Evolution de l'activité de l'acétyl-CoA-carboxylase et de la lipoprotéine lipase dans le foie et les tissus adipeux du rat mâle au cours du développement après sevrage. Influence du taux de lipides de la ration.

par G. PASCAL, G. DURAND, J. P. MACAIRE, Eliane PENOT.

Station de Recherches de Nutrition, I.N.R.A.,
78350 Jouy-en-Josas.

Summary. *Evolution of acetyl-CoA-carboxylase activity and of lipoprotein lipase in the liver and adipose tissues of the male rat during post-weaning development. Effect of dietary lipid content.*

The specific and total activities of two key lipogenic enzymes, acetyl CoA carboxylase (ACC) and lipoprotein lipase (LPL), were studied after weaning in male rats given a diet containing 4, 12 or 21 p. 100 lipids. Specific activity was expressed in activity/g of tissue, and total activity by activity in the whole tissue.

Specific and total acetyl-CoA-carboxylase activities were studied in the liver, subcutaneous dorsal adipose tissue and perirenal adipose tissue in animals growing from 50 to 600 g. Lipoprotein lipase activities were studied only in adipose tissue when animals grew from 50 to 400 g.

Acetyl-CoA-carboxylase

In the liver : When the diet contained 4 or 12 p. 100 lipids, specific and total ACC activities quickly increased in the 50 to 200 g interval, but between 200 and 600 g specific activity decreased about 25 p. 100, while total activity continued to augment slowly.

When the diet contained 21 p. 100 lipids, specific and total activities did not increase between 50 and 400 g, but rose markedly between 400 and 600 g.

In adipose tissues : No matter what percentage of dietary lipid was given, specific and total activities showed a marked peak at about 150 g. They decreased rapidly at 200 g and became very low when the subjects reached 400 g.

In the liver as in adipose tissues, ACC activities were higher in diets containing less lipid. On the basis of ACC activity, liver lipogenic capacity would be higher than that of the whole of the adipose tissues, at all stages, but especially in the adult animal.

Lipoprotein lipase

In the two adipose tissues studied, specific LPL activity showed a peak no matter what amount of lipid was incorporated in the ration. This peak occurred at the 150 g stage or a little before with the lipid-rich diets (12 or 21 p. 100). The foot of this peak was situated at the 100 g stage with a low-lipid diet (4 p. 100) or after weaning if the diet contained a great deal (12 or 21 p. 100). The peak was higher when the diet contained the highest proportion of lipids (21 p. 100). After this maximum, LPL specific activity decreased cons-

tantly ; at 400 g it reached a rather low value, practically independent of the amount of lipid in the diet.

Total LPL activity increased between 50 and 200 g in both tissues studied ; it increased quicker when the diet contained more lipids. After 200 g, it continued to augment in perirenal adipose tissue, but reached a plateau in subcutaneous dorsal adipose tissue. After 200 g, the differences due to dietary lipid content tended to decrease, and most of those recorded at 400 g were non-significant.

Introduction.

La croissance des tissus adipeux est fonction de la quantité d'énergie que ces derniers sont amenés à stocker sous forme de triglycérides ; ce stockage que l'on désigne habituellement et peut-être abusivement sous le vocable de lipogenèse est le résultat de deux processus différents, qui peuvent intervenir conjointement :

- 1) La synthèse d'acides gras à partir d'éléments non lipidiques par les tissus adipeux eux-mêmes ; nous appellerons ce type de synthèse « lipogenèse de novo ».
- 2) Le captage d'acides gras circulants sous forme de chylomicrons ou de VLDL, provenant soit directement de l'alimentation, soit de la lipogenèse de novo effectuée par le foie.

Ces deux processus sont sous le contrôle d'enzymes clés, parmi lesquelles figurent l'acétyl CoA Carboxylase (ACC) pour le premier et la lipoprotéine lipase (LPL) pour le second.

L'acétyl CoA carboxylase (ACC, EC. 6.4.1.2) qui catalyse la carboxylation de l'acétyl CoA en malonyl CoA a été mise en évidence dès 1958 par Wakil *et al.* (Wakil, 1958 ; Wakil *et al.*, 1958). Les différentes étapes de la réaction catalysée par l'enzyme ont été largement étudiées (Waite et Wakil, 1963 ; Numa *et al.*, 1964 ; Matsushashi *et al.*, 1964a et b).

L'acétyl CoA carboxylase a été partiellement purifiée à partir du foie de Rat (Inoue et Lowenstein, 1972 ; Matsushashi *et al.*, 1964b ; Nakanishi et Numa, 1970) ou de Poulet (Gregolin *et al.*, 1966 ; Waite et Wakil, 1963) ou à partir du tissu adipeux de Rat (Martin et Vagelos, 1962 ; Vagelos *et al.*, 1963). Chez cette dernière espèce en particulier, la quantité d'enzyme du foie et des tissus adipeux est, à moyen terme, contrôlée par les facteurs alimentaires.

Les travaux réalisés sur cette question ont porté sur les effets du jeûne et de la réalimentation (Allman *et al.*, 1965 ; Numa *et al.*, 1961, 1970), sur l'influence de la fréquence des repas (Chakrabarty et Leveille, 1968, 1969), celle de l'heure du repas protéique (Peret *et al.*, 1976a) et celle du taux protéique de la ration (Peret *et al.*, 1976b), sur la comparaison entre apport énergétique à base de glucides ou de lipides (Allred et Roehrig, 1973 ; Bortz *et al.*, 1963 ; Dakshinamurti et Desjardins, 1968, 1969) et enfin sur l'influence de la nature des lipides (Gibson *et al.*, 1972 ; Muto et Gibson, 1970).

Les effets du taux de lipides du régime sur l'activité de l'ACC du foie et du tissu adipeux n'ont cependant pas été systématiquement recherchés.

Par ailleurs, si Lockwood *et al.* (1970) ont décrit l'évolution de l'activité de l'ACC du foie de Rat au cours du développement de l'animal, il n'existe, chez cette espèce,

aucune donnée concernant son évolution dans les tissus adipeux, alors que ce travail a été réalisé chez le Porc par Anderson et Kauffman (1973).

De nombreux travaux ont montré que l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL : EC. 3.1.1.34), et particulièrement celle des tissus adipeux, est sous le contrôle des facteurs alimentaires. Les plus anciens de ces travaux ont été passés en revue par Robinson (1970) ; depuis cette époque, de nouvelles investigations touchant ce sujet ont porté sur l'effet du jeûne (Fruchart *et al.*, 1972 ; Borensztajn *et al.*, 1972 ; Rault *et al.*, 1974 ; Husbands, 1972 ; Shotz et Garfinkel, 1972), la comparaison entre apport énergétique à base de glucides ou de lipides (Nillson-Ehle *et al.*, 1975 ; Weisenburg Delorme et Harris, 1975), la nature de l'apport lipidique (Bagdade *et al.*, 1970), la nature de l'apport glucidique (Vrana *et al.*, 1974), l'effet de la température ambiante (Radomski et Orme, 1971).

Toutefois le problème pratique de l'influence du taux de lipides de la ration n'a jamais été abordé.

Par ailleurs, si quelques données évoquent l'activité LPL dans les tissus adipeux à des âges différents chez l'homme et l'animal (Chlouverakis, 1962 ; Nestel *et al.*, 1969 ; Husbands, 1972 ; Fruchart *et al.*, 1973 ; Rault *et al.*, 1974), les stades physiologiques envisagés restent le plus souvent mal définis et très limités en nombre, cependant que la composition des régimes, la consommation alimentaire et éventuellement la vitesse de croissance sont généralement passées sous silence.

Le but du présent travail est d'apporter des éclaircissements concernant la croissance de deux tissus adipeux parmi les plus importants, à savoir le sous-cutané dorsal et le périrénal, en même temps que certains aspects de la lipogenèse chez des rats mâles auxquels sont distribués des régimes alimentaires semi-synthétiques précisément décrits, renfermant différents taux de lipides.

L'étude de la lipogenèse est abordée par le biais des mesures de l'évolution de l'activité de 1) l'acétyl CoA carboxylase dans le foie et les deux tissus adipeux considérés, 2) la lipoprotéine lipase, uniquement dans les tissus adipeux.

Matériel et méthodes.

1. Matériel animal.

Des rats mâles Wistar, élevés à 8 par portée, âgés de 21 jours et pesant $50 \text{ g} \pm 4 \text{ g}$, sont répartis en lots de 10 animaux. Un lot est sacrifié à ce stade, n'ayant reçu pour tout aliment que le lait maternel. Les autres lots sont répartis en trois séries :

- Les animaux de la première série reçoivent un régime contenant, par rapport à la matière sèche, 4 p. 100 de lipides : ce régime est appelé « bas lipidique » (BL) ;
- Les animaux de la deuxième série reçoivent un régime contenant 12 p. 100 de lipides : ce régime est appelé « moyen lipidique » (ML) ;
- Les animaux de la troisième série reçoivent un régime contenant 21 p. 100 de lipides : ce régime est appelé « haut lipidique » (HL).

Ces trois régimes contiennent 16 p. 100 de protéines, apportées par de la farine de hareng de Norvège. Cette farine apporte également des lipides, soit 3 p. 100 du régime ; cet apport lipidique est complété soit par de l'huile de tournesol (régime BL),

soit par de l'huile d'arachide (régimes ML et HL). Le fait de compléter le contenu lipidique du régime BL par de l'huile de tournesol est dicté par le souci de satisfaire largement le besoin des animaux en acide linoléique (C18 : 2 ω 6). La composition des trois régimes est portée sur le tableau 1.

TABLEAU 1

Composition des régimes alimentaires (g de matières premières par kg)

Régimes	BL	ML	HL
Taux de lipides	4 p. 100	12 p. 100	21 p. 100
Farine de hareng de Norvège.....	220	220	220
DL méthionine	1,6	1,6	1,6
Saccharose	236	210	178
Amidon de maïs	473,2	416,4	356,4
Huile d'arachide	—	92	184
Huile de tournesol	9,2	—	—
Mélange vitaminique (NBC réf. 904654)	10	10	10
Mélange minéral (NBC réf. 102838)	30	30	30
Agar-Agar	20	20	20
Total	1 000	1 000	1 000
Matière sèche (p. 100)	93,5	94	94,5
Cal./g de matière sèche	3,8	4,2	4,6

Pour chaque série, la consommation alimentaire et la vitesse de croissance des animaux sont mesurés quotidiennement de 50 g à 400 g, puis par périodes régulières de 7 jours sur 28 au-delà de ce poids. Les rats sont élevés, après sevrage, dans une pièce éclairée de 11 h à 23 h ; ils sont sacrifiés entre 9 h et 10 h le matin, en fin de période sombre, c'est-à-dire pendant la digestion. Dans chaque série, les lots sont sacrifiés par décapitation successivement aux poids de 100 g, 150 g, 200 g, 400 g et 600 g. Le foie et les tissus adipeux sous-cutané dorsal et périrénal sont disséqués dans leur intégralité, rincés au sérum physiologique, essuyés et pesés. Les échantillons non traités immédiatement sont conservés à -80°C .

2. Méthodes analytiques.

a. *Acétyl CoA Carboxylase*. L'activité de l'ACC est mesurée dans l'intervalle 50-600 g dans le foie et dans les tissus adipeux périrénal et sous-cutané dorsal selon la méthode de Chang *et al.* (1967), modifiée par Chakrabarty et Leveille (1968, 1969). La technique mise en œuvre comporte les étapes suivantes :

— Broyage des échantillons (500 mg à 1 g) au broyeur de Thomas (foie et tissu périrénal) ou à l'Ultra-Turrax (tissu sous-cutané dorsal), dans du tampon Tris KCl-EDTA (pH 7,5 à 25°C) ;

- Centrifugation des homogénats à 5 000 g puis à 50 000 g pour l'obtention d'un surnageant limpide ;
- Préincubation du surnageant pendant 30 mn à 37 °C en présence de citrate de potassium ;
- Carboxylation de l'acétyl CoA par du CO_3HNa — ^{14}C (0,2 $\mu\text{C}/\mu\text{M}$) pendant 2 mn à 37 °C (pH 7,2) en présence de surnageant, de cofacteurs (citrate de K, ATP, glutathion — SH, Mg^{++} dans le cas du foie, $\text{Mg}^{++} + \text{Mn}^{++}$ dans le cas des tissus adipeux) et de sérum albumine ;
- Arrêt de la réaction par HCl 3 N, extraction et comptage par scintillation en milieu liquide de la radioactivité du malonyl CoA- ^{14}C formé.

Les modifications apportées par Chakrabarty et Leveille (1968, 1969) à la technique de Chang *et al.* (1967) portent sur la suppression du passage sur Sephadex du surnageant avant dosage et sur l'utilisation du manganèse dans le milieu, pour la mesure de l'activité de l'ACC des tissus adipeux.

b. *Lipoprotéine-lipase*. L'activité LPL n'est mesurée que dans les tissus adipeux et seulement dans l'intervalle 50 g-400 g. On utilise si possible des échantillons de 1 g à 2 g ; lorsque l'échantillon dont on peut disposer pèse moins de 500 mg, on lui adjoint, préalablement à l'extraction acétono-éthérée, 100 mg d'albumine bovine. La méthode mise en œuvre pour la détermination de cette activité comporte les opérations suivantes :

- Obtention d'un extrait sec et dégraissé par homogénéisation dans l'acétone, puis dans l'éther ;
- Extraction de l'enzyme dans un tampon ammonium 0,025 M à pH 8,5 hépariné ;
- Incubation à 37 °C de l'enzyme libérée, en présence d'un substrat triglycéridique (lipiphysan : Laboratoire Egic) activé par du plasma de Porc ;
- Extraction des acides gras libérés dans le milieu d'incubation ;
- dosage de ces acides gras.

Les quatre premières opérations sont effectuées suivant la méthode de Fruchart (1972), à cette différence près que le lipiphysan est activé par du plasma de porc à jeûn, au lieu de plasma humain. La cinquième est effectuée par titrimétrie suivant la méthode de Dole et Meinertz (1960) en utilisant le « bleu de Nil » comme indicateur coloré.

Résultats.

Expression des résultats. — Les évolutions des diverses caractéristiques étudiées (poids frais des tissus adipeux et du foie, activités spécifiques et totales, etc...) sont exprimées en fonction du poids des animaux. — Les activités de l'acétyl CoA carboxylase sont exprimées en nM de malonyl CoA formé par minute. — Les activités de la lipoprotéine lipase sont exprimées en μeq d'acides gras libérés par heure dans le milieu d'incubation. — Les résultats sont accompagnés de l'erreur standard de la moyenne (SEM). — Les comparaisons statistiques sont effectuées par analyse de variance (test F).

1. Consommation alimentaire (tabl. 2).

La consommation alimentaire quotidienne moyenne des animaux de chacune des trois séries dans les intervalles 50 g-100 g, 100 g-200 g, 200 g-400 g et autour du poids de 500 g est portée sur le tableau 2. On observe une diminution de l'appétit lorsqu'augmente le taux de lipides de la ration ; cependant, de 50 g à 200 g, cette diminution ne compense pas les différences de teneur énergétique entre les trois régimes, de sorte que l'apport calorique s'avère plus élevé chez les animaux ML et HL que chez les animaux BL ; toutefois, le phénomène de compensation s'accroît progressivement jusqu'à conduire, au-delà de 200 g, à une égalisation de la consommation énergétique entre les trois séries d'animaux.

TABLEAU 2

Consommation alimentaire et vitesse de croissance chez le rat mâle en fonction du taux de lipides du régime

Régime	BL	ML	HL
Taux de lipides	4 p. 100	12 p. 100	21 p. 100
Consommation alimentaire moyenne (g MS ⁽¹⁾ /j)			
de 50 à 100 g	10,5	10,2 (— 3 p. 100) ⁽²⁾	9,6 (— 9 p. 100)
de 100 à 150 g	15,4	14,6 (— 5 p. 100)	13,9 (— 10 p. 100)
de 150 à 200 g'	18,5	17,8 (— 4 p. 100)	15,7 (— 15 p. 100)
de 200 à 400 g	20,9	19,5 (— 7 p. 100)	17,0 (— 19 p. 100)
à 500 g	22,5	20 (— 11 p. 100)	17,5 (— 22 p. 100)
Age des animaux (jours)			
à 50 g	21	21	21
à 100 g	32	33	32
à 150 g	40	40	40
à 200 g	47	47	49
à 400 g	81	85	91
à 600 g	191	268	260

⁽¹⁾ MS : matière sèche.

⁽²⁾ Les chiffres entre parenthèses indiquent la différence de consommation alimentaire avec les animaux BL.

Dans ces conditions, il faut remarquer que le taux protéique des trois régimes étant identique, les animaux consomment d'autant moins de protéines que le régime qu'ils reçoivent est plus énergétique.

2. Vitesse de croissance (tabl. 2).

L'âge des animaux aux différents stades étudiés est porté sur le tableau 2. Entre 50 g et 100 g, les animaux des trois séries présentent une vitesse de croissance iden-

tique ; il en va de même entre 100 g et 200 g pour les rats BL et ML, alors que les animaux HL commencent d'accuser un certain retard. Après 200 g, la vitesse de croissance des lots de la série BL l'emporte sur celle des deux autres séries ; cette supériorité ne fait que s'accroître avec le temps, au point que les animaux ML et HL atteignent le poids de 600 g plus de deux mois après les animaux BL.

3. Croissance du foie et des tissus adipeux (tabl. 3).

Foie. Quel que soit le régime utilisé, le poids du foie augmente dans tout l'intervalle étudié ; il est multiplié par 9,7, 8,0 ou 7,7 suivant que le régime renferme 4, 12 ou 21 p. 100 de lipides.

TABLEAU 3

Evolution du poids frais du foie, et des tissus adipeux périrénal et sous-cutané dorsal en fonction du taux de lipides de la ration

	Poids des animaux (g)	Régime alimentaire		
		BL 4 p. 100 de lipides (mg)	ML 12 p. 100 de lipides (mg)	HL 21 p. 100 de lipides (mg)
Foie	50	2 180 ± 54*	2 180 ± 54	2 180 ± 54
	100	5 060 ± 150	5 260 ± 100	4 670 ± 160
	150	6 930 ± 160	7 190 ± 200	6 990 ± 120
	200	10 330 ± 200	9 630 ± 160	8 340 ± 260
	400	15 700 ± 220	14 460 ± 150	13 450 ± 270
	600	21 090 ± 180	17 410 ± 140	16 790 ± 620
Tissu adipeux périrénal	50	170 ± 6	170 ± 6	170 ± 6
	100	330 ± 25	400 ± 39	430 ± 34
	150	670 ± 45	870 ± 61	920 ± 64
	200	1 370 ± 72	1 870 ± 180	1 900 ± 163
	400	7 703 ± 544	9 300 ± 682	9 140 ± 640
	600	24 500 ± 1 890	29 800 ± 1 840	28 800 ± 3 100
Tissu adipeux sous-cutané	50	800 ± 39	800 ± 39	800 ± 39
	100	1 560 ± 117	2 030 ± 98	1 820 ± 103
	150	2 580 ± 192	3 020 ± 121	3 120 ± 166
	200	3 570 ± 137	4 700 ± 152	4 630 ± 248
	400	10 480 ± 707	11 750 ± 875	11 040 ± 745
	600	27 850 ± 1 340	30 520 ± 992	28 980 ± 2 120

* : Erreur standard de la moyenne (SEM).

Dans les séries BL et ML, l'organe présente une allométrie majorante de 50 g à 100 g, une isométrie de 100 g à 200 g, suivie d'une allométrie définitivement minorante. Dans la série HL, l'allométrie devient minorante dès le stade 150 g.

Comparé à même poids d'animal, le poids de l'organe reste indépendant du régime alimentaire jusqu'au stade 150 g. Au-delà, il est moins élevé lorsque le régime

contient plus de lipides. A 400 g, les écarts HL-BL, HL-ML et ML-BL atteignent respectivement 16,7 p. 100, 8,5 p. 100 et 5,7 p. 100 ; à 600 g, ces écarts pris dans le même ordre s'élèvent à 25,6 p. 100, 21 p. 100 et 3,6 p. 100 ; ils ne sont toutefois significatifs qu'entre la série BL d'une part, et les séries HL et ML d'autre par ($P < 0,01$).

Tissu adipeux. Les tissus adipeux sous-cutané dorsal et périrénal croissent pendant toute la période étudiée quel que soit le taux de lipides du régime. Lorsque le régime ne contient que 4 p. 100 de lipides, les deux tissus présentent l'un et l'autre une isométrie entre 50 g et 100 g, suivie d'une allométrie majorante définitive. Lorsque le régime contient 12 p. 100 ou 21 p. 100 de lipides, l'allométrie devient majorante dès après le sevrage.

Il faut également noter que le tissu adipeux périrénal, qui ne représente pondéralement que 20 p. 100 du tissu adipeux sous-cutané chez les animaux de 50 g et 100 g, en représente 40 p. 100 à 200 g, 80 p. 100 à 400 g et pratiquement 100 p. 100 à 600 g ; ceci illustre la supériorité de la capacité de croissance du tissu adipeux périrénal sur le tissu adipeux sous-cutané après le sevrage.

La distribution aux animaux des régimes ML et HL provoque, par comparaison avec le régime BL, une augmentation sensible de la vitesse de croissance des deux tissus adipeux considérés. Mais cette augmentation n'intervient que dans l'intervalle 50 g-200 g, entraînant une supériorité significative des séries HL et BL. Au-delà de 200 g, on observe un rattrapage de la série BL, de sorte qu'à 600 g les différences entre dépôts adipeux des trois séries ont pratiquement disparu en ce qui concerne le tissu adipeux sous-cutané dorsal ou ont perdu leur signification statistique en ce qui concerne le tissu adipeux périrénal.

4. Activité de l'acétyl CoA Carboxylase.

- *Activité spécifique* (par g de tissu ou d'organe) (fig. 1).

Foie. L'évolution de l'activité spécifique (exprimée en nM/mn/g) de l'ACC hépatique au cours du développement du Rat entre le poids vif de 50 g et celui de 600 g apparaît sur la figure 1a. Il ressort de ces données que :

- l'activité de l'enzyme est très faible à la fin de la période d'alimentation lactée (≈ 220 nM/mn/g de foie au sevrage). Elle augmente rapidement dans le cas des régimes BL et ML entre les stades 50 g et 200 g pour atteindre à ce dernier poids des valeurs qui s'élèvent respectivement à 1 800 et 1 360 nM/mn/g. L'activité de l'ACC décroît ensuite lentement de 20 à 30 p. 100 entre 200 g et 600 g de poids vif ;
- dans le cas du régime HL, l'activité de l'ACC reste basse tout au long de la période étudiée. Elle présente toutefois un minimum à 400 g avant de s'élever à nouveau entre 400 g et 600 g ;
- quel que soit le stade de développement considéré, l'activité spécifique de l'enzyme est d'autant plus élevée que le taux de lipides du régime est plus bas ; au stade 200 g, elle est inférieure de 25 p. 100 et de 88 p. 100 respectivement dans les lots ML et HL par rapport à sa valeur dans le lot BL.

Tissu sous-cutané dorsal. L'examen de la figure 1b montre qu'entre 50 g et 600 g, l'activité de l'ACC évolue sensiblement selon le même schéma avec les trois régimes

alimentaires utilisés. Faible à 50 g (environ 6 nM/mn/g), l'activité spécifique de l'enzyme augmente très rapidement pour atteindre un maximum entre 100 et 150 g selon les lots. Les valeurs maximales enregistrées s'élèvent respectivement à 149, 75 et 42 nM/mn/g dans les lots BL, ML et HL. Par la suite, l'activité de l'ACC décroît brus-

FIG. 1. — Evolution de l'activité spécifique (activité/g de tissu frais) de l'acétyl CoA carboxylase du foie et des tissus adipeux sous-cutané dorsal et périrénal au cours du développement du rat mâle, du poids vif de 50 g à celui de 600 g.

quement pour devenir très faible, voire non mesurable, au poids vif de 600 g. Au moment du pic d'activité, celle-ci est d'autant plus forte que le régime renferme moins de lipides. Ensuite l'effet dépressif des lipides exogènes alimentaires est plus difficilement détectable en raison des faibles activités enregistrées.

Tissu périrénal (fig. 1c). Ce qui vient d'être dit pour le tissu sous-cutané dorsal reste valable pour le tissu périrénal. Les valeurs maximales d'activité spécifique de l'ACC sont notées entre 100 et 150 g de poids vif et s'élèvent respectivement à 354, 244 et 70 nM/mn/g dans les lots BL, ML et HL. Il faut noter à cet égard que ces valeurs sont, dans tous les lots, supérieures à celles qui ont été mesurées dans le tissu sous-cutané dorsal. Par ailleurs le pic d'activité observé chez les animaux du lot BL est plus fugace que dans le tissu sous-cutané, puisqu'à 100 g l'activité de l'ACC n'atteint que 42 p. 100 de celle notée à 150 g et qu'à 200 g elle ne représente plus que 3 p. 100 de cette dernière.

Il est important de remarquer que quels que soient le régime alimentaire ou le stade de développement considérés, l'activité spécifique de l'ACC exprimée par gramme de tissu ou d'organe est supérieure dans le foie à ce qu'elle est dans les tissus adipeux. Ainsi, même à 150 g, stade où l'on observe un pic dans les tissus adipeux, dans le cas du régime BL, l'activité spécifique de l'ACC est dans le foie respectivement 8,3 ou 3,5 fois plus forte que dans le tissu adipeux sous-cutané ou périrénal.

● *Activité totale* (par tissu ou organe entiers) (fig. 2).

Foie. L'évolution de l'activité totale de l'ACC hépatique est portée sur la figure 2a ; elle augmente très rapidement entre 50 et 200 g dans les lots BL et ML, passant de 500 nM/mn/foie à 18 800 dans le lot BL et à 13 100 dans le lot ML contre seulement 1 860 dans le lot HL. Par la suite, l'activité totale de l'enzyme continue d'augmenter, mais plus lentement : + 61 p. 100 dans le lot BL, + 11 p. 100 dans le lot ML entre 200 et 600 g de poids vif. Dans le lot HL, l'activité ACC hépatique totale, constante entre 200 et 400 g, augmente de 300 p. 100 entre 400 et 600 g. Bien que l'évolution de l'activité hépatique totale de l'enzyme soit différente selon les régimes alimentaires utilisés, cette activité est toujours d'autant plus élevée que la ration renferme moins de lipides. Ainsi, à 200 g elle ne représente respectivement dans les lots ML et HL que 70 p. 100 et 10 p. 100 de sa valeur dans le lot BL alors qu'à 600 g de poids vif, ces pourcentages sont de 54 p. 100 et 26 p. 100.

Tissu adipeux sous-cutané dorsal. L'activité totale de l'ACC du tissu adipeux sous-cutané dorsal présente un pic d'activité dans les trois lots expérimentaux au poids vif de 150 g. Entre 50 g et 150 g, cette activité est multipliée respectivement par 83, 43 et 22 dans les lots BL, ML et HL (fig. 2b). Par la suite, l'activité totale de l'enzyme décroît constamment dans les lots BL et ML alors que dans le lot HL, après un minimum de 49 nM/mn/tissu à 200 g, elle remonte à 132 à 400 g pour représenter encore 84 nM/mn/tissu à 600 g, ces deux dernières valeurs étant largement supérieures à celles enregistrées aux mêmes stades de développement dans les lots BL et ML. Ainsi, à 150 g de poids vif, l'activité totale de l'ACC du tissu adipeux sous-cutané dorsal est d'autant plus élevée que le régime renferme moins de lipides, alors que dans les stades ultérieurs ce sont les activités enregistrées dans le lot HL (régime le plus riche en lipides) qui sont les plus fortes.

Tissu adipeux périrénal. L'évolution de l'activité totale de l'ACC du tissu adipeux périrénal est représentée sur la figure 2c. Comme dans le tissu sous-cutané, on peut noter un pic au stade 150 g. Entre 50 g et 150 g de poids vif, cette activité totale est respectivement multipliée par 112, 86 et 28 dans les lots BL, ML et HL. Elle décroît rapidement par la suite en présentant cependant un rebond à 400 g dans les lots BL

FIG. 2. — Evolution de l'activité totale (activité/tissu frais entier) de l'acétyl CoA carboxylase du foie et des tissus adipeux sous-cutané dorsal et périrénal au cours du développement du rat mâle, du poids vif de 50 g à celui de 600 g.

et ML. Alors qu'au moment du pic, à 150 g de poids vif, l'activité totale de l'ACC du tissu périrénal est d'autant plus forte qu'il y a moins de lipides dans la ration, à 400 g l'ordre est le suivant : $ML > BL > HL$ et reste le même à 600 g. A ce dernier stade cependant toutes les activités totales sont faibles.

Contrairement à ce que l'on a observé pour l'activité spécifique de l'enzyme, l'activité totale de l'ACC est généralement plus élevée dans le tissu sous-cutané que dans le tissu périrénal. Ceci est particulièrement net entre 100 et 200 g de poids vif dans le lot BL, chez lequel on relève les plus fortes activités. Chez les lots BL et ML, quel que soit le stade de développement considéré, les activités totales de l'ACC sont, dans le foie, nettement plus élevées que dans les tissus adipeux. Ainsi, dans le lot BL à 150 g, stade où l'activité des tissus adipeux est maximale, l'activité totale de l'ACC hépatique est respectivement 20 ou 33 fois plus forte que dans les tissus adipeux sous-cutané dorsal ou périrénal.

5. Activité de la lipoprotéine lipase.

● *Activité spécifique (fig. 3).*

Tissu sous-cutané dorsal (fig. 3a). L'examen de la figure 3a montre qu'entre 50 g et 400 g l'activité spécifique (activité/g de tissu) de la lipoprotéine lipase évolue différemment suivant le taux de lipides de la ration :

— Lorsque le régime ne contient que 4 p. 100 de lipides, l'activité spécifique reste stable de 50 g à 100 g, puis augmente brusquement de 40 p. 100 entre 100 g et 150 g ($P < 0,01$) ; elle atteint un maximum à ce dernier stade, avant de revenir, à 200 g, à son niveau initial. Cette diminution se poursuit plus progressivement entre 200 g et 400 g, intervalle au cours duquel elle diminue de moitié environ.

— Lorsque le régime contient 12 p. 100 de lipides, on note une augmentation de la LPL dès après le sevrage, avec passage par un maximum au stade 100 g, correspondant à une augmentation de 17 p. 100 entre les stades 50 g et 100 g. Puis de 100 à 400 g, on observe une décroissance pratiquement linéaire de l'activité de l'enzyme. Il faut remarquer cependant que les valeurs correspondant aux stades 50 g, 100 g, 150 g et 200 g ne sont pas significativement différentes entre elles et que l'on pourrait considérer que l'activité spécifique de la LPL présente un palier entre 50 g et 200 g, avant de décroître de plus de la moitié entre 200 g et 400 g.

— Lorsque le régime contient 21 p. 100 de lipides, on observe une augmentation très marquée de l'activité spécifique LPL dès après le sevrage atteignant 51 p. 100 entre 50 g et 100 g. Aux stades 100 g et 150 g, l'activité LPL est équivalente, ce qui suggère qu'elle passe par un maximum entre ces deux stades. Elle décroît ensuite linéairement de 150 g jusqu'à 400 g.

Si l'on compare l'activité LPL à poids égal d'animal, on remarque qu'à 100 g les séries se classent dans l'ordre $HL > ML > BL$, les écarts HL-BL et HL-ML étant significatifs ($P < 0,01$; $P < 0,05$), mais l'écart ML-BL ne l'étant pas. A 150 g, l'ordre devient $HL > BL > ML$, mais seul l'écart HL-ML est significatif ($P < 0,01$). A 200 g, les séries se rangent dans l'ordre $HL > ML = BL$; la différence entre les animaux HL

d'une part, ML et BL d'autre part est très significatif ($P < 0,001$). A 400 g, on observe une certaine tendance au regroupement, aucun des écarts enregistrés entre les trois lots n'étant plus significatif.

FIG. 3. — Evolution de l'activité spécifique (activité/g de tissu frais) de la lipoprotéine lipase des tissus adipeux sous-cutané dorsal et périrénal au cours du développement du rat mâle, du poids vif de 50 g à celui de 400 g.

Tissu périrénal (fig. 3b). Dans l'ensemble, l'activité LPL évolue dans le tissu périrénal d'une façon assez comparable à celle que l'on observe dans le tissu sous-cutané.

— Pour le régime BL, l'activité LPL présente un palier entre 50 g et 100 g, puis une augmentation rapide de 87 p. 100 entre 100 g et 150 g, ce dernier stade correspond à un maximum, suivi d'une décroissance rapide qui ramène presque l'activité de l'enzyme à son niveau initial. Bien que d'une façon apparemment plus progressive, cette décroissance se poursuit entre 200 g et 400 g, provoquant dans cet intervalle une diminution de plus de moitié de l'activité de l'enzyme.

— Pour le régime ML, l'activité LPL croît dès après le sevrage jusqu'au stade 150 g, où elle atteint également un maximum correspondant à un accroissement de 76 p. 100. Elle décroît ensuite linéairement, de sorte que sa valeur à 400 g représente à peine le tiers de sa valeur à 150 g.

— Pour le régime HL, l'activité LPL augmente comme dans le cas du régime ML, dès après le sevrage, mais d'une façon nettement plus accusée. Elle parvient à un maximum situé selon toute vraisemblance entre 100 et 150 g et correspondant à une augmentation d'au moins 159 p. 100, avant de décliner rapidement jusqu'à 200 g, puis plus progressivement, semble-t-il, entre 200 et 400 g.

La comparaison à un même poids vif d'animal indique que les trois séries se placent dans l'ordre $HL > ML > BL$ sans interruption entre 50 g et 200 g, cependant que, dans cet intervalle, les écarts entre les différents lots varient de façon considérable suivant le stade considéré. Mais à partir de 200 g, on assiste à un regroupement général encore plus marqué que dans le tissu sous-cutané, à tel point qu'à 400 g les activités LPL sont équivalentes dans les trois séries.

● *Activité totale (fig. 4).*

Tissu adipeux sous-cutané dorsal. L'évolution de l'activité totale LPL dans le tissu adipeux sous-cutané dorsal est portée sur la figure 4a.

— Dans le cas du régime BL, cette activité quadruple du stade 50 g au stade 150 g ; elle reste pratiquement stable entre 150 g et 200 g, avant de reprendre un accroissement de l'ordre de 75 p. 100 lorsque le poids des animaux passe de 200 g à 400 g. On peut également considérer l'évolution de la LPL totale comme un phénomène pratiquement linéaire, interrompu par un à-coup au stade 150 g, correspondant au pic d'activité de l'activité spécifique de l'enzyme.

— Dans le cas du régime ML, l'activité LPL totale augmente quasi linéairement et se trouve multipliée par 6 dans l'intervalle 50 g-200 g. A ce stade, elle atteint apparemment un plateau où elle reste située jusqu'au stade 400 g.

— Dans le cas du régime HL, l'évolution de l'activité de l'enzyme est du même type que précédemment : son activité croît linéairement de 50 g à 200 g et elle est multipliée par 8,4 dans cet intervalle ; elle semble plafonner à ce stade puisqu'elle conserve la même valeur au stade 400 g.

A poids égal d'animal, on observe l'ordre $HL > ML > BL$ à tous les stades étudiés, sauf à 400 g où les séries se placent dans l'ordre $HL > BL = ML$. Cependant, la signification statistique des différences entre séries varie selon le stade considéré : ainsi, à 100 g, les activités LPL totales des séries HL et ML ne sont pas différentes entre elles, mais l'une et l'autre sont significativement supérieures à celle de la série BL ($P < 0,01$ et $P < 0,05$ respectivement) ; à 150 g, l'activité LPL totale de la série HL est supérieure aux activités ML et BL, qui ne sont pas différentes entre elles ; à 200 g, les trois écarts HL-BL, HL-ML et ML-BL, qui atteignent respectivement 134 p. 100, 41 p. 100 et 66 p. 100 sont tous significatifs ($P < 0,001$; $P < 0,05$; $P < 0,01$). A 400 g, la série HL reste supérieure aux séries ML et BL, qui se sont rejointes de nouveau.

Tissu périrénal. Comme le montre la figure 4b, lorsque le régime ne contient que 4 p. 100 de lipides, l'activité LPL totale du tissu adipeux périrénal croît assez lentement,

bien que significativement, de 50 g à 100 g ; puis, de 100 g à 400 g, elle augmente en fonction du poids vif d'une manière que l'on pourrait tenir pour linéaire, si ce n'était le léger à-coup correspondant au pic d'activité spécifique de l'enzyme observé au stade 150 g. Si l'on considère l'ensemble de l'intervalle étudié, l'activité LPL totale augmente de près de 24 fois lorsque le poids des animaux passe de 50 g à 400 g.

FIG. 4. — Evolution de l'activité totale (activité/tissu entier) de la lipoprotéine lipase des tissus adipeux sous-cutané dorsal et périrénal au cours du développement du rat mâle, du poids vif de 50 g à celui de 400 g.

Lorsque le régime contient 12 p. 100 et 21 p. 100 de lipides, les activités LPL totales évoluent en fonction du poids vif de l'animal selon des courbes de type sigmoïde :

— dans le cas du régime ML, on observe une phase d'autoaccélération (courbure de la courbe représentative tournée vers le haut) dans l'intervalle 50 g-200 g correspondant à une augmentation de 17,3 fois de l'activité LPL totale. A cette phase d'autoaccélération succède une phase d'auto-freinage (courbure de la courbe tournée vers

le bas) qui correspond cependant dans l'intervalle 200 g-400 g à une augmentation de 57 p. 100. Sur l'ensemble de l'intervalle 50 g-400 g, l'activité de l'enzyme pour la totalité du tissu est multipliée environ par 27.

— pour le régime HL, la phase d'autoaccélération se limite à l'intervalle 50 g-150 g, dans lequel l'activité LPL totale est multipliée par 14. Dans la phase d'autofreinage qui lui succède, l'augmentation de l'activité de l'enzyme pour le tissu entier est encore de 82 p. 100. Dans l'intervalle 50 g-400 g, l'activité LPL pour l'ensemble du tissu périrénal est multipliée par 25,5.

La comparaison entre les trois régimes à poids égal d'animal indique en premier lieu que les lots se rangent dans l'ordre $HL > ML > BL$ jusqu'au stade 150 g, tous les écarts étant significatifs ; mais à 200 g, la série ML rejoint la série HL, de sorte qu'à ce stade les lots se placent dans l'ordre $HL = ML > BL$ ($P < 0,001$). A 400 g, les trois séries se sont regroupées et aucune différence n'est significative.

En résumé, lorsque le régime contient 4 p. 100 de lipides, on note dans les deux tissus adipeux une progression continue de l'activité de l'enzyme avec toutefois un à-coup plus ou moins marqué entre 100 g et 200 g, conséquence du pic d'activité spécifique observé entre 100 g et 150 g.

Lorsque le régime contient 12 p. 100 et 21 p. 100 de lipides, on relève une évolution différente caractérisée par une forte poussée de l'activité LPL totale depuis le sevrage jusqu'à 200 g, suivie soit d'un ralentissement de sa progression dans le cas du tissu adipeux sous-cutané dorsal, soit d'une stabilisation dans le cas du tissu adipeux périrénal.

Finalement, après une période allant approximativement du sevrage à la puberté, durant laquelle les activités enzymatiques divergent suivant le taux de lipides du régime, on observe une convergence de ces activités, ou du moins une évolution parallèle, lorsque les animaux atteignent l'état de maturité.

La comparaison des activités LPL totales dans le tissu adipeux sous-cutané et le tissu adipeux périrénal montre que celle du premier, à peu près 5 fois plus élevée que celle du second au sevrage, ne lui est pratiquement plus supérieure au stade 400 g. Il y a donc, comme en ce qui concerne le poids frais, un rattrapage quasi total du sous-cutané par le périrénal. Ce rattrapage s'amorce plus tôt lorsque le régime alimentaire est riche en lipides.

Discussion.

Consommation alimentaire, croissance globale, croissance du foie et des tissus adipeux. Dans le présent travail, des lots de rats reçoivent, dans l'intervalle 50 g-600 g, des régimes alimentaires contenant un même taux de protéines, soit 16 p. 100, mais des taux différents de lipides, soit 4 p. 100, 12 p. 100 ou 21 p. 100 respectivement. Les animaux sont comparés aux poids de 100 g, 150 g, 200 g, 400 g et 600 g.

Les résultats montrent que l'augmentation du taux de lipides de la ration, c'est-à-dire l'augmentation de leur richesse énergétique, entraîne une diminution progressive de l'appétit ; cela conduit après le stade 200 g, qui correspond approximativement à l'acquisition de la maturité sexuelle, à une égalisation de l'ingestion énergétique entre les différents lots. A cette diminution de la consommation alimentaire correspond

une moindre ingestion de protéines, qui peut expliquer en partie la réduction de la vitesse de croissance des animaux qui reçoivent les régimes les plus énergétiques.

Dans l'intervalle 50 g-150 g, le poids du foie est indépendant de la composition de la ration ; passé ce stade, il est moins élevé chez les animaux « moyen lipidique » et « haut lipidique » que chez les animaux « bas lipidique » : ce phénomène est également à rapprocher du fait que ces animaux tendent à consommer sensiblement moins de protéines.

Dans l'intervalle 50 g-200 g, la croissance des tissus adipeux sous-cutané dorsal et périrénal est stimulée par l'enrichissement du régime en lipides ; cependant, la supériorité acquise de ce fait à la puberté s'atténue peu à peu et tend à disparaître lorsque les animaux sont parvenus à complète maturité : ceci est à mettre en regard avec l'alignement de la consommation énergétique qui s'instaure progressivement après 200 g.

Activité de l'Acétyl CoA Carboxylase. L'évolution de l'activité spécifique de l'ACC hépatique que nous avons enregistrée chez les animaux des lots BL et ML est en tout point identique à celle décrite par Lockwood *et al.* (1970). En effet, ces auteurs ont noté un pic d'activité spécifique entre 40 et 50 jours d'âge alors que nous observons une activité maximale chez les rats de 200 g de poids vif, qui sont âgés de 47 jours. En accord avec Lockwood *et al.* (1970) et avec Taylor *et al.* (1967), la faible activité lipogénique hépatique du rat avant sevrage nous semble résulter de la forte teneur en lipides du lait de la mère, ces lipides exogènes alimentaires ayant une action rétro-inhibitrice sur la lipogenèse *de novo*. Lockwood *et al.* (1970) ont d'ailleurs apporté la preuve d'un tel phénomène en observant, dès le sevrage précoce du rat à 14 jours avec un régime hypolipodique, un accroissement important et quasi immédiat de l'activité des enzymes impliquées dans la lipogenèse *de novo*.

L'activité hépatique totale de l'ACC qui s'accroît très rapidement entre 50 et 200 g n'augmente plus que faiblement dans les lots BL et ML entre 200 et 600 g.

L'administration d'un régime hyperlipidique supprime toute variation significative des activités spécifique ou totale de l'enzyme entre 100 et 400 g. On observe cependant, entre 400 et 600 g, une augmentation de ces activités, augmentation difficilement explicable dans l'état actuel de nos connaissances.

L'ingestion de lipides exogènes alimentaires provoque, à tous les stades de développement considérés, une réduction d'activité de l'ACC hépatique, confirmant par la même l'effet rétro-inhibiteur des graisses du régime sur la lipogenèse *de novo*.

Si aucune étude systématique n'a été effectuée au niveau des tissus adipeux du Rat, quelques travaux permettent cependant de penser que, comme nous l'avons observé, l'intensité de la lipogenèse dans ces tissus décroît avec l'âge. Ainsi, Benjamin *et al.* (1961) et Gellhorn et Benjamin (1965) trouvent une incorporation d'acétate ^{14}C dans les acides gras du tissu adipeux 7 fois plus importante chez le Rat de 100 à 150 g que chez le Rat de 250 à 430 g. Des travaux plus récents de Holm *et al.* (1975) ont montré, chez le Rat, que des adipocytes isolés de même taille synthétisent d'autant moins de lipides qu'ils sont issus d'animaux plus âgés.

Des études plus systématiques ont été conduites chez le Porc par Allee (1970) et par Anderson et Kauffman (1973). D'après Allee, l'incorporation *in vitro*, de glucose $\text{U-}^{14}\text{C}$ dans les acides gras du tissu adipeux croît du sevrage à l'âge de 67 jours puis diminue rapidement pour atteindre à l'âge de 179 jours des valeurs environ 10 fois

inférieures à celles notées à 67 jours. Selon Anderson et Kauffman, l'acétyl CoA carboxylase présente un pic d'activité spécifique et totale qui se situe entre l'âge de 4 mois et celui de 6 mois.

Ainsi, il semble bien que toutes les données de la littérature confirment les résultats que nous avons obtenus et qui mettent en évidence une activité lipogénique importante dans les tissus adipeux à un stade bien défini du développement de l'animal, activité qui décroît par la suite pour atteindre des valeurs très faibles chez l'animal plus âgé.

En ce qui concerne les rôles respectifs du foie et des tissus adipeux dans la lipogenèse *de novo*, la situation n'est pas aussi claire. Des travaux anciens (Feller, 1954 ; Hausberger *et al.*, 1954 ; Favarger, 1965) aboutissent à la conclusion que l'activité lipogénique des tissus adipeux est supérieure à celle du foie. Cependant, des résultats plus récents de Chakrabarty et Leveille (1968, 1969) et de Volpe et Marasa (1975) permettent de constater que les conclusions peuvent être fort différentes selon le mode d'expression des résultats de mesure d'activité de l'ACC. En effet, exprimée en nM/mn/mg de protéines, l'activité de l'enzyme dans les tissus adipeux peut être, selon les conditions expérimentales, du même ordre de grandeur voire même supérieure à ce qu'elle est dans le foie. Par contre, exprimée par gramme de tissu ou d'organe, l'activité hépatique est toujours beaucoup plus élevée dans le foie que dans le tissu adipeux.

Sur la base des résultats que nous avons obtenus, si l'on tente d'établir globalement la capacité lipogénique du foie d'une part, des tissus adipeux d'autre part, en adoptant pour l'activité spécifique de l'ACC dans ces tissus la moyenne des valeurs mesurées dans le périrénal et dans le sous-cutané et pour masse des tissus adipeux les données obtenues par dissection de tous les tissus adipeux blancs, l'on aboutit à l'approximation suivante :

- en dehors du stade de croissance 150 g où les tissus adipeux pourraient représenter 20 à 30 p. 100 de la somme « foie + tissus adipeux » de l'activité acétyl CoA carboxylasique, ces tissus ne joueraient qu'un rôle mineur inférieur à 5 p. 100 ;
- en particulier, les tissus adipeux n'auraient que peu d'importance par rapport au foie chez le Rat adulte. Cette constatation peut être comparée à celle de Jansen *et al.* (1967) qui ont montré que la quantité de lipides synthétisés chez la souris adulte diminue constamment avec l'âge dans les tissus adipeux et extra hépatiques alors qu'elle ne cesse d'augmenter dans le foie.

Il reste cependant difficile de conclure définitivement quant aux parts respectives du foie et des tissus adipeux dans la lipogenèse *de novo* sur la seule base de l'activité de l'ACC qui n'est qu'une des enzymes, certes importante, intervenant dans cette voie métabolique. C'est pourquoi un nouveau travail est en cours dans notre laboratoire, travail dans lequel sera recherchée, au cours du développement, l'évolution de deux autres enzymes impliquées dans la lipogenèse *de novo* : l'enzyme malique et la glucose 6-P-déshydrogénase. Cette étude sera menée à la fois chez le mâle entier et castré ainsi que chez la femelle entière ou castrée ; en effet, la présence du pic d'activité de l'ACC des tissus adipeux, dans une période du développement qui prélude à l'instauration de la puberté, nous amène à nous demander si ce phénomène n'est pas lié à un changement d'équilibre hormonal.

L'effet dépressif des lipides exogènes alimentaires sur l'activité de l'ACC se manifeste aussi bien au niveau des tissus adipeux qu'à celui du foie. Ceci confirme le fait que certaines propriétés de l'enzyme des tissus adipeux sont analogues à celles de l'enzyme hépatique (Dakshinamurti et Desjardins, 1969).

Enfin la supériorité de l'activité spécifique de l'ACC du tissu adipeux périrénal par rapport à celle du tissu adipeux sous-cutané au stade 150 g est en accord avec les données de Gellhorn et Benjamin (1965) selon lesquelles le taux d'incorporation d'acétate dans les acides gras est significativement plus élevé dans le tissu périrénal que dans le sous-cutané.

Activité de la lipoprotéine lipase :

Le travail le plus ancien concernant l'activité LPL spécifique ($\mu\text{eq/g}$) dans les tissus adipeux en fonction de l'âge est, à notre connaissance, celui de Angervall (1960) ; ce dernier observe que cette activité est plus élevée dans les tissus adipeux de poulets âgés de 6-7 mois que dans ceux de poules âgées de 2 ou 3 ans. Peu de temps après, Chlouverakis (1962) montre que l'enzyme est plus active dans le tissu épидидymaire de rats âgés de 4-5 semaines que dans celui de rats âgés de plus de 5 mois. Etudiant le tissu épидидymaire de rats dont le poids vif s'étage de 130 g à 350 g, Nestel *et al.* (1969) notent également un amenuisement de l'activité LPL rapportée au nombre d'adipocytes lorsque les animaux avancent en âge. Dans le tissu adipeux sub-péritonéal de poulets mâles de 8-10 semaines, de poulettes de 16 semaines et de poules de 36-40 semaines, Husbands (1972) relève que l'activité LPL est la plus élevée chez les poulettes et la plus faible chez les poules. Krauss *et al.* (1974) remarquent que l'enzyme est plus active chez les hommes jeunes que chez les hommes âgés. Enfin, Fruchart *et al.* (1973) dans le tissu adipeux sous-cutané dorsal, semble-t-il, et Rault *et al.* (1974) dans le gras épидидymaire de rats âgés de 6, 8 et 15 semaines décèlent une décroissance rapide de l'activité LPL de 6 à 8 semaines, suivie d'une décroissance très progressive de 8 à 15 semaines.

Ainsi, malgré la diversité de l'origine des tissus adipeux, et la disparité des méthodes analytiques, tous les auteurs précédents s'accordent à reconnaître une moindre activité LPL spécifique chez les sujets qui ont atteint leur pleine maturité.

Les résultats du présent travail sont en accord avec cette conclusion, mais ils ont permis en outre de décrire de façon détaillée l'évolution de l'activité spécifique de l'enzyme depuis le sevrage jusqu'à l'âge adulte et de mettre en évidence le pic d'activité qu'elle présente entre sevrage et puberté, indépendamment du taux de lipides de la ration.

Les travaux cités plus haut n'ont pas été conduits de manière assez systématique pour faire apparaître ce phénomène. Toutefois, on peut penser que Fruchart *et al.* (1973) et Rault *et al.* (1974) ont été très près d'y parvenir : en effet, ces auteurs ont observé chez le Rat mâle une décroissance rapide de l'activité de l'enzyme entre 6 et 8 semaines, c'est-à-dire sans doute approximativement entre les stades 150 g et 250 g, suivie d'un palier ou d'une décroissance lente entre 8 et 15 semaines, c'est-à-dire aproximativement entre les stades 250 g-450 g : cela laisse à penser qu'au stade 150 g, ils se trouvaient placés au voisinage d'un pic d'activité qu'ils eussent observé s'ils avaient effectué des mesures chez des animaux d'un âge compris entre 3 et 6 semaines.

En ce qui concerne les variations d'activité LPL en fonction du taux de lipides, la bibliographie ne fournit à notre connaissance, aucune donnée ; nos résultats montrent que l'enrichissement du régime alimentaire en lipides provoque dès après le sevrage l'augmentation de l'activité LPL spécifique et fait apparaître plus tôt le pic d'activité maximale de l'enzyme ; de plus, lorsque le régime est très riche en lipides (> 12 p. 100), ce pic atteint un niveau supérieur.

Nos résultats indiquent également que l'activité LPL totale évolue différemment dans les deux tissus adipeux sous-cutané dorsal et périrénal ; alors que dans le premier, elle semble plafonner à partir du stade 200 g, elle continue à croître de façon notable dans le second. Ceci est à rapprocher du fait que, du point de vue pondéral, le tissu périrénal, cinq fois moins important que le tissu sous-cutané au sevrage, ne lui est inférieur que de 20 p. 100 environ au stade 400 g, et lui est pratiquement équivalent à 600 g.

Conclusions.

Les résultats de ce travail amènent aux conclusions essentielles suivantes :

— Les tissus adipeux manifestent, au cours du développement du Rat mâle, une activité métabolique intense dans l'intervalle 100-150 g de poids vif, c'est-à-dire entre 32 et 40 jours d'âge : à ce stade, les activités spécifiques de l'acétyl CoA carboxylase et de la lipoprotéine lipase présentent un maximum marqué, indice d'une synthèse et d'une captation maximales d'acides gras par les tissus adipeux.

— Sur la base de l'activité de l'acétyl CoA carboxylase, l'activité lipogénique du foie paraît très supérieure à celle de l'ensemble des tissus adipeux, surtout après l'acquisition de la maturité sexuelle.

— L'enrichissement en lipides du régime alimentaire, qui entraîne une réduction de la synthèse d'acides gras aussi bien dans le foie que dans les tissus adipeux, provoque, dans le même temps, une augmentation de la captation d'acides gras par ces derniers, qui se traduit par un développement plus intense des tissus adipeux entre 50 g et 200 g de poids vif.

Réunion Groupe Développement INRA/Productions animales
Thiverval-Grignon, 14-15 avril 1976.

Références

- ALLEE G. L., 1970. Effect of dietary protein and fat, age and periodicity of eating on performance and carcass characteristics and on lipogenesis and enzymatic activity in adipose tissue of the pig. *Thesis, Urbana, Champaign, Univ. of Illinois*, 176 pp.
- ALLMAN D. W., HUBBARD D. D., GIBSON D. M., 1965. Fatty acid synthesis during fat-free refeeding of starved rats. *J. Lipid Res.*, **6**, 63-74.
- ALLRED J. B., ROEHRIG K. L., 1973. Inhibition of rat liver acetyl coenzyme A carboxylase by N^6 , O^2 -dibutyl cyclic adenosine 3'-5'-monophosphate *in vitro*. *J. biol. Chem.*, **248**, 4131-4133.
- ANDERSON D. B., KAUFFMAN G., 1973. Cellular and enzymatic change in Porcine adipose tissue during growth. *J. Lipid Res.*, **14**, 160-168.

- ANGERVAL G., 1960. Lipoprotein lipase activity in adipose tissue from chicken and adult human. *Acta physiol., scand.*, **48**, 71-77.
- BAGDADE J., HOZZARD W., CARLIN J., 1970. Effect of insaturated dietary fat on plasma lipoprotein lipase activity in normal and hyperlipidemic states. *Metabolism*, **19**, 1020-1024.
- BENJAMIN W., GELLHORN A., WAGNER M., KUNDEL H., 1961. Effect of aging on lipid composition and metabolism in the adipose tissues of the rat. *Am. J. Physiol.*, **102**, 540-546.
- BORENSZTAJN J., SAMOLS D., RUBENSTEIN A., 1972. Effects of insulin on lipoprotein lipase activity in the rat heart and adipose tissue. *Am. J. Physiol.*, **223**, 1271-1275.
- BORTZ W., ABRAHAM S., CHAIKOFF I. L., 1963. Localization of the block in lipogenesis resulting from feeding fat. *J. biol. Chem.*, **238**, 1266-1272.
- CHAKRABARTY K., LEVEILLE G. A., 1968. Influence of periodicity of eating on the activity of various enzymes in adipose tissue, liver and muscle of the rat. *J. Nutr.*, **96**, 76-82.
- CHAKRABARTY K., LEVEILLE G. A., 1969. Acetyl-CoA-carboxylase and fatty acid synthetase activities in liver and adipose tissue of meal fed rats. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **131**, 1051-1054.
- CHANG H. C., SEIDMAN I., TEEBOR LANE M. D., 1967. Liver acetyl-CoA-carboxylase and Fatty acid synthetase relative activities in the normal state and in hereditary obesity. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **28**, 682-686.
- CHLOUVERAKIS C., 1962. Adipose tissue lipoprotein lipase activity in rats of two different ages. *Nature*, **196**, 1103.
- DAKSHINAMURTI K., DESJARDINS P. R., 1968. Lipogenesis in biotin deficiency. *Can. J. Biochem.*, **46**, 1261-1267.
- DAKSHINAMURTI K., DESJARDINS P. R., 1969. Acetyl-CoA-carboxylase from rat adipose tissue. *Biochem. biophys. Acta*, **176**, 221-229.
- DOLE V., MEINERTZ H., 1960. Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues. *J. biol. Chem.*, **235**, 2595-2599.
- FAVARGER P., 1965. Relative importance of different tissues in the synthesis of fatty acids. In, REYNOLD A. E., CAHILL G. F. *Handbook of Physiology, Adipose tissue*, Sect. 5, 19-23, Amer. Physiol. Soc., Washington D. C.
- FELLER D. D., 1954. Metabolism of adipose tissue. I. Incorporation of acetate carbon into lipids by slices of adipose tissue. *J. biol. Chem.*, **206**, 171-180.
- FRUCHART J., 1972. Contribution à l'étude de la lipoprotéine lipase du plasma post-héparine et des tissus. Thèse Doct. Etat Pharmacie, Lille (France).
- FRUCHART J., SEZILLE G., JAILLARD J., SCHERPEREEL P., DEWAILLY P., 1972. Etude des variations, chez le Rat, en fonction de l'état nutritionnel, de l'activité lipoprotéine lipase du tissu adipeux et du myocarde. *C. R. Soc. Biol.*, **166**, 68-70.
- FRUCHART J., SEZILLE G., JAILLARD J., SCHERPEREEL P., DEWAILLY P., RAULT C., 1973. Mesure de l'activité lipoprotéine lipase du tissu adipeux chez l'Homme et chez l'animal. *Ann. Biol. clin.*, **31**, 131-132.
- GELLHORN A., BENJAMIN W., 1965. Effect of aging on the composition and metabolism of adipose tissue in the Rat. In REYNOLD A. E., CAHILL G. F. Jr. *Handbook of Physiology, Adipose tissue*. Sect. 5, 399-405, Amer. Physiol. Soc. Washington D. C.
- GIBSON D. M., LYONS R. T., SCOTT D. F., MUTO Y., 1972. Synthesis and degradation of the lipogenic enzymes of rat liver. *Adv. Enz. Reg.*, **10**, 187-204.
- GREGOLIN C., RYDER E., KLEINSCHMIDT A. K., WARNER R. C., LANE M. D., 1966. Molecular characteristics of liver acetyl CoA carboxylase. *Proc. nat. Acad. Sci., USA*, **56**, 148-155.
- HAUSBERGER F. X., MILSTEIN S. W., RUTMAN R. J., 1954. The influence of insuline on glucose utilization in adipose and hepatic tissues *in vitro*. *J. biol. Chem.*, **208**, 431-438.
- HOLM G., JACOBSSON B., BJÖRNTORP P., SMITH U., 1975. Effects of age and cell size on rat adipose tissue metabolism. *J. Lipid. Res.*, **16**, 461-464.
- HUSBANDS D., 1972. The distribution of LPL in tissues of the domestic fowl and the effects of feeding and starving. *Br. Poult. Sci.*, **13**, 85-90.
- INOUE H., LOWENSTEIN J. M., 1972. Acetyl coenzyme A carboxylase from rat liver. Purification and demonstration of different subunits. *J. biol. Chem.*, **247**, 4825-4832.
- JANSEN G. R., ZANETTI M. E., HUTCHISON C. F., 1967. Studies on lipogenesis *in vivo* : Comparaison of cholesterol and fatty acid synthesis in rats and mice. *Biochem. J.*, **102**, 864-870.

- KRAUSS R., LEVY R., FREDRICKSON D., 1974. Selective measurement of two lipase activities in post heparine plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J. clin. Invest.*, **54**, 1107-1124.
- LOCKWOOD E. A., BAILEY E., TAYLOR C. B., 1970. Factors involved in changes in hepatic lipogenesis during development of the rat. *Biochem. J.*, **118**, 155-162.
- MARTIN D. B., VAGELOS P. R., 1962. The mechanism of tricarboxylic acid cycle regulation of fatty acid synthesis. *J. biol. Chem.*, **237**, 1787-1792.
- MATSUHASHI M., MATSUHASHI S., LYNEN F., 1964a. Zur biosynthese der Fettsäuren. IV. Acetyl-CoA-carboxylase aus Hefe. *Biochem. Z.*, **340**, 243-262.
- MATSUHASHI M., MATSUHASHI S., LYNEN F., 1964b. Zur biosynthese der Fettsäuren. V. Die Acetyl-CoA-Carboxylase aus Rattenleber und ihre Aktivierung durch Citronensäure. *Biochem. Z.*, **340**, 263-289.
- MUTO Y., GIBSON D. M., 1970. Selective dampening of lipogenic enzymes of liver by exogenous polyunsaturated fatty acids. *Biochem. biophys. Res. Comm.*, **38**, 9-15.
- NAKANISHI S., NUMA S., 1970. Purification of rat liver acetyl coenzyme A carboxylase and immunochemical studies on its synthesis and degradation. *Eur. J. Biochem.*, **16**, 161-173.
- NESTEL P., AUSTIN W., FOWMAN C., 1969. Lipoprotein lipase content and triglyceride fatty acids uptake in adipose tissue of rats of differing body weights. *J. Lipid Res.*, **10**, 383-387.
- NILSSON-EHLE P., CARLSTROM S., BELFRAGE P., 1975. Rapid effects on lipoprotein lipase activity in adipose tissue of humans after carbohydrate and lipid intake. Time course and relation to plasma glycerol, triglyceride and insulin levels. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, **35**, 373-378.
- NUMA S., MATSUHASHI M., LYNEN F., 1961. Zur Störung der Fettsäuresynthese bei Hunger und Alloxan-Diabetes. I. Fettsäuresynthese in der Leber Normaler und hungernder Ratten. *Biochem. Z.*, **334**, 203-217.
- NUMA S. E., RINGELMANN E., LYNEN F., 1964. Zur biochemischen Funktion des Biotins. VIII. Die Bindung der Kohlensäure in der carboxylierten Acetyl-CoA-Carboxylase. *Biochem. Z.*, **340**, 228-242.
- NUMA S., NAKANISHI S., HASHIMOTO T., IRITANI N., OKAZAKI T., 1970. Role of acetyl coenzyme A carboxylase in the control of fatty acid synthesis. *Vitam. Horm.*, **28**, 213-243.
- PERET J., CHANEZ M., PASCAL G., 1976a. Schedule of protein ingestion and circadian rhythm of certain hepatic enzyme activities involved in glucose metabolism in the rat. *Nutr. Metab.*, **20**, 143-157.
- PERET J., CHANEZ M., PASCAL G., 1976b. Taux de protéines dans la ration et variations circadiennes des activités enzymatiques impliquées dans le métabolisme des glucides et dans la lipogenèse chez le rat mâle. *J. Physiol. Paris*, **72**, 683-696.
- RADOMSKI M., ORME T., 1971. Response of lipoprotein lipase in various tissues to cold exposure. *Amer. J. Physiol.*, **220**, 1852-1856.
- RAULT C., FRUCHART J., DEWAILLY J., JAILLARD J., SEZILLE G., 1974. Experimental studies on the regulation of myocardial and adipose tissue lipoprotein lipase activities in the rat. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **59**, 160-166.
- ROBINSON D. S., 1970. The function of the plasma triglycerides in fatty acid transport. *Comp. Biochem.*, **18**, 51-116.
- SHOTZ M., GARFINKEL A., 1972. Effect of nutrition on species of LPL. *Biochim. biophys. Acta*, **270**, 470-472.
- TAYLOR C. B., BAILLEY E., BARTLEY W., 1967. Changes in hepatic lipogenesis during development of rat. *Biochem. J.*, **105**, 717-722.
- VAGELOS P. R., ALBERTS A. W., MARTIN D. B., 1963. Studies on the mechanism of activation of acetyl coenzyme A carboxylase by citrate. *J. biol. Chem.*, **238**, 533-540.
- VOLPE J. J., MARASA J. C., 1975. Hormonal regulation of fatty acid synthetase acetyl-CoA-carboxylase and fatty acid synthesis in mammalian adipose tissue and liver. *Biochem. biophys. Acta*, **380**, 454-472.
- VRANA A., FABRY P., KAZDOVA L., 1974. Lipoprotein lipase activity in heart diaphragm and adipose tissue in rats fed various carbohydrates. *Nutr. Metabol.*, **17**, 282-288.

- WAITE M., WAKIL S. J., 1963. Studies on the mechanism of action of acetyl-coenzyme A-carboxylase. *J. biol. Chem.*, **238**, 77-80 and 81-90.
- WAKIL S. J., TITCHENER E. B., GIBSON D. M., 1958. Evidence for the participation of biotin in the enzymatic synthesis of fatty acids. *Biochem. Biophys. Acta*, **29**, 225-226.
- WAKIL S. J., 1958. A malonic acid derivation as an intermediate in fatty acid synthesis. *J. amer. chem. Soc.*, **80**, 6465.
- WEISENBURG-DELORME C. L., HARRIS K. L., 1975. Effects of diet on lipoprotein lipase activity in the rat. *J. Nutr.*, **105**, 447-451.
-