

Stimulation de l'activité K⁺-pNPPasique nerveuse par les faibles doses d'amphétamine et de phényléthylamine : évidence d'une activation apparente

Abdelhalem MESFIOUI ¹□, François MATH ², Ahmed Touhami AHAMI ³,
Aboubaker ELHESSNI ¹, Jean-Louis DAVRAINVILLE ² & Mohamed Khaled CHOULLI ¹

(Reçu le 21/11/1995 ; Revu le 28/11/1996 ; Accepté le 13/12/1996)

ارتفاع نشاط pNPPase العنكبكية تحت تأثير مقادير ضعيفة من الأمفيتامين والفينيل إيتيلامين

تمت دراسة مفعول الأمفيتامين (AMPH) والفينيل إيتيلامين (PEA) على نشاط Mg⁺⁺-pNPPase و K⁺-pNPPase في البصلة الشمية لدى الفأر. على مستوى الخليط الشامل تسبب هاتين المادتين ارتفاعا في نشاط K⁺-pNPPase يبلغ ذروته (20% AMPH و 38,5% PEA) مع نسبة 10⁻⁵x3 M. وعكس ذلك، يتضح أن هاتين المادتين تنتجان حصرا حقيقيا (56% AMPH و 21,5% PEA) باستعمال 10⁻²M من هاتين المادتين. ويتضح أيضا من خلال هذه الدراسة غياب ارتفاع نشاط pNPPase تحت تأثير AMPH و PEA إذا عولج غشاء الخلايا بمنق (التريتون 100x). يوضح هذا البحث أيضا أن نشاط K⁺-pNPPase في الجزء الميكروزمي يظهر حصرا تحت تأثير AMPH و PEA أيًا كانت نسبتها بدءا بمقدار 10⁻⁵M ومن جهة أخرى، لم نسجل أي تأثير حقيقي لهاتين المادتين على نشاط Mg⁺⁺-pNPPase في مختلف مستحضرات أغشية الخلايا. نستنتج أن ارتفاع نشاط K⁺-pNPPase تحت تأثير هاتين المادتين من 10⁻⁵M إلى 10⁻⁴M ليس أمرا حقيقيا. إن المقادير الضعيفة من AMPH و PEA تخفف من حصر فيزيولوجي على نشاط K⁺-pNPPase الناتج عن المحيط الغشائي و تنافس مادة داخلية تشبه الواباين على موقع تأثيرها.

الكلمات المفتاحية : K⁺-pNPPase - الفأر - البصلة الشمية - الأمفيتامين - الفينيل إيتيلامين

Stimulation de l'activité K⁺-pNPPasique nerveuse par les faibles doses d'amphétamine et de phényléthylamine : évidence d'une activation apparente

L'amphétamine (AMPH) et la phényléthylamine (PEA) ont été testées *in vitro* sur les activités Mg⁺⁺- et K⁺-pNPPases du bulbe olfactif du rat. Au niveau de l'homogénéat total, ces drogues ont induit un effet biphasique sur l'activité K⁺-pNPPasique : le maximum de stimulation (20% AMPH et 38,5% PEA) a été obtenu à 3x 10⁻⁵ M; alors qu'une inhibition significative (46% AMPH et 21,5% PEA) n'a été observée qu'à 10⁻² M. Nos résultats montrent que l'effet stimulateur disparaît lorsque les préparations membranaires de l'homogénéat total sont traitées par un détergent (le triton X 100). Au niveau d'une fraction microsomale, cette activité K⁺-pNPPasique n'a pas présenté de réponse biphasique : une inhibition dose-dépendante est obtenue à partir de 10⁻⁵ M. D'autre part, ces deux drogues n'ont pas eu d'effet significatif sur l'activité Mg⁺⁺-pNPPasique des différentes préparations membranaires. L'analyse de ces données laisse supposer que de 10⁻⁵ à 10⁻⁴ M, l'effet stimulateur sur la K⁺-pNPPase n'est qu'apparent. En effet, ces drogues réduisent l'effet inhibiteur induit physiologiquement par l'environnement membranaire sur la molécule enzymatique (K⁺-pNPPase) et/ou déplacent un composé endogène "ouabain-like" de son site d'action.

Mots clés: K⁺-pNPPase - Rat - Bulbe olfactif - Amphétamine - Phényléthylamine

Stimulation of neural K⁺ pNPPase activity by low doses of amphetamine and phenylethylamine: evidence for apparent activation

Amphetamine (AMPH) and phenylethylamine (PEA) were tested on Mg⁺⁺- and K⁺-pNPPases activities of the rat olfactory bulb. In whole homogenate, these drugs induced a biphasic effect on K⁺-pNPPase: The higher activation (20% AMPH and 38,5% PEA) was obtained at 3x 10⁻⁵ M; while the significant inhibition (56% AMPH and 21,5% PEA) was obtained at 10⁻² M. These results show that the stimulatory effect disappears when the enzymatic preparation of whole homogenate was treated by detergent (triton X 100). It was noted also that the changes of microsomal K⁺-pNPPase activity did not have a biphasic character. The decrease in the activity was observed since 10⁻⁵ M. However, these drugs did not induce a significant effect on Mg⁺⁺-pNPPase activity. The analysis of these data suggests that the stimulatory effect induced by AMPH and PEA (10⁻⁵ to 10⁻⁴ M) on K⁺-pNPPase is only apparent. Indeed, at this range, drugs reduced the inhibitory effect physiologically induced by the membranous environment on enzymatic molecule (K⁺-pNPPase) and/or displaced the endogenous "Ouabain-like" compound.

Key words: K⁺-pNPPase - Rat - Olfactory bulb - Amphetamine - Phenylethylamine

¹ Unité de Pharmacologie Toxicologie, Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, 14000 Kénitra, Maroc

² Laboratoire de Physiologie Générale II, Faculté des Sciences, Université de Nancy I, France

³ Laboratoire de Neurosciences Comportementales, Département de Biologie, Faculté des Sciences, Kénitra Maroc

□ Auteur correspondant

INTRODUCTION

En 1962, Judah *et al.* montrèrent que les préparations membranaires des globules rouges qui contiennent de l'adénosine triphosphatase dépendante des ions sodium et potassium ((Na⁺, K⁺) ATPase) présentent, aussi, une phosphatase K⁺-dépendante. Dès lors, la présence de cette dernière enzyme a été démontrée dans différents tissus (Robinson, 1973). Yoshida *et al.* (1969) montrèrent que la distribution subcellulaire de la K⁺ phosphatase et celle de la (Na⁺, K⁺) ATPase sont similaires. Bader & Sen (1966) ont observé que les deux enzymes présentent les points communs suivants : valeurs de K_m identique pour les ions magnésium, rubidium et lithium ; valeurs de K_i pour ouabaine et calcium; pH optimum et énergie d'activation.

Les premières études faites sur la K⁺-phosphatase montrent qu'elle représente l'étape de déphosphorylation du cycle catalytique de la (Na⁺, K⁺)-ATPase.

Différentes molécules peuvent être utilisées comme substrat pour l'étude de l'étape phosphatasique de la réaction ATP-asique. Cependant, le p-nitrophénylphosphate (pNPP) reste la molécule la plus utilisée (Swann, 1984; Mrasulja *et al.*, 1985). Ainsi, cette phosphatase est appelée K⁺-p nitrophénylphosphatase (K⁺-pNPPase).

Cette enzyme intervient dans plusieurs processus physiologiques notamment au niveau des cellules nerveuse et rénale (les plus étudiées) où elle pourrait intervenir comme la (Na⁺, K⁺)-ATPase dans les transferts transmembranaires des neurotransmetteurs (Vizi *et al.*, 1982), du glucose (Tune & Burg 1971) et des acides aminés (Barfuss & Schafer 1979).

En dépit de ses rôles physiologiques importants, les caractéristiques physicochimiques de cette enzyme n'ont été que peu abordées en comparaison avec la (Na⁺, K⁺)-ATPase. On a démontré (résultats non publiés) que la distribution de la K⁺-pNPPase est la même que celle de la (Na⁺, K⁺)-ATPase à travers différentes structures telles que le bulbe olfactif, le rein et le cœur chez le rat.

Il a été aussi montré que ces deux enzymes présentent le même type de réponse vis-à-vis de la dopamine et de l'amphétamine. Au niveau du système nerveux, cette réponse est de type

biphasique: stimulation à faibles doses (10⁻⁵ à 10⁻⁴ M) et inhibition aux fortes doses (10⁻² M). Alors qu'au niveau rénal, elle est de type monophasique : inhibition dose-dépendante (Mesfioui *et al.* 1995). D'autre part, l'effet stimulateur induit par les faibles doses d'AMPH et de PEA sur la (Na⁺, K⁺) ATPase bulbaire n'était qu'apparent car il disparaît sous différentes conditions expérimentales (surtout à la suite d'une perturbation de l'environnement de l'enzyme) (Mesfioui *et al.*, soumis).

Dans le but d'expliquer l'effet stimulateur provoqué par ces deux drogues sur la K⁺-pNPPase, le présent travail tentera de caractériser le type d'action induite par les faibles doses (10⁻⁵ à 10⁻⁴ M) sur la molécule enzymatique et de voir si cette action est perturbée, comme dans le cas de la (Na⁺, K⁺)-ATPase, lorsque l'environnement de la K⁺pNPPase est perturbé.

MATÉRIEL & MÉTHODES

1. Animaux utilisés

Des rats albinos *Ratus norvegicus* de race Wistar, adultes, pesant 300g en moyenne ont été utilisés.

2. Préparations membranaires

L'action *in vitro* du sulfate d'amphétamine et de la phényléthylamine (10⁻⁵ à 10⁻² M) sera testée sur différentes préparations membranaires réalisées à partir du bulbe olfactif. Dans le but de voir si l'environnement membranaire de la K⁺-pNPPase intervient dans la réponse de cette enzyme vis-à-vis des agents pharmacologiques, l'action de ceux-ci sera testée sur un homogénat total traité ou non par un détergent, le triton X 100 (TX 100) et sur une fraction microsomale du bulbe olfactif.

• Homogénat total

Juste après la décapitation des rats, le bulbe olfactif est homogénéisé dans un broyeur de Potter-Elvehjem type AA. L'homogénéisation s'est faite dans une solution de saccharose 0,25 M. Le volume a été choisi de telle façon que les réactions enzymatiques se déroulent à une teneur en protéines convenable.

Concernant l'action du détergent, un échantillon de cet homogénat a été soumis à l'action du TX 100 (0,03%) pendant 15 min. à 0°C avant le déroulement de la réaction enzymatique.

• Fraction microsomale

Pour ce fractionnement subcellulaire, on homogénéise environ 300 mg de tissus frais (soit les bulbes olfactifs de trois rats) dans 4,5 ml d'une solution de saccharose 0,25 M à l'aide d'un appareil Potter type AA (clearance 80 à 130 μ m). L'homogénéat est centrifugé à 12 500 g pendant 15 mn (centrifugation A) dans une ultracentrifugeuse réfrigérée (Centrikon T-2055). Le culot est suspendu dans du saccharose 0,25 M et centrifugé dans les mêmes conditions (centrifugation B). Le culot issu de cette deuxième centrifugation est écarté; le surnageant est ajouté à celui de la centrifugation A et l'ensemble est soumis à 100 000 g pendant 60 mn (centrifugation C). Le surnageant est éliminé, alors que le culot qui représente la fraction microsomale est mis en suspension dans 9,0 ml de saccharose 0,25 M. Une telle dilution permet d'avoir une concentration en protéines voisine de celle utilisée dans l'homogénéat total.

Recueillies dans des tubes à essais bouchés, les différentes préparations membranaires sont congelées à -18°C et stockées pendant 24 h au congélateur avant toute évaluation biochimique.

3. Activités enzymatiques

Les activités pNPPasiques sont évaluées par la quantité de p nitrophérol (pNP) libéré lors d'une incubation de 15 min (avec ou sans drogue) dans un bain à agitation thermostaté à 37°C en présence du p-nitrophénylphosphate (pNPP). Le pNP libéré réagit instantanément avec NaOH 0,2 M pour former une coloration jaune. Les absorbances des essais sont mesurées à 400 nm. L'unité de l'activité enzymatique est donnée en μ moles pNP/ mg protéines . h.

4. Détermination des protéines

Le dosage des protéines a été fait selon la méthode de Lowry *et al.* (1951).

5. Analyse statistique des résultats

les données analytiques de n essais sont traduites en moyenne accompagnée de leur écart type S.D. Dans les tableaux, le nombre de déterminations figure entre parenthèses. La comparaison entre deux moyennes est réalisée par le test de Student. La valeur p, probabilité avec laquelle la différence entre deux moyennes est due au hasard, est

obtenue à partir de la table numérique de Student.
- si $0,001 < p < 0,05$, la différence est dite statistiquement significative et est notée * ;
- si $p < 0,001$, la différence est dite statistiquement hautement significative et est notée **.

RÉSULTATS

1. Effets du triton X100 (0,03%) et des centrifugations sur les activités pNPP asiques

Le tableau 1 présente les effets du TX 100 (0,03%) sur les activités pNPP asiques. à cette concentration, ce détergent non ionique induit une stimulation aussi bien des activités Mg⁺⁺-pNPPasique (35%) que K⁺-pNPPasique (28%).

Tableau 1. Effets du triton X100 (0,03%) et des centrifugations sur les activités pNPP-asiques

	Mg ⁺⁺ -pNPPase*	K ⁺ -pNPPase*
Ht** non traité	1,22 \pm 0,08 (6)	1,08 \pm 0,20 (6)
Ht** traité par TX100	1,65 \pm 0,03 (4)	1,38 \pm 0,30 (4)
Fraction microsomale	2,37 \pm 0,09 (4)	2,75 \pm 0,04 (4)

* Activité enzymatique exprimée en μ moles pNP/mg protéines.h

** Homogénéat total

Ce tableau montre que lorsqu'un homogénéat total subit une série de centrifugations en vue d'isoler une préparation riche en membrane (ex: fraction microsomale), les activités enzymatiques sont nettement stimulées. Les résultats trouvés montrent qu'au niveau des microsomes, cette stimulation est de 94% pour la Mg⁺⁺-pNPPase et 155% pour la K⁺-pNPPase.

2. Effets *in vitro* des doses croissantes de l'AMPH et de la PEA sur l'activité Mg⁺⁺-pNPP asique

Le tableau 2 résume le comportement de cette enzyme vis-à-vis des deux doses ayant induit les effets les plus importants sur l'activité K⁺-pNPP asique. L'AMPH à 3×10^{-5} M n'a pas d'effet significatif, mais à 10^{-2} M, elle a induit un faible effet inhibiteur (14%). Concernant la PEA, les deux doses ont presque le même effet. Il s'agit d'une faible inhibition (10 à 15 %).

Pour les deux drogues, ces effets ne sont perturbés ni par l'action du détergent, ni par l'isolement membranaire.

Tableau 2. Effets de l'AMPH et de la PEA sur l'activité Mg⁺⁺-pNPP asique

Drogue	Drogue (moles/l)Activité enzymatique (%),.....		
		Homogénat total non traité	Homogénat total traité par TX100	Fraction microsomale
Aucune	0	100 (5)	100 (5)	100 (5)
AMPH	3.10 ⁻⁵	105±5 (5)	102 ±4 (5)	98 ± 3 (5)
	10 ⁻²	86 ± 3 *(5)	84 ± 5 *(5)	83 ± 4 *(5)
PEA	3.10 ⁻⁵	89 ± 4 (5)	86 ± 3 (5)	90 ± 4 (5)
	10 ⁻²	84 ± 3 *(5)	83 ± 4 *(5)	80 ± 5 *(5)

3. Effets *in vitro* des doses croissantes de l'AMPH et de la PEA sur l'activité K⁺-pNPPasique

• Homogénat total non traité par le TX 100

Les effets de l'AMPH et de la PEA sur l'activité spécifique de la K⁺-pNPPase nerveuse sont présentés par les figures 1 et 2 respectivement.

Pour les deux drogues, ces effets sont de type biphasique :

- de 10⁻⁵ à 10⁻⁴M, il s'agit d'une stimulation dont le maximum est de 20% (AMPH) et de 38,5% (PEA) et il est obtenu à la dose de 3 x 10⁻⁵M;
- à 10⁻²M, une inhibition beaucoup plus significative dans le cas de l'AMPH (56%) que dans celui de la PEA (21%).

• Homogénat traité par le T X 100 (0,03%)

Contrairement à la Mg⁺⁺-pNPPase, le traitement de l'homogénat total par le détergent perturbe significativement les effets des faibles doses des deux drogues sur la K⁺-pNPPase. En effet, les figures 1 et 2 montrent que:

- à 10⁻⁵ M, la stimulation passe de 15% (AMPH) ou 23% (PEA) (homogénat total non traité) à 0% (AMPH) ou 5% (PEA) (homogénat total traité);
- à 3x10⁻⁵ M, la stimulation passe de 20% (AMPH) ou 38,5% (PEA) (homogénat total non traité) à 1% (AMPH) ou 3% (PEA) (homogénat total traité);
- à 10⁻⁴ M, la stimulation passe de 8% (AMPH) ou 19% (PEA) pour l'homogénat total non traité à -1% (AMPH) ou -2% (PEA) pour l'homogénat total traité ;
- la dose 10⁻² M a induit presque le même effet inhibiteur:
 - . dans le cas de l'AMPH: 56% (homogénat total non traité) et 65% (homogénat total traité);
 - . dans le cas de la PEA : 21% (homogénat total non traité) et 30% (homogénat total traité).

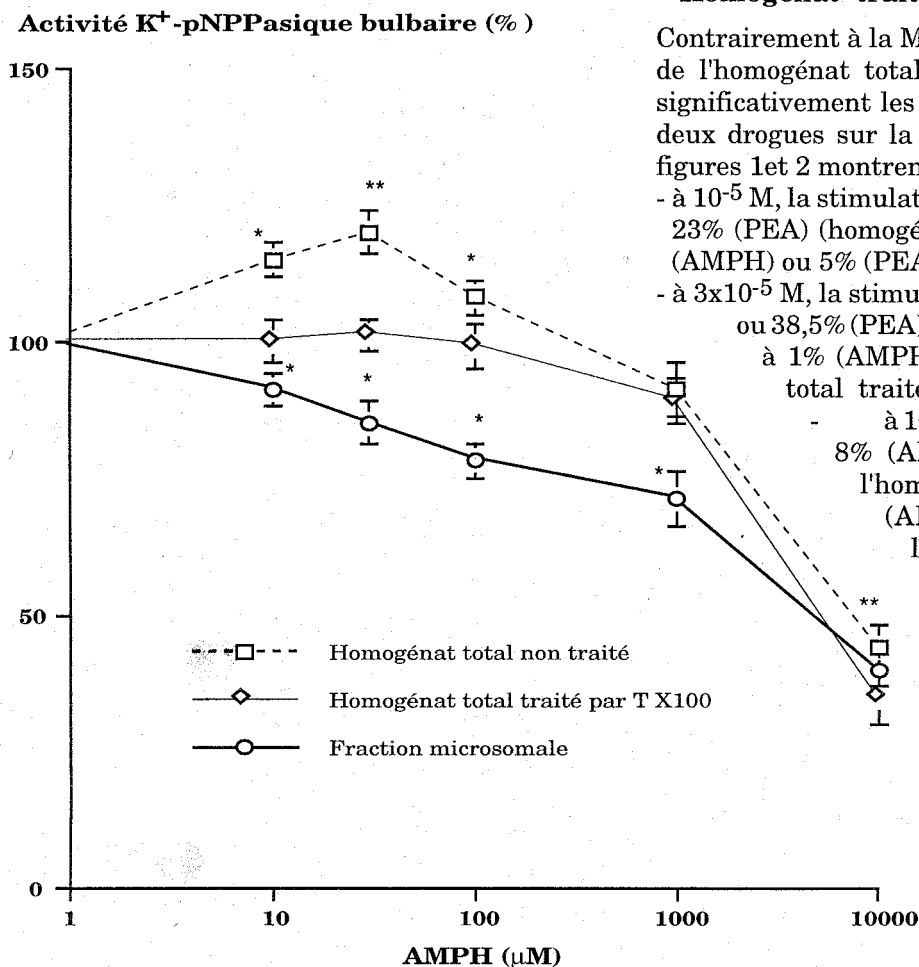


Figure 1. Effets *in vitro* des doses croissantes de l'AMPH sur l'activité K⁺-pNPPasique bulbaire de rat. La valeur de référence de 100% est mesurée en l'absence de drogue. Les points des courbes sont les moyennes ± ESM de 5 déterminations.

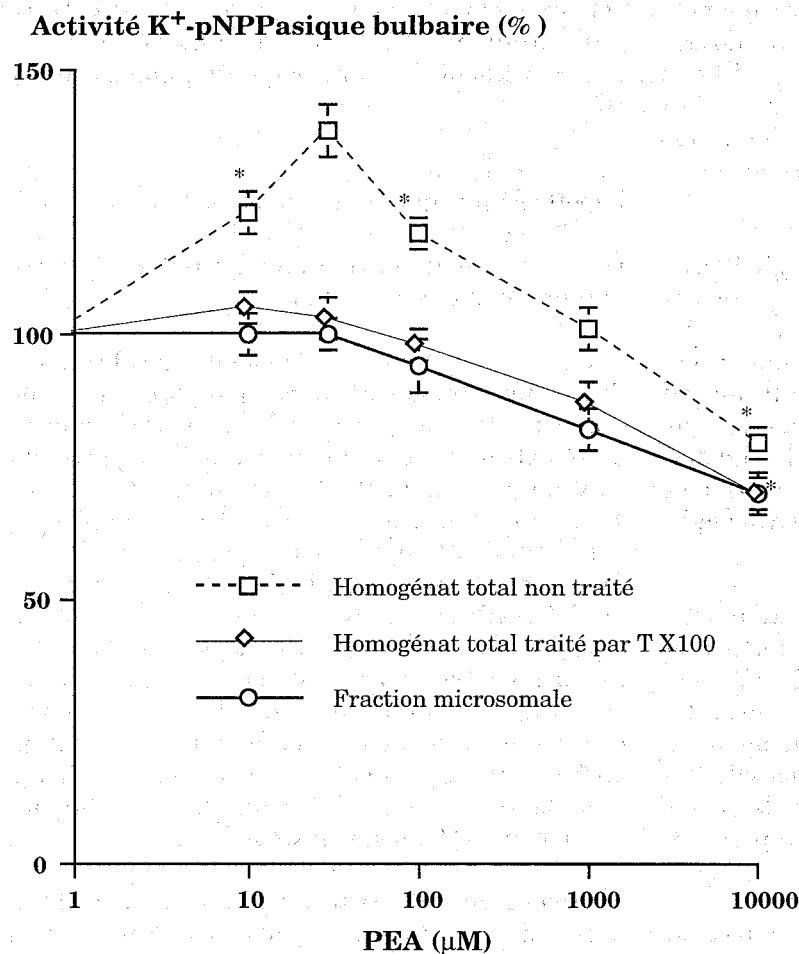


Figure 2. Effets *in vitro* des doses croissantes de la PEA sur l'activité K^+ -pNPPasique bulbaire de rat

La valeur de référence de 100% est mesurée en l'absence de drogue. Les points des courbes sont les moyennes \pm ESM de 5 déterminations.

• Fraction microsomale

Les figures 1 et 2 montrent que l'effet biphasique observé au niveau de l'homogénat total disparaît au niveau de la fraction microsomale. Les deux drogues ont induit sur la K^+ -pNPPase microsomale une inhibition dose-dépendante qui commence à s'installer dès 10^{-5} M surtout pour l'AMPH (9%) pour atteindre son maximum qui est de 60% (AMPH) et de 30% (PEA).

DISCUSSION

Dans toutes les cellules animales, une activité phosphatasique K^+ -dépendante est généralement associée à l'activité (Na^+ , K^+)-ATPasique. Toutes les deux assurent un rôle important dans le fonctionnement des cellules où les transferts

ioniques (Na^+ et K^+) sont intenses. Au niveau cérébral, elles pourraient intervenir dans la libération des neurotransmetteurs sous l'effet de l'amphétamine (Mc Millen, 1983). Cette hypothèse laisse supposer que cette drogue, parmi d'autres, pourrait agir sur l'activité de ces enzymes. En effet, divers travaux ont étudié l'action de différentes drogues sur l'activité (Na^+ , K^+)-ATPasique nerveuse (Deliconstantinos, 1983 ; Lichtstein *et al.*, 1985) et ont montré que la réponse de l'enzyme est de type biphasique. Le même type de résultats a été obtenu en présence de l'amphétamine et de la dopamine sur les activités K^+ -pNPPasique et (Na^+ , K^+)-ATPasique nerveuses (Mesfioui *et al.*, 1995).

Le présent travail montre que la phényléthylamine, l'analogue structural α déméthylé de l'amphétamine induit, elle aussi, un effet biphasique sur l'activité K^+ -pNPPasique : à 3×10^{-5} M, un effet stimulateur plus important que celui induit par l'amphétamine; et à 10^{-2} M, un effet inhibiteur moins important que celui de l'amphétamine.

Pour expliquer l'effet inhibiteur induit par les fortes doses de drogues sur l'activité (Na^+ , K^+)-ATPasique, tous les travaux convergent vers la même explication: action directe des drogues sur la molécule enzymatique. En revanche, l'effet stimulateur causé par les faibles doses reste l'une des énigmes qui préoccupe les pharmacologues.

Les résultats que nous avons obtenus semblent expliquer le comportement de la K^+ -pNPPase vis-à-vis des faibles doses (10^{-5} à 10^{-4} M) de l'amphétamine et de la phényl-étylamine. Ces expériences montrent que l'effet stimulateur induit par ces deux drogues disparaît lorsque l'homogénat total est traité par le TX 100 (0,03%) (on a démontré, qu'à cette dose, ce détergent ne dénature pas la structure moléculaire de l'enzyme mais provoque une activation des pNPPases en solubilisant les lipides membranaires (Tableau 1) et lorsque la préparation membranaire subit une série de centrifugations en vue de préparer une

fraction microsomale. L'analyse de ces données montre que l'AMPH et la PEA, à faibles doses, n'ont pas d'effet direct sur la K⁺-pNPPase nerveuse, et que la stimulation obtenue n'est qu'apparente. Pour expliquer cette stimulation apparente, on avance les deux hypothèses suivantes:

•1. Les fonctions catalytiques de la K⁺-pNPPase, comme celles de la (Na⁺, K⁺)-ATPase, montrent des sensibilités différentes en réponse à des perturbations de la double couche lipidique. Les préparations enzymatiques complètement délipidées (traitement par détergent ou phospholipase) sont capables de lier le substrat avec forte affinité. Le K⁺ se lie, aussi, mais sans effet durable sur le substrat (Jensen & Ottolenghi, 1976).

Ceci suggère que les contrastes conformationnelles dues aux interactions hydrophobes perturbées empêchent la transition de la forme E₁ ATP à la forme E₂ K de la (Na⁺, K⁺)-ATPase. La conséquence immédiate d'un tel empêchement est la perturbation du déroulement de l'activité K⁺-phosphatasique selon le schéma du cycle réactionnel de la pompe à sodium proposé par Karlsh *et al.* (1978).

Ainsi, la fonction des sites de liaison des substrats et des cations peut être indépendante des lipides, tandis que les réarrangements conformationnels de la protéine enzymatique, durant le cycle, nécessitent une association avec les lipides.

On suppose que l'environnement membranaire de la K⁺-phosphatase exerce une inhibition sur cette enzyme. La même supposition a été faite par Lichtstein *et al.* (1985) dans le cas de la (Na⁺, K⁺)-ATPase. La liaison des drogues du type amphétamine, entre autres, peut induire une perturbation des constituants membranaires. Ceci peut atténuer l'inhibition induite par la membrane et conduit à une stimulation de la K⁺-pNPPase.

Deliconstantinos (1983) a proposé que les faibles doses du phéno-barbital provoquent une augmentation de la fluidité membranaire qui est à l'origine d'une augmentation de la flexibilité des protéines enzymatiques ancrées dans la bicouche lipidique; d'où une stimulation accrue de leur activité. Il est possible que le même phénomène s'est produit lors de notre expérimentation. En effet, les doses 10⁻⁵ à 10⁻⁴ M de l'amphétamine et de la phényléthylamine, en perturbant

l'environnement membranaire de la K⁺-pNPPase, ont supprimé l'inhibition induite par cet environnement d'où une activation apparente de cette enzyme.

Les résultats du présent travail renforcent cette hypothèse puisque le traitement de l'homogénat total par le Triton X 100, qui modifie l'environnement enzymatique, a réduit et même annulé cet effet stimulateur.

•2. Il existe, au niveau de la membrane plasmique des cellules animales, un composé type ouabaïne (ouabain-like compound: O.L.C.). Un tel composé a été extrait et partiellement purifié à partir du cerveau (Fishman, 1979; Lichtstein & Samuelov, 1982), du cœur (De Pover *et al.*, 1982), du plasma (Cloix *et al.*, 1983). L'ouabaïne ainsi que l'O.L.C. inhibent spécifiquement la (Na⁺, K⁺)-ATPase et la K⁺-pNPPase (Bader & Sen 1966; Lichtstein *et al.*, 1985). Il est possible que les faibles doses des drogues du type amphétamine peuvent déplacer cet O.L.C à partir de son site de liaison et conduisent, ainsi, à une suppression de l'inhibition de l'enzyme ce qui aboutit, par conséquent, à une stimulation apparente de la K⁺-pNPPase obtenue au niveau de l'homogénat total.

L'absence de cette stimulation, au niveau de la préparation microsomale peut être le résultat d'un déplacement de cet O.L.C. ou de sa décomposition durant les centrifugations lors des préparations de la fraction microsomale.

Cette étude montre bien que l'amphétamine et la phényléthylamine, à faibles doses, peuvent induire leurs effets en modifiant uniquement l'environnement des enzymes sans agir directement sur celles-ci. Le même type d'interaction drogue-environnement membranaire a été avancé pour expliquer les effets des anesthésiques et des barbutiriques (Peters, 1977), des neuroleptiques et antidépresseurs (Randall, 1981) et des psychoses et désordres affectifs (Hitzemann *et al.*, 1984).

RÉFÉRENCES CITÉES

- Bader H. & Sen A.K. (1966) K⁺-dependent acylphosphatase as part of the Na⁺,K⁺-ATPase of cell membranes. *Biochim. Biophys. Acta* 118 : 116-123
- Barfuss D.W. & Schafer J.A (1971) Active amino acid absorption by proximal straight tubules. *Am. J. Physiol.* 236: F 149 -F 162

- Cloix J.F., Miller F.D., Pernellet M.G., Deuynck M.A. & Meyer P. (1983). Purification d'un inhibiteur endogène de la sodium-potassium ATP ase. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, 296 : 213-216
- Deliconstantinos G. (1983) Phenobarbital modulates the (Na⁺, K⁺)-stimulated ATP ase and Ca⁺⁺-stimulated ATP ase activities by increasing the bilayer fluidity of dog brain synaptosomal plasma membranes. *Neurochem. Res.* 8 : 1143-1152
- De pover A., Castaneda A., Hernandez G. & Godfraind T. (1982) Water versus acid extraction of digitalis-like factor from guinea pig heart. *Biochem. Pharmacol.* 31: 267-271
- Fishman M. (1979) Endogenous digitalis-like activity in mammalian brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 76 : 4661-4663
- Hitzemann R., Hirschowitz J. & Garver D. (1984) Membrane abnormalities in the psychoses and affective disorders. *J. Psychiat. Res.* 18 (3): 319-326
- Jensen J. & Ottolenghi P. (1976) Adenosine triphosphatase binding to sodium-plus-potassium ion dependent adenosine triphosphatase. *Biochem. J.* 159 : 815-817
- Judah D., Ahmed K. & Mc Lean A.E.M. (1962) Ion transport and phosphoproteins of human red cells. *Biochim. Biophys. Acta* 65 : 472-480
- Karlish S.J.D., Yates D.W. & Glynn I.M. (1978) Elementary steps of the (Na⁺, K⁺)-ATPase mechanism, studied with formycin nucleotides. *Biochim. Biophys. Acta*, 525 : 230-251
- Lichtstein D. & Samuelov S. (1982) Membrane potential changes induced by the ouabain-like compound extracted from mammalian brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 79 : 1453-1456
- Lichtstein D., Samuelov S. & Bourrit A. (1985) Characterization of the stimulation of neuronal Na⁺, K⁺-ATP ase activity by low concentration of ouabain. *Neurochem. Int.* 7: 709-715
- Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. & Randall R.J. (1951) Protein measurement with the folin phenol. *J. Biol. Chem.* 193 : 265-275
- Mc Millen B.A. (1983) CNS stimulants : two distinct mechanisms of action for amphetamine-like drugs. *Trends Pharmacol. Sci.* 4 : 429-432
- Mesfioui A., El Hessni A., Choulli M.K & Noble (1995) Different behavior of neural and renal (Na⁺, K⁺)-ATP ases to dopamine and amphetamine: possible role of membrane environment *Br. J. Pharmacol.* 114: 245-251
- Mesfioui A., El Hessni A., Choulli M.K & Noble (1995) Phenylethylamine : evidence for apparent activation Soumis à *Br. J. Pharmacol.*
- Mrasulja B.J., Zalewski A.A. & Copping G. (1985) Ultracytochemical localization of ouabain-sensitive K⁺-dependent, p-nitrophenylphosphatase in myelin. *Brain Res.* 343 : 154-158
- Peters T. (1977) Membrane structure and drug actions. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 297, S 1-S 4
- Ranall P.L (1981) An alternative mechanism of action for neuroleptic and antidepressant drugs. *Medical Hypotheses* 7: 251-260
- Robinson J.D. (1973) Cation sites of Na⁺, K⁺-ATP ase : mechanisms for Na⁺ induced changes in K⁺ affinity of the phosphatase activity. *Biochim. Biophys. Acta*, 321 : 662-670
- Swann A.C. (1984) (Na⁺, K⁺) Adenosine triphosphatase regulation by the sympathetic nervous system : Effects of noradrenergic stimulation and lesions *in vivo*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228 : 304-311
- Tune B. & Burg M. (1971) Glucose transport by proximal renal tubules. *Am. J. Physio.* 221: 580-585
- Vizi E.S., Torok T., Sergi A., Serfozo P. & Adam-Vizi V. (1982) Na, K - activated ATPase and the release of acetylcholine and noradrenaline. *J. Physiol. Paris.* 78: 399-406
- Yoshida H., Nagai K., Ohashi T. & Nakagawa Y. (1969) K⁺-dependent phosphatase activity observed in the presence of both adenosine triphosphate and Na⁺. *Biochim. Biophys. Acta* 171 : 178-185