**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 34 (1978)

**Artikel:** Sécrétion de somatostatine a partir de l'éminence médiane et de la posthypophyse in vitro

**Autor:** Zingg, Hans H. / Dreifuss, Jean Jacques / Patel, Yogesh C.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-308147

**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:** 05.07.2025

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

Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 34, 145-153 (1978)

Département de Physiologie et Institut d'Histologie et d'Embryologie, Faculté de Médecine, Université de Genève (Suisse)
Medical Research Centre, Prince Henry's Hospital, Melbourne (Australie)

# SECRETION DE SOMATOSTATINE A PARTIR DE L'EMINENCE MEDIANE ET DE LA POSTHYPOPHYSE IN VITRO

HANS H. ZINGG, JEAN JACQUES DREIFUSS et YOGESH C. PATEL*

## Résumé

Les mécanismes de sécrétion de la somatostatine à partir de terminaisons nerveuses ont été investigués en utilisant l'éminence médiane et la posthypophyse isolées du rat. La détermination du contenu total en somatostatine immunoréactive a donné les valeurs suivantes: 36,2 ± 2.7 ng par éminence médiane et 0,74 ± 0.9 ng par posthypophyse. Une élévation de la concentration de KCl externe a entraîné une augmentation significative de la libération de somatostatine à partir des deux tissus. (Posthypophyse: de 0,86 % à 7,4 %; éminence médiane: de 0,09 % à 0,47 % du contenu total en 30 minutes.) Une augmentation significative de la libération hormonale a été également observée après stimulation électrique. La réponse sécrétoire a été abolie chaque fois que le calcium a été omis dans le milieu ou remplacé par le manganèse. La sécrétion de somatostatine à partir de l'éminence médiane et de la posthypophyse présente donc deux caractéristiques typiques pour un processus de neurosécrétion: libération d'hormone après dépolarisation membranaire et dépendence de ce processus du calcium externe.

## Zusammenfassung

Die Mechanismen der Somatostatinsekretion von Nervenendigungen wurden an der isolierten Neurohypophyse und der isolierten Eminentia mediana der Ratte untersucht. Die Bestimmung des Gesamtgehaltes an immunoreaktivem Somatostatin ergab für die Eminentia mediana 36 ± 2,7 ng und für die Neurohypophyse 0,74 ± 0,9 ng. Erhöhung der KCl-Konzentration

* Adresse actuelle: Department of Endocrinology, McGill University, Royal Victoria Hospital, Montreal (Canada).

rief einen signifikanten Anstieg der Somatostatinfreisetzung von beiden Organfragmenten hervor. Neurohypophyse: von 0,86 % auf 7,4 % und Eminentia mediana: von 0,09 % auf 0,47 % des Gesamtgehaltes per 30 Minuten. Ein signifikanter Anstieg der Hormonsekretion erfolgte auch nach elektrischer Stimulation. Der Anstieg blieb jedoch in sämtlichen Fällen aus, wenn $Ca^{2+}$ im Aussenmedium fehlte oder durch $Mn^{2+}$ ersetzt wurde. Es ergibt sich die Folgerung, dass die Mechanismen der Somatostatinsekretion von der Eminentia mediana und der Neurohypophyse zwei Charakteristika aufweisen, welche für neurosekretorische Prozesse typisch sind: Hormonfreisetzung durch Membrandepolarisation und Abhängigkeit des Sekretionsprozesses von externem Calcium.

## Summary

The mechanisms of somatostatin secretion from nerve endings were investigated using the rat median eminence and neurohypophysis in vitro. Determination of total immunoreactive somatostatin content yielded: 36 ± 2,7 ng per median eminence and 0,74 ± 0,09 ng per neural lobe. Upon increasing the external potassium concentration a significant rise in somatostatin release from both tissues was observed. (Neural lobe: from 0,86 % to 7,4 %, median eminence: from 0,09 % to 0,47 % of total content per 30 minutes). A significant increase in hormone output was also observed following electrical stimulation. The secretory response was abolished whenever external calcium was omitted or replaced by manganese. It is concluded that somatostatin secretion from median eminence and neural lobe in vitro shows two characteristics typical of a neurosecretory process: release upon membrane depolarization and dependence of this process on external calcium.

## Introduction

La somatostatine, ainsi nommée en raison de son effet inhibiteur sur la sécrétion de l'hormone de croissance, a été initialement isolée dans l'hypothalamus du mouton (1) et caractérisée comme étant un tetradécapeptide (13). Elle a été mise en évidence dans le reste du système nerveux central, dans les îlots pancréatiques, la paroi gastro-intestinale et la glande thyroïde (7, 13). La somatostatine est un agent sécréto-inhibiteur à action générale, mais non universelle. Ainsi, outre la sécrétion de l'hormone de croissance, celle de la TSH, de l'insuline, du glucagon et de la gastrine, par exemple, sont inhibées; en revanche, la sécrétion de FSH, de LH, de vasopressine et d'ocytocine ne semblent pas affectées par le peptide (13).
La somatostatine a été localisée par immunocytologie dans des neurones parvicellulaires de la partie antérieure et périventriculaire de l'hypothalamus (7). D'autres groupes, utilisant

un anticorps différent, ont de plus décrit sa localisation dans une fraction des neurones magnocellulaires des noyaux supraoptiques et paraventriculaires (3, 6), mais la spécificité de l'anticorps utilisé a été mise en question. Il est admis que le peptide est charrié à partir des corps cellulaires par transport axonal jusqu'aux terminaisons nerveuses de l'éminence médiane (2). Des études immunocytologiques à l'aide du microscope électronique suggèrent que la somatostatine y est présente dans des grains de neurosécrétion (12).
Alors que la localisation de la somatostatine dans le système nerveux central a fait l'objet de nombreuses études, peu de données expérimentales sont disponibles sur les mécanismes de sa libération. Nous avons étudié la sécrétion de somatostatine à partir de deux tissus nerveux: l'éminence médiane et la posthypophyse du rat (11).

## Matériel et méthodes

Des rats adultes des deux sexes (240 - 300 g, souche Sprague-Dawley) ont été utilisés. Après décapitation sans anesthésie préalable, l'éminence médiane et la posthypophyse ont été isolées à l'aide d'un microscope de dissection. Le lobe intermédiaire a été enlevé dans la mesure du possible de la posthypophyse à laquelle il adhère. Des groupes de 5 posthypophyses ou de 5 éminences médianes ont été incubés à 37°C dans 1 ml d'une solution de Locke agitée continuellement en présence d'une atmosphère de 95 % d'oxygène et de 5 % de gaz carbonique. Le milieu d'incubation de base contenait (en mM): $Na^+$, 160; $K^+$, 5,6; $Ca^{2+}$, 2,2; $Mg^{2+}$, 1; $Cl^-$, 160; $HCO^-_3$, 12 et glucose, 10. Après une préincubation, le milieu a été remplacé par du milieu frais de même composition ionique ou de composition modifiée à intervalles de 30 minutes. Le contenu en somatostatine des milieux et des extraits tissulaires (obtenus en fin d'expérience par sonication dans l'acide acétique) a été déterminé par un radioimmunoétalonnage spécifique (10). Au cours d'expériences préliminaires, de la somatostatine de synthèse a été ajoutée dans un milieu qui avait été préalablement en contact avec 5 éminences médianes ou 5 posthypophyses. Plus de 90 % de la somatostatine ajoutée a été retrouvée immunoréactive après 60 minutes d'incubation, suggérant que la dégradation enzymatique du peptide n'était pas considérable pendant ce laps de temps. Néanmoins, dans certaines expériences, un inhibiteur de la protéolyse enzymatique (Trasylol$^R$, trypsin-kallikrein inhibitor, 500 U/ml) et de l'albumine (1 mg/ml) ont été ajoutés aux milieux d'incubation.

Deux méthodes ont été utilisées pour induire une dépolarisation membranaire. 1. Augmentation du potassium externe. La concentration du KCl du milieu a été augmentée à 56 mM,

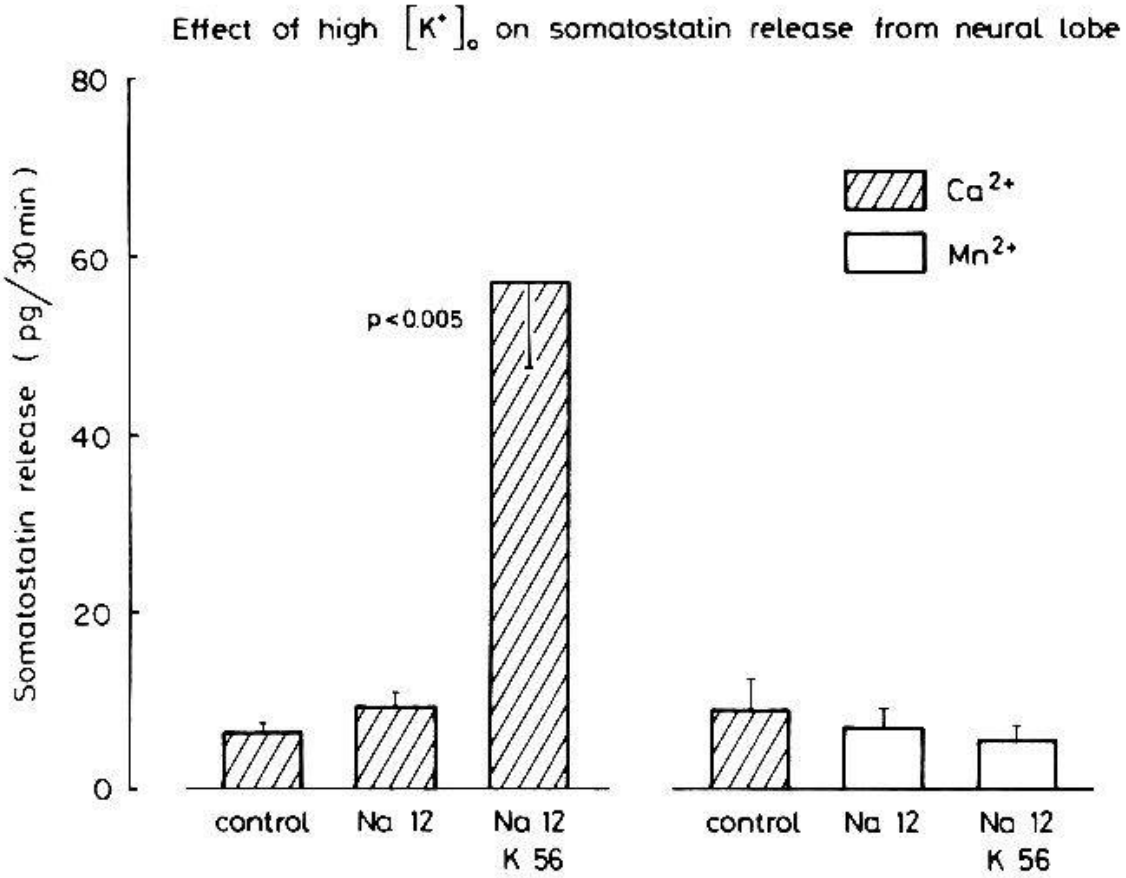


Fig. 1. Somatostatine libérée à partir de groupes de 5 posthypophyses de rat pendant trois périodes d'incubation successives de 30 minutes chacune. Le milieu d'incubation de base (1ère colonne) est décrit dans les méthodes. Pendant la deuxième période (2ème colonne), le sodium a été abaissé à 12 mM. Pendant la troisième période le potassium a été porté à 56 mM, l'isoosmolarité étant maintenue dans les deux cas par l'adjonction de quantités appropriées de choline. A droite, le même protocole a été suivi pour d'autres groupes de posthypophyses, mais le $Ca^{2+}$ a été remplacé par du $Mn^{2+}$ (2,2 mM) pendant la deuxième et la troisième incubation. Chaque colonne représente les quantités de somatostatine immunoréactive apparaissant dans le milieu, les valeurs étant exprimées en quantité libérée par posthypophyse (moyenne $\pm$ 1 écart standard, n = 10 (à gauche) ou 6 (à droite) groupes).

celle de NaCl abaissée à 12 mM, l'isoosmolarité étant maintenue à l'aide de chlorure de choline, 92 mM. 2. Stimulation électrique. Un train de stimuli (40 mA, 20 Hz, 2 msec de durée des impulsions) a été appliqué entre deux plaques d'argent plongées dans le milieu pendant les 10 premières minutes d'une période d'incubation, la polarité étant inversée toutes les 30 secondes.

La signification statistique des résultats a été évaluée à l'aide du test de Student.

## Résultats

La détermination du contenu total en somatostatine a donné les valeurs suivantes: 36 $\pm$ 2,7ng par éminence médiane (moyenne $\pm$ un écart standard, n = 16 groupes) et 0,74 $\pm$ 0,09 ng par

Effect of high $[K^+]_o$ on somatostatin release from median eminence

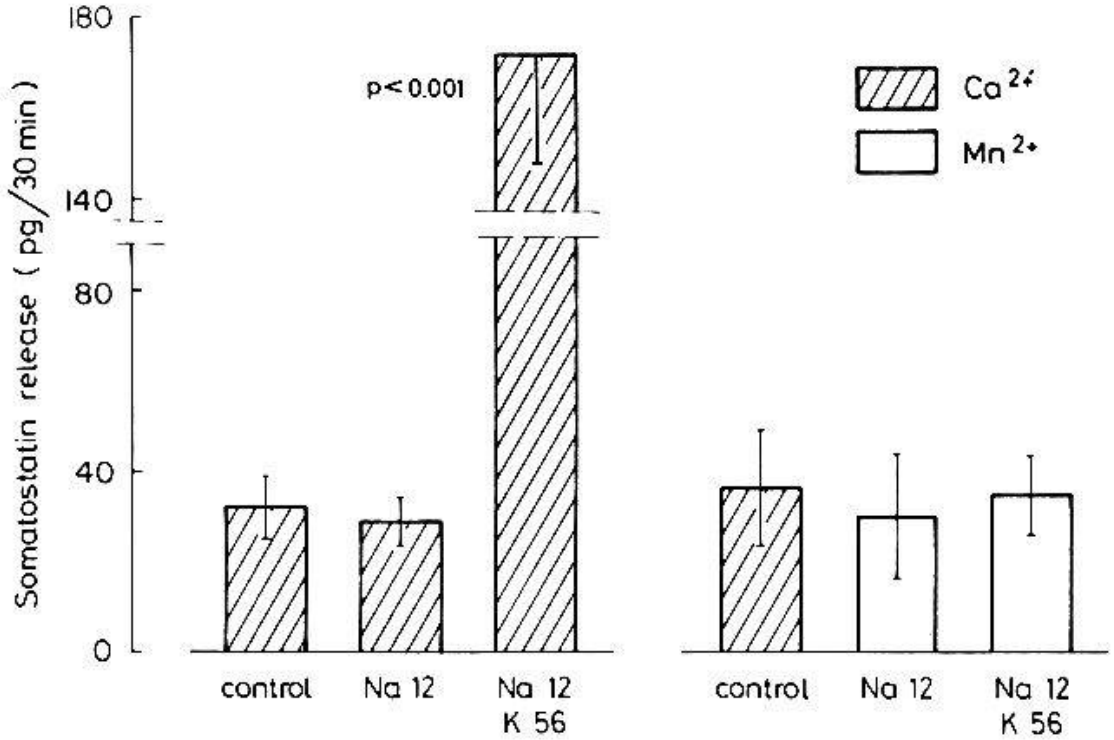


Fig. 2. Somatostatine libérée à partir de groupes de 5 éminences médianes du rat pendant trois périodes d'incubation successives de 30 minutes. Le protocole expérimental est similaire à celui de la figure 1. Après une période de contrôle (1ère colonne), le sodium a été abaissé à 12 mM (2ème colonne) et le potassium porté à 56 mM (3ème colonne). A droite, le $Ca^{2+}$ a été remplacé par le $Mn^{2+}$ pendant la deuxième et la troisième incubation. Les valeurs sont exprimées en quantité moyenne d'hormone libérée par éminence médiane (n = 8 groupes).

posthypophyse (n = 20 groupes). Bien que le contenu en somatostatine de la posthypophyse soit notablement inférieur à celui de l'éminence médiane, il est comparable à celui présent dans d'autres tissus nerveux, tels le cortex cérébral, le tronc cérébral et la moelle épinière. La somatostatine était relâchée à un faible taux de base dans la solution de Locke. Suite à l'élévation de la concentration de potassium, une augmentation hautement significative de la sécrétion a été observée (Fig. 1). Lorsque le calcium dans le milieu avait été remplacé par une quantité équivalente de manganèse, un antagoniste du calcium dans les processus de sécrétion, la réponse sécrétoire à la stimulation était totalement abolie (Fig. 1).
Des expériences similaires entreprises avec des groupes de 5 éminences médianes ont donné essentiellement les mêmes résultats: l'élévation de la concentration de KCl a été suivie d'une forte augmentation de la libération hormonale, et celle-ci était absente en présence de manganèse (Fig. 2).

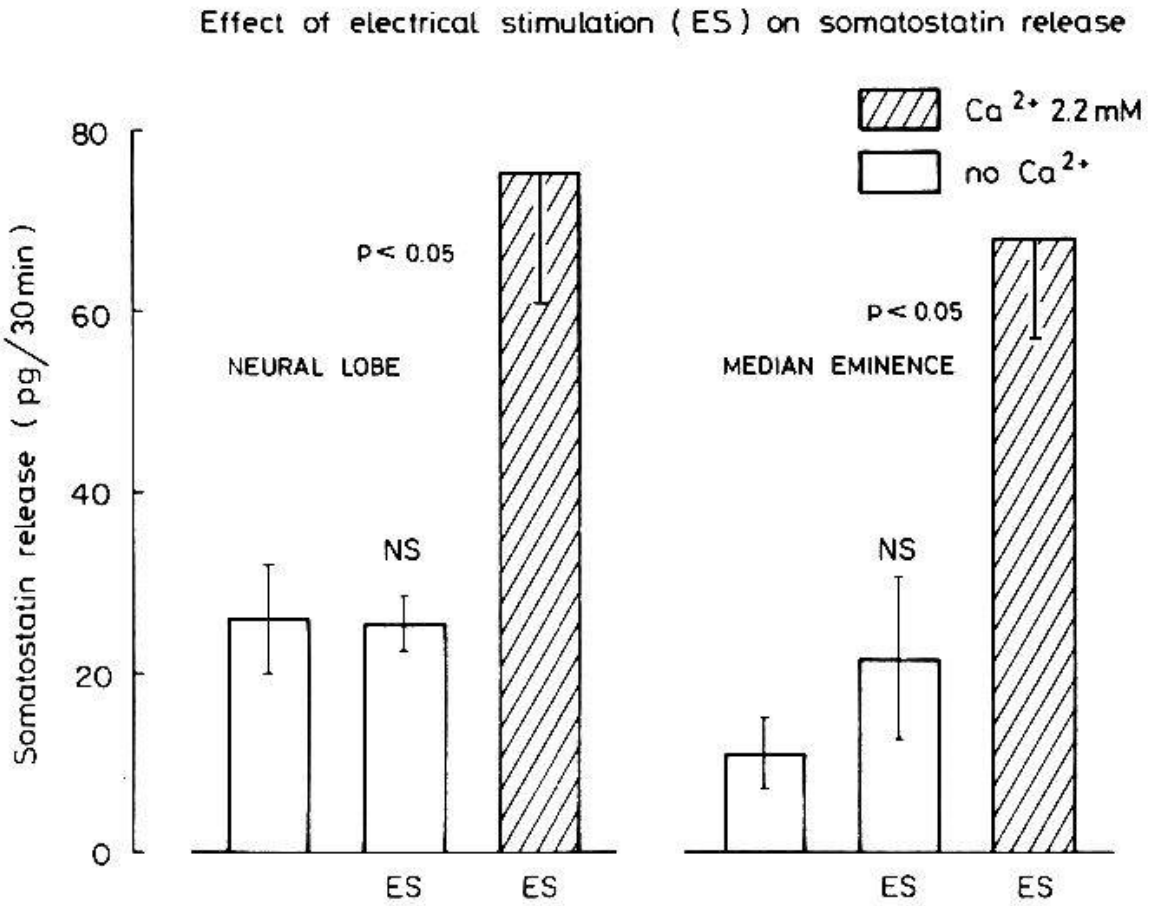


Fig. 3. Effets de la stimulation électrique sur la sécrétion de somatostatine à partir de la posthypophyse et de l'éminence médiane. Colonnes de gauche: après une période d'incubation en l'absence de calcium (1ère colonne), des groupes de 5 posthypophyses ont été stimulés d'abord en absence (2ème colonne) puis en présence (3ème colonne) de $CaCl_2$, 2,2 mM. Pour la stimulation, un train d'impulsions a été passé à travers le milieu pendant les 10 premières minutes de la période d'incubation. Colonnes de droite: le même protocole a été suivi avec des groupes de 5 éminences médianes. Les milieux d'incubation contenaient 500 U/ml de Trasylol$^R$ et 1 mg/ml d'albumine. Chaque colonne représente la quantité moyenne ($\pm$ 1 écart standard, n = 4 groupes) apparaissant dans le milieu et ramenée à une posthypophyse et une éminence médiane.

La stimulation électrique a également entraîné une augmentation significative de la sécrétion à partir des deux tissus pour autant que du calcium fût présent dans le milieu (Fig. 3). Enfin, la simple adjonction d'une forte quantité de calcium à un milieu qui en était initialement dépourvu a entraîné une augmentation de la sécrétion (Fig. 4).

## Discussion

Deux caractéristiques typiques des processus de neurosécrétion sont a) la stimulation de la sécrétion dans des conditions qui induisent une dépolarisation membranaire et b) le fait que cet effet stimulateur dépend de la présence de calcium externe (4, 5). Les données rappor-

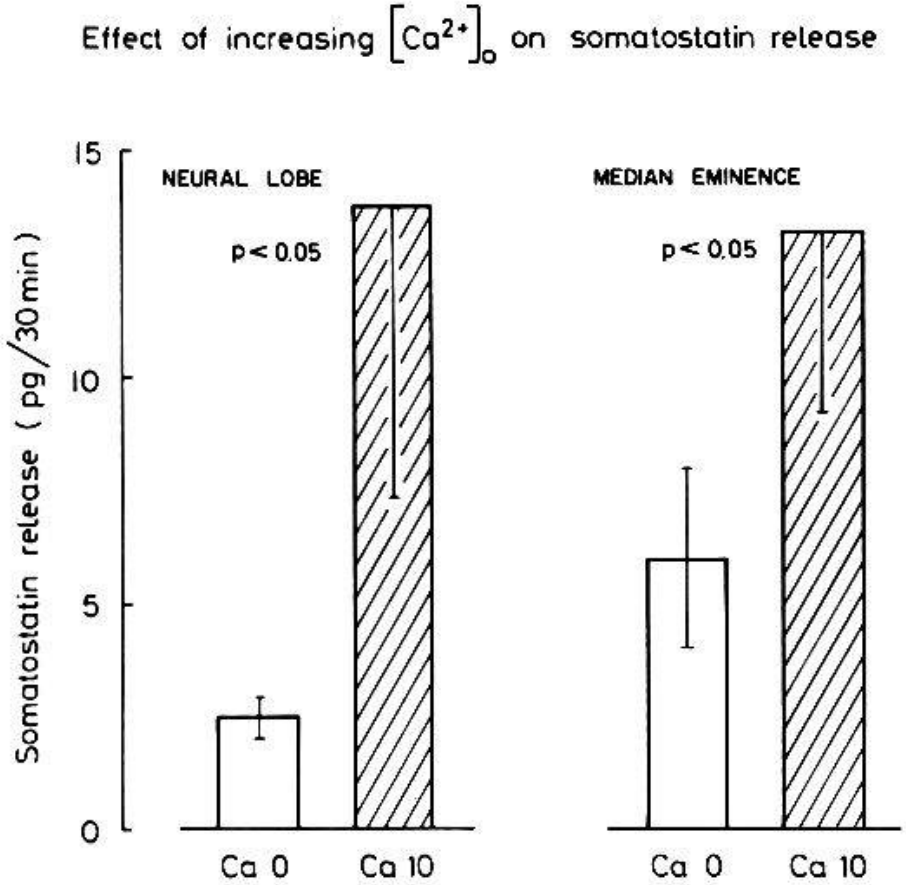


Fig. 4. Effet de l'adjonction de $CaCl_2$ sur la libération "spontanée" de somatostatine. Des groupes de 5 posthypophyses (colonnes de gauche) ont été incubés successivement dans un milieu sans $Ca^{2+}$ (1ère colonne) et dans un milieu contenant 10 mM $Ca^{2+}$ (2ème colonne). Le même protocole a été suivi avec des groupes de 6 éminences médianes (3ème et 4ème colonne). (Nombre d'expériences : 6.)

tées dans ce travail indiquent que la sécrétion de somatostatine à partir de deux tissus nerveux est conforme à ce schéma.

Quoique le contenu total en somatostatine de l'éminence médiane soit au moins 50 fois plus élevé que celui de la posthypophyse, la quantité d'hormone libérée par unité de temps a été du même ordre de grandeur pour les deux tissus. Ainsi, quand la quantité libérée par la stimulation potassique est exprimée en pourcentage du contenu total initial, on trouve une valeur de 7,4 % par 30 minutes pour la posthypophyse et de seulement 0,5 % par 30 minutes pour l'éminence médiane. Le pourcentage de somatostatine (par rapport au contenu total) sécrétée à partir de la posthypophyse est du même ordre de grandeur que celui décrit pour la sécrétion de la vasopressine dans des conditions expérimentales comparables (9). L'observation que le pourcentage d'hormones libérées à partir de l'éminence médiane est notablement inférieur était inattendue. Plusieurs raisons pourraient expliquer ce résultat.

1. La stimulation de l'éminence médiane pourrait aboutir à l'apparition, dans les milieux extracellulaires, d'une activité enzymatique capable de dégrader la somatostatine. Nos expériences préliminaires (voir méthodes) suggèrent cependant que dans nos conditions expérimentales, la dégradation de la somatostatine n'est pas considérable. D'autre part, les expériences de stimulation électrique, effectuées en présence de Trasylol[R] et d'albumine, ont abouti au même résultat (cf Fig. 3).
2. La stimulation de l'éminence médiane pourrait avoir pour effet de libérer une substance qui possède un effet "inhibiteur" sur les axones somatostatinergiques de l'éminence médiane. De la même manière, il a été postulé que la dopamine libérée par axones du faisceau tubéro-infundibulaire pourrait agir, par le biais de contacts axo-axoniques, sur les terminaisons de neurones à LRH (8).
3. La possibilité doit être considérée qu'une importante fraction de la somatostatine présente dans l'éminence médiane s'y trouve localisée dans des régions non terminales d'axones, d'où l'hormone n'est pas aisément mobilisable.

Des expériences ultérieures devraient permettre de refuter ou de corroborer ces diverses hypothèses.

Remerciements

Ce travail a été réalisé avec l'appui du Fonds national suisse de la recherche scientifique et du Conseil des recherches médicales d'Australie.

1. Brazeau, P., et al. (1973): Science 179: 77-79.
2. Brownstein, M.J., Palkovits, M., Saavedra, J.M., and Kizers, J.S. (1976): In: Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 4, L. Martini and W.F. Ganong, eds., Raven Press, New York, pp. 1-23.
3. Bugnon, C., Fellmann, D., and Bloch, B. (1977): Cell Tiss. Res. 183: 319-328.
4. Dreifuss, J.J., et Nordmann, J.J. (1974): Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 30: 107-117.
5. Dreifuss, J.J., and Zingg, H.H. (1978): In Cellular Physiology of Hypothalamic Endocrine Neurons, J.D. Vincent and C. Kordon, eds., Centre National de la Recherche Scientifique, Paris. (In press.)
6. Dubois, M.P., et Kolodziejczyk, E. (1975): C. r. acad. Sci., Paris 281: 1737-1740.
7. Hökfelt, T., et al. (1975): Acta endocrin., Copenh. (Suppl. 200) 80: 5-41.
8. Hökfelt, T., and Fuxe, K. (1972): In: Brain Endocrine Interaction. Median Eminence: Structure and Function, K.M. Knigge, D.E. Scott and A. Weindl, eds., Karger, Basel, pp. 181-223.
9. Müller, J.R., Thorn, N.A., and Torp-Pedersen, C. (1975): Acta endocrin., Copenh. 79: 51-59.
10. Patel, Y.C., Rao, K., and Reichlin, S. (1977): New Engl. J. Med. 196: 524-533.
11. Patel, Y.C., Zingg, H.H., and Dreifuss, J.J. (1977): Nature, Lond. 267: 852-853.

12. Pelletier, G., Leclerc, R., and Dubé, D. (1976): J. Histochem. Cytochem. 24: 864-871.
13. Vale, W., et al. (1975): Rec. Progr. Horm. Res. 31: 365-397.

Adresse pour la correspondance: Dr. J.J. Dreifuss, Département de Physiologie, 20, rue de l'Ecole-de-Médecine, CH-1211 Genève 4 (Suisse)