

ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ DE LA MONOAMINE OXYDASE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT FŒTAL ET POST-NATAL CHEZ LE RAT

D. GRIPOIS et J. ROFFI

*Laboratoire d'Endocrinologie,
Université Paris XI, Bât. 490,
91405 Orsay*

RÉSUMÉ

L'activité MAO a été mesurée dans des homogénats de foie, de rein et de cœur. L'évolution de l'activité enzymatique n'est pas semblable dans les trois tissus. Dans le foie et le rein, la valeur de l'adulte est atteinte à 18 j de vie post-natale, alors que dans le cœur, l'augmentation la plus importante a lieu après cette date. Dans le rein de l'adulte, l'activité est plus forte dans le cortex que dans la medulla. Dans le rein et le cœur, l'activité de l'enzyme cesse d'augmenter pendant les premières heures de vie post-natale. Dans le foie, cette activité diminue de façon significative une heure après la naissance.

En fin de gestation, le fœtus réalise une synthèse active de catécholamines (ROFFI, 1968). Sous l'influence de différents stimuli, il est capable de libérer ces catécholamines dans le sang (COMLINE et SILVER, 1966). Il paraissait donc intéressant d'étudier le catabolisme de ces substances chez le fœtus. C'est pourquoi nous avons mesuré l'évolution de l'activité de la monoamine oxydase (MAO ; EC 1-4-3-4) dans trois tissus connus pour leur richesse en cette enzyme.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Animaux.

Des rats Wistar ont été utilisés pour toute cette étude. L'âge des fœtus est donné en considérant que la gestation débute à 2 h. du matin. A 14 h. (heure du prélèvement), les fœtus ont donc $xj \frac{1}{2}$. La mise-bas a lieu vers la fin du 22^{ème} jour de gestation. L'âge des nouveau-nés rangés sous les termes 1h et 3h est mesuré à partir de l'heure effective de la naissance. Les animaux adultes sont âgés d'environ 6 mois.

TABLEAU I
Évolution de l'activité MAO de 15 jours 1/2 de vie fœtale à l'âge adulte,
exprimée en nMoles de produit formé/20 mg de tissu frais
 (± intervalle de confiance calculé pour $p = 0,05$)

Age	15 j 1/2	16 j 1/2	17 j 1/2	18 j 1/2	19 j 1/2	20 j 1/2	21 j 1/2	1/2 j	1 j 1/2	7 j	18 j	Adulte
Foie	26,8 ± 9,3 4	43,4 ± 3,2 8	61,6 ± 7,3 16	53,3 ± 3,9 7	56,1 ± 5,3 12	88,8 ± 5,0 14	95,6 ± 15,4 15	105,6 ± 9,0 12	148,6 ± 19,2 9	275,8 ± 27,5 9	473,9 ± 78,4 8	434,4 ± 72,6 8
Nb cas												
Rein						49,2 ± 4,6 8	42,7 ± 8,0 14	46,7 ± 5,8 12	68,4 ± 5,6 8	87,3 ± 9,0 10	117,7 ± 36,9 6	C : 123,1 ± 14,8 M : 74,7 ± 10,4 9
Nb cas												
Cœur						18,7 ± 6,1 7	17,8 ± 6,5 8	22,6 ± 2,3 7	28,0 ± 4,6 6	39,0 ± 7,7 14	51,4 ± 13,1 6	427,3 ± 174,0 6
Nb cas												

C = Cortex.

M = Medulla.

Prélèvement des tissus.

Les fœtus sont prélevés dans l'utérus maternel après anesthésie de la mère à l'éther. Les fœtus et les jeunes jusqu'à 18 j sont tués par décapitation et les adultes sont assommés. Les tissus sont immédiatement prélevés, pesés et placés dans du KCl 0,14 M à 4°C environ. On a vérifié qu'une conservation de deux mois des tissus intacts à — 20°C n'altérerait pas l'activité enzymatique mesurée.

Méthode de dosage.

On a utilisé la méthode de WURTMAN et AXELROD (1963). Le substrat utilisé est la Tryptamine-¹⁴C Bisuccinate (New England Nuclear Co ; 8,9 mCi/mM). Le milieu d'incubation comprend :

- 200 µl de tampon phosphate 0,5 M pH 7,4 ;
- 10 µl d'homogénat de tissu ;
- 10 µl de solution de tryptamine (1 mµCi).

La réaction est arrêtée par addition de 200 µl d'HCl 0,8 N.

Les résultats, calculés selon le coefficient de partage de l'acide indole-acétique entre le toluène et l'eau, mesuré par SOUTHGATE et COLLINS (1969), sont exprimés en mµmoles de produit formé par 20 minutes et par gramme de tissu frais, compte tenu de la valeur des blancs, préparés avec des homogénats de tissus portés à 100°C pendant 10 minutes.

RÉSULTATS

Ils sont rassemblés dans les tableaux 1 et 2.

Dans le foie fœtal, l'activité MAO augmente nettement entre 15 j 1/2 et 17 j 1/2. Elle reste stationnaire entre 17 j 1/2 et 19 j 1/2, puis augmente de nouveau brusquement jusqu'à la naissance pour diminuer de façon significative ($p < 0,01$) dans l'heure qui suit. Une augmentation nette a lieu entre 1/2 j et 1 j 1/2. Le niveau de l'adulte est atteint à 18 j. Tout au long du développement, le foie reste l'organe où l'activité MAO est la plus forte.

TABLEAU 2

*Activité MAO pendant la période néonatale,
exprimée en mµmoles de produit formé/20 mn/g de tissu frais
(± intervalle de confiance calculé pour $p = 0,05$)*

Age	Naissance	1 h	3 h	1/2 j
Foie	111,2 ± 9,4*	85,8 ± 9,7*	116,8 ± 7,4**	105,6 ± 9,0**
Nb cas . . .	28	10	18	12
Rein	47,3 ± 5,2	53,1 ± 6,6	50,9 ± 6,9	46,7 ± 5,8
Nb cas . . .	24	7	24	12
Cœur	24,8 ± 2,2		19,6 ± 4,2	22,6 ± 2,3
Nb cas . . .	14		11	7

* Différence hautement significative ($p < 0,01$).

** Différence significative ($p < 0,05$).

Dans le rein, l'activité reste stable entre 20 j 1/2 de vie foetale et 1/2 j, puis augmente brusquement entre 1/2 j et 1 j 1/2. L'activité de l'adulte est atteinte à 18 j. Chez l'adulte, où seul un fragment du rein était utilisé pour le dosage, on a été amené à distinguer entre cortex et medulla, cette dernière ayant une activité inférieure de 40 p. 100 à celle du cortex. Des trois organes étudiés, c'est le rein qui a l'activité la plus faible.

Dans le cœur foetal, l'activité MAO est très faible. Elle augmente peu jusqu'à 18 j, alors qu'elle est très forte chez l'adulte. Une importante augmentation doit donc avoir lieu après 18 j.

La comparaison entre les résultats obtenus dans le foie, le rein et le cœur montre que l'évolution de l'activité de l'enzyme n'est pas parallèle dans ces trois tissus. C'est ainsi qu'à la naissance, l'activité du rein représente la moitié de celle de l'adulte, alors que ce rapport n'est que de 1/4 pour le foie et 1/20 pour le cœur. Ces résultats sont à rapprocher de ceux de GLOWINSKI *et al.* (1964) qui ont montré que ce rapport était de 1/5, pour l'individu entier. De plus, l'activité dans le cœur à 18 j de vie post-natale ne représente que 10 p. 100 de celle de l'adulte alors qu'à ce stade, foie et rein ont atteint la valeur de l'adulte.

DISCUSSION

Les résultats obtenus concernent l'activité de la MAO *in vitro* ; or l'activité de l'enzyme *in vivo* est fonction d'autres paramètres tels que la teneur en oxygène (NOVICK, 1966). Les activités mesurées ici peuvent donc ne pas refléter directement les activités dans les tissus *in vivo*.

On constate de grandes différences dans l'évolution de l'activité MAO des trois tissus étudiés : le déterminisme de l'augmentation de cette activité au cours du développement n'est donc pas le même dans ces trois organes. Cela pourrait traduire, entre autres, des différences dans le contrôle de la synthèse de l'enzyme ou de son activité. Cette interprétation paraît plausible puisqu'on a pu différencier, entre autres par leur spécificité vis-à-vis du substrat, plusieurs formes de la MAO, selon le tissu et le stade du développement considérés (SHIH et EIDUSON, 1971).

Au cours de l'évolution de l'activité enzymatique du foie, on constate deux périodes d'augmentation particulièrement nettes de cette activité : la fin de la vie foetale et le début de la vie post-natale. Il est intéressant de noter que ces deux périodes correspondent aux stades où s'élève l'activité de nombreuses enzymes hépatiques (GREENGARD, 1970).

Le plateau observé dans l'activité du foie foetal entre 17 j 1/2 et 19 j 1/2 pourrait être mis en rapport avec l'entrée en fonction des corticosurrénales (COHEN, 1963), puisqu'on sait (AVAKIAN et CALLINGHAM, 1968, PARVEZ et PARVEZ, 1972) que les corticoïdes contrôlent l'activité MAO.

Chez le Cobaye, l'activité MAO dans le foie et le rein est déjà sensiblement la même chez le jeune de 7 j que chez l'adulte (TISSARI, 1966). Les différences de maturité physiologique des nouveau-nés de Rat et de Cobaye se reflètent donc aussi au niveau de cette activité enzymatique (KARLI *et al.*, 1962).

Dans les heures suivant la naissance (tabl. 2), on assiste à un arrêt de l'augmen-

tation de l'activité mesurée dans les trois tissus. Il se produit même dans le foie une diminution significative de l'activité au bout de la première heure de vie post-natale. Cette observation est semblable à celle de BENNETT et GIARMAN (1965) sur le cerveau.

Lorsqu'on rapporte l'activité MAO par gramme de tissu, c'est le foie qui présente l'activité la plus forte (2,5 fois plus forte que celle du rein et 4,5 fois plus forte que celle du cœur au moment de la naissance). Mais ce mode d'expression des résultats ne tient pas compte du poids de chacun des organes. Aussi est-il intéressant de calculer l'activité MAO totale pour chacun d'entre eux. Il apparaît ainsi, chez le nouveau-né, que l'activité totale du foie est approximativement 15 fois supérieure à celle des reins et 50 fois supérieure à celle du cœur. Il est donc vraisemblable que le foie joue un rôle important dans la dégradation des catécholamines à ce stade du développement. Or, c'est justement dans cet organe que l'on constate une chute de l'activité MAO qui pourrait entraîner une diminution du taux de destruction des catécholamines. En outre, d'autres résultats (ROFFI, 1964, ROFFI et DÉNARIÉ 1970) indiquent qu'une importante sécrétion d'adrénaline surrénalienne doit se produire, au moment de la naissance, chez le Rat comme chez le Lapin. La coïncidence frappante entre ces deux phénomènes pourrait avoir des conséquences physiologiques : cette coïncidence chronologique entre la décharge d'adrénaline et la diminution de son taux de destruction pourrait augmenter les effets de cette sécrétion hormonale au moment de la naissance.

Reçu pour publication en mai 1972.

SUMMARY

EVOLUTION OF MONOAMINE OXYDASE ACTIVITY DURING FOETAL AND POST-NATAL DEVELOPMENT IN THE RAT

MAO activity was measured in liver, kidney and heart homogenates. The evolution of enzymatic activity is not similar in the three tissues. Adult value in the liver and kidney is reached at day 18 after birth, while in the heart, the biggest increase occurs after that time. In the adult kidney, activity is stronger in the cortex than in the medulla. In the kidney and heart, enzymatic activity stops increasing in the first hours after birth. In the liver, this activity diminishes significantly one hour after birth.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tout particulièrement MM. les professeurs JOST et CHEVALLIER de nous avoir permis d'utiliser le matériel de leur laboratoire. Nous remercions également M. et M^{me} PARVEZ pour leur aide dans la réalisation de ce travail.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AVAKIAN V. M., CALLINGHAM B. A., 1968. An effect of adrenalectomy upon catecholamine metabolism *Br. J. Pharmac. Chemother.*, **33**, 211-212 P.
- BENNETT D. S., GIARMAN N. J., 1965. Schedule of appearance of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and associated enzymes in the developing Rat brain. *J. Neurochem.*, **12**, 911-918.
- COHEN A., 1963. Corrélations entre l'hypophyse et le cortex surrénal chez le fœtus de Rat. Le cortex surrénal du nouveau-né. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.*, **52**, 277-407.

- COMLINE R. S., SILVER M., 1966. Development of activity in the adrenal medulla of the foetus and the new-born animal. *Brit. Med. Bull.*, **22**, 16-20.
- GLOWINSKI J., AXELROD J., KOPIN I. J., WURTMAN R. J., 1964. Physiological disposition of 3H-norepinephrine in the developing Rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **146**, 48-53.
- GREENGARD O., 1970. The developmental formation of enzymes in Rat liver. in *Biochemical Actions of Hormones*. Gerald Litwack Ed. (U. S. A.).
- KARKI N., KUNZTMAN R., BRODIE B. B., 1962. Storage, synthesis and metabolism of monoamines in the developing brain. *J. Neurochem.*, **9**, 53-58.
- NOVICK W. J., 1966. Effect of O₂ tension on monoamine oxidase activity. *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 1009-1012.
- PARVEZ H., PARVEZ S., 1972. Régulation de l'activité de la monoamine-oxydase par les glucocorticoïdes. *C. R. Acad. Sci.*, **274**, 919-921.
- ROFFI J., 1964. Dosage de l'adrénaline et de la noradrénaline dans les surrénales du fœtus de Lapin au cours de la gestation. *J. Physiol. Paris*, **56**, 434-435.
- ROFFI J., 1968. Évolution des quantités d'adrénaline et de noradrénaline dans les surrénales des fœtus et des nouveau-nés de Rat et de Lapin. *Ann. Endocr.*, **29**, 277-300.
- ROFFI J., DENARIE A. M., 1971. Effets de l'insuline sur le contenu en adrénaline et en noradrénaline des surrénales, chez le fœtus et le nouveau-né de Rat. *J. Physiol. Paris*, **63**, 90-91.
- SHIH J. H. C., EIDUSON S., 1971. Multiple form of monoamine oxidase in developing brain : tissue and substrate specificities. *J. Neurochem.*, **18**, 1221-1227.
- SOUTHGATE J., COLLINS G. G. S., 1969. The estimation of monoamine oxidase using ¹⁴C labelled substrates. *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 2285-2287.
- TISSARI A., 1966. 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophan decarboxylase and monoamine oxidase during foetal and postnatal development in the Guinea-pig. *Acta Physiol. Scand.*, **67**, Suppl. 265.
- WURTMAN R. J., AXELROD J., 1963. A sensitive and specific assay for the estimation of monoamine oxidase. *Biochem. Pharmacol.*, **12**, 1439-1440.
-