

## L'Inhibine.

par M. R. BLANC

Station de Physiologie de la Reproduction I.N.R.A.,  
37380 Nouzilly, Monnaie France.

### Summary. *Inhibin : A review.*

Inhibin (INH), discovered in 1923, is a water-soluble factor secreted by the germinal epithelium responsible for the changes observed in the *pars distalis* after orchidectomy. More recent work suggests that INH acts on FSH, and eventually on LH, secretion according to the dose (dualist theory : does an INH specific for LH exist ?) or that it acts on both FSH and LH secretions but with different kinetics (unicist theory).

Many tests have been proposed to identify INH, but only those taking into account the modifications of FSH and/or LH secretion(s) may be regarded as specific. One of the most simple and sensitive *in vivo* tests uses the acutely castrated prepuberal rat. *In vitro*, INH decreases the spontaneous secretion of FSH, probably through a decrease in the *de novo* synthesis, and it inhibits the LH and FSH response to LH-RH in systems using either hemipituitaries or isolated cultured pituitary cells. *In vivo*, LH plasma levels are inhibited first while those of FSH remain unaffected. Later, FSH secretion is decreased when LH has generally returned to basal levels.

Various sources of INH, male and female, have been used. Male sources include testis extracts, testicular lymph, rete testis fluid, epididymal extracts, seminal plasma or spermatozoa extracts, while female origins are ovarian extracts and follicular fluid. For the moment, it cannot be said if all these sources provide the same biochemical entity. The Sertoli and granulosa cells are regarded as capable of synthesizing INH.

INH is a proteinaceous factor as shown by its sensitivity to proteolytic enzymes and heat. The range of molecular weights associated with INH activity is unexpectedly wide : from less than 5 000 to more than 160 000.

Any measurements of the presence of INH must be carefully assessed : besides the sex steroids there are various compounds that may or do exist in the ovary and/or the testis and which can mimic the effect of INH, depending on the test used.

Much can be said regarding the physiology and the role of INH but very few facts exist. The INH excreted by the testis in the epididymis and present in the RTF presumably plays no role in the regulation of gonadotropin secretion. However INH could be related to the induction of spermatogenesis in the prepuberal animal, and it is probably implicated in the regulation of the secondary rise of FSH that takes place just after the preovulatory surges of LH and FSH.

An effort must be made to purify INH and adequate activity tests must be used in order to assess whether it is one biochemical entity having two activities (on FSH and LH secretion) or two entities which are each specific for a gonadotropin secretion.

### Introduction.

Si la régulation de la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'organe effecteur (ovaire ou testicule) est assurée par les stéroïdes sexuels (Mc Cann, 1974 ; Campbell et Schwartz, 1977) elle l'est aussi par d'autres facteurs gonadiques (revues

de : Setchell et Main, 1974 ; Baker *et al.*, 1976 ; Chari, 1977 ; Setchell, Davies et Main, 1977a ; de Jong, 1979). En effet, depuis un demi-siècle, Mottram et Cramer (1923) puis Martins et Rocha (1931) ont montré l'existence d'une hormone, différente de celle qui contrôle les « genitalia accessoria », sécrétée par l'épithélium germinal et responsable des changements de l'anté-hypophyse observés après orchidectomie. Cette hormone a été dénommée Inhibine (INH) par Mc Cullagh (1932). Actuellement, on définit généralement l'INH comme une hormone d'origine gonadique, de nature protéique, capable de diminuer spécifiquement la sécrétion de FSH. Cependant, certains auteurs sont en désaccord sur la notion de spécificité vis-à-vis de FSH et considèrent que la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH) est aussi affectée par l'INH. Ce point sera discuté plus loin.

Une des difficultés majeures de l'étude de l'INH réside dans le fait que ses propriétés physiologiques sont voisines de celles de certains stéroïdes sexuels à tel point que certains auteurs ont considéré que INH et estrogènes étaient une seule et même entité (Nelson et Gallagher, 1935 ; Johnsen, 1970). En l'absence de critères physiologiques spécifiques et de mesures faciles de la sécrétion de FSH (et de LH), on comprend que l'étude de l'INH ait attendu l'avènement des dosages radioimmunologiques pour capter à nouveau l'intérêt des physiologistes.

Seront étudiés successivement : les principaux types de mesure d'activité et les dosages, les sources d'INH, la nature de l'INH, les « faux amis » et enfin le rôle de l'INH.

### Principaux types de mesure d'activité et dosages

Ne sont considérées ici que les mises en évidence directes où l'administration de facteurs d'origine ovarienne ou testiculaire provoque des diminutions de la sécrétion de FSH (et éventuellement de LH) mesurées directement ou indirectement.

Parmi les nombreuses mesures d'activité proposées, deux groupes peuvent être distingués :

- mesures non spécifiques (mesures de la modification de la sécrétion de FSH et LH par changement de poids d'organes) ;
- mesures spécifiques, *in vivo* : modifications de teneurs plasmatiques d'hormones gonadotropes (FSH et/ou LH) ; *in vitro* : modification des contenus de milieu d'incubation ou de culture en FSH (et/ou LH).

a) Peuvent être considérées comme *non spécifiques* les méthodes qui mesurent la modification de la réponse à HCG de l'utérus (Setchell et Sirinathsinghji, 1972) ou de l'ovaire (Chari, Duraiswami et Franchimont, 1976), l'inhibition de l'augmentation du poids ovarien chez des rattes parabiontes (immature, adulte castrée) (Lugaro *et al.*, 1973) ou la diminution de la croissance compensatrice de l'ovaire restant après hémiovariectomie (Sato et Ishibashi, 1977). Par suite, les résultats obtenus avec ces techniques doivent être regardés avec circonspection lorsqu'ils ne sont pas confirmés par des méthodes plus spécifiques (Sato *et al.*, 1978).

b) *Mesures spécifiques « in vivo »*. — La diminution des concentrations plasmatiques de FSH chez le rat après castration a été mesurée soit 14 à 21 jours après opération chez l'adulte (Setchell et Jacks, 1974 ; Franchimont, Chari et Demoulin, 1975 ; Hopkinson *et al.*, 1977) soit immédiatement après opération chez l'animal prépubère

(Davies *et al.*, 1976 ; Nandini, Lipner et Moudgal, 1976 ; Lee, Pearce, et de Kretser, 1977) ou adulte (de Jong et Sharpe, 1976). Le système utilisant le jeune animal est considéré comme étant plus sensible que celui utilisant le modèle adulte. Le mouton castré (Baker *et al.*, 1976 ; Keogh *et al.*, 1976 ; Lee *et al.*, 1976 ; Cahoreau *et al.*, 1979) ou cryptorchide (Blanc et Dacheux, 1976 ; Blanc *et al.*, 1978 ; Cahoreau *et al.*, 1979) a été également utilisé.

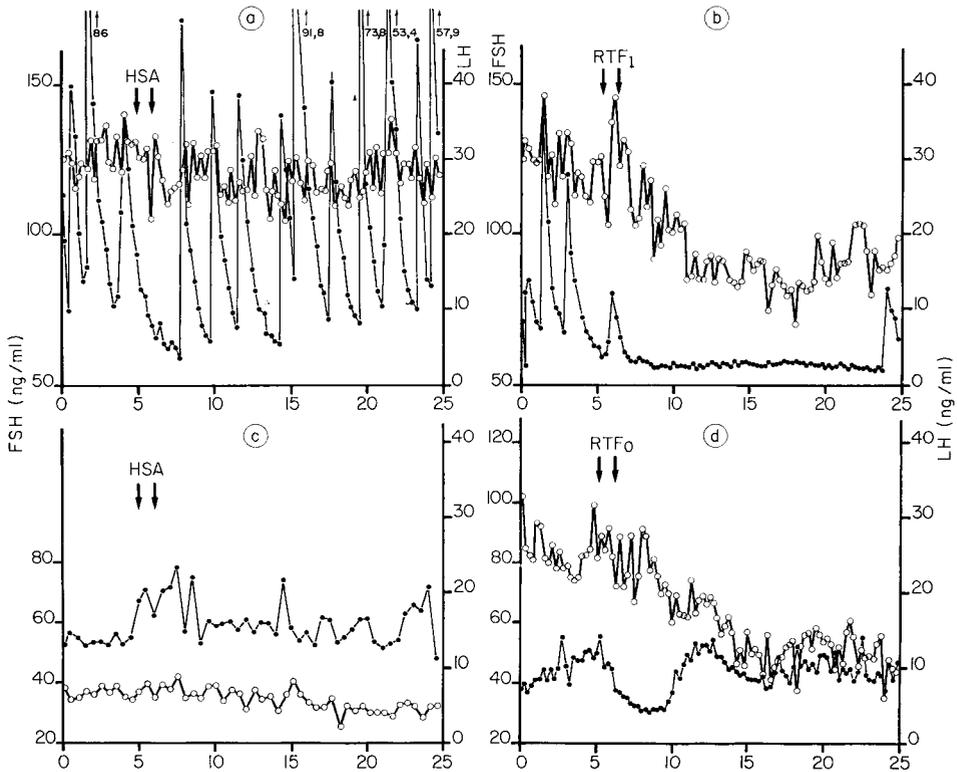


FIG. 1. — Effet de l'albumine sérique humaine (HSA) ou du liquide de rete testis (RTF) sur les sécrétions plasmatiques de FSH (o—o) et de LH (●—●) pendant une période de 25 h., chez un bélier cryptorchide (a et b) et deux béliers castrés (c. et d). L'HSA et le RTF ont été administrés par voie jugulaire, 20 ml à la 5<sup>e</sup> heure de prélèvement et 20 ml à la 6<sup>e</sup> heure. Chaque lot de RTF utilisé (RTF<sup>0</sup> et RTF<sup>1</sup>) a été « déstéroïdé » par traitement par le charbon. Le volume total de RTF administré à chaque bélier correspond à l'équivalent de la production de deux testicules pendant 17 h. La quantité témoin de HSA administrée a été calculée sur une base d'équivalent protéique (2 × 20 ml ; 1 mg HSA/ml).

Levels of plasma FSH (o—o) and LH (●—●) over a 25-h period in one cryptorchid ram (a, b) and two castrated rams (c, d) treated with human serum albumin (HSA) or 40 ml of steroid-free RTF (RTF<sup>0</sup> and RTF<sup>1</sup>). Human serum albumin and RTF were injected via the jugular vein : 20 ml at the 5th and 20 ml at the 6th hour after the beginning of sampling. Steroid-free RTF (batches RTF<sup>0</sup> and RTF<sup>1</sup>) were obtained by charcoal treatment. The total volume of RTF administered to each ram (40 ml) is the equivalent of the amount produced by two testes over 17 hrs. The same volume of HSA was administered at a concentration of 1 mg/ml.

from Cahoreau *et al.* (1979)

(by permission of the editor of J. R. F.)

Le rat normal, mâle ou femelle, a été proposé comme modèle (Setchell et Jacks, 1974 ; Franchimont *et al.*, 1975c ; Baker *et al.*, 1976 ; Lee, Pearce et de Kretser, 1977 ; Marder, Channing et Schwartz, 1977 ; de Jong *et al.*, 1978 ; Hudson *et al.*, 1979). De Jong *et al.* (1978) ont précisé l'influence de l'âge et du délai après traitement sur l'importance de la réponse FSH : celle-ci est toujours plus importante à 8 h qu'à 4 h. De plus, la réponse semble augmenter avec l'âge (de 5 jours à 35 jours, puis à 75 jours en diestrus 2) pour la femelle, mais diminuer chez le mâle (25 jours *versus* 75 jours).

Chez la femelle, une diminution de la concentration de FSH plasmatique a été obtenue sur la ratte cyclique (Marder, Channing et Schwartz, 1977), ovariectomisée depuis quelques heures (Marder, Channing et Schwartz, 1977) ou depuis 12 jours (Welschen *et al.*, 1977). La suppression du pic de FSH ayant lieu le jour du proestrus a été également utilisée, que le pic soit spontané (de Paolo *et al.*, 1979) ou induit par LH chez la ratte pré-traitée par le pentobarbital (Schwartz et Channing, 1977).

Dans la presque totalité des types de mesure d'activité indiqués, la sécrétion de LH par le matériel actif n'est pas modifiée, ou ne l'est que lorsque de fortes doses sont utilisées. Cependant, nous avons montré (Blanc *et al.*, 1978 ; Cahoreau *et al.*, 1979) au cours d'études cinétiques systématiques réalisées sur le mouton castré ou cryptorchide que même de faibles doses de matériel actif provoquent toujours une diminution de la sécrétion de LH précédant celle de FSH (fig. 1). La diminution rapide mais fugace de la sécrétion de LH ne peut être mise en évidence que si des prélèvements sériés sont effectués au moment adéquat : avec un modèle expérimental identique, mais un protocole de prélèvement inadapté, Baker *et al.* (1976), Blanc et Dacheux (1976), Keogh *et al.* (1976) et Lee *et al.* (1976) n'observent pas de diminution de sécrétion de LH. D'ailleurs, on comprend difficilement comment le matériel actif pourrait agir sur la sécrétion de LH induite par le LH-RH *in vitro* (paragraphe suivant) et ne pas agir *in vivo* sur la sécrétion de LH surtout dans des conditions physiologiques où l'animal est particulièrement sensible au LH-RH (castré(e), femelle en proestrus).

c) *Mesures spécifiques « in vitro »*. — Deux méthodes *in vitro* ont été proposées : l'incubation de fragments d'anté-hypophyses ou la culture de cellules hypophysaires isolées.

Des demi-hypophyses incubées dans des conditions expérimentales adéquates conservent pendant quelques heures la possibilité de sécréter LH et FSH (entre autres) dans le milieu. Ces sécrétions sont stimulées par la présence de LH-RH dans le milieu. L'INH provoque une faible diminution de la sécrétion spontanée de FSH sans modification de celle de LH mais une diminution très marquée de la sécrétion de FSH et de LH induite par le LH-RH (Setchell, Davies et Main, 1977). Ces diminutions de sécrétion induite sont proportionnelles aux doses de matériel actif utilisées (Davies, Main et Setchell, 1978).

Seule la sécrétion spontanée de FSH par les cellules hypophysaires isolées serait affectée par le matériel actif (Baker *et al.*, 1976 ; Steinberger et Steinberger, 1976 ; Erickson et Hsueh, 1978 ; de Jong *et al.*, 1978, 1979a ; Labrie *et al.*, 1978). Cette diminution est proportionnelle aux doses utilisées mais la précision de ce dosage est moindre qu'en présence de LH-RH (de Jong, Smith and Van der Molen, 1979a).

La sécrétion de FSH et de LH induite par le LH-RH est diminuée par le matériel actif et ce, d'une manière proportionnelle à la dose (Baker *et al.*, 1976 ; Franchimont *et al.*, 1978 ; de Jong *et al.*, 1978 ; Labrie *et al.*, 1978 ; Hudson *et al.*, 1979) permettant

un dosage biologique (Eddie *et al.*, 1979 ; de Jong *et al.*, 1979a). Dans ces observations, une même dose de matériel actif affecte plus la sécrétion de FSH que celle de LH et la dose doit augmenter de 20 fois pour que l'effet mesuré soit multiplié par 2 ou 3. Un standard d'activité inhibine a été défini (Hudson *et al.*, 1979) afin de faciliter les comparaisons.

Cependant, l'interprétation des résultats donnée ci-dessus est peut-être trop idyllique. En effet, la réponse FSH et LH des cellules au milieu de culture des cellules de Sertoli est modifiée suivant la présence ou l'absence de sérum de veau fœtal : les résultats de de Jong, Smith et Van der Molen (1979a) sont en accord avec ceux de Labrie *et al.* (1978) mais en opposition avec ceux de Steinberger et Steinberger (1976). De plus, selon ces derniers auteurs, les co-cultures de cellules de Sertoli et de cellules hypophysaires diminuent la sécrétion spontanée de FSH sans affecter celle de LH ; selon de Jong, Smith et Van der Molen (1979a) soit elles stimulent la sécrétion des deux gonadotropines (en absence de sérum de veau fœtal) soit elles stimulent seulement LH sans affecter FSH (en présence de sérum de veau fœtal). Par ailleurs, la diminution de la sécrétion spontanée de FSH n'est parfois pas observée (Eddie *et al.*, 1978 ; Franchimont *et al.*, 1978). Enfin, dans certaines conditions expérimentales, la sécrétion spontanée de LH semble diminuer (Erickson et Hsueh, 1978) ou augmenter avec la dose de matériel utilisée (Eddie *et al.*, 1978 ; de Jong, Smith et Van der Molen, 1979a).

Néanmoins, les critères de spécificité et de précision des dosages (Eddie *et al.*, 1979 ; de Jong, Smith et Van der Molen, 1979a) semblent satisfaisants (à condition de réaliser les mesures dans une même série : coefficient de variation entre dosages : 38 p. 100 — Hudson *et al.*, 1979), mais seule, l'obtention de préparations purifiées permettra de savoir si la même entité biochimique est responsable de la diminution spontanée de la sécrétion de FSH et de la diminution induite par le LH-RH de FSH et LH.

### Sources d'Inhibine

Le problème des sources d'INH est sensiblement compliqué par les méthodes de mesure, pas toujours spécifiques (cf. paragraphe précédent) qui ont permis la mise en évidence de l'activité. Cependant, la plupart des auteurs considèrent actuellement que l'ovaire comme le testicule contiennent de l'INH et qu'il ne serait pas nécessaire de faire appel au terme de « folliculostatine » (Marder, Channing et Schwartz, 1977 ; Lorenzen, Schwartz et Channing, 1978) pour désigner une activité provenant du liquide folliculaire ovarien.

*Chez le mâle.* — L'Inhibine a été mise en évidence dans les extraits testiculaires de différentes espèces (ovins : Nandini, Lipner et Moudgal, 1976 ; Moodbidri, Joshi et Sheth, 1976 ; bovins : Baker *et al.*, 1976 ; Lee *et al.*, 1976 ; Keogh *et al.*, 1976 ; Lee, Pearce et de Kretser, 1977). Cependant, Braunstein et Swerdloff (1977) n'ont pas mis en évidence d'activité dans les extraits testiculaires bovins. Pour l'espèce murine, Palanacki, Weisz et Lloyd (1974) et Braunstein et Swerdloff (1977) n'ont pas pu démontrer d'activité contrairement à Eddie *et al.* (1978) qui, eux, ont utilisé des milieux de cultures de tubes séminifères. Dans ce tube séminifère, la cellule de Sertoli serait à l'origine de l'INH. Bien que les mesures directes soient quelque peu contradictoires (cf. paragraphe « Principaux types d'activité et dosages ») la cellule de Sertoli posséderait une activité

mise en évidence dans les milieux de culture de celle-ci (Steinberger et Steinberger, 1976 ; de Jong *et al.*, 1978, 1979a, b ; Labrie *et al.*, 1978). Cependant, les spermatozoïdes possèdent une activité de type INH (Lugaro *et al.*, 1969, 1973, 1974). A la sortie du testicule, la lymphe testiculaire (Baker *et al.*, 1978 ; Eddie *et al.*, 1979 ; Hudson *et al.*, 1979) et le liquide de rete testis (ovin : Setchell et Sirinathsinghji, 1972 ; Setchell et Jacks, 1974 ; Voglmayr, Roberson et Bartke, 1976 ; Blanc et Dacheux, 1976 ; Baker *et al.*, 1976, 1978 ; Davies *et al.*, 1976, 1978 ; Franchimont *et al.*, 1977, 1978 ; Setchell, Davies et Main, 1977 ; Blanc *et al.*, 1978 ; Cahoreau *et al.*, 1979 ; Eddie *et al.*, 1979 ; Hudson *et al.*, 1979 ; porcin : Setchell et Sirinathsinghji, 1972) présentent une activité de même que les extraits épидидymaires (Le Lannou et Chambon, 1977a). Enfin, le plasma séminal (bovin : Franchimont *et al.*, 1975a, b, c, 1977 ; Chari, Duraiswami et Franchimont, 1976, 1978 ; Setchell, Davies et Main, 1977a ; humain : Franchimont *et al.*, 1973, 1975a, b, 1977, 1978 ; Thakur *et al.*, 1978 ; Chari *et al.*, 1979) contient également une activité de type INH. Cependant, celle-ci, mise en évidence par des mesures *in vivo*, n'est pas retrouvée lorsqu'on utilise un dosage *in vitro* (Davies, Main et Setchell, 1978).

A la question de savoir si l'ensemble de ces activités mises en évidence le long du tractus génital correspond à une seule entité biochimique, il n'est pas encore possible de répondre.

Par contre, l'INH est différente de l'« Androgen Binding Protein » (ABP) : si l'ABP et l'INH sont tous deux présents dans le liquide de rete testis ou le plasma séminal ils peuvent être séparés en début de purification (Franchimont *et al.*, 1975c, 1978 ; Baker *et al.*, 1976 ; Cahoreau *et al.*, 1979).

*Chez la femelle.* — Le liquide folliculaire (bovin : de Jong et Sharpe, 1976 ; Welschen *et al.*, 1977 ; porcin : Marder, Channing et Schwartz, 1977 ; Schwartz et Channing, 1977 ; Welschen *et al.*, 1977 ; Lorenzen, Channing et Schartz, 1978 ; de Paolo *et al.*, 1979 ; humain : Chari *et al.*, 1979) contient une activité INH qui pourrait expliquer celle mise en évidence dans les extraits ovariens (bovin : Hopkinson *et al.*, 1977). L'homologue féminin supposé de la cellule de Sertoli, la cellule de la granulosa serait à l'origine de l'INH ovarienne (Erickson et Hsueh, 1978).

L'activité de quelques sources d'INH a été comparée dans un dosage utilisant des cellules hypophysaires isolées. Du parallélisme des inhibitions obtenues on peut déduire : 1) que la lymphe testiculaire ovine, le RTF ovin, les extraits testiculaires bovins, le milieu d'incubation de tubes séminifères de rats et le liquide folliculaire porcin contiennent une activité inhibitrice de même type ; 2) qu'il existe peu de spécificité d'espèce (Eddie *et al.*, 1979).

L'activité spécifique (unités par mg de protéine) du RTF (137, 21 échantillons) est beaucoup plus élevée que celle du liquide folliculaire (15, n = 1) ou des extraits bruts testiculaires ou de la lymphe testiculaire (0,8 ; n = 3 et 4 respectivement) (Eddie *et al.*, 1979) bien que dans cette comparaison, puissent intervenir des différences dues à l'espèce (à l'exclusion du RTF et de la lymphe testiculaire tous deux d'origine ovine).

### Nature de l'Inhibine

La nature protéique de l'INH a été montrée par son inactivation par les enzymes protéolytiques (trypsine : Lugaro *et al.*, 1973 ; Hopkinson *et al.*, 1977 ; Lorenzen, Chan-

ning et Scharzt, 1978 ; pepsine : Lugaro *et al.*, 1973 ; Franchimont, Chari et Demoulin, 1975a ; Baker *et al.*, 1976 ; papaïne : Cahoreau *et al.*, 1979) ou par les traitements thermiques supérieurs à 65 °C (Lugaro *et al.*, 1973 ; Baker *et al.*, 1976 ; Setchell, Davies et Main, 1977a ; Lorenzen, Schwartz et Channing, 1978). La diversité des poids moléculaires des protéines associées à une activité de type INH (tabl. 1) est assez déconcertante. Cependant, la diversité des « tests » utilisés pour la mesure d'activité et les matériels de départ différents pourraient expliquer, au moins en partie, ces résultats. Une partie de la variabilité pourrait également être due à l'existence de polymère(s) ou à l'association à des protéines porteuses suggérées par les modifications de poids moléculaire (Franchimont *et al.*, 1978) ou la subsistance d'une activité après traitement à l'urée (Chari *et al.*, 1978 ; Davies, Main et Setchell, 1978).

TABLEAU 1

Poids moléculaire des protéines associées à une activité de type inhibine

Source d'inhibine	Poids moléculaire (dalton)	Type de mesure	Activité (diminution)	Auteurs
Extrait testiculaire	10 000 à 70 000	<i>in vivo</i>	FSH	Baker <i>et al.</i> , 1976
RTF	≥ 160 000	<i>in vivo</i>	FSH et LH	Cahoreau <i>et al.</i> , 1979
	90 000 et 20 000	<i>in vivo</i>	FSH	Davies <i>et al.</i> , 1976, 1978
	< 5 000	<i>in vitro</i>	FSH et LH	
	10 000 à 20 000	avec LH-RH <sup>(1)</sup>		
	< 5 000	<i>in vivo</i>	FSH	Baker <i>et al.</i> , 1976
		<i>in vivo</i>	FSH	Franchimont <i>et al.</i> , 1978
		<i>in vitro</i>	FSH	
		avec LH-RH <sup>(2)</sup>		
Plasma séminal (bovin)	21 500	<i>in vivo</i>	FSH et LH	Chari <i>et al.</i> , 1978
	(humain)	19 000	FSH	Thakur <i>et al.</i> , 1978
	—	5 000	FSH	Franchimont <i>et al.</i> , 1978
			FSH et LH	
		avec LH-RH <sup>(2)</sup>		
Spermatozoïdes	< 70 000	<i>in vivo</i>	FSH FSH-RH	Lugaro <i>et al.</i> , 1974
Liquide folliculaire (humain)	23 000	<i>in vivo</i>	FSH et LH	Chari <i>et al.</i> , 1979
	(bovin)	> 10 000	<i>in vitro</i>	de Jong <i>et al.</i> , 1979b
		sans LH-RH <sup>(2)</sup>	FSH	
(porcin)	> 10 000	avec LH-RH <sup>(2)</sup>	FSH et LH	Lorenzen <i>et al.</i> , 1978
		<i>in vivo</i>	FSH	

<sup>(1)</sup> Demi-hypophyses incubées.

<sup>(2)</sup> Cellules hypophysaires isolées en culture.

### Quelques « faux amis » possibles de l'activité Inhibine

La nature protéique de l'INH exclut son appartenance au groupe des stéroïdes. Cependant, plusieurs facteurs non stéroïdiens connus, éventuellement présents dans le matériel à mesurer sont susceptibles de mimer l'effet INH dans les « tests » proposés.

L'arginine vasotocine, nonapeptide présent dans la pinéale des mammifères est capable d'inhiber la croissance de l'ovaire et de l'utérus consécutive au traitement HCG (Vaughan, Vaughan et Reiter, 1975), d'empêcher l'hypertrophie compensatrice de l'ovaire après hémiovariectomie (Pavel, Petrescu et Vicoleanu, 1973), ou de diminuer l'augmentation de FSH et de LH plasmatique observée après castration chez le rat adulte (Vaughan, 1978). Cependant, l'arginine vasotocine ne modifie pas la sécrétion des gonadotropines de rat *in vitro* (Moskowska et Ebels, 1968 ; Demoulin *et al.*, 1977).

L'augmentation du poids ovarien ou utérin induit par HCG chez la ratte immature a pu être inhibée par des analogues structuraux du LH-RH (Rippel et Johnson, 1976). De plus, on peut raisonnablement penser que des inhibiteurs de fixation de LH sur ses propres récepteurs (Bhalla, 1977) pourraient avoir le même effet. Or, ces inhibiteurs de fixation sont présents dans les extraits ovariens (Yang, Samaan et Ward, 1976a, b, 1979 ; Sakai, Engel et Channing, 1977) mais absents des extraits testiculaires (Yang, Samaan, Ward, 1976a). Les extraits testiculaires (Reichert et Abou-Issa, 1976, 1977) tout comme le liquide folliculaire (Darga et Reichert, 1978) contiennent eux des inhibiteurs de fixation de FSH sur ses propres récepteurs.

Par ailleurs, *in vitro*, une diminution de la sécrétion de FSH ou de LH induite par le LH-RH peut être due à une destruction du LH-RH ou de FSH et/ou LH. Ainsi, les extraits testiculaires ou hypophysaires peuvent dégrader le LH-RH (Vale *et al.*, 1976 ; Kuhl, Rosniatowski et Taubert, 1978) et les extraits testiculaires de l'adulte contiennent de l'acrosine originaire de l'acrosome spermatozoïdien, enzyme protéolytique proche de la trypsine. Les inhibiteurs de fixation du LH-RH sur ses propres récepteurs n'ont pas été envisagés, car ils n'ont pas été mis en évidence.

L'ensemble de ces données implique que des contrôles adéquats soient effectués (comme cela a été réalisé dans les dosages proposés par de Jong, Smith et Van der Molen (1979a) et Eddie *et al.* (1979) afin que l'activité INH soit bien attribuée à une diminution de sécrétion spontanée (FSH) ou induite (FSH et LH) par le LH-RH.

### Physiologie de l'Inhibine

Comment se réalise le passage de l'INH dans la circulation générale chez le mâle ? Chez le rat, la ligature des canaux efférents n'a aucun effet immédiat sur la sécrétion des gonadotropines (Setchell, Main et Davies, 1977b ; Collins *et al.*, 1978 ; Le Lannou, Chambon et Le Calve, 1979) et chez le bélier hémicastré, la canulation du rete testis n'a aucun effet sur la sécrétion des gonadotropines (Walton, Evins et Waites, 1978 ; Blanc *et al.*, 1979). En conséquence, l'INH présente dans le RTF et excrétée dans l'épididyme ne jouerait aucun rôle dans la régulation de la sécrétion de FSH et de LH, laquelle serait assurée par les stéroïdes et par l'INH présente dans la circulation efférente, sanguine ou lymphatique, testiculaire.

L'INH diminue la sécrétion de FSH et de LH par un mécanisme probablement différent.

Pour la FSH : l'INH pourrait diminuer la synthèse d'un hypothétique FSH-RH hypothalamique (Lugaro *et al.*, 1974 ; Le Lannou et Chambon, 1977b) et la synthèse hypophysaire de la FSH (Franchimont *et al.*, 1978 ; Chowdhury, Steinberger et Steinberger, 1978). Cette dernière pourrait expliquer à son tour et la diminution de l'excré-

tion cellulaire et la modification de la sensibilité de l'hypophyse au LH-RH (*in vivo* : Franchimont *et al.*, 1975a ; *in vitro* : Setchell, Davies et Main, 1977a ; Davies, Main et Setchell, 1978 ; Franchimont *et al.*, 1978 ; de Jong *et al.*, 1978 ; Labrie *et al.*, 1978 ; Eddie *et al.*, 1979). Le mécanisme d'action passant par la synthèse de la FSH expliquerait que l'INH agit de manière lente mais durable (Blanc et Dacheux, 1976 ; Blanc *et al.*, 1978 ; Cahoreau *et al.*, 1979).

Pour la LH : seule la sensibilité de l'hypophyse au LH-RH serait affectée (*in vivo* : Franchimont *et al.*, 1975a ; *in vitro* : Baker *et al.*, 1976 ; Davies, Main et Setchell, 1978 ; Franchimont *et al.*, 1978 ; de Jong *et al.*, 1978 ; Labrie *et al.*, 1978 ; Eddie *et al.*, 1979).

Compte tenu que les deux gonadotropines sont présentes dans la même cellule (homme : Phifer, Midgley et Spicer, 1973 ; rat : Denef, Hautekeete et Rubin, 1976 ; porc : Dacheux, 1978) et qu'elles sont constituées d'une sous-unité commune, la régulation du fonctionnement de la cellule gonadotrope par les stéroïdes sexuels et par l'INH apparaît comme un modèle cellulaire original.

La signification biologique de l'INH fait encore partie du domaine des spéculations chez le mâle comme chez la femelle. Chez le mâle, on peut penser qu'elle joue un rôle régulateur dans le démarrage de la spermatogenèse lors de la puberté : chez l'agneau rendu cryptorchide les concentrations plasmatiques de FSH (Blanc et Terqui, 1976) et de LH (Blanc, non publié) augmentent rapidement après intervention chirurgicale ; or on sait (Courot, 1971) que chez l'agneau seul le traitement combiné LH + FSH est capable de maintenir la croissance pondérale normale du testicule de l'animal hypophysectomisé. Chez la femelle, il est curieux de constater que l'activité INH des gros follicules (bovins : supérieurs à 20 mm, porcins : supérieurs à 6 mm) semble inférieure à celle des follicules de taille inférieure (Welschen *et al.*, 1977 ; Lorenzen, Channing et Schwartz, 1978). Si cette activité reflète les concentrations circulantes d'INH il est tentant de considérer que le pic de FSH consécutif au pic pré-ovulatoire de FSH et de LH est favorisé par une diminution de la sécrétion d'INH par l'ovaire. Le fait que ce deuxième pic de FSH puisse être supprimé par l'INH (de Paolo *et al.*, 1979) alors qu'il ne peut l'être que par des doses supra-physiologiques de stéroïdes sexuels (de Jong, communication personnelle) semble confirmer cette hypothèse.

## Conclusion

Si la situation actuelle manque de clarté, il est maintenant inutile de continuer à nier l'existence de l'INH. De plus, on est conduit à considérer avec plus de nuances la définition de l'INH notamment vis-à-vis de la sécrétion de LH (sans pour autant exclure la possibilité d'une INH spécifique de LH).

En conséquence, il semble que l'INH doit être considérée comme un facteur d'origine gonadique de nature protéique agissant *in vitro* sur la sécrétion spontanée de FSH et sur les réponses FSH et LH au LH-RH et *in vivo* sur les sécrétions plasmatiques de FSH et de LH mais avec une cinétique différente. Les « tests » *in vitro* et *in vivo* avec mesure systématique de FSH et de LH devraient être utilisés conjointement pour suivre l'activité notamment au cours des purifications qui permettront de trancher entre une théorie dualiste (2 inhibines : l'une spécifique de FSH, l'autre de LH) et une théorie uniciste (une seule entité biochimique à double activité sur FSH et sur LH). Cependant,

subsisteront encore de nombreux points d'interrogation : Quelles sont les interactions entre l'INH et les stéroïdes dans la régulation de la sécrétion et de la synthèse des gonadotropines ? Quel est le rôle exact de l'INH dans le liquide de rete testis, le plasma séminal voire les spermatozoïdes ? Quelle est la signification biologique de l'INH chez le mâle, impubère, prépubère ou adulte ou chez la femelle, de l'âge fœtal à l'âge de la ménopause ?

Présenté au Colloque D.G.R.S.T. de Port Bail,  
27 février-1<sup>er</sup> mars 1979.  
Accepté en octobre 1979.

*Remerciements.* — L'auteur remercie tout particulièrement les Drs. B. Hudson, F. H. de Jong et D. Le Lannou pour lui avoir permis l'accès à des documents avant leur publication ainsi que le Dr. J. Williams pour la traduction anglaise du résumé.

Les travaux réalisés par le groupe de travail de Nouzilly ont été largement facilités par divers contrats : DGRST (76-7-0047 ; 78-7-2752) INSERM (25-75-48) et OMS (76071).

Depuis l'acceptation de cet article ont paru deux publications importantes concernant l'inhibine : 1) Ovarian follicular and corpus luteum function (édité par Channing C. P., Marsh J. M., Sadler W. A., Plenum Press, New York et Londres) dont la section V est essentiellement consacrée à l'inhibine ; 2) Inhibin, FSH and spermatogenesis : J. Reprod. Fert., édité par Setchell B. P., Weir B.

### Références

- BAKER H. W. G., BREMNER W. J., BURGER H. G., de KRETZER D. M., DULMANIS A., EDDIE L. W., HUDSON B., KEOGH E. J., LEE V. W. K., RENNIE G. C., 1976. Testicular control of follicle stimulating hormone secretion. *Rec. Progr. Horm. Res.*, **32**, 429-469.
- BAKER H. W. G., BURGER H. G., de KRETZER D. M., EDDIE L. W., HIGGINSON R. E., HUDSON B., LEE V. W. K., 1978. Studies on purification of Inhibin from ovine testicular secretions using an *in vitro* bioassay. *Int. J. Androl.*, suppl. **2**, 115-124.
- BHALLA V. K., 1977. The physiology of growth hormone, prolactin, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone : some thoughts on the role of soluble factors in the mechanism of gonadotropin action, 97-119. In ALLEN M. B., *The pituitary : a current review*. Acad. Press, New York.
- BLANC M. R., DACHEUX J. L., 1976. Existence of inhibin activity in the ram rete testis fluid : effect of physiological doses on plasma LH and FSH. *Int. Res. comm. system. j. med. Sci.*, **4**, 460.
- BLANC M. R., TERQUI M., 1976. Determination of the age of establishment of the inhibin-follicle stimulating hormone feed-back mechanism in the ram lamb. *I.R.C.S. Med. Sci.*, **4**, 17.
- BLANC M. R., CAHOREAU C., COUROT M., DACHEUX J. L., HOCHEREAU-de REVIERS M. T., PISSELET C., 1978. Plasma follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) suppression in the cryptorchid ram by a non-steroid factor (Inhibin) from ram rete testis fluid. *Int. J. Androl.*, suppl. **2**, 139-146.
- BLANC M. R., DACHEUX J. L., CAHOREAU C., COUROT M., HOCHEREAU-de REVIERS M. T., LACROIX A., PISSELET C., 1979. The role of testicular fluid on blood plasma levels of FSH and LH in the ram. *Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys.*, **19**, 1027-1032.
- BRAUNSTEIN G. D., SWERDLOFF R. S., 1977. Effect of aqueous extracts of bull and rat testicles on serum FSH and LH in the acutely castrate male rat. 281-291. In; TROEN P., NANKIN H. R. *The testis in normal and infertile men*. Raven Press, New York.
- CAHOREAU C., BLANC M. R., DACHEUX J. L., PISSELET C., COUROT M., 1979. Inhibin activity in ram rete testis fluid : depression of plasma FSH and LH in the castrate and cryptorchid ram. *J. Reprod. Fert.* « Inhibin, FSH and spermatogenesis » (in press).

- CAMPBELL C. S., SCHWARTZ N. B., 1977. Steroid feedback regulation of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion rates in male and female rats. *J. Toxicol. environ. Health*, **3**, 61-95.
- CHARI S., 1977. Chemistry and physiology of inhibin. A review. *Endokrinologie*, **70**, 99-107.
- CHARI S., DURAISWAMI S., FRANCHIMONT P., 1976. A convenient and rapid bioassay for Inhibin. *Hormone Res.*, **7**, 129-137.
- CHARI S., DURAISWAMI S., FRANCHIMONT P., 1978. Isolation and characterization of inhibin from bull seminal plasma. *Acta endocr.*, **87**, 434-448.
- CHARI S., HOPKINSON C. R. N., DAUME E., STURM G., 1979. Purification of « inhibin » from human ovarian follicular fluid. *Acta endocr.*, **90**, 157-166.
- CHOWDHURY M., STEINBERGER A., STEINBERGER E., 1978. Inhibition of *de novo* synthesis of FSH by the Sertoli cell factor (SCF). *Endocrinology*, **103**, 644-647.
- COLLINS P. M., COLLINS W. P., Mc NEILLY A. S., TSANG W. N., 1978. Plasma FSH, LH and testosterone levels in the male rat during degeneration of the germinal epithelium caused by severe heat treatment or ligation of the vasa efferentia. *J. Reprod. Fert.*, **54**, 285-291.
- COUROT M., 1971. *Etablissement de la spermatogenèse chez l'agneau (Ovis aries). Etude expérimentale de son contrôle gonadotrope ; importance des cellules de la lignée sertolienne.* Th. Etat C.N.R.S. AO 6317, 111-132.
- DACHEUX F., 1978. Ultrastructural localization of gonadotrophic hormones in the porcine pituitary using the immunoperoxidase technique. *Cell Tiss. Res.*, **191**, 219-232.
- DARGA N. C., REICHERT L. E. Jr., 1978. Some properties of the interaction of follicle stimulating hormone with bovine granulosa cells and its inhibition by follicular fluid. *Biol. Reprod.*, **19**, 235-241.
- DAVIES R. V., MAIN S. J., YOUNG M. G. W. L., SETCHELL B. P., 1976. Bioassay of inhibin-like activity in rete testis fluid and its partial purification. *J. Endocr.*, **68**, 26P (abstr.).
- DAVIES R. V., MAIN S. J., SETCHELL B. P., 1978. Inhibin : Evidence for its existence, methods of bioassay and nature of the active material. *Int. J. Androl.*, Suppl. **2**, 102-114.
- DEMOULIN A., HUDSON B., FRANCHIMONT P., LEGROS J. J., 1977. Arginine-vasotocin does not affect gonadotrophin secretion *in vitro*. *J. Endocr.*, **72**, 105-106.
- DENEF C., HAUTEKEETE E., RUBIN L., 1976. A specific population of gonadotrophs purified from immature female rat pituitary. *Science*, **194**, 848-850.
- EDDIE L. W., BAKER H. W. G., DULMANIS A., HIGGINSON R. E., HUDSON B., 1978. Inhibin from cultures of rat seminiferous tubules. *J. Endocr.*, **78**, 217-224.
- EDDIE L. W., BAKER H. W. G., HIGGINSON R. E., HUDSON B., 1979. A bioassay for inhibin using pituitary cell cultures. *J. Endocr.*, **81**, 49-60.
- ERICKSON G., HSUEH A. J. W., 1978. Secretion of « inhibin » by rat granulosa cells *in vitro*. *Endocrinology*, **103**, 1960-1963.
- FRANCHIMONT P., 1973. Régulations des fonctions gonadiques. *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.*, **128**, 380-406.
- FRANCHIMONT P., CHARI S., DEMOULIN A., 1975a. Hypothalamus-pituitary-testis interaction. *J. Reprod. Fert.*, **44**, 335-350.
- FRANCHIMONT P., CHARI S., SCHELLEN A. M. C. M., DEMOULIN A., 1975b. Relationship between gonadotrophins, spermatogenesis and seminal plasma. *J. Steroid Biochem.*, **6**, 1037-1041.
- FRANCHIMONT P., CHARI S., HAGELSTEIN M. T., DURAISWAMI S., 1975c. Existence of a follicle-stimulating hormone inhibiting factor « inhibin » in bull seminal plasma. *Nature*, **257**, 402-404.
- FRANCHIMONT P., CHARI S., HAZEE-HAGELSTEIN M. T., DEBRUCHE M. L., DURAISWAMI S., 1977. Evidence for the existence of inhibin, 253-270. In TROEN P., NANKIN H. R. *The testis in normal and infertile men*, Raven Press, New York.
- FRANCHIMONT P., DEMOULIN A., VERSTRAELEN-PROYARD J., HAZEE-HAGELSTEIN M. T., WALTON J. S., WAITES G. M. H., 1978. Nature and mechanisms of action of Inhibin : Perspective in regulation of male fertility. *Int. J. Androl. suppl.* **2**, 69-79.
- HOPKINSON C. R. N., DAUME E., STURM G., FRITZE E., KAISER S., HIRSCHAÜSER C., 1977. Inhibin-like activity of bovine ovarian extracts in male and female rats. *J. Reprod. Fert.*, **50**, 93-96.
- HUDSON B., BAKER H. W. G., EDDIE L. W., HIGGINSON R. E., BURGER H. G., de KRETZER D. M.,

- DOBOS M., LEE V. W. K., 1979. Bioassays for Inhibin : a critical review. *J. Reprod. Fert.* « Inhibin, FSH and spermatogenesis » (in press).
- JOHNSEN S. G., 1970. Investigations into the feed-back mechanism between spermatogenesis and gonadotropin level in man, 231-248. In ROSEMBERG E., PAULSEN C. A., *The human testis*. Plenum Press, New York.
- JONG F. H. de, 1979. Review : Inhibin-fact or artifact. *Mol. cell. Endocr.*, **13**, 1-10.
- JONG F. H. de, SHARPE R. M., 1976. Evidence for inhibin-like activity in bovine follicular fluid. *Nature*, **263**, 71-72.
- JONG F. H. de, WELSCHEN R., HERMANS W. P., SMITH S. D., van der MOLEN H. J., 1978. Effects of testicular and ovarian Inhibin-like activity, using *in vitro* and *in vivo* systems. *Int. J. Androl.*, suppl. **2**, 125-138.
- JONG F. H. de, SMITH S. D., Van der MOLEN H. J., 1979a. Bioassay of Inhibin-like activity using pituitary cells *in vitro*. *J. Endocr.*, **80**, 91-102.
- JONG F. H. de, WELSCHEN R., HERMANS W. P., SMITH S. D., Van der MOLEN H. J., 1979b. Effects of factors from ovarian follicular fluid and Sertoli cell culture medium on *in vivo* and *in vitro* release of pituitary gonadotropins in the rat : an evaluation of systems for the assay of Inhibin. *J. Reprod. Fert.* « Inhibin, FSH and spermatogenesis » (in press).
- KEOGH E. J., LEE V. W. K., RENNIE G. C., BURGER H. G., HUDSON B., de KRETSEK D. M., 1976. Selective suppression of FSH by testicular extracts. *Endocrinology*, **98**, 997-1004.
- KUHL H., ROSNIATOWSKI C., TAUBERT H. D., 1978. The activity of an LH-RH degrading enzyme in the anterior pituitary during the rat oestrus cycle and its alteration by injections of sex hormones. *Acta endocr.*, **87**, 476-484.
- LABRIE F., LAGACE L., FERLAND L., KELLY P. A., DROUIN J., MASSICOTTE J., BONNE C., RAYNAUD J. P., DORRINGTON J., 1978. Interactions between LH-RH, sex steroids and inhibin in the control of LH and FSH secretion. *Int. J. Androl.*, suppl. **2**, 81-99.
- LEE V. W. K., KEOGH E. J., BURGER H. G., HUDSON B., de KRETSEK D. M., 1976. Studies on the relationship between FSH and germ cells : evidence for selective suppression of FSH by testicular extracts. *J. Reprod. Fert.*, suppl. **24**, 1-15.
- LEE V. W. K., PEARCE P. T., de KRETSEK D. M., 1977. The assessment of rodent models in evaluating the capacity of bovine testes extracts to suppress FSH levels, 293-303. In TROEN P., NANKIN H. R., *The testis in normal and infertile men*. Raven Press, New York.
- LE LANNOU D., CHAMBON Y., 1977a. Présence dans l'épididyme d'un facteur abaissant fortement le taux sanguin de FSH chez le rat. *C. R. Soc. Biol.*, **171**, 636-638.
- LE LANNOU D., CHAMBON Y., 1977b. Présence dans l'épididyme d'un facteur inhibant la synthèse hypothalamique de FSH-RH chez le rat. *C. R. Soc. Biol.*, **171**, 1064-1067.
- LE LANNOU D., CHAMBON Y., LE CALVE M., 1979. Role of the epididymis in rat inhibin reabsorption. *J. Reprod. Fert.* « Inhibin, FSH and spermatogenesis » (in press).
- LORENZEN J. R., SCHWARTZ N. B., CHANNING C. P., 1978. Preliminary characterization of folliculostatin : an FSH suppressing substance of ovarian follicular fluid. *Fed. Proceed.*, **37**, 296 (abstr.).
- LORENZEN J. R., CHANNING C. P., SCHWARTZ N. B., 1978. Partial characterization of FSH suppressing activity (folliculostatin) in porcine follicular fluid using the metestrous rat as an *in vivo* bioassay model. *Biol. Reprod.*, **19**, 635-640.
- LUGARO G., GIANNATTASIO G., CIACCOLINI C., FACHINI G., GIANFRANCESCHI G. L., 1969. Biochemical study on the pituitary inhibition of gonadal origin. *Experientia*, **25**, 147-148.
- LUGARO G., CARREA G., CASELLATO M. M., MAZZOLA G., FACHINI G., 1973. Evidence for a peptidic factor in spermatozoa inhibiting the ovarian maturation. *Biochem. biophys. Acta*, **304**, 719-724.
- LUGARO G., CASELLATO M. M., MAZZOLA G., FACHINI G., CARREA G., 1974. Evidence for the existence in spermatozoa of a factor inhibiting the follicle stimulating hormone releasing hormone synthesis. *Neuroendocrinology*, **15**, 62-68.
- Mc CANN S. M., 1974. Regulation of secretion of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone, 489-517. In GREEP R. O., ASTWOOD E. B., *Handbook of physiology*, vol. **4**, part. **2**. Am. Physiol. Soc. Washington.
- Mc CULLAGH D. R., 1932. Dual endocrine activity of the testes. *Science*, **76**, 19-20.

- MARTINS T., ROCHA A., 1931. The regulation of the hypophysis by the testicle and some problems of sexual dynamics. *Endocrinology*, **15**, 421-434.
- MARDER M. L., CHANNING C. P., SCHWARTZ N. B., 1977. Suppression of serum follicle stimulating hormone in intact and acutely ovariectomized rats by porcine follicular fluid. *Endocrinology*, **101**, 1639-1642.
- MOODBIDRI S. B., JOSHI L. R., SHETH A. R., 1976. Isolation of an inhibin-like substance from ram testis. *I. R. C. S. Med. Sci.*, **4**, 217.
- MOSKOWSKA A., EBELS I., 1968. A study of the antigonadotropic action of synthetic arginine vasotocin. *Experientia*, **24**, 610-611.
- MOTTRAM J. C., CRAMER W., 1923. On the general effects of exposure to radium on metabolism and tumour growth in the rat and the special effects on testis and pituitary. *Quat. J. exp. Physiol.*, **13**, 209-226.
- NANDINI S. G., LIPNER H., MOUDGAL N. R., 1976. A model system for studying inhibin. *Endocrinology*, **98**, 1460-1465.
- NELSON W. O., GALLAGHER T. F., 1935. Studies on the anterior hypophysis. IV. The effect of male hormone preparations upon the anterior hypophyses of gonadectomized male and female rats. *Anat. Rec.*, **64**, 129-145.
- PALANACKI V. L., WEISZ J., LLOYD C. W., 1974. The influence of seminiferous tubule extract on blood FSH and LH. *Gen. comp. Endocrinol.*, **22**, 383-384.
- PAOLO L. de, WISE P. M., ANDERSON L. D., BARRACLOUGH C. A., CHANNING C. P., 1979. Suppression of the pituitary follicle-stimulating hormone secretion during proestrus and estrus in rats by porcine follicular fluid : Possible site of action. *Endocrinology*, **104**, 402-408.
- PAVEL S., PETRESCU M., VIOLEANU N., 1973. Evidence of central gonadotropin inhibiting activity of arginine vasotocin in female mouse. *Neuroendocrinology*, **11**, 370-374.
- PHIFER R. F., MIDGLEY A. R., SPICER S. S., 1973. Immunocytologic and histologic evidence that follicle stimulating hormone and luteinizing hormone are present in the same cell type in the human pars distalis. *J. clin. Endocr.*, **36**, 125-141.
- REICHERT L. E. Jr., ABOU-ISSA H., 1976. Inhibitors of FSH binding to tubule receptors. In SPILMAN C. H. *et al. Regulatory mechanisms of male reproductive physiology*. Excerpta med. Amsterdam, The Netherlands.
- REICHERT L. E. Jr., ABOU-ISSA H., 1977. Studies of a low molecular weight testicular factor which inhibits binding of FSH to receptor. *Biol. Reprod.*, **17**, 614-621.
- RIPPEL R. H., JOHNSON E. S., 1976. Inhibition of HCG-induced ovarian and uterine weight augmentation in the immature rat by analogs of GnRH. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **152**, 432-436.
- SAKAI C. N., ENGEL B., CHANNING C. P., 1977. Ability of an extract of pig corpus luteum to inhibit binding of <sup>125</sup>I-labelled human chorionic gonadotropin to porcine granulosa cells. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **155**, 373-376.
- SATO E., ISHIBASHI T., 1977. Inhibition of compensatory ovarian hypertrophy in the mouse by the administration of the non-dialyzable fraction of bovine follicular fluid. *Jap. J. zootech. Sci.*, **48**, 782-783.
- SATO E., MIYAMOTO H., ISHIBASHI T., IRITANI A., 1978. Identification, purification and immunohistochemical detection of the inhibitor from porcine ovarian follicular fluid to compensatory ovarian hypertrophy in mice. *J. Reprod. Fert.*, **54**, 263-267.
- SCHWARTZ N. B., CHANNING C. P., 1977. Evidence for ovarian Inhibin : suppression of the secondary rise in serum follicle stimulating hormone levels in proestrous rats by injection of porcine follicular fluid. *Proc. nat. Acad. Sci., USA*, **74**, 5721-5724.
- SETCHELL B. P., SIRINATHSINGHI D. J., 1972. Antigonaladotropic activity in rete testis fluid, a possible « inhibin ». *J. Endocr.*, **53**, LX-LXi (abstr.).
- SETCHELL B. P., JACKS F., 1974. Inhibin-like activity in rete testis fluid. *J. Endocr.*, **62**, 675-676.
- SETCHELL B. P., MAIN S. J., 1974. Bibliography (with review) on Inhibin. *Bibl. Reprod.*, **24**, 245-252, 361-367.
- SETCHELL B. P., DAVIES R. V., MAIN S. J., 1977a. Inhibin, 189-238. In JOHNSON A. D., GOMES W. R., *The testis*, Acad. Press, New York.
- SETCHELL B. P., MAIN S. J., DAVIES R. V., 1977b. The effect of ligation of the efferent ducts of the testis on serum gonadotrophins and testosterone in rats. *J. Endocrinol.*, **72**, 13P-14P (abstr.).
- STEINBERGER A., STEINBERGER E., 1976. Secretion of an FSH-inhibiting factor by cultured Sertoli cells. *Endocrinology*, **99**, 918-921.

- THAKUR A. N., VAZE A. Y., DATTATREYAMURTHY B., ARBATTI N. J., SHETH A. R., 1978. Isolation and characterization of Inhibin from human seminal plasma. *Ind. J. exp. Biol.*, **16**, 854-856.
- VALE W., RIVIER C., BROWN M., LEPPALUOTO J., LING N., MONAHAN M., RIVIER J., 1976. Pharmacology of hypothalamic regulatory peptides. *Clin. Endocr.*, **5**, suppl. 261s-263s.
- VAUGHAN M., 1978. Inhibition of the post-castration rise in luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) by arginine-vasotocin. *Anat. Rec.*, **190**, 571 (abstr.).
- VAUGHAN M. K., VAUGHAN G. M., REITER R. J., 1975. Inhibition of human chorionic gonadotrophin-induced ovarian and uterine growth in the mouse by synthetic arginine-vasotocin. *Experientia*, **31**, 862-863.
- VOLGLMAYR J. K., ROBERSON C., BARTKE A., 1976. Effects of local testicular heating and rete testis fluid on plasma FSH and testosterone levels in male rats. *J. Reprod. Fert.*, **46**, 497-498 (abstr.).
- WALTON J. S., EVINS J. D., WAITES G. M. H., 1978. Effect of chronic removal of testicular fluid on the release of FSH in hemicastrated rams. *J. Endocr.*, **77**, 421-422.
- WELSCHEN R., HERMANS W. P., DULAART J., de JONG F. H., 1977. Effect of an Inhibin-like factor present in bovine and porcine follicular fluid on gonadotropin levels in ovariectomized rats. *J. Reprod. Fert.*, **50**, 129-131.
- YANG K. P., SAMAAN N. A., WARD D. N., 1976a. Lutropin receptors from male and female tissues : different responses to a lutropin receptor binding inhibitor. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **152**, 606-609.
- YANG K. P., SAMAAN N. A., WARD D. N., 1976b. Characterization of an inhibitor for luteinizing hormone receptor site binding. *Endocrinology*, **98**, 233-241.
- YANG K. P., SAMAAN N. A., WARD D. N., 1979. Effects of luteinizing hormone receptor-binding inhibitor on the *in vitro* steroidogenesis by rat ovary and testis. *Endocrinology*, **104**, 552-558.
-