

COMPARAISON DE LA RÉGULATION, *IN VIVO*,
PAR LES HORMONES OVARIENNES DU TAUX DE DEUX
DÉCARBOXYLASES D'ACIDES AMINÉS DANS LE FOIE DU RAT

JULIE LABOUESSE, FERNANDE CHATAGNER ET BERNADETTE BERGERET

Laboratoire de Chimie biologique de la Faculté des Sciences, Paris (France)

(Reçu le 27 novembre 1958)

SUMMARY

*Comparison of the ovarian hormonal regulation, in vivo of the level of
two amino acid decarboxylases in rat liver*

A comparative study was made of the influence *in vivo* of ovarian hormones on two amino acid decarboxylases in rat liver. Oestradiol, while markedly reducing the rate of L-cysteinsulphinic acid decarboxylation, generally does not appreciably affect the level of dopadecarboxylase. However, in certain groups of animals oestradiol slightly augments the activity of this enzyme. No action of oestradiol on cysteinsulphinic acid decarboxylase could be demonstrated *in vitro*.

INTRODUCTION

Des travaux antérieurs ont déjà établi que, dans le foie du rat, la décarboxylase de l'acide L-cystéinesulfonique est soumise à l'influence des hormones ovariennes¹: en effet, le niveau de décarboxylation est augmenté à la suite de l'ovariectomie. Des injections d'oestradiol à la femelle ovariectomisée entraînent une diminution de ce niveau, alors que des injections de progestérone n'ont aucune influence sur l'enzyme². L'activité plus faible du foie du rat femelle adulte par rapport à celle du rat mâle peut donc être reliée, pour une large part au moins, à la présence de plus grandes quantités d'oestradiol dans l'organisme de la femelle pubère. Le travail présenté ici apporte quelques compléments aux données déjà acquises: l'influence d'injections d'oestradiol est étudiée chez le mâle et la femelle normale, la baisse de l'activité de décarboxylation est suivie chez la femelle normale après la puberté. A titre de comparaison, la régulation par les hormones ovariennes d'une autre décarboxylase du foie, la décarboxylase de la L-3-4-dihydroxyphénylalanine (dopa) est également étudiée. D'après les travaux de SLOANE STANLEY³, il n'y a aucune différence entre les taux de décarboxylase de la dopa dans les foies des rats mâles et femelles. Cependant, au cours d'expériences faites à l'occasion d'un autre travail⁴, nous avons observé une différence faible mais significative des taux de cette décarboxylation entre les deux sexes. Aussi l'étude sur cet enzyme de l'influence de l'ovariectomie et d'injections d'oestradiol a-t-elle été effectuée.

D'après l'ensemble des résultats obtenus, on peut conclure que les hormones ovariennes agissent de manière tout à fait différente sur les deux décarboxylases.

MÉTHODES

Les conditions expérimentales de traitement des animaux et de mesure des vitesses de décarboxylation sont décrites dans un article précédent⁴. Dans le cas d'animaux ovariectomisés, les décarboxylations sont mesurées généralement trois semaines après l'opération. Les injections d'oestradiol (10 μ g de benzoate d'oestradiol (Benzogynoestryl Roussel) en solution dans l'huile neutralisée) sont faites chaque jour pendant les 8 à 12 derniers jours avant les dosages. Pour les expériences *in vitro*, une solution hydroalcoolique d'oestradiol (Gynoestryl Roussel) est employée.

RÉSULTATS

*Décarboxylase de l'acide cystéinesulfinique**Action d'injections d'oestradiol aux rats mâles et femelles.*

Les résultats sont rapportés dans le Tableau I.

Aussi bien chez le mâle que chez la femelle, la décarboxylation de l'acide cystéinesulfinique est diminuée à la suite d'injections de doses physiologiques d'oestradiol. Cette diminution est du même ordre de grandeur dans les deux groupes d'animaux

TABLEAU I
INFLUENCE D'INJECTIONS D'OESTRADIOL SUR LA DÉCARBOXYLATION DE L'ACIDE
CYSTÉINESULFINIQUE PAR LE FOIE DU RAT MÂLE ET DU RAT FEMELLE

| | Mâles | | Femelles | |
|--|-----------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| | Témoins | Injectés | Témoins | Injectées |
| Nombre d'animaux | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Poids des animaux au début des injections (en g) | 164 \pm 7* | 172 \pm 3 | 168 \pm 2 | 192 \pm 2 |
| Différence de poids entre le début et la fin des injections (en g) | 54 \pm 3 | 14 \pm 3 P < 0.001** | 8.5 \pm 1 | 2 \pm 2 0.02 < P < 0.05 |
| Poids des foies (en g) | 8.15 \pm 0.30 | 7.40 \pm 0.15 P = 0.05 | 5.70 \pm 0.15 | 7.70 \pm 0.20 P < 0.001 |
| Q _{CO₂} ACS§ | — PLP*** | 8.58 \pm 0.68 | 3.60 \pm 0.47 P < 0.001 | 1.69 \pm 0.40 |
| | + PLP | 9.32 \pm 0.65 | 3.91 \pm 0.44 P < 0.001 | 0.77 \pm 0.11 0.02 < P < 0.05 |
| Modification de la décarboxylation de ACS (%) | — PLP | — 58 | | 0.83 \pm 0.12 0.02 < P < 0.05 |
| | + PLP | — 58 | | — 54 |

* Déviation standard de la moyenne.

** P = facteur de probabilité, par rapport aux animaux témoins correspondants.

*** PLP = phosphate de pyridoxal.

§ ACS = acide L-cystéinesulfinique.

Bibliographie p. 231.

(58 % chez le mâle et 54 % chez la femelle). Les injections d'oestradiol font donc diminuer aussi bien chez les animaux normaux que chez les femelles ovariectomisées² le niveau de décarboxylation de l'acide cystéinesulfinique.

Diminution de l'activité chez la femelle après la puberté.

Si l'on suit l'activité de la décarboxylase de l'acide cystéinesulfinique du foie au cours de la croissance du rat femelle, on constate (fig. 1) que le taux de décarboxylation, qui est assez élevé vers le 40ème jour après la naissance, baisse progressivement entre le 60ème et le 90ème jour. Cette diminution suit d'assez près le moment de la puberté du rat femelle qui se situe entre le 50ème et le 60ème jour et elle correspond vraisemblablement au développement des gonades. Il semble donc que l'apparition des hormones ovariennes dans l'organisme au cours de la croissance de l'animal femelle amène peu à peu la décarboxylation de l'acide cystéinesulfinique au niveau qu'elle a chez le rat femelle adulte.

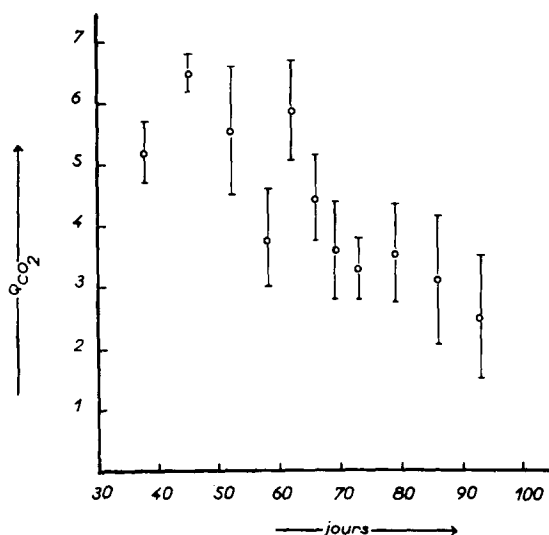


Fig. 1. Décarboxylation de l'acide cystéinesulfinique dans le foie du rat femelle, en fonction de l'âge de l'animal. Les limites de chaque trait représentent les valeurs extrêmes de la moyenne des Q_{CO_2} calculés sur 4 animaux (moyenne \pm déviation standard de la moyenne).

Influence de l'oestradiol in vitro.

L'oestradiol, aux concentrations finales de 10^{-6} M à $3,2 \cdot 10^{-5}$ M, ajouté à un homogénat brut de foie ou à une préparation dialysée⁴ entraîne une inhibition de la décarboxylation qui ne dépasse en aucun cas 10 %.

Décarboxylase de la dopa

Les niveaux de décarboxylation de la dopa dans le foie du rat mâle et du rat femelle du même âge sont présentés dans le Tableau II, d'où il ressort que le taux de décarboxylation est plus faible (d'environ 15 %) chez le mâle que chez la femelle. Les différences sont plus petites et de sens opposé à celles que l'on constate dans le cas

TABLEAU II
DÉCARBOXYLATION DE LA L-DIHYDROXYPHÉNYLALANINE (DOPA) PAR LE FOIE DU
RAT MÂLE ET DU RAT FEMELLE

| | Mâles | Femelles |
|--------------------------|-------------|--------------------|
| Nombre d'animaux | 10 | 10 |
| Poids des animaux (en g) | 140 ± 3 * | 122 ± 3 |
| Poids des foies (en g) | 8.15 ± 0.45 | 6.20 ± 0.15 |
| Qco ₂ dopa { | 1.96 ± 0.05 | 2.28 ± 0.15 |
| | 3.76 ± 0.08 | 4.30 ± 0.15 |
| | | 0.02 < P < 0.05 ** |
| | | 0.001 < P < 0.01 |

* Déviation standard de la moyenne.

** P = facteur de probabilité, par rapport aux animaux témoins correspondants.

*** PLP = phosphate de pyridoxal.

de la décarboxylase de l'acide cystéinesulfonique où la femelle présente un niveau de décarboxylation de 80 % plus faible que celui du mâle.

Il a semblé nécessaire alors de voir dans quelle mesure l'ovariectomie influence le niveau de décarboxylation et de quelle façon agissent des injections d'oestradiol. Les résultats sont présentés dans les Tableaux III et IV.

TABLEAU III
DÉCARBOXYLATION DE LA DOPA PAR LE FOIE DU RAT FEMELLE ET DU RAT
FEMELLE OVARIETOMISÉ

| | Femelles | |
|---|-------------|-----------------|
| | Normales | Ovariectomisées |
| Nombre d'animaux | 11 | 11 |
| Poids des animaux au début de l'expérience (en g) | 109 ± 3 * | 104 ± 3 |
| Poids des animaux à la fin de l'expérience (en g) | 142 ± 5 | 155 ± 5 |
| Poids des foies (en g) | 5.35 ± 0.20 | 5.75 ± 0.30 |
| Qco ₂ dopa { | 2.94 ± 0.15 | 2.67 ± 0.15 |
| | 4.85 ± 0.19 | 4.81 ± 0.17 |

* Déviation standard de la moyenne.

** PLP = phosphate de pyridoxal.

Les chiffres du Tableau III montrent que l'ovariectomie ne modifie pas le taux de décarboxylation de la dopa. On constate dans le Tableau IV que des injections d'oestradiol, dans les conditions où elles ont été réalisées et avec le nombre d'animaux utilisés, n'ont pas donné de différences significatives entre les rats témoins et injectés. Cependant, dans tous les cas, les modifications observées après les injections sont dans le sens d'une augmentation du niveau de décarboxylation.

Bibliographie p. 231.

TABLEAU IV

INFLUENCE D'INJECTIONS D'OESTRADIOL SUR LA DÉCARBOXYLATION DE LA DOPA PAR LE FOIE DU RAT MÂLE ET DU RAT FEMELLE OVARIETOMISÉ

| | Mâles | | Femelles ovariectomisées | |
|--|----------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | Témoins | Injectés | Témoins | Injectées |
| Nombre d'animaux | 8 | 8 | 8 | 9 |
| Poids des animaux au début des injections (en g) | 164 ± 7* | 172 ± 3 | 155 ± 4 | 147 ± 6 |
| Différence de poids entre le début et la fin des injections (en g) | 54 ± 3 | 14 ± 3 P < 0,001** | 21 ± 2 | 1 ± 2 P < 0,001 |
| Poids des foies (en g) | 8.15 ± 0.30 | 7.40 ± 0.15 P = 0.05 | 6.30 ± 0.30 | 6.45 ± 0.35 |
| Q _{CO₂} dopa | — PLP*** | 2.91 ± 0.18 | 2.28 ± 0.11 | 2.70 ± 0.14 0.02 < P < 0.05 |
| | + PLP | 4.96 ± 0.24 0.10 < P < 0.20 | 4.75 ± 0.18 | 5.35 ± 0.32 0.10 < P < 0.20 |
| Modification de la décarboxylation de la dopa (%) | — PLP + PLP | ≈ 0 (+ 9) | | + 19 (+ 13)§ |

* Déviation standard de la moyenne.

** P = facteur de probabilité, par rapport aux animaux témoins correspondants.

*** PLP = phosphate de pyridoxal.

§ Les chiffres entre parenthèses correspondent à des différences statistiquement non significatives et ne sont donnés qu'à titre d'indication.

CONCLUSIONS

Les résultats acquis au cours de ce travail confirment d'abord l'influence considérable, *in vivo*, de l'oestradiol sur la décarboxylase de l'acide cystéinesulfonique. Si l'on regroupe tous les faits observés à ce sujet, on constate que les diverses déterminations effectuées après ovariectomie¹, après injection d'oestradiol^{2,5}, en fonction du sexe¹ et en fonction de l'âge de l'animal femelle amènent toutes à conclure que la présence d'oestradiol dans l'organisme du rat entraîne une diminution du taux de décarboxylation dans le foie. L'action de l'oestradiol ne semble cependant pas directe étant donné les résultats obtenus *in vitro*. La décarboxylase de la dopa paraît par contre être beaucoup moins sensible aux hormones ovariennes et, dans les cas où des modifications nettes ont été observées, le sens de variation du taux de décarboxylation est contraire à celui observé sur la décarboxylation de l'acide cystéinesulfonique: l'activité de la dopa-décarboxylase semble plus grande chez les rats femelles que chez les rats mâles et tend à augmenter après des injections d'oestradiol. La très faible amplitude des variations du taux de la décarboxylase peut expliquer en partie l'absence d'effet significatif de l'ovariectomie sur l'activité de cet enzyme.

RÉSUMÉ

Une étude comparative de l'influence, *in vivo*, des hormones ovariennes sur deux décarboxylases d'acides aminés du foie de rat a été effectuée. Tandis que l'oestradiol

entraîne une forte diminution du taux de décarboxylation de l'acide L-cystéine-sulfinique, cette même hormone ne provoque, d'une manière générale, aucune modification sensible du taux de la dopadécarboxylase; cependant, chez certains groupes d'animaux on observe une augmentation de très faible amplitude de l'activité enzymatique.

Aucune action nette de l'oestradiol *in vitro* sur la décarboxylase de l'acide cystéinesulfinique n'a pu être mise en évidence.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ F. CHATAGNER ET B. BERGERET, *Bull. soc. chim. biol.*, 38 (1956) 1159.
- ² F. CHATAGNER ET B. BERGERET, *Compt. Rend.*, 244 (1957) 1322.
- ³ G. H. SLOANE STANLEY, *Biochem. J.* 45 (1949) 556.
- ⁴ B. BERGERET, J. LABOUESSE ET F. CHATAGNER, *Bull. soc. chim. biol.*, 40 (1958) 1923.
- ⁵ F. CHATAGNER, B. BERGERET ET J. LABOUESSE, *Biochim. Biophys. Acta*, 35 (1959) 231.

INFLUENCE D'HORMONES OVARIENNES ET THYROÏDIENNES SUR DEUX DÉCARBOXYLASES D'ACIDES AMINÉS DANS LE FOIE DU RAT. MISE EN ÉVIDENCE DE L'EXISTENCE DE DEUX RÉGULATIONS INDÉPENDANTES

FERNANDE CHATAGNER, BERNADETTE BERGERET ET JULIE LABOUESSE

Laboratoire de Chimie biologique de la Faculté des Sciences, Paris (France)

(Reçu le 27 novembre, 1958)

SUMMARY

The influence of ovarian and thyroid hormones on two amino acid decarboxylases in rat liver. Existence of two independent control mechanisms

Injectations of physiological doses of oestradiol strongly diminish L-cysteinsulphinic acid decarboxylation and slightly increase L-3,4-dihydroxyphenylalanine decarboxylation in the liver of thyroidectomised rats. The injection of physiological doses of thyroxine reduces both decarboxylations in the female rat following ovariectomy and thyroidectomy. Thus for the two enzymes studied there are two independent types of hormonal regulation.

INTRODUCTION

Des expériences récentes¹⁻³ ont montré que, dans le foie du rat, deux décarboxylases d'acides aminés sont sensibles, à des degrés divers, aux hormones ovariennes. Dans le cas de la décarboxylation de l'acide L-cystéinesulfinique, le niveau de la réaction

Bibliographie p. 237.