Orientations et coordination hormonale du métabolisme protéique chez les ruminants

J. GRIZARD, D. ATTAIX, C. CHAMPREDON, Danièle BONIN, M. ARNAL

*Laboratoire d'Etude du Métabolisme Azoté et UA CNRS 041123,
I.N.R.A., Theix, 63122 Ceyrat, France.*

Summary. *Protein metabolism in relation to feeding, growth and lactation. How hormones coordinate ?*

Protein metabolism roughly exhibits the same characteristics in ruminants and non-ruminant species. Changes in whole-body protein mass are the result of the balance between the simultaneous protein synthesis and breakdown. Essential amino acids are either incorporated into protein or degraded. Insulin, growth hormone and glucagon have been shown to regulate those metabolic pathways in ruminants.

Alteration of food intake both decreases protein synthesis and protein breakdown. Protein synthesis is affected to a greater extent than protein breakdown. So protein synthesis is the main factor controlling N balance in response to alteration of food intake. The decrease in protein synthesis may be related to an impairment of plasma insulin.

Protein synthesis and breakdown both decrease throughout development. Protein deposition decreases throughout development because protein synthesis declines more rapidly than protein breakdown. The hormonal coordination of those changes depends on the age of the animals. For example the decrease in protein synthesis in the postnatal growth period may be due to either the decrease in plasma growth hormone or to the impairment in cellular insulin receptors.

Due to milk protein synthesis in the mammary gland, lactating animals exhibit a large increase in whole-body protein synthesis. Surprisingly, protein synthesis decreases in some non-mammary tissues. This represents a mechanism for a greater partitioning of amino acids towards milk at the expense of body proteins. We recently demonstrated that insulin could be involved in that adaptative process.

Introduction.

L'utilisation des produits terminaux de la digestion des ruminants dans les différentes voies métaboliques est conditionnée par les facteurs nutritionnels (nature de l'aliment, quantités ingérées) aussi bien que par l'environnement et l'état physiologique. Elle est coordonnée par le système neuroendocrinien.

Cette revue est consacrée au métabolisme protéique ; le métabolisme intermédiaire et le métabolisme des lipides sont analysés par ailleurs (Demigné *et al.*, 1988 ; Chilliard, 1987). Nous étudierons successivement l'orientation du métabolisme protéique par les apports alimentaires, puis par la croissance et par la

lactation. Seules la croissance et la lactation ont été retenues comme situations « physiologiques » modèles provoquant des changements très intenses du métabolisme protéique. Elles mettent en jeu des régulations neuroendocriniennes très différentes. Nous présenterons d'abord les particularités du contrôle hormonal du métabolisme protéique chez les ruminants.

1. Le métabolisme protéique et son contrôle hormonal chez les ruminants.

Un modèle à 2 compartiments est souvent utilisé pour schématiser les principales voies du métabolisme protéique et leurs relations (fig. 1). Les acides aminés libres du sang proviennent de la digestion des aliments dans le tractus digestif et du catabolisme des protéines. Ils sont utilisés pour la synthèse des protéines (tissus, protéines sécrétées) ou dégradés. Chez les ruminants, les acides aminés absorbés proviennent surtout de la digestion des protéines bactériennes. Les flux d'acides aminés selon ces voies métaboliques mesurent les quantités métabolisées par unité de temps. Le flux total est, par définition, égal à la somme des quantités catabolisées, excrétées ou utilisées pour la synthèse des protéines. A l'état stationnaire, cette quantité est égale à la somme des quantités d'acides aminés libres fournis par la digestion des aliments ou par la dégradation des protéines. Il est difficile de déterminer ce flux total et ce sont le plus souvent seulement le flux plasmatique total (c'est-à-dire les échanges entre le plasma et les tissus) et ses composantes correspondant à la protéosynthèse, à la protéolyse et au catabolisme oxydatif qui sont mesurées. Dans toutes les espèces, la synthèse protéique et le catabolisme des protéines sont les composantes dominantes du flux total (environ 80 % chez l'adulte à l'entretien).

Chez toutes les espèces, monogastriques comme ruminants (Buttery, Beckerton et Mitchell, 1975 ; Davis, Barry et Hughson, 1981 ; Attaix et Arnal, 1987 ; Attaix *et al.*, 1987 ; Lobley *et al.*, 1987), la contribution d'un tissu ou d'un organe au flux de synthèse protéique totale dépend d'une part de la vitesse de renouvellement des protéines (%/jour) et d'autre part de la taille du compartiment protéi-

FIG. 1. — Représentation simplifiée du métabolisme protéique (représentation tirée de la revue de Oldham, 1984).

que considéré. Par exemple, le tractus gastrointestinal (environ 5 % du poids vif vide) synthétise 30 % des protéines totales de l'agneau sevré, en raison des vitesses de renouvellement très élevées des protéines. En revanche, l'ensemble des muscles squelettiques (environ 36 % du poids vif vide) synthétise moins de 20 % des protéines totales en raison des faibles vitesses de renouvellement des protéines musculaires.

La détermination du rôle des hormones dans la régulation des métabolismes, notamment du métabolisme protéique, nécessite de disposer de méthodes d'études des événements provoqués par ces hormones et susceptibles d'agir sur le métabolisme protéique. Le plus souvent, seule la concentration plasmatique en hormone a été utilisée comme garant de l'action hormonale chez les ruminants ; elle est la résultante de la sécrétion aussi bien que du catabolisme de l'hormone. La fixation de l'hormone à des récepteurs dans les organes cibles et la séquence des événements cellulaires déclenchés par l'interaction hormone-récepteur n'ont été que peu étudiées. Par exemple, malgré la caractérisation des récepteurs spécifiques d'insuline dans la plupart des tissus des ruminants (Gill et Hart, 1980 ; Vernon, Clegg et Flint, 1980 ; Grizard et Szyguel, 1983b ; Vasilatos, Etherton et Wangsness, 1983 ; Metcalf *et al.*, 1986), il n'y a encore aucun résultat concernant la tyrosine-kinase qui est portée par ce récepteur et dont l'activité est déterminante dans l'action de l'insuline (Gammeltoft et Van Obberghen, 1986). Il n'y a pas davantage de résultats sur les différentes étapes qui conditionnent habituellement l'action de l'insuline sur le métabolisme protéique (activation de systèmes de transport d'acides aminés, stimulation de la phase d'initiation de la synthèse protéique). La capacité de l'hormone à agir sur les tissus n'a été que peu étudiée *in vitro*. Elle a surtout été déterminée *in vivo* par les conséquences de l'injection ou de la perfusion de l'hormone. Ces méthodes présentent un inconvénient puisque l'insuline induit une hypoglycémie qui provoque des sécrétions d'hormones à action hyperglycémisante gênantes pour quantifier l'effet insulinique. La technique du « clamp euglycémique » a maintenant été développée chez les ruminants (Weekes, 1986 ; Debras *et al.*, 1987). Elle consiste à perfuser de l'insuline à débit constant et du glucose en quantité suffisante pour maintenir la glycémie. L'addition de glucose marqué dans les perfusions permet de connaître la vitesse totale d'utilisation du glucose. A l'état stationnaire la vitesse de production du glucose est égale à la différence entre les vitesses d'utilisation et d'apport exogène du glucose. Cette technique semble pouvoir aussi être utilisée pour mesurer l'influence de l'insuline sur le métabolisme protéique (Debras *et al.*, 1987).

Chez les ruminants, comme chez les monogastriques, les flux d'acides aminés pour la synthèse protéique ou le catabolisme oxydatif sont contrôlés par les hormones (revues de Weekes, 1986 ; Oddy et Lindsay, 1986 ; Brockman et Laarveld, 1986 ; Grizard, Balage et Manin, 1986). Brièvement, l'hormone de croissance accroît la masse des protéines dans les tissus ; son action passe en partie par la sécrétion hépatique de facteurs de croissance (IGF₁) (Hart et Johnsson, 1986). Le glucagon favorise le prélèvement des acides aminés par le foie et la néoglucogenèse (Bergman et Heitmann, 1978). L'insuline stimule la synthèse protéique et ralentit la dégradation des protéines ; elle inhibe aussi la néoglucogenèse hépatique (Weekes, 1986). Chez les ruminants, le rôle de l'insuline a été mis en

doute puisque le traitement par cette hormone est le plus souvent incapable d'accroître significativement la masse des protéines (Weekes, 1986). Cependant, il a d'abord été démontré que cette hormone a la capacité d'abaisser les teneurs sanguines en acides aminés libres chez les animaux témoins ou rendus diabétiques (Call *et al.*, 1972 ; Prior et Smith, 1983 ; Grizard *et al.*, 1987b). Ensuite, l'insuline s'est avérée capable de stimuler l'utilisation extrahépatique des acides aminés (Brockman *et al.*, 1975) notamment leur prélèvement par un membre arrière (Ahmed, Bergen et Ames, 1983). Enfin, l'étude de l'action *in vivo* de l'insuline en l'absence d'hypoglycémie (technique du « clamp euglycémique ») a confirmé la stimulation périphérique de l'utilisation des acides aminés et démontré l'inhibition de la production hépatique de glucose (Weekes, 1986 ; Debras *et al.*, 1987).

La compréhension des mécanismes mis en jeu dans le contrôle hormonal des voies métaboliques nécessite aussi la prise en compte des interactions entre hormones. Par exemple, l'influence de l'insuline sur le métabolisme du glucose est diminuée en présence d'un excès d'hormone de croissance chez les ovins (effet diabétogène de l'hormone de croissance ; Parkes et Bassett, 1985 ; Weekes, 1986). En revanche, dans ces mêmes espèces elle est améliorée à la suite du traitement par la thyroxine (Weekes, 1986). Ces interactions sont totalement inconnues en ce qui concerne la régulation du métabolisme protéique chez les ruminants.

2. Influence des apports alimentaires.

2.1. Métabolisme protéique.

L'influence des apports alimentaires sur le métabolisme protéique des animaux monogastriques et de l'homme a été analysée en détail dans plusieurs revues (Reeds et Fuller, 1983 ; Arnal *et al.*, 1987).

Variations à court terme. — Brièvement, le métabolisme protéique n'est pas constant au cours de la journée en raison de la prise intermittente d'aliments. Pendant la période d'absorption chez le monogastrique, il se produit une rétention protéique nette dans divers tissus et dans l'ensemble du corps, due à une élévation de la vitesse de synthèse des protéines. L'augmentation concomitante de la taille du compartiment des acides aminés libres et de leur taux d'oxydation entraîne une utilisation accrue de ces substrats à des fins énergétiques. De plus, la diminution de la protéolyse favoriserait l'accrétion protéique. En revanche, entre les repas, la vitesse de protéosynthèse plus faible que celle de protéolyse, conduit à une perte de protéines corporelles. Ceci serait essentiellement lié à la réduction importante de la protéosynthèse musculaire. A notre connaissance, il n'y a aucune étude précise des variations du métabolisme protéique au cours de la journée chez les ruminants. Celles-ci pourraient être de moindre importance que chez les monogastriques puisque le long temps de séjour des aliments dans le rumen et sa vidange continue, se traduisent par une permanence de l'absorption des nutriments au cours du nyctémère. D'ailleurs, les concentrations sanguines en acides aminés

libres du sang sont stables tout au moins lorsque les animaux consomment des régimes classiques (Champredon, Pion et Fauconneau, 1969 ; Bassett, 1972).

Variations avec les quantités ingérées et la nature du régime. — Reeds et Fuller (1983) et Arnal *et al.* (1987) soulignent le fait que chez les monogastriques, la vitesse de synthèse des protéines paraît être le facteur majeur pour contrôler la masse des protéines corporelles lorsque les apports nutritionnels varient (fig. 2). L'augmentation des quantités ingérées au-dessus du niveau permettant l'équilibre du bilan énergétique se traduit par une croissance de la masse protéique corporelle qui correspond à une augmentation simultanée des vitesses de la protéosynthèse et de la protéolyse (démontré par les composantes plasmatiques de ces flux). Au-dessous de l'équilibre énergétique, la perte de protéines est due à une vitesse de protéosynthèse inférieure à celle de protéolyse. L'augmentation du taux protéique de la ration, et plus particulièrement des teneurs en acides aminés indispensables, produisent aussi une augmentation des vitesses de synthèse et de dégradation des protéines corporelles (Reeds *et al.*, 1981). L'augmentation de l'énergie ingérée provoque une faible augmentation de la protéosynthèse musculaire ; dans cette situation, l'amélioration du bilan azoté serait due aussi à une diminution de l'oxydation des acides aminés. Les effets respectifs des acides aminés et de l'énergie sur la protéosynthèse, seraient additifs (Arnal *et al.*, 1987).

Les quelques travaux réalisés chez les ovins (Bryant et Smith, 1982b ; Crompton et Lomax, 1987b) ou les bovins (Hammond *et al.*, 1987 ; Lobley, Connell et Buchan, 1987) montrent que l'influence des quantités d'aliment ingérées pourrait être la même chez les ruminants et les monogastriques (tabl. 1). Cette influence se manifeste également surtout dans les muscles (Bryant et Smith, 1982b ; Crompton et Lomax, 1987b). Toutefois les expériences réalisées ne permettent pas de distinguer l'influence des différents constituants du régime.

FIG. 2. — Evolution des vitesses de synthèse et de dégradation des protéines en fonction de l'ingéré. La synthèse, la dégradation et l'ingéré sont exprimés en nombre de fois la valeur constatée à l'équilibre du bilan énergétique. Le graphique est tiré de la revue de Reeds et Fuller (1983).

2.2. Mécanismes de régulation.

Les mécanismes par lesquels les substrats absorbés induisent des modifications des débits d'utilisation des substrats à travers les voies métaboliques ont été récemment classés en 3 catégories par Oddy et Lindsay (1986).

TABLEAU 1

Influence du niveau des apports alimentaires sur les vitesses absolues de synthèse et de dégradation des protéines totales des bovins et ovins.

Auteurs	Animaux	Niveau d'alimentation	Protéines synthétisées* (g/jour)	Protéines dégradées (g/jour)
Lobley <i>et al.</i> , 1987 (1)	Bovins en croissance	Haut	2 680	2 520
		Bas	2 100	2 090
		Jeûne	1 740	2 037
Hammond <i>et al.</i> , 1987 (2)	Bovins en croissance	Haut	2 156	1 937
		Bas	1 367	1 328
Crompton et Lomax, 1987b (3)	Ovins en croissance	Haut	200	121
		Bas	74	153
Bryant et Smith, 1982b (4)	Ovins adultes	Haut	356	
		Bas	230	

Résultats obtenus par perfusion constante de (^{14}C) leucine (1) (2) ou (^3H) tyrosine (3) (4).

* Les protéines synthétisées sont estimées par la part du flux plasmatique utilisée pour la synthèse protéique. Dans l'étude de Crompton et Lomax, les valeurs sont extrapolées à partir des résultats obtenus pour le membre arrière.

Le premier mécanisme traduit la loi d'action de masse selon laquelle toute augmentation de la concentration en substrat correspond à une augmentation de la vitesse de la réaction dans laquelle ce substrat est engagé. Cette loi ne s'applique pas à la synthèse protéique qui est indépendante des concentrations en acides aminés libres du sang ou des tissus tout au moins lorsque celles-ci sont élevées (Waterlow, 1984). En revanche, elle pourrait s'appliquer au catabolisme de nombreux acides aminés.

La deuxième catégorie de mécanismes fait appel à l'existence d'une molécule qui est capable de moduler rapidement l'enzyme clé d'une voie métabolique. Par exemple, l'acide α -céto-isocaproïque (produit de la transamination de la leucine) inhibe la kinase responsable de l'inactivation par phosphorylation de la déshydrogénase qui catabolise les trois acides aminés à chaîne ramifiée (EC 1.2.4.4.). Par ce mécanisme, l'augmentation de la leucine absorbée stimulerait la dégradation des acides aminés à chaîne ramifiée chez le rat (Block *et al.*, 1985 ; Harris *et al.*, 1986). Une stimulation de la déshydrogénase par un excès de leucine dans l'aliment a été récemment observée par I. Papet, dans le jeûne de l'agneau pré-ruminant (communication personnelle), suggérant que cette régulation pourrait aussi exister chez les ovins. La leucine s'est également avérée capable de stimuler la protéosynthèse chez les ovins (Schaefer, Davis et Hughson, 1986).

La troisième catégorie de mécanismes met en jeu des modulations par les facteurs nutritionnels des quantités d'enzymes clé présentes ; des exemples sont rapportés par Lindsay (1978) pour la néoglucogenèse dans le foie du mouton. Ce dernier type de mécanisme fait appel à une régulation transcriptionnelle aussi bien que posttranscriptionnelle de la synthèse des enzymes (revue de Rucker et Tinker, 1986).

2.3. Rôle des hormones.

Des hormones, comme l'insuline et le glucagon, ont souvent été proposées comme vecteurs de l'action des nutriments absorbés sur le métabolisme protéique chez les animaux monogastriques (Young, 1980 ; Millward *et al.*, 1983). En effet, les nutriments provoquent des changements dans la sécrétion des hormones capables d'orienter le métabolisme protéique par leurs effets sur les systèmes de transport et les systèmes enzymatiques contrôlant ce métabolisme. La démonstration de leur rôle est souvent incomplète puisqu'elle est généralement fondée sur les corrélations entre les changements des teneurs plasmatiques en hormones et les changements du métabolisme protéique. De plus, ces derniers ne sont parfois estimés qu'à partir de teneurs en acides aminés libres. Un tel contrôle de l'action des nutriments par une hormone a été mis en évidence chez les rats recevant des régimes riches en protéines chez qui il y a une augmentation du prélèvement des acides aminés par le foie (Fafournoux, Rémésy et Demigné, 1982) qui pourrait être due à un effet du glucagon, hormone capable de stimuler le transport et la dégradation des acides aminés dans le foie selon un mécanisme dépendant de l'AMP cyclique (Fehlmann, Le Cam et Freychet, 1979). En effet, la glucagonémie est fortement accrue chez les animaux qui reçoivent un régime riche en protéines ; de plus, la capacité du glucagon à stimuler l'adényl-cyclase est nettement améliorée malgré l'absence de modification des récepteurs de glucagon (Balage *et al.*, 1986).

Le rôle des hormones dans la régulation du métabolisme protéique par les apports alimentaires est peu connu chez les ruminants essentiellement à cause de la rareté des travaux sur les liaisons entre le métabolisme protéique et les hormones. La sensibilité aux apports alimentaires des hormones susceptibles de faire varier le métabolisme protéique pourrait indiquer que leur rôle est vraisemblablement aussi important chez les ruminants que chez les non-ruminants. Par exemple, l'insulinémie présente une cinétique postprandiale biphasique (revues de Bassett, 1975 ; Trenkle, 1978 ; Weekes, 1986). Elle augmente d'abord très rapidement après le repas sans doute à la suite d'une stimulation transitoire de la sécrétion par un mécanisme mettant en jeu un réflexe vagal. Elle montre ensuite un pic

TABLEAU 2

Vitesses de renouvellement des protéines (%/jour) de quelques tissus majeurs au cours de la croissance des ovins (1).

	Fœtus (2)	Nouveau-né (3)	Ruminant (4)
Muscles squelettiques	26	13	4
Foie	78	71	54
Peau	—	29	35
Rumen	49	—	79

(1) Toutes les mesures sont faites par la méthode de perfusion d'un acide aminé radioactif (la radioactivité spécifique du marqueur dans les homogénats tissulaires est assimilée à celle des aminoacyl-tRNA chargés). (2) Schaefer et Krishnamurti (1984a, b). (3) Patureau-Mirand *et al.* (1985).

(4) Davis *et al.* (1981).

étalé sur 2-6 heures dont l'amplitude est sensiblement proportionnelle à la quantité d'aliment ingérée pendant le repas (Bassett, 1972 ; Chase *et al.*, 1977 ; Grizard et Szczygiel, 1983a ; Faverdin, résultats non publiés). Toutefois, son déterminisme (acides gras volatils, digestion des acides aminés) n'est pas parfaitement connu. Des augmentations postprandiales de concentrations plasmatiques ont également été décrites pour le glucagon et la prolactine ; en revanche, des diminutions ont été enregistrées pour l'hormone de croissance et la thyroxine (revue de Trenkle, 1978 ; Godden et Weekes, 1981).

La diminution de la quantité d'aliment ingérée entraîne une réponse graduelle des hormones. Elle n'entraîne pas de modification de la teneur sanguine en insuline et hormone de croissance chez les ovins et les bovins en croissance si cette dernière n'est ralentie que de 30 à 50 % (Trenkle et Topel, 1978 ; Johnsson *et al.*, 1985). En revanche, si la croissance des animaux est arrêtée, ou s'il s'agit d'animaux adultes qui perdent du poids, il y a une nette réduction de la teneur en insuline plasmatique, associée à une augmentation de la teneur en hormone de croissance (Gill et Hart, 1981 ; Blum *et al.*, 1985 ; DeBoer, Trenkle et Young, 1985 ; Crompton et Lomax, 1987a). La fixation de l'insuline aux récepteurs hépatiques d'insuline est alors améliorée (Gill et Hart, 1981). Ces travaux montrent que la réduction de la quantité d'aliment ingérée pourrait, par ailleurs, augmenter les teneurs plasmatiques en glucocorticoïdes et prolactine et diminuer celles des hormones thyroïdiennes ; la glucagonémie serait inchangée.

Il y a également une forte réduction de l'insulinémie sous l'influence du jeûne (McAtee et Trenkle, 1971 ; Bassett, 1972 ; Hove, 1978) ; celle-ci s'explique surtout par une réduction de la sécrétion d'insuline ; elle est sans doute amplifiée par une augmentation du catabolisme de l'hormone puisque son taux d'extraction hépatique est augmenté (Brockman et Bergman ; 1975). Contrairement à ce qui se passe sous l'influence d'une forte réduction de l'ingestion, le jeûne ne provoque pas d'augmentation significative de la teneur plasmatique en hormone de croissance, malgré un allongement de sa période de demi-vie (Trenkle, 1976 ; Bassett, 1972). Le jeûne provoque par ailleurs une baisse de la glucagonémie (Bassett, 1972) et une augmentation des glucocorticoïdes (Trenkle, 1978).

La réduction de la part des protéines dans la ration se traduit le plus souvent par une baisse de l'insulinémie (Borger *et al.*, 1973 ; Johns et Bergen, 1976 ; Martin *et al.*, 1979). Elle a été constatée chez l'agneau de 4 mois soumis à des réductions modérées (-23 %) des quantités de matières azotées digestibles ingérées (Grizard et Szczygiel, 1983a). La distribution du régime pauvre en protéines avait sans doute, par ailleurs, amélioré la capacité de l'insuline à agir sur les tissus puisque les baisses des teneurs sanguines en acides aminés libres enregistrées à la suite d'une injection d'insuline étaient plus intenses. L'origine de cette amélioration pourrait se situer dans les événements postrécepteurs puisque les récepteurs hépatiques d'insuline étaient inchangés. Toutefois, la portée de ce résultat est limitée par le fait que le régime pauvre en protéines était par ailleurs légèrement supplémenté en acide propionique (Grizard et Szczygiel, 1983a et b ; Grizard *et al.*, 1987b). Comme chez les monogastriques, les concentrations plasmatiques en glucagon sont accrues par l'élévation du taux protéique (Gill et Hart, 1981).

L'enrichissement de la ration en concentré (généralement entre 20 et 80 %) augmente la production du glucose par la digestion dans l'intestin grêle de glucides d'origine alimentaire. L'absorption d'acide propionique glucoformateur est également accrue. Il y a presque toujours une élévation de l'insulinémie (Ross et Kitts, 1972 ; Bhattacharya et Alulu, 1975 ; Evans, Buchanan-Smith et Macleod, 1975 ; Aiello, Kenna et Herbein, 1984 ; Geay et Grizard, 1986). Par la méthode du « clamp euglycémique » Janes, Weekes et Armstrong (1985), montrent que cette augmentation d'insulinémie ne provoque pas de modification de la sensibilité à l'insuline du métabolisme du glucose mais une baisse apparente des réponses à l'insuline des flux de glucose ; celle-ci s'explique exclusivement par l'augmentation du glucose absorbé dans l'intestin, qui représente une composante du flux totalement insensible à l'insuline.

En conclusion, chez les ruminants comme chez les monogastriques, la réduction des quantités ingérées entraîne une baisse simultanée des vitesses de synthèse et de dégradation des protéines. La synthèse diminue plus rapidement que la dégradation. L'insuline pourrait être un des déterminants de la baisse de synthèse protéique puisque sa concentration plasmatique est le plus souvent abaissée chez les animaux au jeûne ou soumis à une réduction des apports alimentaires.

3. Évolution au cours de la croissance.

3.1. Métabolisme protéique.

Les vitesses de synthèse et de dégradation des protéines exprimées pour le corps en entier par unité de poids métabolique, diminuent considérablement avec l'âge dans toutes les espèces (revue de Arnal *et al.*, 1987) ; la décroissance du dépôt des protéines au cours de la croissance résulte du fait que la vitesse de synthèse des protéines diminue plus rapidement que celle de la dégradation. Des concepts identiques ont été développés par Reeds et Harris (1981) et Oldham (1984) chez les bovins (fig. 3). Toutefois ces concepts méritent d'être vérifiés

FIG. 3. — Synthèse et dégradation des protéines au cours de la croissance chez les bovins. La surface hachurée représente les protéines retenues (représentation tirée de la revue de Oldham, 1984).

avant d'être généralisés puisque la synthèse protéique est mesurée par la méthode de perfusion à débit constant d'une faible quantité d'un acide aminé radioactif ; cette méthode ne permet pas d'estimer convenablement les vitesses de synthèse des protéines tissulaires en raison de l'imprécision sur la radioactivité spécifique du précurseur. Dans une étude récente réalisée chez les ovins au moyen d'une méthode plus fiable, basée sur l'injection d'une surcharge en acide aminé radioactif (Attaix *et al.*, 1987) nous avons montré que la baisse de la synthèse des protéines exprimée par $\text{Kg}^{0.75}$ au cours du développement est vraisemblablement moins forte que celle rapportée par Oldham. Les courbes présentées par Oldham (1984) indiquent qu'il faut synthétiser environ 2 à 3 fois plus de protéines chez l'adulte que chez le jeune animal pour déposer la même quantité de protéines dans la carcasse.

3.2. Mécanismes de régulation.

La compréhension des mécanismes de régulation du métabolisme protéique au cours de la croissance des ruminants est encore très faible en raison de la complexité des phénomènes mis en jeu et de leurs interactions : multiplication cellulaire, différenciation des tissus, mort des cellules. Des progrès devraient être bientôt réalisés grâce à l'étude d'étapes précises de la synthèse protéique. Par exemple, la synthèse du RNA ribosomal est un bon témoin de la capacité des tissus à synthétiser les protéines chez le rat (Lewis, Kelly et Golspink, 1984 ; Goldspink et Kelly, 1984). La synthèse de RNA messagers spécifiques de protéines particulières (études conditionnées par la disponibilité des sondes cDNA) devraient aussi faire avancer les connaissances.

Gluckman (1986) indique que la succession des phénomènes mis en jeu au cours de la croissance résulte des interactions entre le « programme » génétique, l'environnement et l'apport des substrats par l'alimentation. Un exemple particulièrement démonstratif de l'influence des facteurs alimentaires est l'augmentation de la synthèse protéique dans le tractus gastrointestinal au moment du sevrage de l'agneau (Attaix *et al.*, 1987). Ce phénomène apparaît toutefois également chez le monogastrique (Reeds *et al.*, 1982 ; Seve *et al.*, 1986). Le système endocrinien coordonnerait l'ensemble de ces interactions.

3.3. Coordination hormonale.

L'hormone de croissance est vraisemblablement impliquée dans la coordination hormonale du métabolisme protéique au cours de la croissance des ruminants. Sa teneur plasmatique aussi bien que son effet diabétogène, diminuent (Reynaert *et al.*, 1976 ; Trenkle et Toppel, 1978 ; Johnsson *et al.*, 1985). Pendant la période postnatale, la diminution de la teneur plasmatique en hormone de croissance traduit une réduction de la quantité d'hormone sécrétée par unité de poids (Trenkle et Topel, 1978). Il est important de noter que les récepteurs de l'hormone de croissance sont absents dans le foie des fœtus ovins ; cela pourrait être une explication de l'absence d'effet de l'hormone de croissance sur la croissance fœtale puisque le foie est le site principal de production de facteurs de croissance (IGF_s) par lesquels passe une partie des effets de l'hormone de croissance (Gluck-

man, Butler et Elliott, 1983). Les récepteurs hépatiques de l'hormone de croissance apparaissent très rapidement après la naissance chez les ovins et atteignent les concentrations observées chez l'adulte en quelques dizaines de jours (Gluckman, Butler et Elliott, 1983 ; Butler et Gluckman, 1986). L'apparition des récepteurs hépatiques d'hormone de croissance semblerait coïncider chez les ovins avec une stimulation de l'action de l'IGF_I (traduite par l'augmentation de la teneur plasmatique en IGF_I) et l'apparition de protéines de transport de l'IGF_I ayant un poids moléculaire élevé (Butler et Gluckman, 1986). En revanche, l'action de l'IGF_{II} semble prédominante pendant la période fœtale de l'agneau puisque, d'une part la concentration plasmatique de l'IGF_{II} est très élevée, et d'autre part le foie contient en grand nombre des sites fixant spécifiquement l'IGF_{II} (Owens *et al.*, 1985).

L'insuline joue vraisemblablement aussi un rôle très important dans la coordination hormonale du métabolisme protéique au cours de la croissance. En effet, son activité biologique *in vitro* de type facteur de croissance (traduite par la stimulation de l'incorporation de la thymidine dans les acides nucléiques) est plus stable dans les différentes espèces que son activité biologique de type métabolique (traduite par la stimulation de l'utilisation du glucose dans l'adipocyte) (King et Kahn, 1981). De plus, le récepteur d'insuline est porteur d'une activité tyrosine-kinase caractéristique des facteurs de croissance (Gammeltoft et Van Obberghen, 1986). Enfin la régulation insulinique, comme celle des IGF_s, peut être qualifiée de régulation paracrine (transmission de messages « courts » de cellule à cellule) puisque le gène codant chez le fœtus pour l'insuline s'exprime dans le pancréas aussi bien que dans d'autres tissus (chez le fœtus : Muglia et Locker, 1984).

Chez les ruminants, l'insulinémie subit de profonds changements au cours de la croissance. Par exemple, l'élévation postprandiale est beaucoup moins forte au stade ruminant que préruminant pour lequel les valeurs maximales peuvent être très élevées (pouvant dépasser 10 ng/ml ; Grizard, Patureau-Mirand et Pion, 1976 ; Papet *et al.*, 1987). Pendant la période de croissance au stade ruminant, il y a le plus souvent une augmentation de l'insulinémie moyenne au cours de la journée (Johns et Bergen, 1976 ; Trenkle et Topel, 1978 ; Grizard et Szczygiel, 1983a ; Johnson *et al.*, 1985 ; Heins, Vernailen et Paquay, 1986 ; revue de Weekes, 1986). Cette augmentation d'insulinémie s'explique davantage par une réduction du catabolisme de l'hormone que par une augmentation de la sécrétion (Weekes, 1986). Par exemple, nous avons constaté une diminution de 50 % du taux de clairance métabolique de l'hormone chez l'agneau entre 20 et 33 kg (l'insulinémie augmente de 2,5 à 4,1 ng/ml). En revanche, la concentration en récepteurs d'insuline diminue dans le foie et les érythrocytes (Kappy *et al.*, 1981 ; Sinha, Ganguli et Sperling, 1981 ; Grizard et Szczygiel, 1983b). Il y a sans doute une diminution de la réponse du tissu à l'insuline au cours du développement puisque la baisse des acides aminés libres du sang, provoquée par une injection de l'hormone, est moindre chez l'adulte que pendant la période de croissance (Prior et Christenson, 1978 ; Grizard *et al.*, 1987b). Toutefois, par la technique du champ euglycémique, Weekes (1986) n'a pu enregistrer de modification de la réponse du métabolisme glucidique à l'insuline chez le mouton entre 30 et 42 kg.

En conclusion, la vitesse de synthèse des protéines aussi bien que leur vitesse de dégradation diminuent au cours de la croissance. Le fait que la vitesse de synthèse diminue plus rapidement que la vitesse de dégradation explique la baisse de la fixation journalière de protéines. La coordination hormonale de ces phénomènes est complexe et semble varier en fonction du stade de développement (foetal, préruminant, ruminant en croissance, adulte). Pendant la croissance post-natale il pourrait y avoir une relation entre la diminution de la synthèse protéique d'une part, et, d'autre part, la baisse des teneurs plasmatiques en hormone de croissance ainsi que la réduction du nombre de récepteurs d'insuline dans les tissus.

4. Influence de la lactation.

4.1. Métabolisme protéique.

La lactation des ruminants à potentiel laitier élevé se traduit par des exportations de très grandes quantités de protéines dans le lait. Pendant les premières semaines, il y a par ailleurs un net déficit dans les apports d'acides aminés alimentaires car la consommation des animaux est limitée. Les animaux compensent ce déficit par une mobilisation de protéines corporelles ; toutefois le phénomène est évidemment de bien moindre importance que pour les lipides puisque la quantité de protéines mobilisées n'atteint au total que 8 kg pour une vache produisant 30 kg au pic de lactation (au lieu de 60 kg dans le cas des lipides) (Oldham, 1984 ; Chilliard, 1987). La lactation se traduit par une augmentation très nette du flux total des acides aminés. Par exemple chez la chèvre ou la brebis, les flux de tyrosine et méthionine sont environ 1,4 fois plus élevés au début de la lactation que pendant la période sèche (Bryant et Smith, 1982a ; Champredon *et al.*, 1986b). L'accroissement du flux d'acides aminés est surtout dû au métabolisme des acides aminés dans la glande mammaire. Pour certains acides aminés indispensables (méthionine, phénylalanine, histidine) les quantités prélevées dans le sang par la glande mammaire correspondent presque exactement aux quantités retrouvées dans les protéines du lait sécrété (Fleet et Mephan, 1985).

L'influence de la lactation sur le métabolisme protéique dans les tissus autres que la glande mammaire est peu connue. Par une méthode *in vitro* de perfusion de ^{14}C -thréonine à travers un membre arrière chez la brebis, Vincent et Lindsay (1984) ont constaté une mobilisation des protéines. Celle-ci se produit soit malgré une protéosynthèse accrue (Vincent et Lindsay, 1984) soit du fait d'une réduction de protéosynthèse (Bryant et Smith, 1982a ; Champredon *et al.*, 1986a).

Mécanismes de régulation. — L'orientation du métabolisme protéique pendant la lactation dépend de la répartition de l'utilisation des substrats entre la glande mammaire et les autres tissus. Il est important de noter que la régulation du métabolisme protéique est très différente dans la glande mammaire et les autres tissus. En effet, la synthèse des protéines du lait est assurée par des cellules sécrétrices dont la mise en place nécessite une succession d'événements cellulaires complexes sous la dépendance d'interactions entre hormones hypophysaires, surréna-

liennes, ovariennes et placentaires (voir revues de Akers, 1985 et Houdebine *et al.*, 1985 pour les ruminants) ; ces facteurs hormonaux n'ont apparemment qu'un rôle mineur dans la régulation du métabolisme protéique extramammaire. La synthèse des protéines du lait est également dépendante de l'apport de substrats aux cellules sécrétrices notamment d'acides aminés indispensables. C'est pourquoi les apports alimentaires sont des déterminants majeurs des quantités de protéines exportées dans le lait. La réduction de la synthèse protéique dans quelques tissus des animaux en lactation (Bryant et Smith, 1982a ; Champredon *et al.*, 1986a et b) pourrait représenter un mécanisme par lequel la quantité d'acides aminés mise à la disposition des cellules sécrétrices est améliorée à la suite d'une réduction de leur utilisation par les autres tissus.

Contrôle hormonal de la répartition des acides aminés entre la glande mammaire et les autres tissus. — Plusieurs revues récentes (Hart, 1983 ; McDowell, 1983 ; Moe et Tyrrell, 1986 ; Chilliard, 1987) montrent que l'insuline et l'hormone de croissance sont les deux hormones principalement impliquées dans la répartition des substrats entre la glande mammaire et les autres tissus. La régulation par l'hormone de croissance ne sera pas considérée puisque d'une part elle concerne surtout le métabolisme énergétique et d'autre part elle est analysée en détail par ailleurs (revue de Chilliard, 1988 ; Tucker et Merkel, 1987).

Dans toutes les espèces, l'insuline est indispensable au fonctionnement de la glande mammaire (revue de Topper *et al.*, 1984). Chez les ruminants, son rôle sur la glande mammaire est vraisemblablement limité au maintien des cellules sécrétrices et à l'expression des gènes des protéines du lait ; elle ne stimule que faiblement le prélèvement des acides aminés par la glande mammaire (Laarveld, Christensen et Brockman, 1981).

La teneur plasmatique en insuline est le plus souvent diminuée chez les ruminants en début de la lactation puis augmente avec l'avancement de la lactation (revue de Chilliard, 1987). Chez la chèvre, cette diminution résulte d'une augmentation du taux de clairance métabolique de l'insuline (Grizard *et al.*, 1987a) sans doute à la suite de l'accroissement du prélèvement d'insuline par la glande mammaire. Contrairement à ce qui se passe chez les ruminants en croissance, il n'y a pas de relation entre les variations de l'insulinémie et les récepteurs d'insuline ; ces derniers sont inchangés dans le foie aussi bien que dans les muscles squelettiques au début de la lactation chez la brebis (Gill et Hart, 1980 ; Metcalf *et al.*, 1986) ; toutefois leur nombre augmente dans le foie après environ 50 jours de lactation des brebis (Gill et Hart, 1980). La chèvre en lactation présente apparemment un phénomène de résistance à l'insuline puisque la baisse de la glycémie et des concentrations sanguines en acides aminés libres du sang, provoquée par une injection intraveineuse d'insuline, est moins forte en lactation qu'en période sèche (Grizard *et al.*, 1987a). Par la technique du « clamp euglycémique », nous avons précisé que cela résultait surtout d'une baisse de la réponse à l'insuline de l'utilisation du glucose pouvant s'expliquer par une augmentation de la part d'une composante du flux de glucose qui est insensible à l'insuline (prélèvement par la glande mammaire) (Debras *et al.*, 1987). La réponse des acides aminés libres du sang chez les animaux sous « clamp euglycémique » est également très faible,

notamment au début de la lactation, ce qui suggère que l'influence de l'insuline sur le métabolisme protéique est diminuée.

En conclusion, la lactation entraîne une très forte augmentation des flux d'acides aminés à la suite de leur prélèvement intense par la glande mammaire. L'apport d'acides aminés à la glande mammaire pourrait être favorisé par une baisse de l'utilisation extra-mammaire des acides aminés, provoquée par une réduction de la synthèse protéique dans des tissus comme le muscle. La diminution de l'insulinémie aussi bien que la diminution de la capacité de l'insuline à agir sur les tissus pourraient expliquer cette adaptation. Les mécanismes mis en jeu (événements cellulaires, influence des hormones comme l'hormone de croissance) restent à préciser.

*3^{èmes} Journées sur la Nutrition et l'Alimentation
des Herbivores, I.N.R.A., Paris, 26 et 27 mars 1987.*

Références

- AHMED B. M., BERGEN W. G., AMES N. K., 1983. Effect of nutritional state and insulin on hind-limb amino acid metabolism in steers. *J. Nutr.*, **113**, 1529-1543.
- AIELLO R. J., KENNA T. M., HERBEIN J. H., 1984. Hepatic gluconeogenic and ketogenic interrelationships in the lactating cow. *J. Dairy Sci.*, **67**, 1707-1715.
- AKERS R. M., 1985. Lactogenic hormones : binding sites, mammary growth, secretory cell differentiation, and milk biosynthesis in ruminants. *J. Dairy Sci.*, **68**, 501-519.
- ARNAL M., OBLED C., ATTAIX D., PATUREAU-MIRAND P., BONIN D., 1987. Dietary control of protein turnover. *Diabète et Métabolisme* (sous presse).
- ATTAIX D., AUROUSSEAU E., BAYLE G., MANGHEBATI A., ARNAL M., 1987. Protein synthesis and degradation in growing lambs. *Eur. Ass. anim. Prod.* (sous presse).
- ATTAIX D., ARNAL M., 1987. Protein synthesis and growth in the gastrointestinal tract of the young preruminant lamb. *Br. J. Nutr.*, **58**, 159-169.
- BALAGE M., GRIZARD J., HUI-BON-HOA D., ROSSELIN G., 1986. Effect of dietary protein level on the first steps of glucagon action in rat liver plasma membranes. *J. Nutr.*, **116**, 1810-1819.
- BASSETT J. M., 1972. Plasma glucagon concentration in sheep : their regulation and relation to concentrations of insulin and growth hormone. *Aust. J. biol. Sci.*, **25**, 1277-1287.
- BASSETT J. M., 1975. Dietary and gastrointestinal control of hormones regulating carbohydrate metabolism in ruminants, 338-398. In Mc DONALD I. W., WARNER A. C. I. *Digestion and metabolism in the ruminant*. Univ. New England.
- BERGMAN E. N., HEITMANN R. N., 1978. Metabolism of amino acids by the gut, liver, kidneys and peripheral tissues. *Fed. Proc.*, **37**, 1228-1232.
- BHATTACHARYA A. N., ALULU M., 1975. Appetite and insulin-metabolite harmony in portal blood of sheep fed high or low roughage diet with or without intraruminal infusion of VFA. *J. anim. Sci.*, **41**, 225-233.
- BLOCK K. P., SOEMITRO S., HEYWOOD B. W., HARPER A. E., 1985. Activation of liver branched-chain-keto acid dehydrogenase in rats by excess of dietary amino acids. *J. Nutr.*, **115**, 1550-1561.
- BLUM J. W., SCHNYDER W., KUNZ P. L., BLOM A. K., BICKEL H., SCHURCH A., 1985. Reduced and compensatory growth : Endocrine and metabolic changes during food restriction and refeeding in steers. *J. Nutr.*, **115**, 417-424.

- BORGER M. K., WILSON L. L., SINK J. D., ZIEGLER J. H., DAVIS S. L., 1973. Zeranol and dietary protein level effects on live performance, carcass merit, certain endocrine factors and blood metabolite levels of steers. *J. anim. Sci.*, **36**, 706-711.
- BROCKMAN R. P., BERGMAN E. N., 1975. Quantitative aspects of insulin secretion and its hepatic and renal removal in sheep. *Am. J. Physiol.*, **229**, 1338-1343.
- BROCKMAN R. P., BERGMAN E. N., JOO P. K., MANNIS J. G., 1975. Effects of glucagon and insulin on rat hepatic metabolism of glucose precursors in sheep. *Am. J. Physiol.*, **229**, 1344-1350.
- BROCKMAN R. P., LAARVELD B., 1986. Hormonal regulation of metabolism in ruminants ; a review, 313-334. In *Livest. Prod. Sci.* Elsevier Science Publishers, Amsterdam.
- BRYANT D. T. W., SMITH R. W., 1982a. The effect of lactation on protein synthesis in ovine skeletal muscle. *J. agric. Sci. Camb.*, **99**, 319-323.
- BRYANT D. T. W., SMITH R. W., 1982b. Protein synthesis in muscle of mature sheep. *J. agr. Sci. Camb.*, **98**, 639-643.
- BUTLER J. H., GLUCKMAN P. D., 1986. Circulating insulin-like growth factor-binding proteins in fetal, neonatal and adult sheep. *J. Endocr.*, **109**, 333-338.
- BUTTERY P. J., BECKERTON A., MITCHELL R. M., 1975. The turnover rate of muscle and liver protein in sheep. *Proc. Nutr. Soc.*, **34**, 92A.
- CALL J. L., MITCHELL G. E., ELY D. G., LITTLE C. O., TUCKER R. E., 1972. Amino acids, volatile fatty acids and glucose in plasma of insulin-treated sheep. *J. anim. Sci.*, **34**, 767-771.
- CHAMPREDON C., DEBRAS E., PION R., ARNAL M., 1986a. Métabolisme protéique chez la chèvre en début de lactation. Résultats préliminaires. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **26**, 617-618.
- CHAMPREDON C., DEBRAS E., PION R., ARNAL M., 1986b. Influence du début de lactation sur les flux de méthionine chez la chèvre. Résultats préliminaires. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **26**, 341-342.
- CHAMPREDON C., PION R., FAUCONNEAU G., 1969. L'aminocidémie libre des bovins. Variations au cours de la journée. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **269**, 2029-2032.
- CHASE L. E., WANGSNESS P. J., KAVANAUGH J. F., GRIEL L. C., GAHAGAN J. H., 1977. Changes in portal blood metabolites and insulin with feeding steers twice daily. *J. Dairy Sci.*, **60**, 403-409.
- CHILLIARD Y., 1987. Revue bibliographique : variations quantitatives et métabolisme des lipides dans les tissus adipeux et le foie au cours du cycle gestation-lactation. 2^e partie : chez la brebis et la vache. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **27**, 327-398.
- CHILLIARD Y., 1988. Rôles et mécanismes d'action de la somatotropine (hormone de croissance) chez le ruminant en lactation. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **28**, 39-59.
- CROMPTON L. A., LOMAX M. A., 1987a. The relation between hind-limb muscle protein metabolism and growth hormone, insulin, thyroxine and cortisol in growing lambs. *Proc. Nutr. Soc.*, **46**, 45A.
- CROMPTON L. A., LOMAX M. A., 1987b. Effect of undernourishment and subsequent refeeding on hind-limb muscle protein metabolism in growing lambs. *Prod. Nutr. Soc.*, **46**, 44A.
- DAVIS S. R., BARRY T. N., HUGHSON G. A., 1981. Protein synthesis in tissues of growing lambs. *Br. J. Nutr.*, **46**, 409-419.
- DeBOER G., TRENKLE A., YOUNG J. W., 1985. Glucagon, insulin, growth hormone, and some blood metabolites during energy restriction ketonemia of lactating cows. *J. Dairy Sci.*, **68**, 326-337.
- DEBRAS E., AINA E., GRIZARD J., CHAMPREDON C., 1987. Influence of insulin on glucose and amino acid metabolism in lactating goat. Studies with the euglycemic clam technique. *Eur. Ass. Anim. Prod.* (sous presse).
- DEMIGNÉ C., YACOB C., MORAND C., RÉMÉSY C., 1988. Les orientations du métabolisme intermédiaire chez les ruminants. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **28**, 1-17.
- EVANS E., BUCHANAN-SMITH J. G., MACLEOD G. K., 1975. Postprandial patterns of plasma glucose, insulin and volatile fatty acids in ruminants fed low-and high-roughage diets. *J. anim. Sci.*, **41**, 1474-1479.
- FAFOURNOUX P., RÉMÉSY C., DEMIGNÉ C., 1982. Stimulation of amino acid transport into liver cells from rats adapted to a high-protein diet. *Biochem. J.*, **206**, 13-18.

- FEHLMANN M., LE CAM A., FREYCHET P., 1979. Insulin and glucagon stimulation of amino acid transport in isolated rat hepatocytes. *J. biol. Chem.*, **254**, 10431-10437.
- FLEET I., MEPHAN T. B., 1985. Mammary uptake of amino acids and glucose throughout lactation in Friedland sheep. *J. Dairy Res.*, **52**, 229-237.
- GAMMELTOFT S., VAN OBBERGHEN E., 1986. Protein kinase activity of the insulin receptor. *Biochem. J.*, **235**, 1-11.
- GEAY Y., GRIZARD J., 1986. Variations du métabolisme de l'insuline chez le taurillon en croissance selon la nature du régime et l'état d'engraissement. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **26**, 385-386.
- GILL R. D., HART I. C., 1980. Properties of insulin and glucagon receptors on sheep hepatocytes : a comparison of hormone binding and plasma hormones and metabolites in lactating and non-lactating ewes. *J. Endocr.*, **84**, 237-247.
- GILL R. D., HART I. C., 1981. Insulin and glucagon binding to hepatocytes in relation to incubating hormones and metabolites in goats maintained on different diets. *Horm. Metab. Res.*, **13**, 603-609.
- GLUCKMAN P. D., 1986. The regulation of fetal growth 85-104. In BUTTERY P. J., LINDSAY D. B., HAYNE N. B., *Control and manipulation of animal growth*. Butterworth.
- GLUCKMAN P. D., BUTLER J. H., ELLIOTT T. B., 1983. The ontogeny of somatotrophic binding sites in ovine hepatic membranes. *Endocrinology*, **112**, 1607-1612.
- GODDEN P. M. M., WEEKES T. E. C., 1981. Insulin, prolactine and thyroxine response to feeding and to arginine and insulin injections during growth in lambs. *J. agric. Sci. Camb.*, **96**, 353-362.
- GOLDSPINK D. F., KELLY F. J., 1984. Protein turnover and growth in the whole body liver and kidney of the rat from the foetus to senility. *Biochem. J.*, **217**, 507-516.
- GRIZARD J., BALAGE M., MANIN M., 1986. Contrôle hormonal du métabolisme hépatique chez les ruminants. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **26**, 245-257.
- GRIZARD J., CHAMPREDON C., AINA E., SORNET C., DEBRAS E., 1987a. Metabolism and action of insulin and glucagon in goat during lactation and dry period. *Horm. Metab. Res.* (sous presse).
- GRIZARD J., PATUREAU-MIRAND P., PION R., 1976. Utilisation d'un régime riche en produits amylacés par le veau préruminant de poids élevé. *Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys.*, **16**, 593-601.
- GRIZARD J., SZCZYGIEL M., 1983a. Plasma insulin and insulin kinetics in growing sheep. Influence of age and diet. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **23**, 245-257.
- GRIZARD J., SZCZYGIEL M., 1983b. Insulin binding to liver plasma membranes from growing ruminating sheep maintained on different diets. *Horm. Metab. Res.*, **15**, 475-481.
- GRIZARD J., SZCZYGIEL M., CHAMPREDON C., THERIEZ M., PRUGNAUD J., PION R., 1987b. Response of blood glucose and free amino acid concentrations to insulin administration in growing sheep. *Nutr. Rep. Int.*, **36**, 241-252.
- HAMMOND A. C., HUNTINGTON G. B., REYNOLDS P. J., TYRRELL H. F., EISEMANN J. H., 1987. Absorption, plasma flux and oxidation of L-leucine in heifers at two levels of intake. *J. anim. Sci.*, **64**, 420-425.
- HARRIS R. A., PAXTON R., GOODWIN G. W., KUNTZ M. J., SHIMOMORA Y., HAN A., 1986. Regulation of branched-chain amino acid metabolism. *Bioch. Soc. Trans.*, **14**, 1005-1008.
- HART I. C., 1983. Endocrine control of nutrient partition in lactating ruminants. *Proc. Nutr. Soc.*, **42**, 181-194.
- HART I. C., JOHNSON I. D., 1986. Growth hormone and growth in meat producing animals, 135-157. In BUTTERY P. J., LINDSAY D. B., HAYNE N. B., *Control and manipulation of animal growth*. Butterworth.
- HEINS T., VERNAILLEN F., PAQUAY R., 1986. Evolution des lipides plasmatiques et d'hormones sanguines en cours de croissance-engraissement chez l'agneau. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **26**, 387-388.
- HOUEBINE L. M., DJIANE J., DUSANTER-FOURT I., MARTEL P., KELLY P. A., DEVINOY E., SERVELY J. L., 1985. Hormonal action controlling mammary activity. *J. Dairy Sci.*, **68**, 489-500.

- HOVE K., 1978. Insulin secretion in lactating cows : Response to glucose infused intravenously in normal, ketonemic and starved animals. *J. Dairy Sci.*, **61**, 1407-1413.
- JANES A. N., WEEKES T. E. C., ARMSTRONG D. G., 1985. Insulin action and glucose metabolism in sheep fed on dried-grass or ground, maize-based diets. *Br. J. Nutr.*, **54**, 459-471.
- JOHNS J. T., BERGEN W. G., 1976. Growth in sheep pre- and post weaning hormone changes and muscle and liver development. *J. anim. Sci.*, **43**, 192-200.
- JOHNSSON I. D., HART I. C., SIMMONDS A. D., MORANT S. V., 1985. Pre-pubertal mammaryogenesis in the sheep. *Anim. Prod.*, **41**, 333-340.
- KAPPY M. S., PLOTNICK L. P., MILLEY J. R., ROSENBERG A., MOLteni R. A., JONES M. D., SIMMONS M. A., 1981. Ontogeny of erythrocyte insulin binding in the sheep. *Endocrinology*, **109**, 611-617.
- KING G. L., KAHN R., 1981. Non parallel evolution of metabolic and growth-promoting function of insulin. *Nature*, **292**, 644-646.
- LAARVELD B., CHRISTENSEN D. A., BROCKMAN R. P., 1981. The effect of insulin on net metabolism of glucose and amino acids by the bovine mammary gland. *Endocrinology*, **108**, 2217-2221.
- LEWIS S. E. M., KELLY F. J., GOLDSPIK D. F., 1984. Pre- and post-natal growth and protein turnover in smooth muscle, heart and slow- and fast-twitch skeletal muscle of the rat. *Biochem. J.*, **217**, 517-526.
- LINDSAY D. B., 1978. Gluconeogenesis in ruminants. *Biochem. Soc. Trans.*, **8**, 1152-1156.
- LOBLEY G. E., CONNELL A., BUCHAN V., 1987. Effect of food intake on protein and energy metabolism in finishing beef steers. *Br. J. Nutr.*, **57**, 457-465.
- McATEE J. W., TRENKLE A., 1971. Metabolic regulation of plasma insulin levels in cattle. *J. anim. Sci.*, **33**, 438-442.
- McDOWELL G. H., 1983. Hormonal control of glucose homeostasis in ruminants. *Proc. Nutr. Soc.*, **42**, 149-167.
- MARTIN T. G., MOLLETT T. A., STEWART T. S., ERB R. E., MALVEN P. V., VEENHUISEN E. L., 1979. Comparison of four levels of protein supplementation with and without oral diethyl stilbestrol on blood plasma concentrations of testosterone, growth hormone and insulin in young bulls. *J. anim. Sci.*, **49**, 1489-1496.
- METCALF J. A., VERNON R. G., FLINT D. J., WEEKES T. E. C., 1986. Insulin binding to skeletal muscle microsomes during lactation in sheep. *Proc. Nutr. Soc.*, **46**, 47A.
- MILLWARD D. J., BATES P. C., DE BENOIST B., BROWN J. G., COX M., HALLIDAY D., ODEDRA B., RENNIE M. J., 1983. Protein turnover. The nature of the phenomenon and its physiological regulation, 69-96. In *4th Int. Symp. Protein metabolism and nutrition*, Clermont-Ferrand, France.
- MOE P. W., TYRRELL H. F., 1986. The physiological bases of nutrient response during lactation. *Proc. Nutr. Soc.*, **45**, 215-220.
- MUGLIA L., LOCKER J., 1984. Extrapancratic insulin gene expression in the fetal rat. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, **81**, 3635-3639.
- ODDY V. H., LINDSAY D. B., 1986. Metabolic and hormonal interactions and their potential effects on growth, 231-247. In BUTTERY P. J., LINDSAY D. B., HAYNE N. B., *Control and manipulation on animal growth*. Butterworth.
- OLDHAM J. D., 1984. Amino acid metabolism in ruminants. *Proc. Cornell Nutr. Conf.*, 137-151.
- OWENS P. C., WATERS M. J., THORBURN G. D., BRINSMEAD M. W., 1985. Insulin-like growth factor receptor in fetal lamb liver : characterization and developmental changes. *Endocrinology*, **117**, 982-990.
- PAPET I., BREUILLE D., ATTAIX D., GRIZARD J., ARNAL M., 1987. Effet d'un excès alimentaire de leucine sur la cinétique postprandiale de l'insuline plasmatique chez l'agneau préruminant. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **27**, 295-296.
- PARKES M. J., BASSETT J. M., 1985. Antagonism by growth hormone of insulin action in fetal sheep. *J. Endocr.*, **105**, 379-382.
- PATUREAU-MIRAND P., BERNARD O., PRUGNAUD J., ARNAL M., 1985. Métabolisme protéique de l'agneau nouveau-né. II. Influence de l'alimentation sur les flux et le taux de renouvellement des protéines. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **25**, 1061-1073.

- PRIOR R. L., CHRISTENSON R. K., 1978. Insulin and glucose effects on amino acid metabolism in pregnant and nonpregnant ewes. *J. anim. Sci.*, **46**, 211-217.
- PRIOR R. L., SMITH S. B., 1983. Role of insulin in regulation amino acid metabolism in normal and alloxan-diabetic cattle. *J. Nutr.*, **113**, 1016-1031.
- REEDS P. J., FULLER M. F., 1983. Nutrient intake and protein turnover. *Proc. Nutr. Soc.*, **42**, 463-471.
- REEDS P. J., FULLER M. F., CADENHEAD A., LOBLEY G. E., Mc DONALD J. D., 1981. Effects of changes in the intake of protein and non-protein energy on whole-body protein turnover in growing pigs. *Br. J. Nutr.*, **45**, 539-546.
- REEDS P. J., HAGGARTY P., WAHLE K. W. J., FLETCHER J. M., 1982. Tissue and whole-body protein synthesis in immature zucker rats and their relationship to protein deposition. *Biochem. J.*, **204**, 393-398.
- REEDS P. J., HARRIS C. I., 1981. Protein turnover in animals : man in his context, 391-408. In WATERLOW J. C., STEPHEN J. M. L., *Nitrogen metabolism in man*. Applied Sci. Publ., London.
- REYNAERT R., MARCUS S., DE PAEPE M., PEETERS G., 1976. Influences of stress, age and sex on serum growth hormone and free fatty acid levels in cattle. *Horm. Metab. Res.*, **8**, 109-114.
- ROSS J. P., KITTS W. D., 1972. Relationship between postprandial plasma volatile fatty acids glucose and insulin levels in sheep fed different feeds. *J. Nutr.*, **103**, 488-493.
- RUCKER R., TINKER D., 1986. The role of nutrition in gene expression : a fertile field for the application of molecular biology. *J. Nutr.*, **116**, 177-189.
- SCHAEFER A. L., KIRSHNAMURTI C. R., 1984a. Whole-body and tissue fractional protein synthesis in the ovine fetus in utero. *Br. J. Nutr.*, **52**, 359-369.
- SCHAEFER A. L., KIRSHNAMURTI C. R., 1984b. Protein synthesis in the gastrointestinal tissues of the ovine fetus. *Growth*, **48**, 309-320.
- SCHAEFER A. L., DAVIS S. R., HUGHSON G. A., 1986. Estimation of tissue protein synthesis in sheep during sustained elevation of plasma leucine concentration by intravenous infusion. *Br. J. Nutr.*, **56**, 281-288.
- SEVE B., REEDS P. J., FULLER M. F., CADENHEAD A., HAY S. M., 1986. Protein synthesis and retention in some tissues of the young pig as influenced by dietary protein intake after early weaning. Possible correction to the energy metabolism. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **26**, 849-861.
- SINHA M. K., GANGULI S., SPERLING M. A., 1981. Disappearance of erythrocyte insulin receptors during maturation in sheep. *Diabetes*, **30**, 411-414.
- TOPPER Y. J., NICHOLAS K. R., SANKARAN L., KULSKI J., 1984. Insulin as a developmental hormone, 63-77. In LISS A. R., *Hormones and Cancer*. New York.
- TRENKLE A., 1976. Estimates of the kinetic parameters of growth hormone metabolism in fed and fasted calves and sheep. *J. anim. Sci.*, **43**, 1035-1043.
- TRENKLE A., 1978. Relation of hormonal variations to nutritional studies and metabolism of ruminants. *J. Dairy Sci.*, **61**, 281-293.
- TRENKLE A., TOPEL D. G., 1978. Relationships of some endocrine measurements to growth and carcass composition of cattle. *J. anim. Sci.*, **46**, 1604-1609.
- TUCKER H. A., MERKEL R. A., 1987. Applications of hormones in the metabolic regulation of growth and lactation in ruminants. *Fed. Proc.*, **46**, 300-306.
- VASILATOS R., ETHERTON T. D., WANGSNESS P. J., 1983. Preparation of isolated bovine adipocytes : validation of use for studies characterizing insulin sensitivity and binding. *Endocrinology*, **112**, 1667-1673.
- VERNON R. G., CLEGG R. A., FLINT D. J., 1980. Insulin receptors and metabolic activity of sheep adipose tissue during pregnancy and lactation. *Bioch. Soc. Trans.*, **8**, 370-371.
- VINCENT R., LINDSAY D. B., 1984. Effect of pregnancy and lactation on muscle protein metabolism in sheep. *Proc. Nutr. Soc.*, **44**, 77A.
- WATERLOW J. C., 1984. Protein turnover with special reference to man. *Q. J. exper. Physiol.*, **3**, 409-438.
- WEEKES T. E. C., 1986. Insulin and Growth, 187-205. In BUTTERY P. J., LINDSAY D. B., HAYNE N. B., *Control and manipulation of animal growth*. Butterworths.

- YOUNG V. R., 1980. Hormonal control of protein metabolism with particular reference to body protein-gain, 167-191. In BUTTERY P. J., LINDSAY D. B., *Protein deposition in animals*. Butterworths, London, Boston.
-