeur que l'on sait être dépendante des gonadotropines.

Somatostatine

En 1972, alors que nous cherchions à isoler le facteur de libération de l'hormone somatotrope, notre laboratoire isolait, caractérisait, et synthétisait un troisième peptide hypothalamique. La structure de ce tétradécapeptide est:



Cette substance était appelée somatostatine, car elle inhibe la sécrétion de l'hormone somatotrope, connue aussi sous le nom d'hormone de croissance. Ces effets inattendus ont été confirmés par de nombreux laboratoires de par le monde. L'intérêt soulevé par la découverte de la somatostatine a été d'emblée considérable. LUFT et OLIVECRONA, puis LUNDBAEK et d'autres diabétologues ont en effet proposé, depuis longtemps, que les complications vasculaires du diabète juvénile, en particulier microangiopathies et rétinopathies, seraient si non causées, du moins exacerbées, par la sécrétion anormalement élevée de l'hormone somatotrope – ce qui semble bien être le cas chez le diabétique juvénile, en réponse aux stimuli classiques de la sécrétion de l'hormone de croissance (exercice physique, repas). D'où l'intérêt d'une approche médicale par la somatostatine qui pourrait normaliser l'hypersécrétion somatotrope. Des études cliniques en ce sens sont en cours. Sur la base d'autres résultats eux aussi entièrement inattendus, on sait maintenant que la somatostatine agit non seulement sur la sécrétion hypophysaire de l'hormone somatotrope, mais aussi sur le pancréas endocrine: elle inhibe la sécrétion des deux hormones pancréatiques, le glucagon et l'insuline. L'extraordinaire observation a été faite par GERICH et FROSHAM, de la Faculté de Médecine de l'Université de Californie à San Francisco, que, dans certaines conditions, des diabétiques juvéniles – chez qui la sécrétion endogène d'insuline fait défaut – pouvaient être maintenus en euglycémie et sans acido-cétose, par la seule administration de somatostatine. Celle-ci en effet, agissant directement sur le pancréas, inhibe la sécrétion anormalement élevée du glucagon qui provoque l'hyperglycémie par son action au niveau hépatique. Des observations similaires ont été faites par UNGER sur des chiens diabétiques par pancréatectomie totale. Chez ces animaux, l'hyperglucagonémie est due à des cellules endocrines localisées dans l'estomac et la partie supérieure de l'intestin grêle, qui sécrètent un glucagon biologiquement identique au glucagon pancréatique. Ces observations, et d'autres, ont conduit à proposer que la somatostatine ou l'un de ses analogues synthétiques pourraient être utilisés de façon courante dans le traitement du diabète juvénile. La somatostatine n'est pas destinée à remplacer l'insuline mais à s'y joindre pour corriger les déficiences du métabolisme et du système endocrinien propres au diabète, d'une façon qui ne permet pas la seule administration de l'insuline. Si l'insuline reste la solution au problème de l'utilisation tissulaire des hydrates de carbone par le diabétique, la somatostatine devrait, pour sa part, normaliser la production excessive de glucose grâce à ses effets inhibiteurs sur la sécrétion du glucagon.

Recemment, mon laboratoire, et d'autres, ont rapporté la possibilité de synthétiser des analogues de la somatostatine qui ont des activités biologiques "dissociées" au niveau des di-

vers récepteurs, par rapport à celles de la somatostatine. Ainsi, un analogue de la somatostatine dont la molécule ne contient pas l'acide aminé asparagine en position 5, inhibe plus, à poids égal, la sécrétion de l'insuline que celle du glucagon. VALE, RIVIER et BROWN dans mes laboratoires ont montré dernièrement que divers analogues de la somatostatine dans lesquels on a introduit plusieurs modifications de la structure native comme par exemple (des-Asn₅,D-Cys₁₄)-somatostatine sont plus actifs que la molécule naturelle pour inhiber la sécrétion de l'hormone de croissance, celle du glucagon, mais moins actifs pour inhiber la sécrétion d'insuline. Il est évident que des molécules de ce genre sont d'intérêt considérable quant à leurs applications cliniques.

En plus de ses effets inhibiteurs sur la sécrétion de l'hormone de croissance, de l'insuline et du glucagon, la somatostatine inhibe la sécrétion de plusieurs hormones peptidiques du tractus gastro-intestinal: gastrine, sécrétine, motilin. Elle inhibe la sécrétion de la pepsine et du suc gastrique (HC1) non seulement par ses effets sur la sécrétion de gastrine mais aussi en agissant directement au niveau des cellules oxyntiques. Dans une série d'études *in vitro*, j'ai montré récemment que la somatostatine inhibe la sécrétion d'acétylcholine par le plexus myéntérique excité périodiquement par un courant électrique. Ces effets multiples de la somatostatine, certainement inattendus quand on pense à l'origine des expériences qui nous ont conduit à sa découverte, sont discutés plus loin; disons d'emblée qu'ils sont liés à une somatostatine extra-hypothalamique à localisations multiples. Ces effets et localisations multiples de la somatostatine ne sont pas complètement "au hasard" ou sans discrimination. Par exemple, la somatostatine ne modifie pas les sécrétions stéroïdiennes du cortex surrénalien, de l'ovaire, du testicule; elle ne modifie pas non plus toutes les sécrétions peptidiques: la sécrétion des deux gonadotropines LH et FSH, celle de l'ACTH, de la prolactine, ne sont pas modifiées alors qu'est modifiée la sécrétion de thyrotropine (TSH) stimulée par le facteur hypothalamique TRF; la sécrétion de thyrocalcitonine et parathormone, celle des hormones thyroïdiennes ne semblent pas être modifiées par la somatostatine. Les raisons d'un tel éclectisme au sein de tant d'effets multiples nous échappent pour l'instant.

Autres facteurs hypothalamiques hypophysiotropes

La nature des facteurs hypothalamiques qui libéreraient l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'hormone mélanocytostimulante (MSH), reste inconnue malgré de considérables efforts pour les isoler. Le facteur proposé depuis longtemps comme l'inhibiteur (physiologique) de la sécrétion de prolactine est probablement la dopamine - quoiqu'un facteur inhibiteur (additionnel) de nature peptidique ne soit pas exclu.

Certains peptides hypothalamiques existent en dehors de l'hypothalamus

D'autres résultats sont peut-être, à long terme, encore plus importants. Grâce à la connaissance de leur structure chimique, et grâce au récent développement d'une méthodologie à la fois extrêmement sensible et spécifique (essais radio-immunologiques, immunofluorescence, immunohistochimie en microscopies optique et électronique), on a pu montrer la présence des trois peptides d'origine hypothalamique, décrits plus haut, non seulement dans la région hypothalamique mais aussi dans tout le système nerveux central, y compris la moelle épinière. Les localisations extrahypothalamiques varient pour chaque peptide et incluent des cellules neuronales ainsi que des fibres axonales extrêmement nombreuses. De plus, la somatostatine a été trouvée dans des cellules particulières, dispersées dans le pancréas endocrine (cellules D), et dans d'autres tissus du tube digestif. Bien que reconnues morphologiquement depuis longtemps et considérées comme dérivant au cours de l'ontogenèse de plusieurs placodes, la fonction de ces cellules du pancréas endocrine autres que les cellules α (à glucagon) et β (à insuline) n'avait jamais été bien comprise. Ainsi, la somatostatine est produite en dehors de l'hypothalamus dans des cellules périphériques d'origine apparemment ectodermique. On en vient ainsi à concevoir un nouveau mécanisme de régulation physiologique, mécanisme par lequel ces peptides seraient libérés à proximité des cellules qu'ils influencent. Ce concept serait en accord avec le fait que tous ces peptides ne sont actifs que pendant une très brève période (quelques secondes à quelques minutes) avant d'être dégradés par les enzymes du plasma. Le terme hormone s'applique donc assez mal à de telles substances. Une hormone circule à des concentrations bien connues dans le plasma périphérique et elle est active pendant une période assez longue pour être compatible avec ce mode de circulation. J'ai introduit, pour décrire la fonction locale de ces substances, le terme de cybernine (du grec kubernetes, gouvernail ou pilote).

La difficulté du concept de cybernine est qu'il est difficile à différencier d'avec celui de neurotransmetteur, surtout pour ceux qui peuvent être aussi d'origine hormonale incontestable comme c'est le cas, par exemple, de la nor-adrénaline. Il serait peut-être plus heuristique de reconsiderer la définition du terme hormone. Une telle proposition n'est pas sans difficultés; les nomenclatures de classes, exclusives, bien délimitées, sans exceptions, perdent de leur solidité (et justification) alors que s'accroît notre connaissance de la physiologie générale et de l'histophysiologie où ces diverses substances sont impliquées.

Effets sur le comportement et sur le système nerveux central

Différents laboratoires ont montré récemment que les trois peptides hypothalamiques hypophysiotropes (TRF, LRF, somatostatine) ont des effets incontestables, bien qu'encore mal compris, sur le comportement.

Plusieurs groupes ont montré que le décapeptide LRF (stimulateur de la sécrétion de deux gonadotropines LH et FSH) augmente l'activité sexuelle (lordose, nombre de copulations) chez le rat; l'effet semble être directement au niveau du système nerveux central puisqu'il persiste chez l'animal gonadectomisé et hypophysectomisé. Des effets aphrodisiaques auraient été observés chez l'homme, dans des cas d'oligospermie apparemment améliorés par l'administration chronique de doses élevées (par insufflation nasale) de LRF de synthèse. Le tripeptide TRF a été rapporté comme un traitement bénéfique de certains types de dépressions dites unipolaires. Ces résultats ne sont pas universellement admis. Par contre il ne fait aucun doute que le TRF a des effets multiples, chez l'animal de laboratoire, qui ne peuvent s'expliquer que par action directe au niveau du système nerveux central. On a montré par exemple que les peptides LRF, TRF et somatostatine pouvaient modifier l'activité électrique spontanée des neurones dans différentes parties du cerveau. On a d'ailleurs calculé que l'affinité des récepteurs neuronaux pour ces peptides est égale ou supérieure à celle des tissus cibles habituels, comme l'antéhypophyse ou le pancréas endocrine. Ces observations sont probablement d'importance physiologique, bien qu'encore au stade d'études préliminaires. On vient aussi de montrer que ces peptides modifiaient, par potentialisation ou par inhibition, les effets habituels d'une série de substances agissant sur le système nerveux central, comme les barbituriques, la morphine et la strychnine. Bien qu'il soit trop tôt pour proposer une explication d'ensemble, il semble bien que ces peptides ont des effets considérables, autres que leurs effets hypophysiotropes, dans tout le système nerveux central. Il est probable que ces substances sont sécrétées par des éléments neuronaux largement distribués dans le système nerveux central puisque leur période d'activité biologique est trop brève pour leur permettre d'atteindre les espaces extra-cellulaires à partir de l'hypothalamus, et de circuler à distance. En plus des trois facteurs considérés jusqu'ici, de la vasopressine et de l'ocytocine, d'autres peptides ont récemment été mis en évidence dans le système nerveux central. Le peu que l'on sait sur leurs effets aussi bien que leurs rôles éventuels est suffisant pour orienter de prometteuses recherches.

Plusieurs groupes ont récemment retrouvé et confirmé certaines de nos observations antérieures (1954) et montré que des fragments de l'hormone hypophysaire adrénocorticotrope (ACTH) se trouveraient, sous forme de chaîne peptidique de faible poids moléculaire, dans

tout le diencéphale. Dernièrement, avec F. BLOOM et DOROTHY KRIEGER, j'ai pu montrer par immunofluorescence, utilisant des antiséras à spécificité très précise, que des peptides identiques à l'ACTH (1-24) se trouvent en quantités importantes dans diverses formations axoniques de l'hypothalamus et du mésencéphale et ce cinq semaines après hypophysectomie totale - excluant donc une origine hypophysaire possible. DE WIED, à l'Institut de Pharmacologie Rudolph Magnus à Utrecht, a montré ces dernières années que ces mêmes fragments d'ACTH agissaient sur la mémoire ou sur l'oubli d'un réflexe conditionné. Selon l'hypothèse de DE WIED, ces peptides agiraient sur les mécanismes de la mémoire d'une façon non spécifique soit pour faciliter, soit pour inhiber la réponse conditionnée, en l'absence du stimulus conditionnant, UNGAR, du Collège de Médecine de l'Université Baylor, à Houston, au Texas, a proposé une explication différente des rapports entre peptides et mémoire. Pour lui, l'acquisition d'un comportement conditionné va de pair avec la biosynthèse (dans une zone cérébrale donnée) d'un peptide spécifique, comme par exemple la scotophobine, dont une structure primaire a été proposée. Ce peptide représenterait toute l'information nécessaire pour le comportement correspondant - dans ce cas et comme le nom l'indique, évitement de l'obscurité. L'administration de ce peptide à un animal neuf lui communiquerait, immédiatement et sans qu'il ait à l'apprendre, la capacité de réagir de manière adéquate. Il est difficile de réconcilier la thèse d'UNGAR avec les concepts actuels sur les mécanismes, dirigés par l'ADN, de la biosynthèse des peptides et des protéines. La communauté scientifique n'a pas encore accepté sans réserve l'élégante hypothèse d'UNGAR; la complexité des bioétonnages nécessaires à l'étude de ces substances est considérable et les résultats obtenus n'ont pas fait l'unanimité. L'idée que des peptides spécifiques, de faible poids moléculaire, soient impliqués dans la connaissance des événements et les réactions comportementales qui en dépendent, est néanmoins d'une grande valeur heuristique. Il en faudra plus pour rendre cette explication, sinon exclusive, au moins satisfaisante.

Peptides spécifiques à action non hypophysaire; les endorphines

En 1959, KRIVOY et moi-même montrions que certains peptides participant à la séquence primaire de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), comme la β -MSH correspondant à la séquence 1 à 18 de l'ACTH, peuvent modifier profondément l'activité électrique de certains systèmes neuronaux comme en témoignaient leurs effets sur l'amplitude des potentiels mono-synaptiques mesurés classiquement dans la moelle épinière du chat. On a découvert plus tard que ces effets étaient contrecarrés par la morphine.

Plusieurs groupes (SNYDER, GOLDSTEIN, EDELMANN, aux Etats-Unis; KOSTERLITZ, HUGHES, en Ecosse, TERENIUS, en Suède) ont montré qu'il existait sur les synaptosomes des neurones de diverses régions du système nerveux central de véritables récepteurs pour la morphine et autres opiacés analgésiques. Evidemment de telles structures doivent exister dans l'organisme pour des raisons autres que celles d'accepter les alcaloïdes de l'opium. Ces récepteurs morphinophiles semblent être localisés sur les structures anatomiques impliquées dans les divers modes de perception de la douleur. Les mêmes investigateurs montraient par la suite (1972 à 1975) qu'il existe en effet des substances d'origine cérébrale et hypothalamique, probablement peptidiques, capables de se fixer sur ces récepteurs morphinophiles. Tout dernièrement, deux groupes viennent de caractériser plusieurs de ces substances: HUGHES et collaborateurs, en Ecosse, ont isolé deux pentapeptides appelés enképhalines (leucine-enképhaline et méthionine-enképhaline) qui se comportent comme la morphine dans divers tests in vitro. Avec LING et BURGUS, j'ai, il y a quelques mois, isolé et caractérisé plusieurs substances peptidiques d'origine hypothalamique et neurohypophysaire que nous appelons endorphines (de endogène et morphine, terme proposé il y a quelque temps par ERIC SIMON). Nous avons établi la structure moléculaire complète de toutes ces substances: α -endorphine est composée de 16 acides aminés et la méthionine-enképhaline en est partie intégrante (le pentapeptide N-terminal). Les autres molécules, β , γ , δ -endorphines ont respectivement 31, 16 et 28 acides aminés. Les structures moléculaires primaires ont toutes été établies et LING, dans mes laboratoires, a reproduit toutes ces substances par synthèse totale. Ces nouveaux peptides isolés de l'hypophyse, l'hypothalamus ou du cerveau total ont déjà montré des effets remarquables sur le fonctionnement de divers systèmes neuronaux du cerveau autres que les faisceaux impliqués dans la perception de la douleur. Leur disponibilité en quantités illimitées par synthèse totale va en permettre l'étude physiologique et pharmacologique à brève échéance. Il est remarquable que toutes ces substances, les deux enképhalines et les quatre endorphines isolées et caractérisées sont des fragments d'une protéine isolée de l'antéhypophyse par C.H. LI, en 1964, appelée β -lipotropine, dont le rôle physiologique était jusqu'alors une énigme complète. Ainsi, Met⁵-enképhaline correspond à la séquence 61-65 de β -lipotropine et les diverses endorphines α -, β -, γ -, δ -, correspondent respectivement aux séquences 61-76, 61-91, 61-77 et 61-87 de β -lipotropine. La biogénèse des peptides morphinoïdes (endorphines) est très probablement du type de celle de l'angiotensine, plusieurs enzymes produisant des fragments de clivage biologiquement actifs à partir d'une prohormone sans activité biologique par elle-même (β -lipotropine dans ce cas).

Il est remarquable que C.H. LI et M. CHRETIEN avaient, dès leurs travaux originaux sur l'isolement et la caractérisation de β -lipotropine et γ -lipotropine, reconnu que la structure complète de β -MSH était à l'intérieur de la β -lipotropine (séquence 41-58). La molécule de β -lipotropine est ainsi vraisemblablement la pro-hormone de ces divers fragments à activités neurotropes multiples.

L'injection des endorphines, maintenant disponibles par synthèse, chez l'animal de laboratoire a montré que ces peptides ont des effets puissants sur le comportement: α -endorphine produit une analgésie minime limitée à la face et au cou, une tranquillisation de courte durée et diminue la température corporelle. γ -endorphine produit l'agitation, parfois un comportement de violence, pas d'analgésie et élève la température corporelle. β -endorphine produit une analgésie profonde, s'étendant à tout le corps, durant 3 à 4 heures et un syndrome curieux de cataplexie-catatonie, durant lui aussi plusieurs heures avec baisse de la température corporelle. Tous ces effets disparaissent en quelques secondes quand on injecte à l'animal un antagoniste de la morphine, comme la naloxone. Les observations assez spectaculaires du syndrome de catatonie ont conduit à l'hypothèse que les endorphines puissent être impliquées dans la genèse des maladies mentales chez l'homme, en particulier de la schizophrénie. L'homéostase du système β -lipotropine-endorphines serait ainsi à la base de la normalité comportementale. L'hypothèse est nouvelle, intéressante surtout parce que les méthodes pharmacologiques pour la vérifier ou la contredire sont relativement simples et devraient donner des résultats acceptables dans un avenir assez proche.

Deux autres peptides de l'hypothalamus ont été isolés et caractérisés par SUSAN LEEMAN et ses collaborateurs à la Faculté de Médecine de l'Université Harvard. Le premier est un tridécapeptide, appelé neurotensine, parce que son effet le mieux connu est d'être profondément hypotenseur chez l'animal de laboratoire. Il cause également une hyperglycémie pour laquelle on n'a pu, jusqu'à maintenant, trouver d'explication. Le second, isolé par le même groupe à partir d'extraits d'origine hypothalamique, est un peptide composé de onze acides aminés; observé d'abord par ses effets sur la stimulation de la sécrétion salivaire, il fut ensuite reconnu identique à un autre peptide, observé en 1936 par VON EULER et GADDUM dans des extraits de muqueuse intestinale. Découvert plus tard dans tout le cerveau, il porte toujours son appellation première de substance P. Cette substance a été trouvée dans tout le système nerveux central et il semble qu'elle soit impliquée dans les fonctions nociceptives et dans leur transmission spinale. Des études poursuivies dans notre laboratoire indiquent que neurotensine et substance P ont des effets très étendus sur de nombreuses fonctions neuro-endocrines et en particulier sur la glucorégulation. De plus, des résultats

récents montrent que la substance P est un antagoniste des endorphines et enképhalines dans plusieurs systèmes *in vitro*.

GOSPODAROWICZ, à l'Institut Salk à La Jolla, en Californie, a fait dernièrement une remarquable observation: le cerveau des mammifères contient de grandes quantités d'un polypeptide, isolé aussi à partir du lobe antérieur de l'hypophyse, qui se comporte comme un facteur de croissance pour plusieurs types de cellules aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. La substance, appelée facteur de croissance des fibroblastes (FGF, pour "fibroblast growth factor") a un effet mitogénique sur les lignées établies de fibroblastes; elle induit la synthèse de l'ADN et la prolifération cellulaire à des concentrations aussi faibles que 10^{-10} M; elle est active aussi sur des cultures primaires de fibroblastes, sur des cellules gliales d'origine humaine, et diverses lignées de cellules tumorales; dans tous les cas, la substance obtenue à l'état pur déclenche la classique réponse pléiotypique. Il se pourrait qu'il s'agisse là de la substance principale présente dans le sérum sanguin, reconnu depuis longtemps comme l'un des constituants nécessaires des média de croissance pour cultures de tissus. Le FGF, originaire de cerveaux de mammifères, stimule la formation du blastème de la patte sectionnée des amphibiens; le FGF régénérerait complètement la patte amputée et dénervée de l'axolotl. Ce facteur de croissance des fibroblastes (FGF) est différent des facteurs de croissance épidermique (EGF) ou neuronale (NGF), qui ont été isolés dans les glandes salivaires de certaines espèces mais n'ont jamais été identifiés dans le cerveau.

La neurosécrétion, principe général des cellules dérivées de l'ectoderme

Les pages précédentes établissent d'une façon certaine le concept de neurosécrétion proposé, il y a des années, par ERNST SCHARRER et BERTA SCHARRER, et l'étendent d'une façon considérable. Au départ, la neurosécrétion ne semblait caractériser que quelques cellules de deux grands noyaux de l'hypothalamus antérieur des vertébrés supérieurs et semblait n'impliquer que la synthèse et la sécrétion de l'ocytocine et de la vasopressine. Il faut maintenant considérer que ce concept s'applique à de très nombreux neurones à travers le système nerveux central, et peut-être à d'autres cellules endocrines périphériques, originaires de l'ectoderme embryonnaire soit par la crête neurale, soit par l'une ou l'autre des placodes. Il est clair que toute altération de cette neurosécrétion modifiera les fonctions normales de ses organes cibles, y compris d'autres systèmes neuronaux. Localiser excès ou déficiences de la (neuro)sécrétion de ces peptides dans certaines régions du cerveau, de même que les altérations possibles de leurs récepteurs, représente deux nouvelles approches pour étudier les affections neurologiques d'origine centrale et même certains types de maladies mentales. Dans

cette ligne de recherches, on sait que le pancréas du diabétique contient plus de somatostatine que le pancréas normal (mesure par radio-immuno-étauonnage); et tout récemment, ORCI, de la Faculté de Médecine à Genève, a montré de frappantes différences dans le nombre des cellules du pancréas renfermant la somatostatine chez le diabétique et chez le sujet normal. Des études identiques doivent être faites sur le cerveau, normal et pathologique, non seulement pour la somatostatine, mais aussi pour LRF, TRF, les endorphines, les facteurs de croissance.

Conclusions

Depuis l'élucidation par mon laboratoire de la structure du facteur hypothalamique de libération de l'hormone thyroïdienne (TRF) en 1969, découverte que j'estime capitale dans ce domaine, près de 10'000 publications en médecine, en physiologie et en chimie portent actuellement sur ces peptides hypothalamiques, soit de structure native reproduite par synthèse, soit sur quelque analogue de la somatostatine, du TRF, du LRF, dernièrement des endorphines. C'est dire l'importance de ces peptides d'origine cérébrale en physiologie et en médecine. En fait, ils ont déjà modifié profondément nos concepts du fonctionnement de l'hypophyse, de la physiopathologie du diabète, notre approche de la contraception et du traitement de certains cas de stérilité, des mécanismes d'addiction (asservissement) aux opiacés. J'ai attiré l'attention, dans cette brève revue, sur les quantités importantes et la distribution considérable et ubiquitaire de la dizaine de peptides mentionnés ici, dans tout le système nerveux central. Or, les fondations actuelles de la neurologie, de la neurophysiologie, de la neuropsychiatrie ignorent totalement l'existence de ces peptides, biologiquement actifs en quantités infinitésimales ($1,10^{-10} M$). Ces trois branches de la médecine commencent, à leur tour, à être profondément modifiées par ces découvertes récentes. L'ère des peptides remplace celle des stéroïdes.

- Amoss, M., R. Blackwell and R. Guillemin: Stimulation of Ovulation in the Rabbit Triggered by Synthetic LRF. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34: 434-435, 1972.
Blackwell, R. and R. Guillemin: Hypothalamic Control of Adenohypophysial Secretions. *Annual Review of Physiology* 35: 357-390, 1973.
Boss, B., W. Vale and G. Grant in *Biochemical Actions of Hormones*, G. Litwack (ed.), Vol. III, p. 87-118, 1975. New York: Academic Press, Inc.
Brazeau, P., W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier and R. Guillemin: Hypothalamic Polypeptide that Inhibits the Secretion of Immunoreactive Pituitary Growth Hormone. *Science* 179: 77-79, 1973.
Brown, M. and W. Vale: Central Nervous System Effects of Hypothalamic Peptides. *Endocrinology* 96: 1333-1336, 1975.

- Burgus, R., T.F. Dunn, D. Desiderio and R. Guillemin: Structure Moléculaire du Facteur Hypothalamique Hypophysiotrope TRF d'Origine Ovine: Évidence par Spectrométrie de Masse de la Séquence PCA-His-Pro-NH₂. C.R. Acad. Sci. (Paris) 269: 1870-1873, 1969.
- Burgus, R., T.F. Dunn, D. Desiderio, D.N. Ward, W. Vale and R. Guillemin: Characterization of Ovine Hypothalamic Hypophysiotropic TSH-Releasing Factor (TRF). Nature (Lond.) 226: 321-325, 1970.
- Burgus, R., M. Butcher, M. Amoss, N. Ling, M. Monahan, J. Rivier, R. Fellows, R. Blackwell, W. Vale and R. Guillemin: Primary Structure of the Ovine Hypothalamic Luteinizing Hormone-Releasing Factor (LRF). Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 69: 278-282, 1972.
- Burgus, R., N. Ling, M. Butcher and R. Guillemin: Primary Structure of Somatostatin, a Hypothalamic Peptide that Inhibits the Secretion of Pituitary Growth Hormone. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 70: 684-688, 1973.
- Carraway, R. and S. Leeman: Amino Acid Sequence of Hypothalamic Peptide, Neurotensin. J. Biol. Chem. 250: 1907-1911, 1975.
- Cox, B.M., K.E. Opheim, H. Teschemacher, and A. Goldstein: A Peptide-Like Substance from Pituitary that Acts Like Morphine. 2. Purification and Properties. Life Sci. 16: 1777-1780, 1975.
- Gospodarowicz, D.: Localisation of Fibroblast Growth Factor and its Effect Alone and with Hydrocortisone on 3T3 Cell Growth. Nature (Lond) 249: 123-127, 1974.
- Gerich, J.E., M. Lorenzi, V. Schneider, J. Karam, J. Rivier and R. Guillemin: Effects of Somatostatin on Plasma Glucose and Glucagon Levels in Human Diabetes Mellitus (Pathophysiologic and Therapeutic Implications). New Eng. J. Med. 291: 544-547, 1974.
- Gerich, J.E., M. Lorenzi, S. Hane, G. Gustafson, R. Guillemin and P. Forsham: Evidence for a Physiological Role of Pancreatic Glucagon in Human Glucose Homeostasis: Studies with Somatostatin. Metabolism 24: 175-182, 1975.
- Guillemin, R., R. Burgus and W. Vale: The Hypothalamic Hypophysiotropic Thyrotropin Releasing Factor (TRF). Vitamins and Hormones 29: 1-39, 1971.
- Guillemin, R., N. Ling, R. Burgus: Endorphins, Peptides d'Origine Hypothalamique et Neurohypophysaire à Activité Morphinomimétique. Isolement et Structure Moléculaire d' α -Endorphine. C.R. Acad. Sci. (Paris) 282: 783-785, 1976.
- Harris, G.W.: In: Neural Control of the Pituitary Gland, One Volume, 1955. London: Edward Arnold Publishers, Ltd.
- Hughes, J., T.W. Smith, B. Morgan and L. Fothergill: Purification and Properties of Enkephalin - The Possible Endogenous Ligand for the Morphine Receptor. Life Sci. 16: 1753-1758, 1975.
- Hughes, J., T.W. Smith, H.W. Kosterlitz, L.A. Fothergill, B.A. Morgan and H.R. Morris: Identification of Two Related Pentapeptides from the Brain with Potent Opiate Agonist Activity. Nature (Lond) 258: 577-579, 1975.
- Lande, S., A. Witter and D. de Wied: Pituitary Peptides. J. Biol. Chem. 246: 2058-2062, 1971.
- Leeman, S. and E. Mroz: Substance P. Life Sci. 15: 2033-2044, 1975.
- Ling, N., J. Rivier, R. Burgus and R. Guillemin: Direct Sequence Determination of Ovine, Luteinizing Hormone-Releasing Factor by Mass Spectrometry. Biochemistry 12: 5305-5310, 1973.
- Matsuo, H., Y. Baba, R.M.G. Nair, A. Arimura and A.V. Schally: Structure of the Porcine LH- and FSH-Releasing Hormone. I. The Proposed Amino Acid Sequence. Biochem. Biophys. Res. Commun. 43: 1334-1339, 1971.
- Schally, A.V., A. Arimura and A.J. Kastin: Hypothalamic Regulatory Peptides. Science 179: 341-350, 1973.

- Vale, W., G. Grant, J. Rivier, M. Monahan, M. Amoss, R. Blackwell, R. Burgus and R. Guillemin: Synthetic Polypeptide Antagonists of the Hypothalamic Luteinizing Hormone Releasing Factor. *Science* 176: 933-934, 1972.
- Vale, W., P. Brazeau, C. Rivier, M. Brown, B. Boss, J. Rivier, R. Burgus, N. Ling and R. Guillemin: Somatostatin. *Rec. Prog. Horm. Res.* 31: 365-397, 1975.

Adresse de l'auteur: Prof. R. Guillemin, Laboratories for Neuroendocrinology, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, California, 92037, USA