

BIOCHIMIE. — *Etude des lipides cérébraux de la souris « Quaking » au cours de la myélinisation.* Note (\*) de MM. **Claude Jacque**, **Jean-Marie Bourre**, M<sup>lles</sup> **Paquita Moreno** et **Nicole Baumann**, présentée par M. Jacques Tréfouël.

La souris « Quaking » est un mutant atteint d'une maladie héréditaire touchant la myélinisation du système nerveux central. Au cours de la croissance de l'animal les cérébrosides cérébraux augmentent beaucoup plus lentement que chez le témoin pendant la même période. Le cholestérol et les phospholipides présentent une évolution identique chez la souris « Quaking » et chez le témoin.

Les souris « Quaking » sont atteintes d'une maladie héréditaire du système nerveux central dans laquelle la teneur en myéline est considérablement réduite. Au cours d'études récentes sur les lipides cérébraux, chez le mutant adulte, nous avons montré que les cérébrosides sont fortement diminués [Baumann et coll. [(<sup>1</sup>), (<sup>2</sup>)]] ainsi que les acides gras à longue chaîne [Jacque et coll. (<sup>3</sup>)]. Les cérébrosides sont des lipides caractéristiques de la myéline ; dans les cerveaux de souris [Folch-Pi (<sup>4</sup>)] et de rat [Wells et Dittmer (<sup>5</sup>)], ils augmentent bien plus fortement que les autres lipides au cours de la myélinisation. Afin de voir si, chez les souris « Quaking », il y aurait un défaut d'élaboration de ces constituants essentiels de la myéline, nous avons examiné l'évolution des proportions des lipides cérébraux au cours de la myélinisation. Ce processus de maturation cérébrale peut, chez la souris, être suivi tout du long du fait de son apparition tardive, post-natale.

Les dosages et les chromatographies sur couche mince des lipides cérébraux ont été effectués comme il a été décrit antérieurement (<sup>1</sup>). Chaque analyse a été pratiquée sur des lots de 10 souris. Les témoins étaient constitués d'hétérozygotes et d'homozygotes de phénotype normal et de même fratrie. Les examens n'ont pas été effectués sur des souris « Quaking » de moins de 12 jours car avant cet âge il n'est pas possible de reconnaître les homozygotes « Quaking ».

ANALYSE CHROMATOGRAPHIQUE DES LIPIDES CÉRÉBRAUX. — Les cérébrosides donnent normalement 2 taches ; chez la souris « Quaking » ces taches sont nettement diminuées [(<sup>1</sup>), (<sup>2</sup>)]. L'étude en fonction de l'âge montre qu'ils apparaissent chez les témoins entre le 12<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour (*fig. 1*). Avant cette date ils sont en quantité trop faible pour pouvoir être détectés par chromatographie sur couche mince. Les 2 taches, qui correspondent à la cérasine et à la phrénosine, semblent apparaître simultanément. Les sulfatides atteignent une quantité détectable au même âge que les cérébrosides et augmentent comme eux jusqu'au 25<sup>e</sup> jour. Les autres lipides (cholestérol et glycérophosphatides) sont présents dès la naissance et ne semblent pas subir d'augmentation relative jusqu'à l'âge adulte. Chez la souris « Quaking » (*fig. 2*) les cérébrosides apparaissent plus tard mais la tache correspondant à la cérasine n'atteint jamais le seuil de détection. La phrénosine est visible à l'âge de 21 jours. Les sulfatides ne sont pas détectables.

DOSAGES DES LIPIDES CÉRÉBRAUX (tableau). — Chez les souris témoins le taux des cérébrosides cérébraux augmente nettement au cours de la myélinisation entre

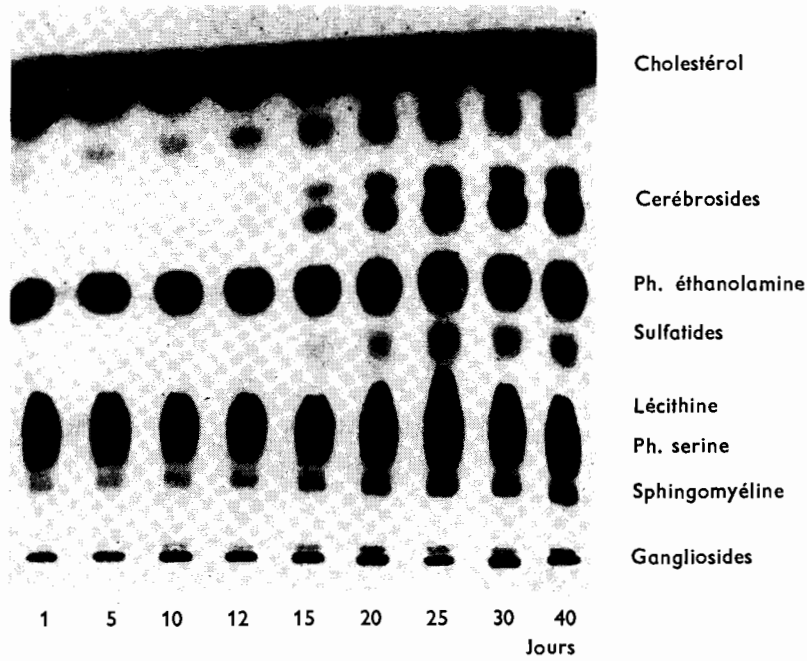


Fig. 1. — Chromatographie en fonction de l'âge des lipides totaux des souris témoins

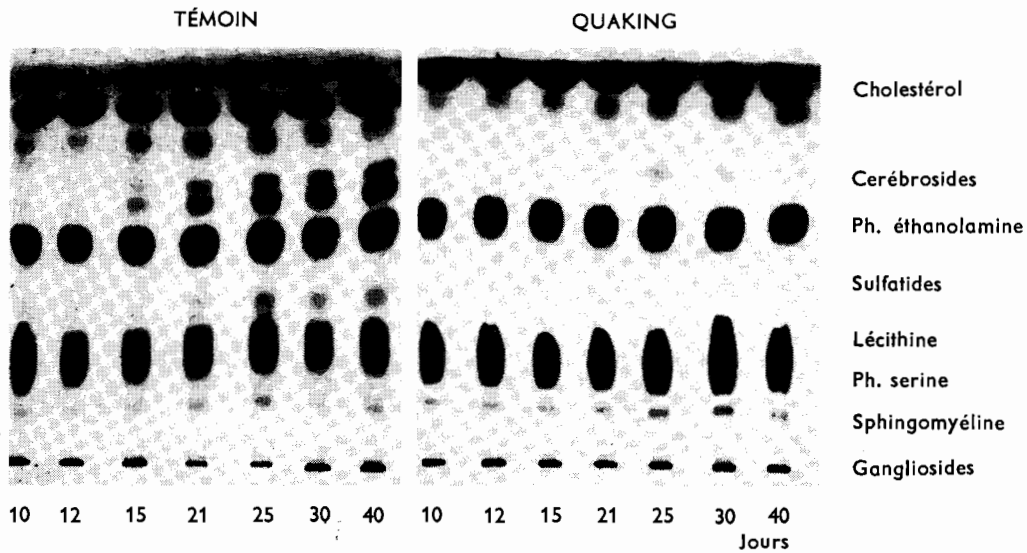
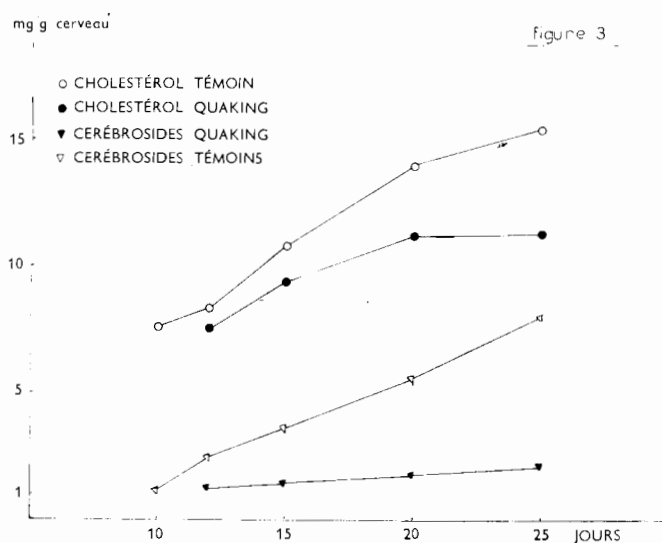


Fig. 2. — Comparaison en fonction de l'âge des lipides totaux des souris témoins et « Quaking »

TABLEAU

Changements observés dans la composition lipidique des cerveaux de souris témoin et « Quaking » pendant le développement (lipides exprimés en mg/g de cerveau)

Age (jours)	Cholestérol		Phospholipides		Galactolipides	
	témoin	Quaking	témoin	Quaking	témoin	Quaking
10	7,6		28		1,15	
12	8,3	7,5	29	34	2,45	1,2
15	10,8	9,4	35	37	3,6	1,4
20	14,0	11,2	38,5	40,5	5,6	1,75
25	15,4	11,3	42	38,5	8,0	2,1



le 12<sup>e</sup> et le 25<sup>e</sup> jour. Chez les souris « Quaking » la proportion des galactolipides semblerait sensiblement identique à celle des témoins avant l'âge de 12 jours (*fig. 3*) mais lorsque débute la myélinisation l'augmentation est beaucoup plus lente et l'écart des chiffres s'accroît au fur et à mesure de la croissance de l'animal. A l'âge de 20 jours, il y a 3 fois moins de galactolipides dans l'extrait lipidique « Quaking » que chez le témoin du même âge. Le dosage du phosphore montre une augmentation progressive du taux de phospholipides entre le 10<sup>e</sup> et le 25<sup>e</sup> jour. Cette évolution est sensiblement identique chez la souris « Quaking ». Le taux de cholestérol par contre augmente plus nettement avec l'âge tant chez la souris « Quaking » que chez le témoin, avec des valeurs plus faibles pour le mutant.

DISCUSSION. — Nos résultats sont en accord avec ceux de Folch (4) et Nussbaum et coll. (6) sur la souris, et ceux de Wells et Dittmer (5) sur le rat. Chez la souris « Quaking », il n'existe pas l'accroissement brutal des cérébrosides lors de la myélinisation.

Kishimoto et coll. (7) ont montré que les cérébrosides ne se trouvent en quantité importante que dans la myéline et dans les microsomes de la matière blanche. Cuzner et coll. (8) et Seminario et coll. (9) pensent qu'ils existeraient également dans les mitochondries, mais en quantité moindre. Il est possible que chez les souris « Quaking », les cérébrosides reflètent essentiellement la quantité présente dans les fractions subcellulaires, autres que la myéline.

La présence d'acides gras à longue chaîne semble pour beaucoup d'auteurs liée à l'apparition de la myéline [O'Brien (10), Svennerholm (11)]. Ce type de cérébrosides n'apparaît pas chez la souris « Quaking » (3). La présence dans le cerveau chez le mutant et chez le témoin de cérébrosides en quantité équivalente au 10<sup>e</sup> jour conduit à penser qu'ils pourraient être identiques à ce stade. Ensuite, les cérébrosides nouvellement formés au cours de la myélinisation contiendraient des acides gras à longue chaîne chez les souris témoins, tandis que ce nouveau type de cérébrosides n'apparaîtrait qu'en quantité très faible chez les souris « Quaking ». Des travaux sont en cours pour vérifier cette hypothèse.

(\*) Séance du 20 juillet 1970.

(1) N. BAUMANN, C. JACQUE, S. POLLET et M. L. HARPIN, *Comptes rendus*, 264, Série D, 1967, p. 2953.

(2) N. A. BAUMANN, C. M. JACQUE, S. A. POLLET et M. L. HARPIN, *European J. Biochem.*, 4, 1968, p. 340-344.

(3) C. M. JACQUE, M. L. HARPIN et N. A. BAUMANN, *European J. Biochem.*, 11, 1969, p. 218-224.

(4) J. FOLCH-PI, *Biochemistry of the Developing Nervous System*, H. Waelsch, Academic Press, New York, 1965, p. 121.

(5) M. A. WELLS et J. C. DITTMER, *Biochemistry*, 6, 1967, p. 3169.

(6) J. L. NUSSBAUM, N. NESKOVIC et P. MANDEL, *J. Neurochem.*, 16, 1969, p. 927.

(7) Y. KISHIMOTO, B. W. AGRANOFF, N. S. RADIN et R. M. BURTON, *J. Neurochem.*, 16, 1969, p. 397.

(8) M. L. CUZNER et A. N. DAVISON, *Biochem. J.*, 106, 1968, p. 29.

(9) L. M. SEMINARIO, N. HREN et C. J. GOMEZ, *J. Neurochem.*, 11, 1964, p. 197.

(10) J. O'BRIEN, *Science*, 147, 1965, p. 1099.

(11) L. SVENNERHOLM et S. STALLBERG-STENHAGEN, *J. Lipid. Res.*, 9, 1968, p. 215.

(Laboratoire de Neurochimie, I. N. S. E. R. M.,  
Clinique des Maladies du Système Nerveux, Faculté de Médecine,  
Pitié-Salpêtrière 47, boulevard de l'Hôpital, 75-Paris, 13<sup>e</sup>.)