

**POTENTIALISATION DE L'ACTION DE LA
SÉROTONINE PAR INHIBITION DE LA
RESPIRATION CELLULAIRE**

Kemal Ozan*

La Sérotonine ayant des points d'attaque situés à des niveaux différents exerce des effets complexes^{4,5,6,11,13}. Les auteurs^{2,3,8,10} distinguent dans l'action de la Sérotonine d'une part, une action directe exercée sur les récepteurs musculaires, d'autre part une action résultant de l'atteinte d'autres récepteurs spécifiques. Selon Bulbring¹ la dépolarisation causée par l'action directe de la Sérotonine est due à l'état de la membrane et de son excitabilité qui sont eux-mêmes déterminés par le transport actif des ions qui fonctionne grâce à l'énergie métabolique.

D'autre part, à la suite de recherches antérieures¹⁴ nous avons montré que les inhibiteurs du métabolisme cellulaire augmentaient l'effet contracturant de certains agents pharmacologiques tels que: les sels de potassium et l'histamine sur les muscles striés ou lisses en interférant les phénomènes d'échange des ions Na⁺ et K⁺ donc en entravant les phénomènes de repolarisation et de décontractation.

La sensibilisation des fibres musculaires lisses ou striées par les inhibiteurs enzymatiques a été constaté à l'égard non seulement des sels de potassium et de l'histamine, mais à l'égard de la 5-Hydroxytryptamine. Le tableau suivant détermine pour chaque inhibiteur enzymatique, la concentration fournissant le degré de sensibilisation maximale à l'égard de la contraction exercée par la sérotonine, selon la technique de Quivy⁹, sur le colon isolé de rat.

L'effet de la Sérotonine sur les fibres lisses de rat s'accroît fortement comme l'effet du potassium en présence d'inhibiteurs enzymatiques utilisés à des concentrations non toxiques pour l'organe:

* Dr. Méd.Vét., Faculté de Médecine Vétérinaire, Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie. Ankara-Turquie.

Inhibiteurs	Concentration mmg/ml	Pourcentage d'amplification de la contraction sérotonique
Cyanure de potassium	0,02	200
Fluorure de sodium	0,2	120
2,4,DNP	0,2	126

Dans ce travail, nous avons voulu vérifier, si le cyanure de potassium qui est un inhibiteur de la respiration cellulaire pouvait modifier également, in-vitro, l'effet contracturant de la Sérotonine sur le muscle isolé de ver de terre, ce dernier convenant à l'étude de l'effet des inhibiteurs enzymatiques comme nous l'avons montré dans une recherche récente ⁷.

Matériel et Méthode

Nous avons utilisé la même technique décrite par nous récemment dans une recherche relative ⁷ à l'étude de l'effet des cyanures sur la réactivité du muscle longitudinal isolé de ver de terre à l'égard du chlorure de potassium.

Résultats

La Sérotonine, in-vitro, exerce une action contracturante sur le muscle isolé de ver de terre à la concentration de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-7} g par ml. Ainsi, la contraction maximale est obtenue pour une concentration de 3×10^{-6} de Sérotonine par ml.; tandis que la sensibilité (contraction liminaire) descend jusqu'à 10^{-7} g/ml. La nature de cette réponse contractile est régulière bien qu'elle se reproduise par une contraction lente (1 à 2 mn selon la sensibilité de l'organe à la 5HT qui varie d'une préparation à l'autre).

A la suite d'expériences répétées, nous avons constaté que le cyanure de potassium sensibilise le muscle isolé de ver de terre à l'action contracturante de la Sérotonine. Après l'effet de 1×10^{-5} M de cyanure de potassium pendant 1 mn, la hauteur des contractions initiales augmente d'environ 300 % (Fig. 1). Cet effet potentialisateur du cyanure de potassium à l'égard de la Sérotonine persiste jusqu'à la troisième contraction après lavages successifs dans le liquide physiologique pur.

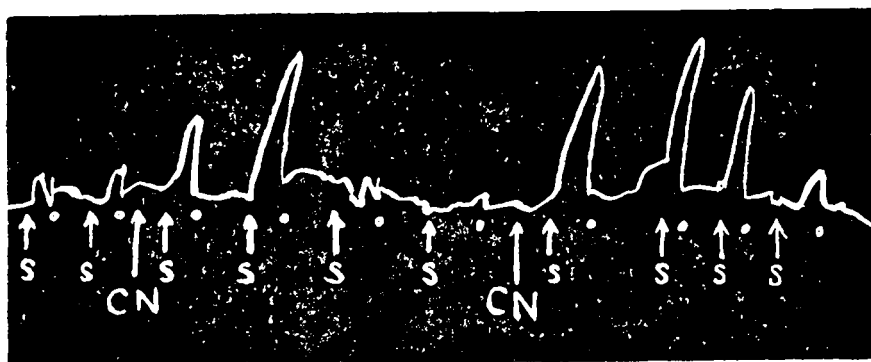


Fig. 1. Action de la Sérotonine (5HT) sur le muscle longitudinal isolé de ver de terre. En S: Action de 1×10^{-6} de Sérotonine. En CN: le cyanure de potassium a été introduit à la concentration de 1×10^{-5} M et laissé en contact pendant 30 sc avant addition subséquente de Sérotonine. Les points indiquent le renouvellement du liquide du bain.

En manipulant de la même façon, c'est-à-dire en entravant les processus respiratoires des fibres musculaires avec les cyanures, il est possible de sensibiliser l'organe à plusieurs reprises à l'effet contracturant de la Sérotonine. L'effet sensibilisant du cyanures est toujours réversible, l'organe étant lavé plusieurs fois dans le liquide physiologique pur.

Conclusion

En conclusion, nous pensons que ces résultats viennent confirmer l'interprétation que nous avons faite dans nos recherches antérieures, concernant le phénomène de la sensibilisation des fibres musculaires lisses et striées à l'ion potassium par inhibition des processus métaboliques de ces fibres. Il nous paraît vraisemblable que les cyanures exercent sur le muscle de ver de terre, un effet sensibilisant à l'égard de la Sérotonine en entravant les phénomènes de repolarisation et la décontraction qui s'en suit que cette inhibiteur de l'oxydation cellulaire prolonge et accroît l'effet dépolarisant de la Sérotonine.

Résumé

L'effet contracturant de la Sérotonine, sur le muscle isolé de ver de terre s'accroît fortement et d'une manière réversible, par l'addition préalable de très faibles doses de cyanures.

Özet

Hücre Solunumu'nun Durdurulması Suretiyle Serotonin'in Tesirinin Kuvvetlendirilmesi

Araştırmacılar^{2,3,8,10} Serotonin'in kas kasıltan tesirinde, biri direkt, diğeri de belli bir kısım reseptörlere yöneltilmiş iki türlü etkimci ayırd etmektedirler. Bulbring'e¹ göre, Serotonin ve diğer kas kasıltan farmakolojik maddelerin direkt tesirlerinin sebep olduğu depolarizasyon (Aksiyon akımı), metabolik enerji yardımı ile işleyen aktif iyon taşınması neticesi belirən, hücre zarı durumu ve eksitabilitesine bağlıdır. Bu sebeple, bizde daha evvelki çalışmalarımızda¹⁴ ortaya koyduğumuz: "birbiri peşisıra akan repolarizasyon ve dekontraktasyon (Gevşeme) fazlarını engellemek suretiyle, hücre metabolizması inhibitörleri, kas kasıltan farmakolojik maddelerin depolarizan tesirlerini artırır ve uzatırlar" şeklindeki hipotez gereğince, bir hücre solunumu inhibitörü olan potasyum syanür'ün, yukarıda yazdığımız ve Serotonin'in direkt tesirinden sorumlu possessüs'lere etkimek suretiyle, Serotonin'in kas kasıltan tesirinin artırılabilceğini düşündük.

Hakikaten, daha evvelce Quivy⁹ metodu ile izole Rat kolonu üzerinde elde ettiğimiz neticelerle çözümlediğimiz bu soruyu, bu defa da son neşriyatlarımızdan birinde⁷ tanımladığımız izole solucan kası metodu ile gerçekleştirdik.

Netice olarak, potasyum syanürün, çok küçük dozlarının (1×10^{-5} g/ml) Serotonin'in izole solucan kası üzerindeki kasıltıcı tesirini % 300 nispetinde arttırdığını gördük (şekil: 1). Böylece, bu olayın tefsiri, bize ancak daha evvelki araştırmalarımızda ortaya koyduğumuz ve yukarıda kısaca hatırlattığımız hipotez çerçevesi içinde mümkün görülmekte olup, çalışmalarımız bu yönden devam etmektedir.

Bibliographie

- 1 - **Bulbring, E., Burnstock, G.** (1960): *Membrane potential changes associated with tachyphylaxis and potentiation of the response to stimulating drugs in smooth muscle.* Brit. J. Pharmacol. 15, 611.
- 2 - **Gaddum, H.J., Hameed, K.A.** (1954): *Drugs which antagonize 5-Hydroxytryptamine.* Brit. J. Pharmacol. 9, 240.
- 3 - **Gaddum, H.J., Picarelli, Z.P.** (1957): *Two kinds of tryptamine receptor.* Brit. J. Pharmacol. 12, 323.

- 4 - **Lévy, J.** (1957): *La Sérotonine*. J. Physio. 49,879.
- 5 - **Lévy, J., Michel-Ber.** (1956): *La Sérotonine*. J. Physio. 43,1051.
- 6 - **Maupin, B.** (1960): *La Sérotonine*. Biologie Médical, 49,75.
- 7 - **Ozan, K.** (1965): *Action des cyanures sur la sensibilité du muscle isolé de ver de terre à l'ion potassium*. Vet. Fak. Dergisi. 4,287.
- 8 - **Paton, W.D.M., Zaimis, F.J.** (1949): *The pharmacological actions of Polymethylene Bistrimethylammonium salts*. Brit. J. Pharmacol. 4,381.
- 9 - **Quivy, D.** (1958): *Le dosage de la 5-Hydroxytryptamine*. Rev. Fr. et Clinique Biologique. 3,289.
- 10 - **Rocha, M., Valle, J.R., Picarelli, Z.P.** (1953): *A pharmacological analysis of the mode of action of Sérotonine upon the guinea-pig ileum*. Brit. J. Pharmacol. 8,378.
- 11 - **Schirardin, M.H.** (1960): *La Sérotonine, son origine, son action, et son évaluation à l'aide de son métabolite*. Bull. Soc. Pharm. Strasbourg. 3, N°2,85.
- 12 - **Vane, J.R.** (1957): *A sensitive methode for the assay of 5-Hydroxytryptamine*. 12,344.
- 13 - **Valette, G.** (1957): *Rôle physiologique de la 5-Hydroxytryptamine (Sérotonine) à la lumière des travaux récents*. Bull. Acad. Nat. Méd. (Paris), 141/30-31, 644.
- 14 - **Valette, G., Ozan, K.** (1964): *Action des inhibitions enzymatiques sur la sensibilité à l'ion potassium de la fibre musculaire lisse ou striée*. Association des Physiologistes, 32^{ème} Réunion, Clermont-Ferrand.

Travail reçu le 28 Avril 1966