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: 30 (1974)

Artikel: Rôle du calcium dans la sécrétion des hormones neuohypophysaires

Autor: Dreifuss, J.J. / Nordmann, J.J.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307982

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: 15.07.2025

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

Département de Physiologie de l'Université de Genève

Rôle du calcium dans la sécrétion des hormones neurohypophysaires[1]

J. J. Dreifuss et J. J. Nordmann

Des progrès décisifs dans la connaissance des processus de neurosécrétion ont suivi l'application à la jonction neuromusculaire des techniques de l'enregistrement intra-cellulaire. Ces études ont démontré que la sécrétion d'acétylcholine en réponse à la dépolarisation membranaire de la terminaison nerveuse nécessite la présence de calcium dans le milieu externe et aboutit à la libération de paquets multimoléculaires de médiateur («quanta»), dont le substrat anatomique est probablement constitué par les vésicules synaptiques. Une sécrétion quantique et la présence d'organites subcellulaires de stockage du médiateur visibles au microscope électronique sont la règle pour les neurones, quelle que soit la nature de la substance qui est utilisée dans la communication inter-cellulaire. L'étude de nombreuses autres cellules excrétrices où le produit de sécrétion est aussi stocké dans des organites bordés d'une membrane indique que la dépendence du processus de sécrétion de l'entrée de calcium dans le milieu intra-cellulaire en réponse à la stimulation est universelle dans ces cellules (cf. Foreman et coll. 1973).

Les produits de sécrétion de la neurohypophyse, l'ocytocine et la vasopressine, sont emmagasinés dans les granules de neurosécrétion. Ces hormones sont synthétisées dans les corps cellulaires de neurones supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus et y sont stockées dans les granules; ceux-ci sont véhiculés par flux axoplasmique rapide jusqu'aux terminaisons neurosécrétrices localisées dans la neurohypophyse, d'où hormones et autres constituants granulaires peuvent être libérés dans la circulation sanguine. Composée presque exclusivement de $1–2 \cdot 10^4$ axones de cellules supraoptiques et paraventriculaires et de leurs terminaisons neurosécrétrices, la neurohypophyse du rat représente une préparation de choix pour une étude de la neurosécrétion.

Les facteurs qui régissent la sécrétion des hormones neurohypophysaires en fonction des besoins de l'organisme agissent sur la membrane des corps cellulaires hypothalamiques; ils n'ont pas d'action directe sur les terminai-

[1] Avec l'appui du Fonds national suisse de la recherche scientifique (No. 3.712.72) et de la Fondation F. Hoffmann-La Roche.

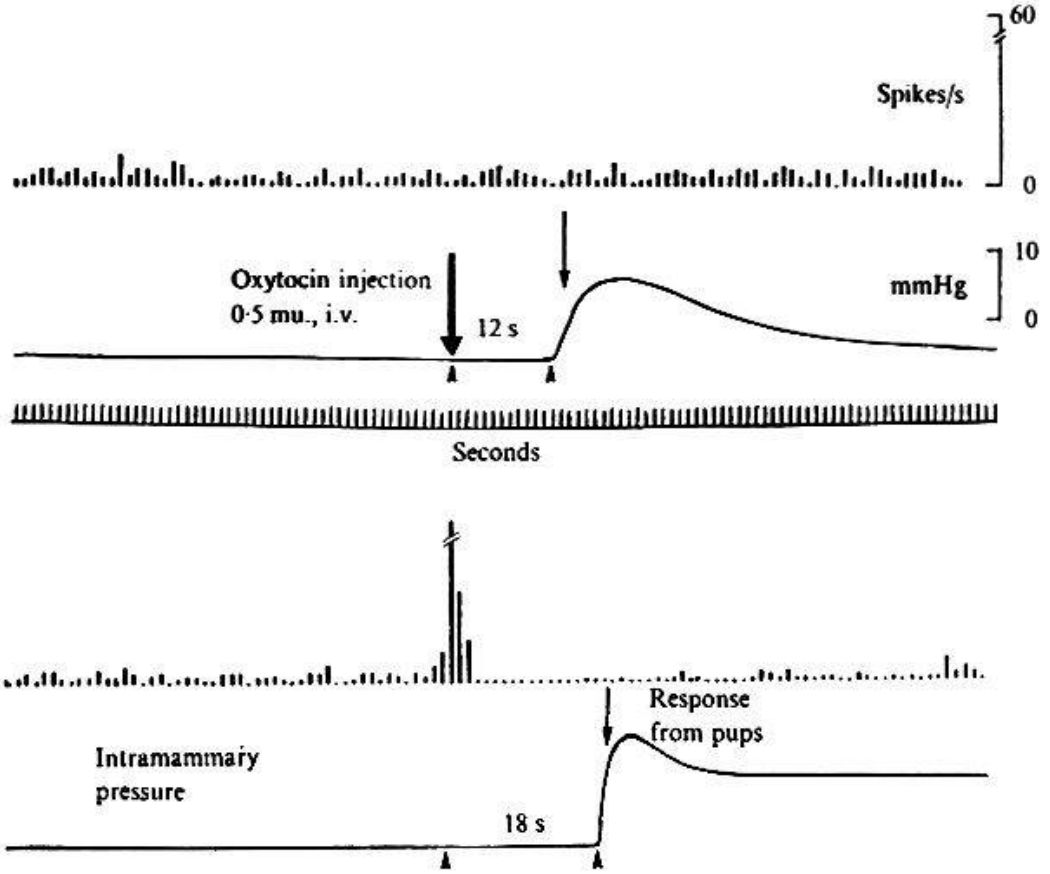

Fig. 1. Fréquence de décharge d'un neurone paraventriculaire (spikes/s) et tracés de pression dans le canal galactophore d'une glande mammaire (mm Hg) chez une rate allaitante. – Tracés du haut: L'injection intra-veineuse de 0,5 mU d'ocytocine (au moment indiqué par la flèche épaisse) est suivie après 12 sec d'une éjection de lait, sans que l'on n'observe de modification de la décharge neuronale. – Tracés du bas: Une éjection réflexe (en réponse à la succion des mamelons) a été précédée, 18 sec avant le début de l'augmentation de la pression intra-mammaire, d'une brusque et puissante accélération de la fréquence de décharge neuronale. – Tiré de WAKERLEY et LINCOLN 1973.

sons neurosécrétrices, mais agissent sur celles-ci par l'intermédiaire de potentiels d'action propagés. Une relation de cause à effet entre une accélération brutale de la décharge neuronale et la sécrétion hormonale a été mise en évidence: WAKERLEY et LINCOLN (1973) ont montré que lorsque des ratons tètent leur mère, un réflexe d'éjection du lait survient à intervalles réguliers et qu'une salve de potentiels d'action de neurones paraventriculaires précède de plusieurs secondes l'élévation de la pression intra-mammaire caractéristique de l'éjection de lait. Une injection d'ocytocine exogène cause une élévation de la pression d'éjection du lait, mais n'affecte pas la décharge de neurones paraventriculaires (Fig. 1). Ces observations indiquent que les modifications de la décharge neuronale sont la cause – et non la conséquence – de l'éjection du lait.

Les processus cellulaires qui suivent la dépolarisation des terminaisons neurosécrétrices ne peuvent que difficilement être étudiés in vivo. La plupart des données sur le couplage dépolarisation-sécrétion ont été obtenues sur la neurohypophyse maintenue en survie in vitro. Incubée dans un milieu salin

oxygéné, la neurohypophyse isolée conserve pendant plusieurs heures la capacité de répondre à des stimuli dépolarisants par une sécrétion hormonale (DOUGLAS, 1963). Bien que séparés de leurs corps cellulaires parentaux, les axones neurosécréteurs retrouvent la capacité de propager des potentiels d'action[2]. Une corrélation entre ceux-ci et la sécrétion a pu être établie, puisque potentiels d'action et libération hormonale sont abolis en présence de tétrodotoxine (DREIFUSS et coll., 1971b); de plus leur sensibilité à cette toxine indique que les influx neurohypophysaires sont des potentiels d'action sodiques classiques (HODGKIN 1964).

Calcium et couplage dépolarisation-sécrétion

Alors que les potentiels d'action dépendent de l'existence d'un gradient transmembranaire de sodium, les processus qui suivent la dépolarisation membranaire sont de nature calcique. Ainsi, une dépolarisation causée par un excès de potassium externe ne provoque une sécrétion hormonale qu'en présence de Ca externe, même en l'absence de Na externe (DOUGLAS et POISNER 1964a). Une diminution de la concentration de sodium de la solution d'incubation, loin de réduire, potentialise la libération hormonale. Dans une certaine étendue de concentration de Ca, la sécrétion hormonale dépend du rapport Ca/Na[2] (DREIFUSS et coll. 1971a), dont dépendent aussi d'autres processus biologiques (KELLY 1965, WILBRANDT et KOLLER 1948). La sécrétion hormonale s'accompagne d'un gain de ^{45}Ca par les neurohypophyses stimulées (DOUGLAS et POISNER 1964b, NORDMANN 1973). Ces expériences suggèrent que, dans les terminaisons neurosécrétrices dépolarisées, du calcium diffuse du milieu externe dans les cellules et que l'élévation de la concentration de Ca^{++} cytoplasmique qui résulte déclenche la libération hormonale.

Il n'existe pas à notre connaissance de méthode qui permette de déterminer la concentration cytoplasmique de Ca^{++} dans des axones d'environ 1 μ de diamètre. Sur la base de résultats obtenus sur des cellules musculaires ou nerveuses plus volumineuses, on estime généralement que la concentration interne de Ca^{++} y est de l'ordre de 10^{-8} à 10^{-7} M. Nous la considérons a priori comme étant du même ordre de grandeur dans la neurohypophyse. En presence d'une concentration de Ca^{++} externe d'environ 10^{-3} M, il doit exister un puissant gradient qui tend à faire pénétrer du Ca dans les cellules. Le flux transmembranaire de calcium (I_{Ca}) dépend de la perméabilité membranaire au calcium (g_{Ca}) et de la force électromotrice ($V\text{-}E_{Ca}$) selon la formule

$$I_{Ca} = g_{Ca}\,(V\text{-}E_{Ca})$$

où V = potentiel de membrane

E_{Ca} = potentiel d'équilibre du calcium

---

[2] Immédiatement après le prélèvement, la préparation perd une quantité appréciable de composants cytoplasmiques. Après quelques minutes, une néo-membrane isole l'axoplasme du milieu externe et la perte cellulaire d'hormones et de cytoplasme n'excède pas 5% du contenu total initial par heure pendant l'incubation ultérieure.

V a pu être modifié expérimentalement et d'une manière finement contrôlée dans la synapse géante du ganglion stellaire du calmar. KATZ et MILEDI (1967) ont montré qu'une sécrétion du médiateur ne s'y observe en réponse à la dépolarisation de la terminaison présynaptique que si $V < E_{Ca}$ et du calcium injecté directement dans la terminaison présynaptique cause aussi la libération du médiateur (MILEDI 1973). Ces résultats indiquent clairement que le Ca agit intra-cellulairement pour promouvoir la neurosécrétion dans cette préparation.

Nous avons obtenu des informations sur les mouvements transmembranaires de calcium dans la neurohypophyse en estimant la captation cellulaire de ^{45}Ca. La sécrétion hormonale et l'influx de ^{45}Ca ont été comparés dans diverses situations expérimentales: tous deux ont régulièrement varié dans le même sens (Tab. 1).

Le strontium et possiblement le barium peuvent remplacer le calcium externe dans le couplage dépolarisation-sécrétion (BUCHS et coll. 1972), mais les autres cations divalents ne peuvent pas se substituer au calcium. En fait, sécrétion et influx de calcium sont fortement réduits en présence de magnésium et d'autres cations, tels le manganèse et le cobalt (DREIFUSS et coll. 1973b). Il pourrait être argué qu'une réduction du flux transmembranaire de Ca dans ces expériences ne résulte pas d'une action spécifique du Mg, du Mn ou du Co sur la perméabilité calcique de la membrane, mais est une conséquence de l'action «stabilisatrice de membrane» de concentrations millimolaires de cations divalents. Une action sur les canaux de perméabilité calciques en l'absence d'une diminution non spécifique de l'excitabilité membranaire parait établie pour le D 600 (un dérivé méthoxylé du vérapamil), qui agit à des concentrations beaucoup plus faibles, de l'ordre de 10^{-5} M (Fig. 2).

Ces observations indiquent que l'influx de calcium qui accompagne la dépolarisation membranaire dans la neurohypophyse emprunte un canal de perméabilité ionique semblable au «canal lent» au travers duquel du calcium (et du sodium) pénètre dans d'autres cellules excitables. L'entrée de calcium dans l'axone géant dépolarisé du calmar a pu être subdivisée en deux composantes, l'une de cinétique rapide, l'autre de décours temporel plus lent. Cette dernière est abolie en présence de Mg, de Co, de Mn ou de D 600, mais n'est modifiée ni par la tétrodotoxine (qui bloque les canaux sodiques), ni par le tétraéthyle-ammonium (qui interfère avec la perméabilité membranaire au potassium) (BAKER et coll. 1973). Dans le muscle cardiaque, où le potentiel d'action a une forte composante calcique, le Co, le Mn et le D 600 en diminuent la durée (KOHLHARDT et coll. 1972, REUTER 1973); ces substances réduisent aussi la sécrétion d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire (DEL CASTILLO et KATZ 1954, MEIRI et RAHAMIMOFF 1972). Ces observations suggèrent fortement que dans ces divers tissus, le calcium entre dans les cellules par une voie ad hoc pour promouvoir la sécrétion ou déclencher la contraction musculaire.

La phase initiale rapide d'entrée du calcium dans l'axone du calmar a un décours temporel similaire au courant sodique et elle est abolie en présence

Tableau 1

Sécrétion hormonale (consécutive à la dépolarisation membranaire) et influx de ^{45}Ca dans la neurohypophyse isolée en fonction de modifications de la composition de la solution d'incubation*

	Sécrétion	Influx
K^+ élevé	+ [1, 4]△	+ [2, 5]△
Ca^{++} abaissé	– [1]	– [2]
Na^+ abaissé	+ [1, 3, 4]	+ [5]
Mg^{++} élevé	– [1]	– [2]
Co^{++}	– [4]	– [5]
Mn^{++}	– [4]	– [5]
La^{++}	– [4]	– [5]
D 600	– [4]	– [5]
Tétrodotoxine	0 [4]	0 [5]

* + = augmenté; – = abaissé; 0 = non modifié.

△ Références: 1: DOUGLAS et POISNER (1964a); 2: DOUGLAS et POISNER (1964b); 3: DREIFUSS et coll. (1971a); 4: GRAU (1973); 5: NORDMANN (1973).

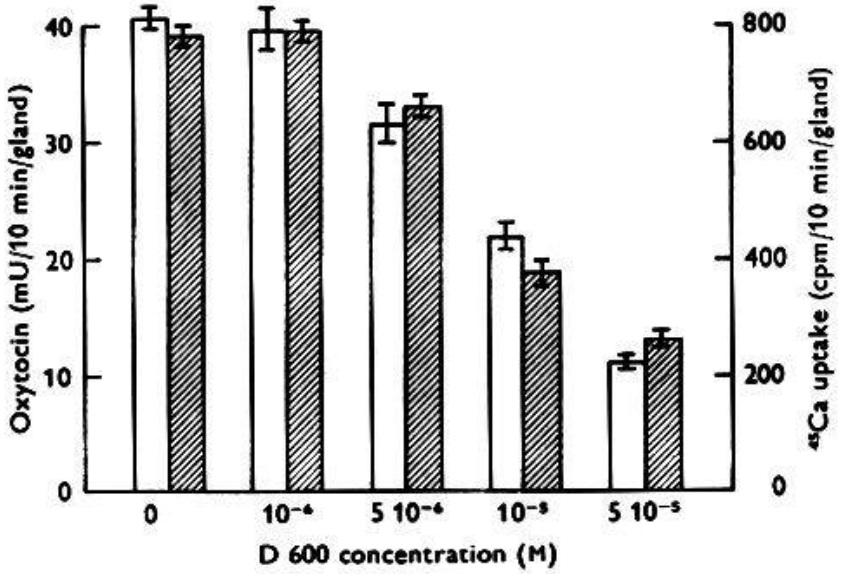

Fig. 2. Effets du D 600 sur la sécrétion hormonale et sur la captation de ^{45}Ca par la neurohypophyse isolée. – Les colonnes blanches représentent les quantités moyennes (±1 écart standard, n = 8) d'ocytocine libérées en 10 min dans un milieu dépolarisant en présence de doses croissantes de D 600. La captation cellulaire de ^{45}Ca a été déterminée pour des neurohypophyses incubées dans la même solution et pour des préparations baignant dans un milieu témoin. Les colonnes hachurées représentent la radioactivité supplémentaire moyenne présente dans les préparations dépolarisées. – Tiré de DREIFUSS et coll. 1973b.

de tétrodotoxine. BAKER et coll. (1971) ont montré que les canaux sodiques de la membrane ne sont pas entièrement spécifiques, mais laissent passer un flux calcique rapide (I^r_{Ca}) décrit par l'équation

$$I^r_{Ca} = g_{Na}\, a(V\text{-}E_{Ca})$$

où g_{Na} = perméabilité de la membrane au sodium

$$a = g^r_{Ca}/g_{Na} \approx 10^{-2}$$

Une contribution significative du calcium entrant dans les cellules au travers du canal sodique a pu être exclue dans le processus de sécrétion des hormones neurohypophysaires, puisque la tétrodotoxine, à des concentrations qui abolissent les potentiels d'action dans la neurohypophyse, n'affecte ni l'influx de ^{45}Ca ni les quantités d'hormones libérées par dépolarisation membranaire prolongée. Ces observations suggèrent que dans la neurohypophyse, comme dans l'axone géant (HODGKIN 1964), l'augmentation de la perméabilité sodique de la membrane qui suit la dépolarisation est rapidement inactivée. Il demeure plausible que l'entrée de calcium par les canaux sodiques pourrait augmenter significativement la concentration cytoplasmique de Ca^{++} lorsque la sécrétion est causée par un train de potentiels d'action, lorsque les canaux sodiques sont probablement rapidement réactivés.

Calcium et exocytose

Au niveau d'une synapse, le médiateur stocké dans la terminaison présynaptique est séparé de la membrane post-synaptique par deux barrières de diffusion: la membrane vésiculaire et la membrane cytoplasmique. Puisqu'il est libéré de façon à atteindre les récepteurs d'une manière quasi synchrone et à haute concentration, tout mécanisme qui n'aboutirait pas à l'ouverture simultanée des deux barrières est hautement improbable. En conséquence, il a été suggéré que la neurosécrétion résulte d'un processus d'exocytose (KATZ 1969). La sécrétion des hormones neurohypophysaires s'effectue vraisemblablement selon un mécanisme similaire, où la membrane des granules de neurosécrétion fusionne avec la cytomembrane et où une ouverture est formée au site d'accolement qui permet au contenu soluble des granules de diffuser dans le milieu extra-cellulaire. Peu de données sont disponibles sur les mécanismes au moyen desquels une élévation de la concentration cytoplasmique de Ca^{++} peut favoriser ces processus. Quelques-unes des hypothèses ont été discutées ailleurs (DREIFUSS 1973).

Mécanismes d'extrusion du calcium

Dans la plupart des cellules excitables, la concentration cytoplasmique de Ca^{++} est très nettement plus faible que celle qui serait nécessaire pour maintenir le calcium en équilibre thermodynamique. Comme la perméabilité membranaire au calcium est basse, mais non nulle, au repos et comme elle augmente pendant une dépolarisation membranaire, la concentration cytoplasmique de Ca^{++} ne peut être maintenue, ou ramenée à sa valeur initiale, que s'il existe dans ces cellules un processus qui assure l'extrusion du calcium contre un gradient électro-chimique. Pour déterminer si un tel mécanisme existe dans la neurohypophyse, nous avons étudié l'efflux de ^{45}Ca dans des préparations préalablement chargées en isotopes. Les résultats obtenus indiquent que l'efflux de Ca dépend, entre autres facteurs, du gradient transmembranaire de cations monovalents diffusibles (NORDMANN et DREIFUSS

1973). Dans nos conditions expérimentales, l'efflux de ^{45}Ca tombe à environ 55% de sa valeur témoin lorsque la solution d'incubation est dépourvue de sodium et à des valeurs intermédiaires entre 1,0 et 0,55 lors de substitutions partielles du sodium externe par la choline. Le fait que l'efflux calcique a un Q_{10} de 2 indique que ce processus d'extrusion est peu coûteux du point de vue énergétique.

Dans nombre de cellules non excitables, un processus actif d'extrusion du calcium a été décrit, dont le fonctionnement s'accompagne d'une diminution de la concentration cellulaire d'adénosine triphosphate (SCHATZMANN et VICENZI 1969). A l'opposé, le mécanisme d'expulsion du calcium dans diverses cellules excitables a une énergie d'activation basse et son fonctionnement dépend de l'existence d'un gradient électro-chimique pour le sodium (REUTER et SEITZ 1968). Nos résultats suggèrent que ce second mécanisme opère aussi dans la neurohypophyse.

Dans l'axone géant du calmar, il a été postulé qu'un ion calcium est éjecté dans le milieu externe par un mécanisme de contre-transport chaque fois que 2–3 ions sodium diffusent selon leur gradient chimique dans l'axoplasme (BLAUSTEIN et HODGKIN 1969). Dans un processus de ce type, la concentration de Ca^{++} interne (Ca_i) s'établit selon la formule

$$Ca_i = \frac{Na_i^n \; Ca_e}{Na_e^n}$$

où l'exposant n représente le nombre de molécules de sodium qui s'échangent contre un calcium et les indices i et e correspondent respectivement aux milieux interne et externe. Pour $n = 2$, l'échange ne s'accompagne pas d'un transfert net de charge; pour $n > 2$, le contre-transport serait électrogène si l'excès de sodium entrant n'est pas contrebalancé par un nombre approprié de cations sortants ou d'anions entrants.

Conclusion

Lorsque la membrane plasmatique d'une terminaison neurosécrétrice est dépolarisée, du calcium externe diffuse dans les cellules au travers de canaux membranaires dont la cinétique est vraisemblablement lente. Le mode d'action intra-cellulaire du calcium est encore inconnu, mais on peut spéculer qu'il pourrait jouer un rôle de cofacteur dans une réaction qui permet l'adhésion des granules de neurosécrétion à la membrane plasmatique et dans les remaniements caractéristiques de l'exocytose de la structure des membranes (DREIFUSS et coll. 1973a). La concentration de Ca^{++} cytoplasmique est ramenée à son taux initial après expulsion du calcium excédentaire; une fraction de cette expulsion paraît pouvoir se faire en échange de sodium externe. Aussi bien la propagation des potentiels d'action qui déclenchent la sécrétion in vivo que le fonctionnement de l'échange Ca-Na dépendent du maintien d'un gradient transmembranaire de sodium, donc de la pompe à

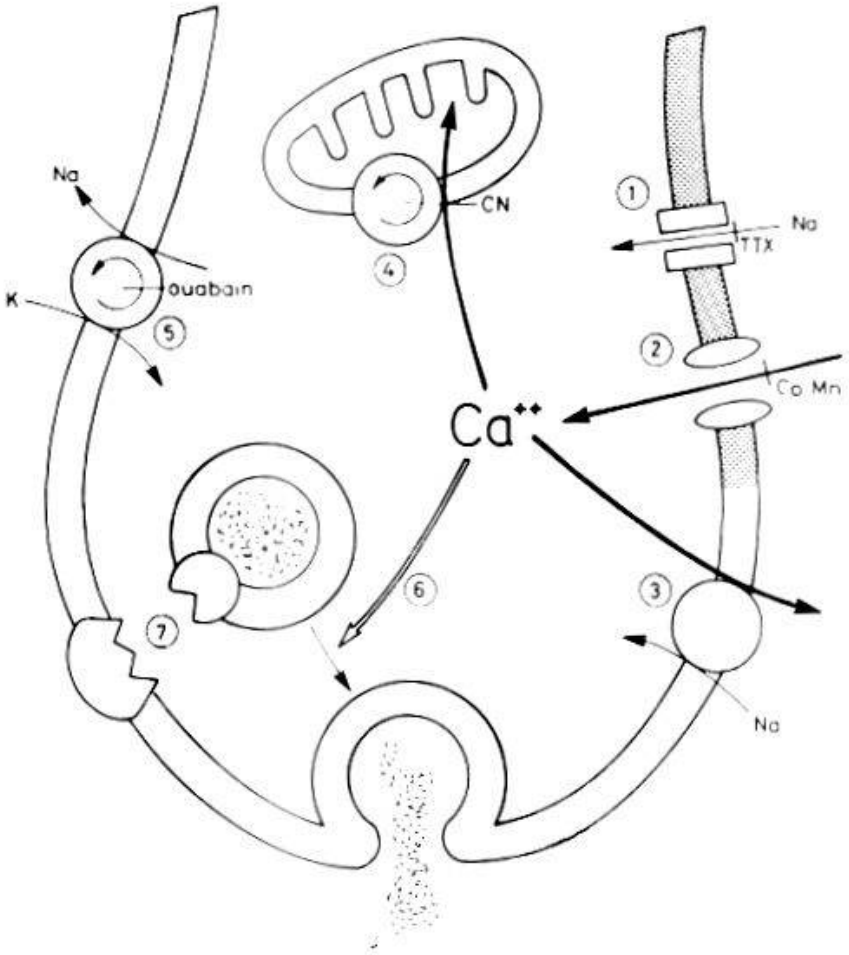

Fig. 3. Schéma d'une terminaison neurosécrétrice où l'on reconnaît la membrane plasmatique, un granule de neurosécrétion dans le cytoplasme, un granule au cours du processus d'exocytose et une mitochondrie. – La concentration cytoplasmique de Ca^{++} dépend de l'entrée de calcium au cours de la dépolarisation (2), de l'échange Ca interne – Na externe (3) et de la capacité qu'a la cellule d'accumuler du calcium dans des organites intracellulaires (4). 1, pores sodiques de la membrane; 5, pompe à sodium. Par un mécanisme encore inconnu (6), le Ca^{++} favorise l'accolement des granules à la membrane plasmatique et conduit à une réorganisation moléculaire au site de fusion qui met le contenu granulaire en contact avec le milieu externe; des protéines membranaires (7) pourraient intervenir au cours de ce processus. La membrane dépolarisée est finement hachurée. – TTX = tétrodotoxine; CN = cyanure. – Tiré de NORDMANN 1973.

sodium à laquelle l'adénosine triphosphate fournit son énergie. Quelques-uns des mécanismes qui déterminent la concentration cytoplasmique de calcium ionisé sont illustrés schématiquement dans la Fig. 3.

Résumé

La neurohypophyse de rat, incubée in vitro, a servi de modèle expérimental dans une étude sur le rôle du calcium dans la sécrétion. Il existe une corrélation positive entre les quantités d'hormones sécrétées et l'influx de ^{45}Ca dans les cellules. Comme l'influx de calcium et la libération hormonale sont réduits en présence de Mn^{++}, de Co^{++} et de D 600, mais ne sont pas affectés par la tétrodotoxine, il est conclu que l'entrée de calcium s'effectue vrai-

semblablement au travers d'un canal membranaire à cinétique lente semblable à celui décrit dans l'axone géant du calmar. L'élévation de la concentration cytoplasmique de Ca^{++}, qui observe au cours d'une dépolarisation membranaire active la sécrétion, laquelle s'effectue vraisemblablement par exocytose. Du calcium peut être expulsé des cellules par un mécanisme qui ne dépend pas directement de la présence de composés phosphorés riches en énergie et qui consiste en un échange de calcium interne pour du sodium externe.

Zusammenfassung

Die in vitro inkubierte Neurohypophyse der Ratte diente als experimentelles Modell für eine Untersuchung über die Rolle des Kalziums beim Sekretionsvorgang. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der sezernierten Hormonmenge und dem Influx von ^{45}Ca in die Zellen. Da der Kalziumeinstrom und die Hormonausschüttung in Gegenwart von Mangan- und Kobaltionen sowie von D 600 reduziert, jedoch von Tetrodotoxin nicht beeinflusst wird, schliessen wir, dass das Kalzium durch einen Membrankanal von langsamer Kinetik eingeschleust wird, wie beim Riesenaxon des Tintenfisches. Die Erhöhung der zytoplasmatischen Kalziumkonzentration während der Membrandepolarisation aktiviert die Hormonabgabe. Diese scheint sich im Sinne der Exozytose zu vollziehen. Der Efflux des internen Kalziums ist nicht direkt von energiereichen Phosphatverbindungen abhängig und erfolgt als Austausch mit dem externen Natrium.

Riassunto

La neuroipofisi del ratto, incubata in vitro, è stata utilizzata come modello sperimentale in uno studio sul ruolo del calcio nella secrezione. Esiste una correlazione positiva tra le quantità di ormoni secretati e l'afflusso di ^{45}Ca nelle cellule. Siccome l'afflusso di calcio e la liberazione di ormoni sono ridotti in presenza di Mn^{++}, di Co^{++} e di D 600, ma non influenzati dalla Tetrodotossina, si può concludere che l'entrata di calcio si effettua verosimilmente attraverso un canale della membrana a cinetica lenta, simile a quello descritto nel cilindrasse gigante del calamaro. L'aumento della concentrazione citoplasmatica di calcio, osservato nel corso di una depolarizzazione della membrana, attiva la secrezione che si effettua verosimilmente per exocitosi. Del calcio può venir espulso dalle cellule grazie ad un meccanismo che non dipende direttamente dalla presenza di composti fosforici ricchi di energia e che consiste in uno scambio di calcio interno contro del sodio esterno.

Summary

The neurohypophysis of the rat, incubated in vitro, served as a model for a study on the role of calcium in secretion. There is a positive correlation between the quantity of hormone secreted and the influx of ^{45}Ca into the

cells. As the influx of calcium and the liberation of hormone are both reduced in the presence of Mn^{++}, of Co^{++} and of D 600, but are not affected by tetrodotoxin, it is concluded that calcium entry occurs through a slow membrane channel similar to that described in the squid giant axon. The rise in cytoplasmic Ca^{++} concentration which follows membrane depolarization activates secretion, which probably occurs by exocytosis. Some calcium may be expelled from the cells by a mechanism which does not directly depend on energy-yielding metabolic reactions, and which consists in an exchange of internal calcium for external sodium.

Baker P. F., Hodgkin A. L. et Ridgway E. B.: Depolarization and calcium entry in squid giant axons. J. Physiol. (Lond.) *218*, 109–155 (1971).

Baker P. F., Meves H. et Ridgway E. B.: Effects of manganese and other agents on the calcium uptake that follows depolarization of squid axons. J. Physiol. (Lond.) *231*, 511–526 (1973).

Blaustein M. O. et Hodgkin A. L.: The effect of cyanide on the efflux of calcium from squid axons. J. Physiol. (Lond.) *200*, 497–527 (1969).

Buchs M., Dreifuss J. J., Grau J. D. et Nordmann J. J.: Strontium as a substitute for calcium in the process leading to neurohypophysial hormone secretion. J. Physiol. (Lond.) *222*, 168–169P (1972).

Del Castillo J. et Katz B.: The effect of magnesium on the activity of motor nerve endings. J. Physiol. (Lond.) *124*, 553–559 (1954).

Douglas W. W.: A possible mechanism of neurosecretion: release of vasopressin by depolarization and its dependence on calcium. Nature (Lond.) *197*, 81–82 (1963).

Douglas W. W. et Poisner A. M.: Stimulus-secretion coupling in a neurosecretory organ: the role of calcium in the release of vasopressin from the neurohypophysis. J. Physiol. (Lond.) *172*, 1–18 (1964a).

Douglas W. W. et Poisner A. M.: Calcium movements in the neurohypophysis of the rat and its relation to the release of vasopressin. J. Physiol. (Lond.) *172*, 19–30 (1964b).

Dreifuss J. J.: Mécanismes de sécrétion des hormones neurohypophysaires. Aspects cellulaires et sub-cellulaires. J. Physiol. (Paris) *67*, 5–52A (1973).

Dreifuss J. J., Akert K., Sandri C. et Moor H.: The fine structure of freeze-fractured neurosecretory nerve endings in the neurohypophysis. Brain Res. *62*, 367–372 (1973a).

Dreifuss J. J., Grau J. D. et Bianchi R. E.: Antagonism between Ca and Na at neurohypophysial nerve terminals. Experientia (Basel) *27*, 1295–1296 (1971a).

Dreifuss J. J., Grau J. D. et Nordmann J. J.: Effects on the isolated neurohypophysis of agents which affect the membrane permeability to calcium. J. Physiol. (Lond.) *231*, 96–98P (1973b).

Dreifuss J. J., Kalnins I., Kelly J. S. et Ruf K. B.: Action potentials and release of neurohypophysial hormones in vitro. J. Physiol. (Lond.) *215*, 805–817 (1971b).

Foreman J. C., Mongar J. L. et Gomperts B. D.: Calcium ionophores and movement of calcium ions following the physiological stimulus to a secretory process. Nature (Lond.) *245*, 249–251 (1973c).

Grau J. D.: Neurosécrétion: rôle du calcium et d'autres ions. Thèse, Faculté de médecine, Université de Genève, 1973.

Hodgkin A. L.: The conduction of the nervous impulse. Liverpool University Press. 1964.

Katz B.: The release of neural transmitter substances. Liverpool University Press, 1969.

Katz B. et Miledi R.: A study of synaptic transmission in the absence of nerve impulses. J. Physiol. (Lond.) *192*, 407–436 (1967).

Kelly J. S.: Antagonism between Na^{+} and Ca^{+2} at the neuromuscular junction. Nature (Lond.) *205*, 296–297 (1965).

Kohlhardt M., Bauer B., Krause H. et Fleckenstein A.: Differentiation of the transmembrane Na and Ca channels in mammalian cardiac fibres by the use of specific inhibitors. Pflügers Arch. ges. Physiol. *335*, 309–322 (1972).

Meiri U. et Rahamimoff R.: Neuromuscular transmission inhibited by manganese ions. Science *176*, 308–309 (1972).

Miledi R.: Transmitter release induced by injection of calcium into nerve terminals. Proc. roy. Soc. B *193*, 427–430 (1973).

Nordmann J. J.: Mouvements de ^{45}Ca dans la neurohypophyse en rapport avec la sécrétion hormonale. Thèse, Faculté des Sciences, Université de Genève, 1973.

Nordmann J. J. et Dreifuss J. J.: The sodium-dependence of calcium efflux from the neurohypophysis. Experientia (Basel) *29*, 777 (1973).

Reuter H.: Divalent cations as charge carriers in excitable membranes. Progr. Biophys. molec. Biol. *26*, 3–43 (1973).

Reuter H. et Seitz N.: The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition. J. Physiol. (Lond.) *195*, 451–470 (1968).

Schatzmann H. J. et Vicenzi F. F.: Calcium movements across the membrane of human red cells. J. Physiol. (Lond.) *201*, 369–395 (1969).

Wakerley J. B. et Lincoln D. W.: The milk-ejection reflex of the rat: a 20- to 40-fold acceleration in the firing of paraventricular neurones during oxytocin release. J. Endocr. *57*, 477–493 (1973).

Wilbrandt W. et Koller H.: Die Calcium-Wirkung am Froschherzen als Funktion des Ionengleichgewichts zwischen Zellmembran und Umgebung. Helv. physiol. pharmacol. Acta *6*, 208–221 (1948).

Adresse des auteurs: Dr J. J. Dreifuss, Département de Physiologie, 20 rue de l'Ecole-de-Médecine, 1211 Genève 4.

Dr J. J. Nordmann, Department of Pharmacology, Medical School, Hills Rd., Cambridge CB2 2QD, England.