

172. Étude du métabolisme de certains acides gras supérieurs au moyen du brome radioactif

par Ng. Ph. Buu-Hoï, M. Berger, P. et R. Daudel, S. May et Cl. Miguet.

(8 VI 46)

On sait que l'importance biologique des acides gras supérieurs à chaînes ramifiées se manifeste dans de nombreux domaines. C'est ainsi que le bacille tuberculeux renferme une proportion considérable de tels acides, soit à l'état de combinaisons lipoidiques complexes, soit même à l'état libre¹). De nombreuses recherches, effectuées soit au moyen d'acides gras tirés du bacille de *Koch*²), soit au moyen d'acides ramifiés obtenus par synthèse³), tendent à montrer que l'intervention de ces acides anormaux constitue la cause principale de la formation des lésions tissulaires typiques de l'infection tuberculeuse telles, par exemple, que les cellules du type de *Langhans*. Dans un tout autre domaine, qui est celui de la pathologie végétale, on retrouve également l'existence d'acides gras ramifiés chez le *phytomonas tumefaciens*, agent de certaines tumeurs chez les plantes⁴).

Etant donné que les acides gras «pathologiques» ne se différencient des acides normaux que par la présence de ramifications hydrocarbonées supplémentaires, il est raisonnable de penser que leurs effets biologiques particuliers proviennent des anomalies de leur métabolisme, par exemple de leur inaptitude à subir les dégradations enzymatiques normales. S'il en était bien ainsi, on devait pouvoir trouver des différences sensibles dans les vitesses de résorption ou de transit d'un acide gras à chaîne normale, et celle d'un acide gras ramifié, à l'intérieur de l'organisme vivant. Un moyen commode pour vérifier cette hypothèse consiste à suivre, chez un animal, les destinées respectives d'un acide gras linéaire et d'un acide gras ramifié. Un des moyens que nous avons employés pour atteindre ce but consiste à utiliser la méthode des indicateurs radioactifs, c'est-à-dire à marquer divers acides gras normaux et ramifiés avec un radioélément artificiel tel que du radiobrome, de manière à pouvoir suivre uniquement par des mesures de radioactivité le passage de ces acides à travers les milieux biologiques. L'utilisation du radiobrome s'explique par la facilité d'obtention de cet élément qui se produit avec de bons rendements dans l'irradiation du bromure d'éthyle avec des neutrons⁵).

¹) R. J. Anderson et E. Chargaff, J. Biol. Chem. **84**, 703 (1929).

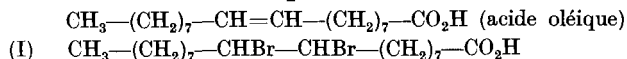
²) K. C. Smithburn et F. R. Sabin, J. exp. Med. **61**, 771 (1935).

³) Ng. Ph. Buu-Hoï et R. Ratsimamanga, C. r. Soc. Biol. **137**, 189 (1943).

⁴) Velick et Anderson, J. Biol. Chem. **152**, 523 (1944).

⁵) Exper. **2**, 70 et 184 (1946).

Dans une série d'expériences, nous avons transformé l'acide oléique en acide 9,10-dibromostéarique (I) au moyen du brome radioactif obtenu selon notre technique habituelle:



L'addition du brome à l'acide oléique étant faite à 0° en milieu chloroformique anhydre, les échantillons de produit obtenus retiennent pratiquement toute l'activité du brome. La substance est alors injectée par voie sous-cutanée à des souris, à la dose de 5 mg par animal. La technique de prélèvement et de dosage est celle que nous avons déjà décrite à plusieurs reprises¹⁾. Elle consiste à sacrifier les animaux à des intervalles de temps réguliers (2, 10, 20, 30, 40 heures, etc.), à isoler les organes, à les étaler sur une feuille d'aluminium, et à mesurer l'activité au compteur de *Geiger-Müller*. Les courbes de la figure 1 (abscisses: temps en heures, ordonnées: γ de produit par g d'organe) résument les résultats obtenus. Elles indiquent un transit intense par la vésicule biliaire²⁾, ainsi qu'une dif-

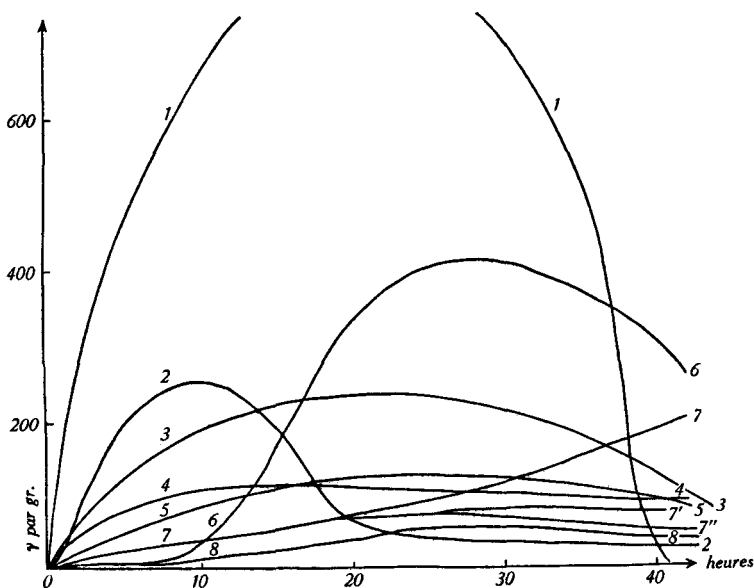


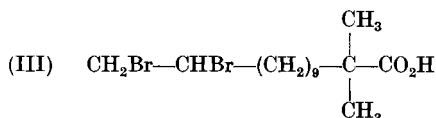
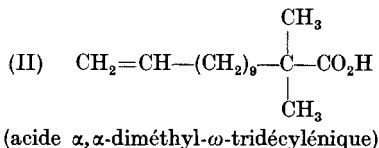
Fig. 1.

- | | |
|-----------------------|----------------------------------|
| 1 = Vésicule biliaire | 6 = Déjections |
| 2 = Duodénum | 7 = Glandes préputiales |
| 3 = Sang | 7' = Rate |
| 4 = Mamelles | 7'' = Foie, groupe d'organe |
| 5 = Poumons, rein | 8 = Cerveau, vésicules séminales |

¹⁾ Exper. 2, 70 et 184 (1846).

²⁾ Le tropisme des acides gras étudiés vis-à-vis de la vésicule biliaire est remarquable; rappelons dans un autre ordre d'idées que le vaccin B.C.G. se prépare à l'aide de milieux biliés.

fusion assez rapide à travers l'organisme. Le duodénum s'enrichit également de façon rapide, et une grosse partie de l'élimination s'effectue par les déjections; au bout d'une quarantaine d'heures environ, la vésicule biliaire ne contient plus que des traces de produit. Le sang et le foie sont également des organes collecteurs de l'acide gras.



De façon parallèle, on a fait agir du radiobrome sur l'acide (II), ce qui a fourni l'acide 12,13-dibromo-2,2-diméthyltridécyléique (III) radioactif. Ce dernier corps a été examiné dans des conditions identiques à celles indiquées plus haut. Les courbes de la figure 2 montrent que la localisation de l'acide ramifié (III) dans les différents organes examinés est à peu près la même que celle de l'acide 9,10-dibromostéarique, mais que les vitesses de distribution et de transit à travers les organes sont considérablement plus faibles. Ceci est d'autant plus remarquable que le poids moléculaire de l'acide (I) est notablement plus élevé que celui de l'acide (III). La courbe de la figure 3 indique les variations du rapport des concentrations en acide (I) et en acide (III) dans la vésicule biliaire et dans le sang. On constatera que les courbes se rapportant à l'acide ramifié se trouvent constamment bien en-dessous de celles se rapportant à l'acide normal. On remarquera que l'organe le plus pauvre en produit est dans les deux cas le cerveau. C'est là un fait que nous avons observé plusieurs fois et avec des substances à fonction biologique différente (œstrogène, anticoagulant, etc.). On pourrait rapprocher nos observations de celles de *Rothlin* au sujet de la non-réceptivité du cerveau vis-à-vis des alcaloïdes de l'ergot de seigle.

Le métabolisme de plusieurs autres acides plus ou moins riches en ramifications a été également étudié par la même méthode. Les résultats sont analogues à ceux que nous venons d'indiquer.

En conclusion il a été montré que l'adjonction de chaînes latérales grasses aux acides gras supérieurs entraîne bien, comme nous l'avions prévu, un retard considérable à leur métabolisme. C'est probablement à la stagnation de pareils lipides hétérogènes à l'intérieur des tissus qu'il faut attribuer l'apparition des formations cellulaires particulières qui caractérisent les maladies provoquées par les microorganismes

secrétateurs de ces lipoides. Des expériences sont en cours avec des acides gras marqués avec l'isotope 13 du carbone.

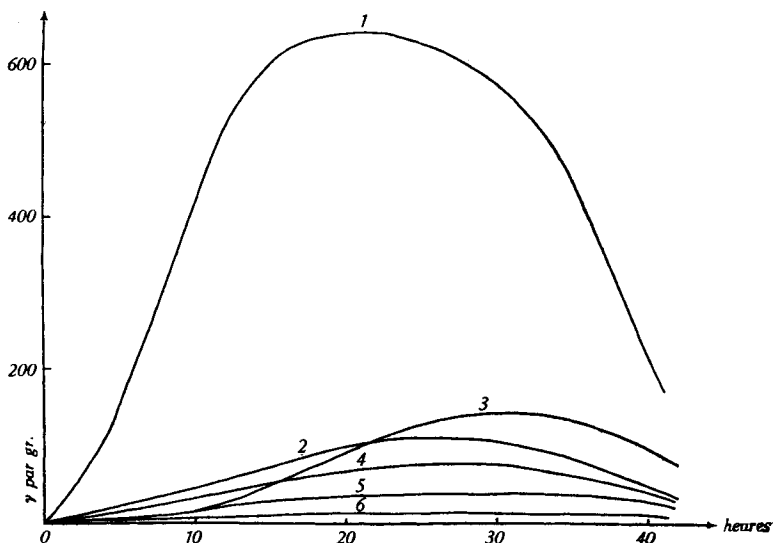


Fig. 2.

1 = Vésicule biliaire
2 = Foie

3 = Déjections
4 = Sang et rein

5 = Poumons
6 = Cerveau

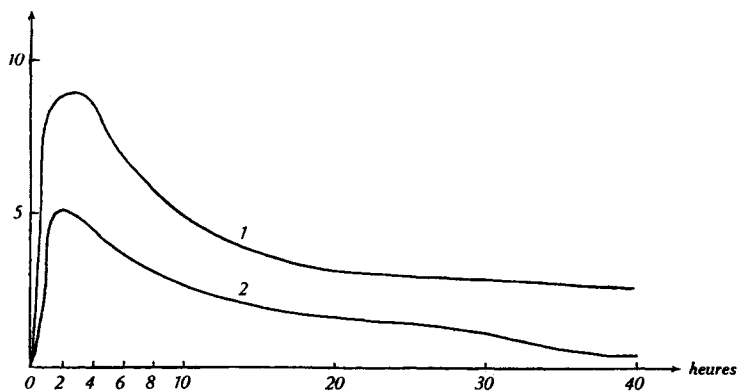


Fig. 3.

1 = Sang

2 = Vésicule biliaire

Institut du Radium et Laboratoire de Chimie Organique
de l'École Polytechnique à Paris.