

INRA Prod. Anim.,
1999, 12 (4), 319-327

R.G. VERNON, M.C. BARBER,
M.T. TRAVERS

Hannah Research Institute,
Ayr KA6 5HL, Scotland, United Kingdom

Développements récents dans les études de la lipogenèse chez l'Homme et chez les animaux

La lipogenèse, c'est-à-dire la synthèse des triglycérides et des acides gras qui les constituent, a joué un rôle important dans l'évolution des vertébrés. Les triglycérides constituent une forme très efficace de stockage de l'énergie puisqu'ils sont non seulement riches en énergie mais aussi hydrophobes. Ainsi un gramme de triglycérides stockés contient moins de 10 % d'eau, alors que le glycogène a non seulement une faible valeur énergétique mais aussi une hydratation importante. En plus de leur capacité à produire des triglycérides, les vertébrés ont développé, au cours de l'évolution, un tissu spécialisé pour les stocker, le tissu adipeux. Cette évolution leur a permis de s'adapter à des environnements hostiles (déserts, zones arctiques), où la nourriture est incertaine, et a également facilité les migrations. L'adaptation à de tels environnements s'est produite aussi chez certains invertébrés, mais, chez les vertébrés, la présence des réserves d'énergie bien organisées a permis l'apparition de l'homéothermie (Pond 1986 et 1992) qui, en libérant les animaux des contraintes de la température ambiante, augmente massivement les besoins d'énergie. Au contraire des poïkilothermes qui ont un peu de tissu adipeux mésentérique et stockent des lipides dans le foie et le muscle (Sheridan 1994), les mammifères ont au moins 16 dépôts adipeux bien localisés à plusieurs endroits du corps. Le profil de distribution de ces dépôts adipeux a dû apparaître très tôt dans l'évolution des mammi-

fères, puisqu'on le trouve chez les marsupiaux et chez les euthériens (Pond 1984).

La capacité de synthèse et de stockage des triglycérides joue aussi un rôle important dans la reproduction des mammifères. L'accumulation de lipides en début de gestation permet de mieux répondre ensuite aux besoins du fœtus. Dans certaines espèces, par exemple chez les rongeurs, les mères arrêtent de s'alimenter pour rester au nid au moment de la parturition et les besoins énergétiques sont alors couverts par les lipides des tissus adipeux (Vernon et Pond 1997). Chez beaucoup d'espèces, les besoins alimentaires pendant la lactation dépassent les quantités d'aliments que la mère peut ingérer et les réserves lipidiques sont de nouveau utilisées (Barber *et al* 1997). Chez quelques espèces (eg certains ours, phoques), les mères ne s'alimentent pas pendant plusieurs semaines au début de l'allaitement et dépendent donc entièrement de leurs réserves pour leurs besoins propres et ceux de leur progéniture (Oftedal 1992).

La lipogenèse et la capacité de stockage lipidique a donc joué un rôle clé dans l'évolution des vertébrés. Récemment, chez les humains, au moins chez ceux qui ne manquent pas de nourriture, une lipogenèse excessive et l'obésité qui s'ensuit sont devenus des problèmes majeurs, mais ceci est plus un problème de comportement que de physiologie.

D'après le rapport présenté lors du Symposium satellite "Lipogenèse chez les animaux domestiques" dans le cadre des 3èmes Journées franco-britanniques de Nutrition (Nancy, 30 septembre - 2 octobre 1998), publié en langue anglaise dans les Proceedings of the Nutrition Society, 1999, volume 58, pages 1-9.

La traduction et l'adaptation du texte ont été réalisées par W. Brand-Williams, M.-H. Farce et Y. Chilliard.

Voies métaboliques, localisation des tissus et précurseurs

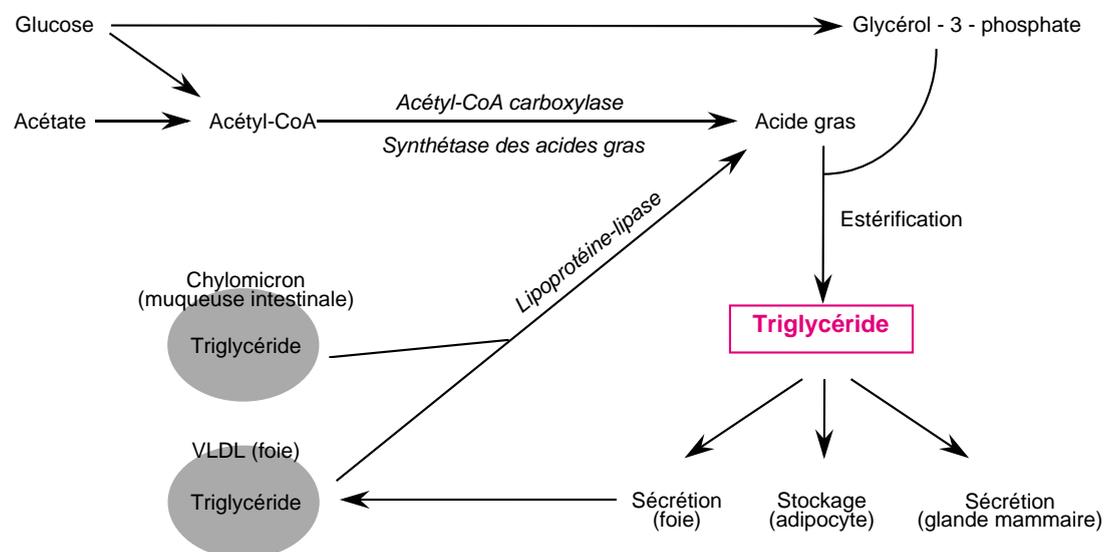
Les voies métaboliques de la synthèse des acides gras et de leur estérification en triglycérides sont bien établies. Les enzymes impliquées (*eg* acétyl-CoA carboxylase, lipoprotéine-lipase ; figure 1) ont été identifiées et leurs propriétés étudiées en détail (Saggerson 1985). Les concentrations et les activités de ces enzymes sont régulées à la fois de façon aiguë et chronique. L'activité de l'acétyl-CoA carboxylase, par exemple, est contrôlée par la phosphorylation/déphosphorylation de la sérine et aussi par des mécanismes allostériques (*eg* l'inhibition par des acides gras), tandis que sa concentration, variable, est régulée par plusieurs hormones comme l'insuline, l'hormone de croissance et la prolactine (Hardie 1989, Barber *et al* 1997). Toutefois, si la synthèse des acides gras a été étudiée de façon très détaillée, les mécanismes qui régulent l'estérification et le transport des triglycérides sont beaucoup moins bien connus. Des résultats ont été récemment obtenus concernant leur incorporation dans les lipoprotéines du foie (Zammit 1996), et une protéine (impliquée par ailleurs dans la différenciation des cellules adipeuses) a été identifiée dans les adipocytes (Jiang et Serrero 1992, Brasaemle *et al* 1997) et dans les cellules épithéliales de la glande mammaire (Heid *et al* 1996), où elle jouerait un rôle dans l'incorporation des triglycérides dans les gouttelettes lipidiques stockées dans le tissu adipeux ou sécrétées dans le lait. Ces mécanismes de transport sont techniquement difficiles à étudier et il reste encore beaucoup à découvrir.

Les sites majeurs de la lipogénèse sont les cellules de la muqueuse intestinale, le foie, les tissus adipeux et, chez le mammifère allaitant, la glande mammaire. Chaque tissu a une fonction spécifique à cet égard. Les cellules de la muqueuse intestinale traitent les acides gras absorbés au cours des repas, tandis que

le foie a un rôle central d'épuration, en captant et en estérifiant les acides gras du plasma et en synthétisant des acides gras *de novo* à partir de l'acétyl-CoA issu du catabolisme des glucides et de leurs métabolites, et à un moindre degré, des acides aminés. Les triglycérides ainsi synthétisés sont normalement sécrétés sous forme soit de chylomicrons (muqueuse intestinale) soit de lipoprotéines de très basse densité (foie) pour être utilisés ailleurs. Les acides gras utilisés par les tissus adipeux et mammaire proviennent de l'action de la lipoprotéine-lipase, qu'ils synthétisent et sécrètent, qui hydrolyse les triglycérides sécrétés par le foie et les cellules de la muqueuse intestinale. Comme le foie, ces tissus peuvent aussi synthétiser des acides gras *de novo*.

La nature des précurseurs utilisés pour la synthèse des acides gras et des triglycérides varie selon le régime et l'espèce. Lorsque l'alimentation des animaux est riche en graisses, la synthèse *de novo* est souvent faible et les acides gras alimentaires sont utilisés par le foie puis par les tissus adipeux et mammaire via l'action de la lipoprotéine-lipase. C'est aussi le cas chez les humains consommant un régime riche en graisses (Frayn *et al* 1996). Lorsque l'alimentation des animaux est riche en glucides, l'excédent de glucose est utilisé pour synthétiser des acides gras. Le principal site de synthèse varie selon l'espèce. Chez les monogastriques, le foie est le site principal chez les oiseaux et chez l'Homme, le tissu adipeux chez le porc, alors que chez le rat, les deux sites sont importants (Vernon 1980). Chez les ruminants, le tissu adipeux est le site majeur de synthèse des acides gras, du fait que la plupart des glucides alimentaires sont fermentés en acétate, propionate et butyrate dans le rumen. L'acétate est le précurseur majeur de synthèse des lipides dans les tissus adipeux et mammaire, alors que le métabolisme du foie est orienté vers la synthèse du glucose (Vernon 1980).

Figure 1. Voies de synthèse des triglycérides.



Régulation

De nombreux aspects de la lipogenèse sont maintenant bien connus, mais de nombreux autres restent à élucider. Comme indiqué précédemment, les mécanismes de transport des triglycérides nouvellement synthétisés vers les lipoprotéines ou les vacuoles lipidiques sont mal connus. De plus, de nouveaux mécanismes de régulation de la synthèse des triglycérides, surtout dans les adipocytes, sont en voie d'être éclaircis.

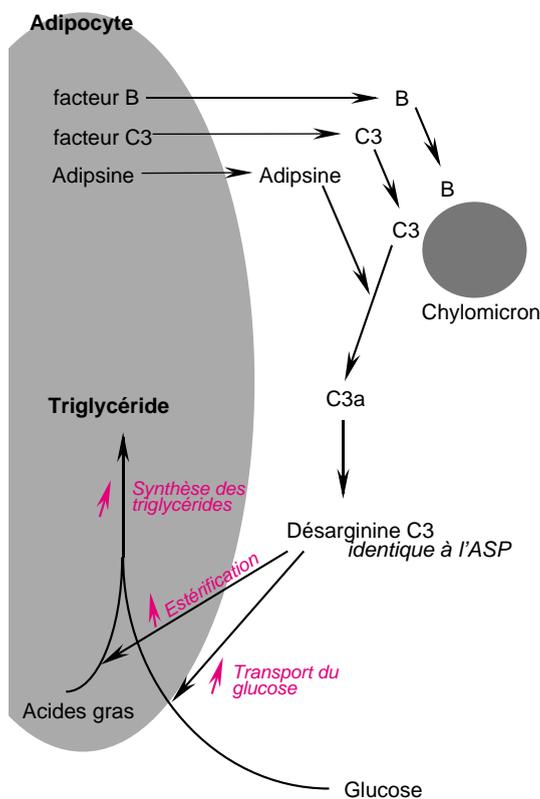
Peptides régulateurs découverts récemment

Les adipocytes ne stockent pas simplement les graisses, ils produisent et sécrètent aussi de nombreuses protéines ayant un rôle intéressant. Des études sur pré-adipocytes ont montré que ceux-ci sécrètent trois protéines : l'adipsine (facteur D), le facteur B et le facteur C3 du système du complément (Choy *et al* 1992). Ces trois protéines sont également produites par les adipocytes humains (Cianflone *et al* 1994). En présence de chylomicrons et du facteur B, l'adipsine, qui est une protéase à sérine, clive une partie du facteur C3 pour produire le facteur C3a qui réagit avec la carboxypeptidase pour former la désarginine C3a (Cianflone 1997 ; figure 2). Cette molécule est identique à une petite protéine existant dans le plasma humain, appelée protéine de stimulation de l'acylation (ASP) parce qu'elle stimule l'estérification des acides gras, mais aussi le transport du glucose dans les adipocytes (Cianflone 1997). Ainsi, par un mécanisme convoluté, les adipocytes produisent un facteur autocrine qui favorise la synthèse des triglycérides. Certains détails du mécanisme moléculaire ne sont pas encore connus mais celui-ci semble impliquer la protéine kinase C (Baldo *et al* 1995). Les taux plasmatiques de l'ASP sont augmentés chez des humains obèses gynoïdes, et un dysfonctionnement du système de l'ASP a été trouvé chez des individus présentant une dyslipoprotéinémie hyperapoB, associée à des maladies coronariennes (Cianflone 1997).

Plusieurs voies métaboliques font l'objet de rétrocontrôles. Par exemple, les acides gras inhibent l'activité de l'acétyl-CoA carboxylase et donc la synthèse des acides gras (Hardie 1989). Alors que les adipocytes ont une remarquable capacité de stockage des lipides, il existe chez la plupart des animaux la nécessité de réguler la taille de ces réserves lipidiques, en accumulant assez pour faire face à des besoins éventuels, mais pas trop pour ne pas compromettre la mobilité et donc augmenter la vulnérabilité vis à vis des prédateurs (Witter et Cuthill 1993). Cet équilibre dépend beaucoup des situations. Par exemple, les animaux devant affronter un hiver arctique accumulent beaucoup de graisse, leur survie étant beaucoup plus menacée par la sous-alimentation que par les prédateurs.

Le rétrocontrôle de la production des triglycérides dans les adipocytes est longtemps

Figure 2. Synthèse et effets de la protéine de stimulation de l'acylation (ASP).



resté mal connu, mais la découverte récente de la leptine (Zhang *et al* 1994) a fourni au moins un élément de compréhension. La leptine est un peptide produit et sécrété par les adipocytes qui interagit avec le système du neuropeptide Y dans l'hypothalamus pour moduler l'appétit, une leptinémie élevée diminuant l'appétit (Campfield *et al* 1996, Caro *et al* 1996, Houseknecht *et al* 1998). La production et la sécrétion de la leptine font l'objet d'un contrôle nerveux et d'un contrôle hormonal complexe (insuline, glucocorticoïdes, hormone de croissance), mais la leptinémie est aussi influencée par la quantité de triglycérides stockés dans les adipocytes, selon un mécanisme pour le moment inconnu (Campfield *et al* 1996, Caro *et al* 1996, Houseknecht *et al* 1998). La conséquence de ceci est que la leptinémie est proportionnelle à la quantité de tissu adipeux. L'élévation de la leptinémie accroît la dépense d'énergie en augmentant l'activité thermogénique du tissu adipeux brun et l'oxydation des acides gras dans le foie et dans les autres tissus (Flier 1997, Zhou *et al* 1997). En modulant l'équilibre énergétique par son effet sur l'appétit et sur les dépenses énergétiques, la leptine peut agir comme un inhibiteur rétroactif indirect de la synthèse des triglycérides dans les adipocytes. De plus, il a été montré que la leptine a un effet autocrine direct sur les adipocytes, diminuant l'effet stimulant de l'insuline sur la captation du glucose (Muller *et al* 1997), ce qui a pour effet de diminuer la synthèse des triglycérides.

L'intérêt des travaux sur la leptine est apparu en raison de son rôle potentiel comme modulateur de l'appétit dans le traitement de

l'obésité, mais son rôle physiologique majeur pourrait être de signaler un niveau insuffisant de réserves de triglycérides dans le tissu adipeux. La leptine stimule la sécrétion de plusieurs hormones hypophysaires, notamment les gonadotrophines et la thyrotropine dont les taux circulants diminuent en cas de sous-nutrition ; l'administration de leptine à des animaux sous-nutris permet de rétablir le niveau de sécrétion de ces hormones (Yu *et al* 1997). La leptine semble également avoir un rôle clé dans la diminution de l'activité reproductrice chez les femelles de mammifères dont l'état d'adiposité est insuffisant (Rosenbaum et Leibel 1998, Houseknecht *et al* 1998) : la leptine serait le signal permettant à l'organisme de n'enclencher une gestation-lactation que si ses réserves adipeuses sont suffisantes.

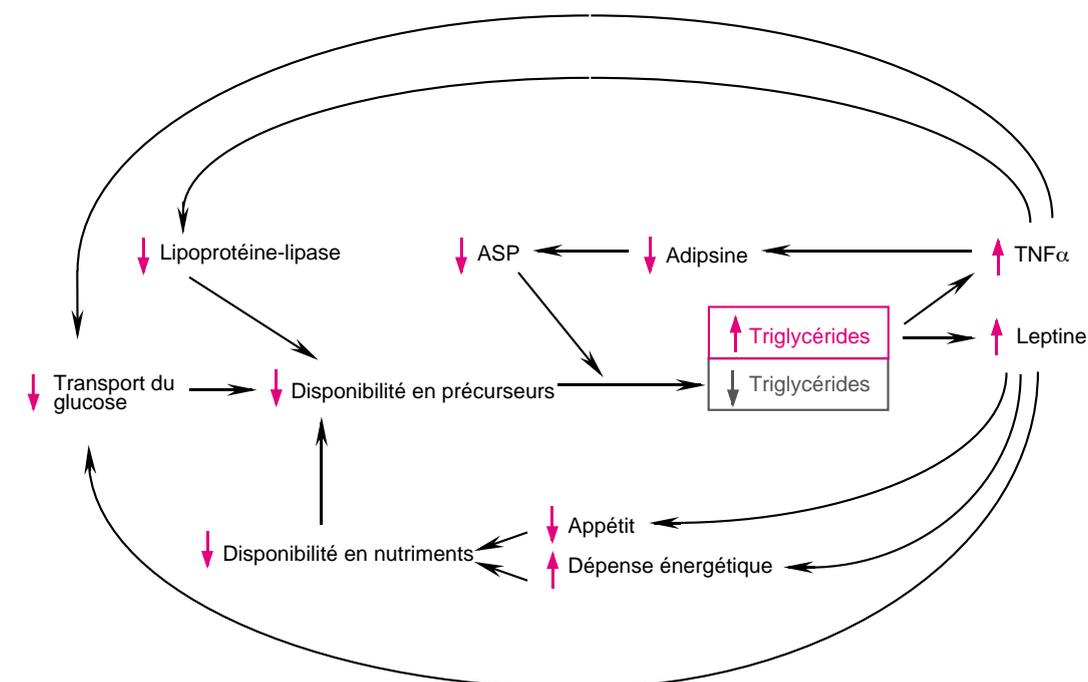
Un autre peptide (la cytokine "tumor necrosis factor alpha", $TNF\alpha$) pourrait agir en tant qu'inhibiteur de la synthèse des triglycérides. Les adipocytes produisent plusieurs cytokines, incluant le $TNF\alpha$ et l'interleukine 6 (Hotamisligil et Spiegelman 1994). Cependant, des mesures de différences artérioveineuses chez l'Homme montrent que quand l'interleukine 6 est sécrétée, le $TNF\alpha$ ne l'est pas, suggérant un rôle paracrine ou autocrine (Mohamed-Ali *et al* 1997). Les effets du $TNF\alpha$ sur les adipocytes sont notamment de diminuer l'activité de la lipoprotéine-lipase, le transport du glucose et la sécrétion de l'adipsine (Hotamisligil et Spiegelman 1994). L'intérêt des études sur le $TNF\alpha$ est apparu parce que son taux est augmenté en cas d'obésité et qu'il induit une résistance à l'insuline dans les adipocytes, au moins en partie en diminuant la stimulation de l'activité kinase du récepteur à l'insuline (Hotamisligil et Spiegelman 1994). Le $TNF\alpha$ a donc été impliqué dans le diabète non-insulino-dépendant

qui se développe chez les obèses (Schreyer et al 1998). Cependant, puisque la production de $TNF\alpha$ augmente lorsque les adipocytes grossissent et inhibe plusieurs mécanismes de synthèse des triglycérides dans les adipocytes, il agit aussi en tant qu'inhibiteur rétroactif de synthèse des triglycérides et aurait donc un rôle physiologique plutôt que pathologique. Ainsi, alors que la leptine régule la synthèse des triglycérides lorsque l'état d'adiposité est normal, le $TNF\alpha$ agirait lorsque l'animal commence à devenir obèse (figure 3). Pour le $TNF\alpha$ comme pour la leptine, le mécanisme par lequel les variations de la quantité de triglycérides dans les adipocytes induisent les variations de leur synthèse reste à déterminer.

Homéorhèse

La lipogenèse fait l'objet d'un contrôle homéorhétique chronique (Bauman et Currie 1980) ; en d'autres termes, l'activité lipogénique des différents tissus est modulée en fonction des variations des besoins liées à l'état physiologique. C'est particulièrement le cas dans les adipocytes. Chez les jeunes animaux en croissance, le développement des muscles squelettiques prime et l'accumulation des lipides dans les tissus adipeux est restreinte. Puis, lorsque la croissance musculaire diminue, les nutriments sont orientés vers la lipogenèse dans les tissus adipeux (Bergen 1974). Les mécanismes qui régulent cette orientation préférentielle des nutriments chez les animaux en croissance ne sont pas bien connus. Le cycle reproductif a également un impact considérable sur la lipogenèse dans divers tissus, la lactation fournissant le meilleur exemple d'homéorhèse : la lipogenèse augmente considérablement dans la

Figure 3. Mécanismes par lesquels la leptine et le $TNF\alpha$ peuvent agir pour diminuer la synthèse des triglycérides.



glande mammaire et diminue simultanément dans les tissus adipeux (Vernon 1996, Barber *et al* 1997). Ces adaptations surviennent via des modifications dans l'expression des gènes des enzymes lipogéniques, variables selon les tissus, et aussi de l'état d'activation d'enzymes telles l'acétyl-CoA carboxylase. Les facteurs et les mécanismes en jeu n'ont été que partiellement élucidés et impliquent des différences de réponse aux hormones clés selon les tissus. Ainsi, la prolactine augmente la lipogenèse dans les tissus mammaires (mais n'a aucun effet sur les adipocytes, qui n'ont pas de récepteurs à la prolactine) tandis que l'hormone de croissance diminue la lipogenèse dans les adipocytes (mais n'a aucun effet sur les cellules épithéliales mammaires qui ont très peu de récepteurs à l'hormone de croissance) (Vernon 1996, Barber *et al* 1997). Les mécanismes moléculaires par lesquels ces deux hormones très similaires agissent en sens opposés sur la lipogenèse restent à découvrir, mais semblent, au moins en partie, impliquer des modifications dans l'action de l'insuline. L'insuline est un stimulant majeur de la lipogenèse dans les tissus adipeux et, chez les rongeurs mais probablement pas chez les ruminants, augmente aussi la lipogenèse dans les cellules épithéliales mammaires (Vernon 1996, Barber *et al* 1997). Au cours de la lactation, les adipocytes deviennent résistants à l'insuline en raison d'une diminution du signal de transduction de l'insuline en aval de son récepteur (Vernon 1996), alors que, chez les rongeurs, les cellules de la glande mammaire sont très sensibles à l'insuline (Burnol *et al* 1987). Les futurs travaux de recherche sur la lipogenèse devront élucider les différents mécanismes impliqués dans les adaptations homéorhétiques pendant la lactation.

Il existe également des adaptations homéorhétiques subtiles entre les différents dépôts adipeux. Pendant le développement foetal des agneaux, les lipides s'accumulent préférentiellement dans le tissu adipeux périrénal plutôt que dans le tissu adipeux sous-cutané, qui peut perdre des lipides (Alexander 1978). Ceci reflète le rôle du tissu adipeux périrénal en tant que tissu adipeux brun pendant la période néonatale, mais les facteurs et les mécanismes qui régulent ce partage des lipides entre tissus adipeux pendant le développement foetal ne sont pas connus. De façon plus générale, lorsqu'un animal grossit, les lipides s'accumulent dans les adipocytes de certains dépôts plutôt que dans d'autres. Ainsi les adipocytes de la région abdominale sont en général plus gros que les adipocytes des tissus adipeux sous-cutané, inter- et intramusculaires, tandis que les adipocytes péri-cardiques sont souvent de relativement petite taille (Pond 1992, Vernon 1992). Ceci est en partie dû aux variations de l'expression des gènes d'enzymes lipogéniques dans les différents tissus adipeux (Cousin *et al* 1993). Des observations récentes sur des adipocytes de tailles très différentes, prélevés dans sept dépôts adipeux chez l'agneau, ont montré une corrélation significative entre les taux d'ARNm de la lipoprotéine-lipase et de l'acétyl-CoA carboxylase et un volume cellulaire moyen d'adipocytes indépendant du dépôt

adipeux (R. Vernon *et al*, non publié). Les raisons de l'expression différentielle des gènes selon les dépôts adipeux ne sont pas bien comprises, mais les glucocorticoïdes et les stéroïdes sexuels sont impliqués (Bjorntorp 1991, Abate et Garg 1995). D'autres facteurs, comme par exemple des variations dans la fourniture de nutriments d'origine sanguine, pourraient aussi jouer un rôle (Vernon 1992).

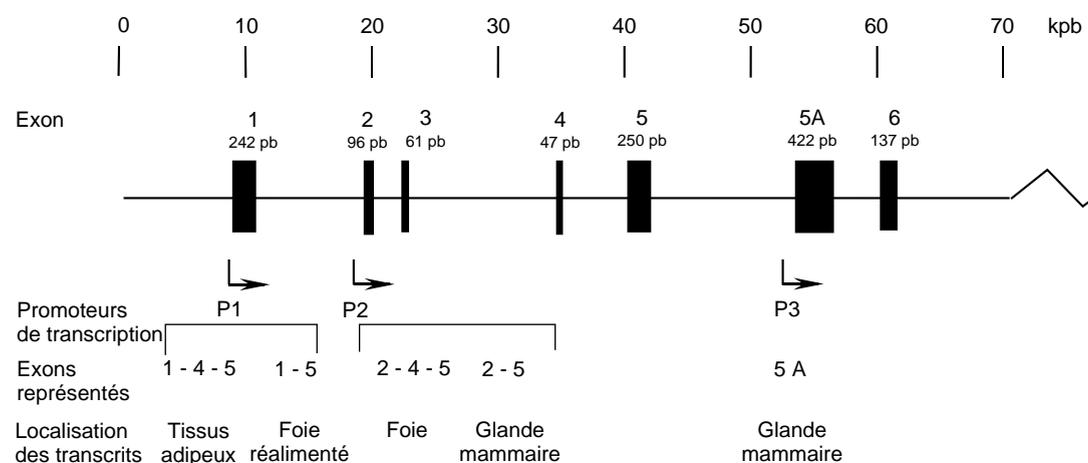
La diversité moléculaire

Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis des études détaillées des enzymes et de leurs gènes qui ont révélé de nouveaux niveaux de complexité dans la régulation de la lipogenèse. L'acétyl-CoA carboxylase (ACC) a été étudiée en détail et est prise ici comme exemple.

L'acétyl-CoA carboxylase est l'enzyme régulatrice majeure de la synthèse des acides gras (cf. figure 1) et joue aussi un rôle central, du fait que le produit de la réaction, le malonyl-CoA, en plus d'être un substrat de la synthèse des acides gras, module le transport des acides gras dans la mitochondrie pour la β -oxydation, via l'inhibition de la carnitine palmitoyltransferase-I (Zammit 1996, Brown et McGarry 1997). Ainsi, l'acétyl-CoA carboxylase constitue un point de contrôle métabolique qui signale les "conditions d'abondance" par la synthèse des acides gras et les "conditions d'austérité", par exemple de sous-nutrition, par l'oxydation des acides gras libérés principalement par les tissus adipeux périphériques, du fait de la diminution de la concentration du malonyl-CoA. Cette dualité est particulièrement importante pour l'intégration métabolique et la sélection des substrats énergétiques dans le foie, le muscle et les cellules β du pancréas ; les dérèglements de ce système sont en effet impliqués dans le développement de l'obésité et du diabète de type II (Prentki et Corkey 1996). Ainsi, les facteurs régulant l'expression de l'acétyl-CoA carboxylase ont fait et feront l'objet de nombreux travaux.

L'activité enzymatique de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) résulte de la transcription de deux gènes apparentés, l'ACC- α et l'ACC- β . L'ACC- α est ubiquitaire mais son expression peut être fortement induite dans le tissu adipeux, la glande mammaire et le foie. L'ACC- α est transcrite à partir de trois promoteurs de façon tissu-spécifique (figure 4; Lus *et al* 1989, Kim et Tae 1994, Barber et Travers 1998). Chez le rat, le mouton et probablement l'Homme, le promoteur 1 agit principalement dans les tissus adipeux ; les transcrits dérivés du promoteur 2 sont quant à eux distribués de façon ubiquitaire. Récemment l'activité d'un troisième promoteur, le promoteur 3, a été identifiée dans la glande mammaire ovine (Barber et Travers 1998) où il contrôle 30 % des transcrits de l'ACC- α . On ne sait pas encore si les transcrits du promoteur 3 sont présents dans d'autres espèces que l'espèce ovine.

L'ACC- β , par ailleurs, est exprimée de façon prédominante dans les tissus qui utilisent les

Figure 4. Structure de la région régulatrice du gène de l'acétyl-CoA carboxylase α .

acides gras comme source d'énergie, par exemple le cœur et le muscle squelettique. La différence majeure entre l'ACC- α et l'ACC- β réside dans l'extrémité N-terminale (Ha *et al* 1996, Abu-Elheiga *et al* 1997). La région N-terminale de l'ACC- α portant 74 acides aminés est remplacée par un domaine de 218 acides aminés dans l'ACC- β , d'où la différence de taille entre les deux molécules d'ACC. Cependant, le rôle physiologique de l'ACC- β n'est pas encore bien établi. L'expression de l'ACC- β dans le cœur et les muscles en tant que forme principale de l'ACC a conduit à l'hypothèse que l'ACC- β et son produit, le malonyl-CoA, sont spécifiquement impliqués dans la régulation de l'oxydation des acides gras et donc dans l'orientation métabolique des substrats énergétiques dans ces tissus (Ha *et al* 1996, Abu-Elheiga *et al* 1997).

Une question clé est de savoir si les nombreux rôles physiologiques de l'ACC sont reliés aux transcrits observés et à la diversité des isoenzymes. Actuellement, la réponse à cette question est loin d'être claire. En effet, les fonctions relatives de l'ACC- α et de l'ACC- β décrites ci-dessus sont essentiellement des spéculations, surtout l'hypothèse d'une association exclusive de l'ACC- β avec la régulation de l'oxydation des acides gras, déjà largement démentie. Premièrement, il n'y a pas d'augmentation apparente de l'abondance relative de l'ACC- β comparée à l'ACC- α dans les zones du foie que l'on estime adaptées à l'oxydation des acides gras (Evans *et al* 1990). Cependant, le foie est exceptionnel du fait que, selon l'état nutritionnel, soit il fabrique des acides gras soit il les oxyde. Le taux élevé de la malonyl-CoA quand la synthèse est élevée empêche l'oxydation, évitant ainsi un cycle potentiellement futile. Ainsi, dans le foie, l'ACC- α peut avoir un double rôle. Cependant, il est possible que des sous-unités de l'ACC- α et de l'ACC- β puissent agir sélectivement dans des compartiments différents à l'intérieur de chaque cellule. Cependant, bien que certains auteurs (Allred *et al* 1989) aient décrit un enrichissement en l'ACC- β dans les mitochondries, d'autres ne l'ont pas observé (Winz *et al* 1994). Deuxièmement, bien que l'inhibition de l'expression de l'ACC- α dans les cellules β INS-1 du pancréas aboutisse à

une diminution de la réponse potentielle de la sécrétion de l'insuline induite par le glucose et à une augmentation constitutive de la β -oxydation des acides gras (Zhang et Zim 1998), des expériences similaires où l'on inhibe l'expression de l'ACC- β dans des cardiomyocytes H9c2 n'ont pas entraîné d'augmentation de la β -oxydation (Kim *et al* 1997). Par contre, la différenciation de ces cellules en fibres plurinucléées et l'expression de la myosine ont été inhibées. Il est intéressant de remarquer que la transcription du gène de l'ACC- β est stimulée par le facteur de transcription MyoD, spécifique du muscle, ce qui suggère un rôle de l'ACC- β dans l'acquisition du phénotype "cellule musculaire" au cours du développement (Kim *et al* 1997).

Les différences majeures entre l'ACC- α , l'ACC- β et le variant N-terminal de l'ACC- α induit dans la glande mammaire ovine sont observées au niveau de l'extrémité N-terminale, ce qui implique que cette dernière joue un rôle important dans le fonctionnement de l'ACC. Il reste à savoir si l'extrémité N-terminale de certaines des isoenzymes de l'ACC est impliquée dans un ciblage subcellulaire. Le point des extrémités des N-terminales auquel ces isoenzymes d'ACC divergent se confond avec certains sites de phosphorylation qui sont importants dans le contrôle de l'activité enzymatique de l'ACC. Ainsi, il a été démontré que l'ACC- β peut être phosphorylée par la protéine kinase dépendant de l'AMP cyclique plus rapidement que par l'ACC- α (Winz *et al* 1994). Les extrémités N-terminales peuvent aussi exercer des influences régulatrices importantes via la formation d'homopolymères actifs de l'ACC ayant des caractéristiques cinétiques distinctes. La démonstration que l'ACC- α et l'ACC- β peuvent former des hétéropolymères dans le foie de rat (Iverson *et al* 1990) permet d'envisager une diversité encore plus grande des paramètres cinétiques de l'ACC. De façon intéressante, l'ACC- β ne semble pas être exprimée de façon importante dans le tissu adipeux, ce qui suggère que l'isoenzyme de l'ACC- α est impliquée principalement dans la lipogenèse *de novo*. Cependant, l'ACC- α dans ce tissu est transcrite à partir de deux promoteurs distincts pour former au moins quatre espèces d'ARNm, dus

principalement à l'inclusion ou à l'exclusion de l'exon 4 dans la région 5' non traduite (figure 4). La signification de la diversité de ce transcrite n'est pas connue, bien qu'elle puisse être en rapport avec une distinction faite entre les acides gras synthétisés pour le stockage et ceux synthétisés pour le renouvellement des membranes cellulaires. La diversité des transcrits pourrait permettre des translations ciblées en fonction de compartiments cellulaires distincts. A l'évidence, de nombreuses particularités de la structure, de l'expression et de la fonction de ces isoenzymes de l'ACC restent encore à mettre en évidence.

La transgénèse

La transgénèse est un outil puissant pour l'investigation du contrôle de la lipogenèse, mais aussi pour l'amélioration des performances des animaux. Cependant, les études concernant la lipogenèse sont peu développées et sont limitées aux rongeurs de laboratoire.

On a produit des souris déficientes en lipoprotéine-lipase endogène (Weinstock *et al* 1997) et des souris qui surexpriment la lipoprotéine-lipase humaine (Zsigmond *et al* 1994, Shimada *et al* 1995) dans leurs adipocytes. D'une manière surprenante, aucune de ces modifications ne semble modifier l'adiposité. Chez des souris déficientes en lipoprotéine-lipase, la composition en acides gras des lipides des tissus adipeux montre une augmentation compensatrice de la synthèse *de novo* d'acides gras (Weinstock *et al* 1997) tandis que, de façon plus étonnante, la surexpression de la lipoprotéine-lipase est associée à une augmentation apparemment compensatrice de l'expression de la lipase hormonosensible, qui catalyse l'hydrolyse des triglycérides des adipocytes (Shimada *et al* 1995).

Des animaux transgéniques avec des quantités différentes d'acétyl-CoA carboxylase ou de syntétase des acides gras n'ont pas été décrits, mais la production d'une lignée cellulaire d'adipocytes pour laquelle la quantité d'acétyl-CoA carboxylase a été réduite à l'aide d'une construction " ribozyme ", a abouti à une diminution de la vitesse de synthèse des acides gras (Ha et Kim 1994). Plusieurs études ont décrit des souris chez lesquelles la quantité de Glut 4, le transporteur de glucose des adipocytes et des muscles, a été augmentée. L'augmentation de l'expression de Glut4 dans les adipocytes augmente la captation et l'utilisation du glucose, avec une augmentation plus que proportionnelle de la synthèse des acides gras et aussi une augmentation de la sensibilité à l'insuline (Tozzo *et al* 1995). En outre, l'activité de la lipoprotéine-lipase des adipocytes et sa réponse à la réalimentation étaient alors diminuées (Gnudi *et al* 1996).

Conclusions

Bien que la lipogenèse ait été très étudiée chez les animaux et chez l'Homme, il reste de nombreux problèmes à élucider, surtout quant à sa régulation. En outre, l'avancée des études de biologie moléculaire pose de nouvelles questions, mais permet aussi des approches puissantes, à la fois pour l'investigation du métabolisme et pour son contrôle dans le but d'améliorer les performances des animaux.

Remerciements

Les recherches effectuées dans les laboratoires des auteurs sont financées par l'Office Ecossais de l'Agriculture, de l'Environnement et de la Pêche.

Références

- Abate N., Garg A., 1995. Heterogeneity in adipose tissue metabolism : causes, implications and management of regional adiposity. *Progr. Lipid Res.*, 34, 53-70.
- Abu-Elheiga L., Almarza-Ortega D.B., Baldini A., Wakil S.J., 1997. Human Acetyl-CoA carboxylase 2. *J. Biological Chemistry*, 272, 10669-10667.
- Alexander G., 1978. Quantitative development of adipose tissue in foetal sheep. *Austr. J. Biological Sci.*, 31, 489-503.
- Allred J.-B., Roman-Lopez C.R., Jurin R.R., McClune S.A., 1989. Mitochondrial storage forms of acetyl-CoA carboxylase - mobilisation activation accounts for increased activity of the enzyme in liver of genetically obese Zucker rats. *J. Nutr.*, 119, 478-483.
- Baldo A., Sniderman A.D., Luce S.S., Zhang X.-J., Cianflone K., 1995. Signal transduction pathway of acylation stimulating protein ; involvement of protein kinase C. *J. Lipid Res.*, 36, 1415-1426.
- Barber M.C., Travers M.T., 1998. Elucidation of a promoter activity that directs the expression of acetyl-CoA carboxylase α with an alternate N-terminus in a tissue-restricted expression. *Biochem. J.*, 333, 17-25.
- Barber M.C., Clegg R.A., Travers M.T., Vernon R.G., 1997. Lipid metabolism in the lactating mammary gland. *Biochimica Biophysica Acta*, 1347, 101-126.
- Bauman D.E., Currie B.W., 1980. Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation : a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *J. Dairy Sci.*, 63, 1514-1529.
- Bergen W.G., 1974. Protein synthesis in animal models. *J. Anim. Sci.*, 38, 1079-1091.
- Björntorp X., 1991. Adipose tissue distribution and function. *Intl J. Obesity*, 15, 67-81.
- Brasaemle D.L., Barber T., Wolins N.E., Serrero G., Blanchette-Mackie E.J., Londos C., 1997. Adipose differentiation-related protein is an ubiquitously expressed lipid storage droplet-association protein. *J. Lipid Res.*, 38, 2249-2263.

- Brown N.F., McGarry J.-D., 1997. The carnitine palmitoyl-transferase system - From concept to molecular analysis. *European J. Biochemistry* 244, 1-14.
- Burnol A.-G., Ferre P., Leturque A., Girard J., 1987. Effect of insulin on in vivo glucose utilization in individual tissues of anesthetized lactating rats. *Amer. J. Physiol.*, 252, E183-E188.
- Campfield L.A., Smith F.J., Burn P., 1996. The OB protein (leptin) pathway - A link between adipose tissue mass and central neural networks. *Hormone Metab. Res.*, 28, 619-632.
- Caro J.-F., Sinha M.K., Kolaczynski J.W., Zhang P.L., Considine R.V., 1996. Leptin : The tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45, 1455-1462.
- Choy L.N., Rosen B.S., Spiegelman B.M., 1992. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J. Biological Chemistry*, 267, 12736-12741.
- Cianflone K., 1997. Acylation stimulating protein and the adipocyte. *J. Endocrinology*, 155, 203-206.
- Cianflone K., Roncari D.A.K., Maslowska M., Baldo A., Forden J., Sniderman A.D., 1994. Adipsin/acylation stimulating protein system in human adipocytes : Regulation of triacylglycerol synthesis. *Biochemistry*, 33, 9489-9495.
- Cousin B., Casteilla L., Dani C., Muzzin P., Revelli J.-P., Penicaud L., 1993. Adipose tissues from various anatomical sites are characterized by different patterns of gene expression and regulation. *Biochemical J.*, 292, 873-876.
- Evans J.-L., Quistorff B., Witters L.A., 1990. Hepatic zonation of acetyl-CoA carboxylase activity. *Biochemical J.*, 270, 665-672.
- Flier J.-S., 1997. Leptin expression and action : New experimental paradigms. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 94, 4242-4245.
- Frayn K.N., Fielding B.A., Humphreys S.M., Coppack S.W., 1996. Nutritional influences on human adipose-tissue metabolism. *Biochem. Soc. Transactions*, 24, 422-426.
- Gnudi L., Jensen D.R., Tozzo E., Eckel R.H., Kahn B.B., 1996. Adipose-specific overexpression of GLUT-4 in transgenic mice alters lipoprotein lipase activity. *Amer. J. Physiol.*, 270, R785-R793.
- Ha J., Kim K.H., 1994. Inhibition of fatty acid synthesis by expression of an acetyl-CoA carboxylase-specific ribozyme gene. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 91, 9951-9955.
- Ha J., Lee J.K., Kim K.S., Witters L.A., Kim K.H., 1996. Cloning of human acetyl-CoA carboxylase- β and its unique features. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 93, 11 466-11470.
- Hardie D.G., 1989. Regulation of fatty acid synthesis via phosphorylation of acetyl-CoA Carboxylase. *Progr. Lipid Res.*, 28, 117-147.
- Heid H., Schnölzer M., Keenan T.W., 1996. Adipocyte differentiation-related protein is secreted into milk as a constituent of milk lipid globule membrane. *Biochemical J.*, 320, 1025-1030.
- Hotamisligil G.S., Spiegelman B.M., 1994. Tumor necrosis factor- α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*, 43, 1271-1278.
- Houseknecht K.L., Baile C.A., Matteri R.L., Spurlock M.E., 1998. The biology of leptin : A review. *J. Anim. Sci.*, 76, 1405-1420.
- Iverson A.J., Bianchi A., Nordlund A.C., Witters L.A., 1990. Immunological analysis of acetyl-CoA carboxylase mass, tissue distribution and subunit composition. *Biochemical J.*, 269, 365-371.
- Jiang H.P., Serrero G., 1992. Isolation and characterization of a full-length cDNA coding for an adipose differentiation-related protein. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 89, 7856-7860.
- Kim K.H., Tae H.J., 1994. Pattern and regulation of acetyl-CoA carboxylase gene expression. *J. Nutr.*, 124, 1273S-1283S.
- Kim K.S., Lee J.K., Kim K.H., 1997. Differential use of acetyl-CoA carboxylase in the control of diverse cellular processes. *Biochem. Soc. Transactions*, 25, 1211-1215.
- Luo X., Park K., Lopez-Casillas F., Kim K.H., 1989. Structural features of the acetyl-CoA carboxylase gene : Mechanisms for the generation of mRNAs with 5' end heterogeneity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 86, 4042-4046
- Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A., Katz D.R., Miles J.-M., Judkin J.-S., Klein S., Coppack S.W., 1997. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumour necrosis factor- α , in vivo. *J. Clinical Endocrinol. Metabolism*, 82, 4196-4200.
- Muller G., Ertl J., Gerl M., Preibisch G., 1997. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J. Biological Chemistry*, 272, 10585-10593.
- Oftedal O.T., 1992. The adaptation of milk secretion to the constraints of fasting in bears, seals and baleen whales. *J. Dairy Sci.*, 76, 3234-3246.
- Pond C.M., 1984. Physiological and ecological importance of energy storage in the evolution of lactation : Evidence for a common pattern of anatomical organization of adipose tissue in mammals. *Symposium of the Zoological Society of London*, 51, 1-32.
- Pond C.M., 1986. The natural history of adipocytes. *Science Progress, Oxford*, 70, 45-71.
- Pond C.M., 1992. An evolutionary and functional view of mammalian adipose tissue. *Proc. Nutr. Soc.*, 51, 367-377.
- Prentki M., Corkey B.E., 1996. Are the beta-cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM. *Diabetes*, 45, 273-283.
- Rosenbaum M., Leibel R.L., 1998. Leptin : A molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure and fertility. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 9, 117-124.
- Saggerson E.D., 1985. Hormonal regulation of biosynthetic activities in white adipose tissue. In : A Cryer and RLR Van (eds), *New Perspectives in Adipose Tissue : Structure, Function and Development*, 87-120. Butterworths, London.
- Schreyer S.A., Chua S.C.Jr, LeBoeuf R.C., 1998. Obesity and diabetes in TNF- receptor-deficient mice. *J. Clinical Investigation*, 102, 402-411.
- Sheridan M.A., 1994. Regulation of lipid metabolism in poikilothermic vertebrates. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 107B, 495-508.

- Shimada M., Ishibashi S., Yamamoto K., Kawamura M., Watanabe Y., Gotoda T., Harada K., Inaba T., Ohsuga J., Yazaki Y., Yamada N., 1995. Overexpression of human lipoprotein lipase increases hormone-sensitive lipase activity in adipose tissue of mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 211, 761-766
- Tozzo E., Shepherd P.R., Gnudi L., Kahn B.B., 1995. Transgenic GLUT-4 overexpression in fat enhances glucose metabolism : preferential effect on fatty acid synthesis. *Amer. J. Physiol.* 268, E956-E965.
- Vernon R.G., 1980. Lipid metabolism in the adipose tissue of ruminant animals. *Progr. Lipid Res.*, 19, 23-106.
- Vernon R.G., 1992. Control of lipogenesis and lipolysis. In : KN Boorman, PJ Buttery and DB Lindsay (eds), *The control of fat and lean deposition*, 59-81. Butterworths, Oxford.
- Vernon R.G., 1996. Signal transduction and lipid metabolism during lactation. In : T Muramatsu (ed), *Gene expression and nutrition : from cells to whole body*, 137-151. India : Research Signpost.
- Vernon R.G., Pond C.M., 1997. Adaptations of maternal adipose tissue to lactation. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2, 231-241.
- Weinstock P.H., Levak-Frank S., Hudgins L., Radner H., Friedman J.-M., Zechner R., Breslow J.-L., 1997. Lipoprotein lipase controls fatty acid entry into adipose tissue, but fat mass is preserved by endogenous synthesis in mice deficient in adipose tissue lipoprotein lipase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 94, 10261-10266.
- Winz R., Hess D., Aebersold R., Brownsey R.W., 1994. Unique structural features and differential phosphorylation of the 280-kDa component (isozyme) of rat liver Acetyl-CoA carboxylase. *J. Biological Chemistry*, 269, 14438-14445.
- Witter M.S., Cuthill I.C., 1993. The ecological costs of avian fat storage. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, B 340, 73-92.
- Yu W.H., Kimura M., Walczewska A., McCann S.M., 1997. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 94, 1023-1028.
- Zammit V.A., 1996. Role of insulin in hepatic fatty acid partitioning : emerging concepts. *Biochemical J.*, 314, 1-14.
- Zhang S.Y., Kim K.H., 1998. Essential role of acetyl-CoA carboxylase in the glucose-induced insulin secretion in a pancreatic beta-cell line. *Cellular Signalling*, 10, 35-42.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.-M., 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432.
- Zhou Y.T., Shimabukuro M., Koyama K., Lee Y., Wang M.Y., Trieu F., Newgard C.B., Unger R.H., 1997. Induction by leptin of uncoupling protein-2 and enzymes of fatty oxidation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 94, 6386-6390.
- Zsigmond E., Schefflet E., Forte T.M., Potenz R., Wu W., Chan L., 1994. Transgenic mice expressing human lipoprotein lipase driven by the mouse metallothionein promoter. *J. Biological Chemistry*, 269, 18757-18766.