

## ACTION DE L'INSULINE SUR LA SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS DANS LES DIFFÉRENTES FRACTIONS CELLULAIRES DE TISSU ADIPEUX BLANC DE RAT IN VIVO

Simonne ROUS, Françoise BONINI et Lydia AUBRY

*Institut de Biochimie Médicale, Ecole de Médecine, Genève, Suisse*

Reçu le 4 novembre 1969

The synthesis of fatty acids in mitochondria, microsomes and supernatant of rat adipose tissue was studied after administration of U-<sup>14</sup>C-glucose. The major site of fatty acids synthesis was the supernatant in controls and the microsomes in insulin-treated animals. The action of insulin cannot be explained only by an increase of the intracellular penetration of glucose. An action on enzyme synthesis is probable.

### 1. Introduction

Le propos de ce travail était en premier lieu de rechercher quelle était la participation des mitochondries, des microsomes et du surnageant à la synthèse des acides gras du tissu adipeux blanc lorsque les précurseurs radioactifs ont été administrés à l'animal vivant. Cette étude n'avait en effet encore jamais été entreprise. D'autre part, si le tissu adipeux blanc, contrairement au tissu adipeux brun [1], ne contribue que faiblement à la synthèse des acides gras *in vivo*, il en est tout autrement dans des conditions d'hyperlipogénèse, comme chez les animaux renourris après un certain temps de jeûne [2], ou encore après administration d'insuline [3]; la synthèse des acides gras croît alors fortement dans ce tissu. C'est pourquoi il nous a paru intéressant d'étudier l'influence de l'insuline et de la réalimentation sur la participation de chaque fraction à la synthèse totale des acides gras.

Nous avons constaté que la synthèse des acides gras s'effectue surtout dans le surnageant, quand l'activité lipogénique du tissu adipeux blanc est faible, mais principalement dans les microsomes dans les cas d'hyperlipogénèse. L'insuline stimule préférentiellement la synthèse des acides gras dans ces particules.

### 2. Partie expérimentale

Des rats mâles d'environ 250 g reçoivent en injection

i.v. 100  $\mu$ C de glucose-U-<sup>14</sup>C et sont exécutés 3 min, 12 min ou 30 min après. Les animaux du groupe "témoins" sont alimentés *ad libitum*, y compris le jour de l'expérience, avec un aliment synthétique pour rats ("cubes Nafag"). Les animaux du groupe "à jeun renourris" sont soumis à un jeûne de 24 h, puis réalimentés pendant les 12 h précédant l'expérience au moyen des mêmes cubes "Nafag". Le troisième groupe d'animaux, alimentés comme les précédents, reçoit en outre de l'insuline "Novo" sans glucagon à la dose de 0,1 U./100 g de rat, administrée par voie intrapéritonéale, une heure avant l'injection des précurseurs radioactifs. Le tissu adipeux blanc épидidymal aussitôt prélevé et refroidi dans la glace est réuni à celui de 3 autres rats afin d'avoir suffisamment de matériel, puis homogénéisé dans 4 volumes de saccharose 0,25 M. Les graisses surnageantes sont éliminées par une première centrifugation à 600 g pendant 30 sec, puis les noyaux et débris cellulaires sont séparés par centrifugation à 4.000 g pendant 10 min. Les mitochondries sont recueillies après centrifugation à 10.000 g pendant 15 min et les microsomes après centrifugation du dernier surnageant à 111.000 g pendant 30 min. Toutes ces opérations sont effectuées entre 0°C et 4°C. La pureté des fractions ainsi obtenues a été contrôlée au microscope électronique par l'Institut d'Histologie de Genève.

Les acides gras des différentes fractions cellulaires sont extraits et leur radioactivité mesurée par scintil-

POURCENTAGE DE LA RADIOACTIVITE TOTALE RETROUVEE DANS LES ACIDES GRAS DES DIFFERENTES FRACTIONS  
CELLULAIRES DE TISSU ADIPEUX BLANC APRES ADMINISTRATION DE GLUCOSE U<sup>14</sup>C

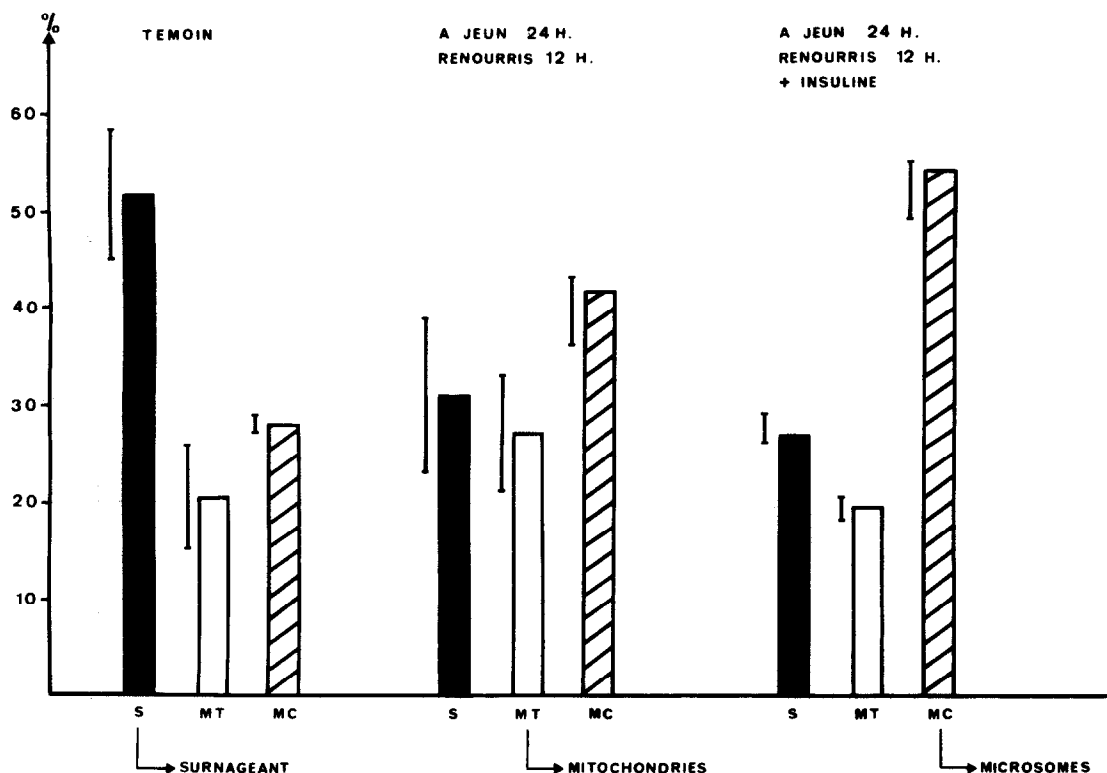


Fig. 1. Les rats de chaque groupe ont reçu une injection i.v. 100  $\mu$ C de glucose-U-<sup>14</sup>C et ont été exécutés 3 min après. De l'insuline Novo (0,1 U./100 g de rat) a été administrée en outre, par voie i.p. à un groupe d'animaux une heure avant l'injection des précurseurs radioactifs.

lation liquide. Une partie aliquote de chaque fraction est prélevée pour doser les protéines selon la méthode de Lowry [4].

### 3. Résultats et discussion

La fig. 1 représente l'influence de l'alimentation et de l'insuline sur la proportion d'acides gras synthétisés dans les différentes fractions cellulaires de tissu adipeux blanc. Il apparaît que chez l'animal alimenté au moyen d'un régime standard, la synthèse des acides gras s'effectue avec plus d'intensité dans le surnageant. Ce résultat s'oppose à celui obtenu *in vivo*

dans le foie où les microsomes d'animaux soumis au même régime participent le plus intensément à la synthèse des acides gras [5]. Chez les rats préalablement mis à jeun puis renourris, la synthèse des acides gras se répartit de façon sensiblement égale dans les 3 fractions cellulaires. La valeur trouvée dans les microsomes excède néanmoins légèrement celle des deux autres fractions. La participation des microsomes s'accroît encore plus fortement quand les animaux ont été traités à l'insuline, et ce, surtout aux dépens du surnageant. Il semblerait que toute lipogenèse importante *in vivo*, ne puisse s'effectuer sans un concours efficace des microsomes. Ces résultats ne sont donc qu'apparemment en contradiction avec

POURCENTAGE DE LA RADIOACTIVITE TOTALE RETROUVEE DANS CHAQUE FRACTION CELLULAIRE EN FONCTION DU TEMPS.

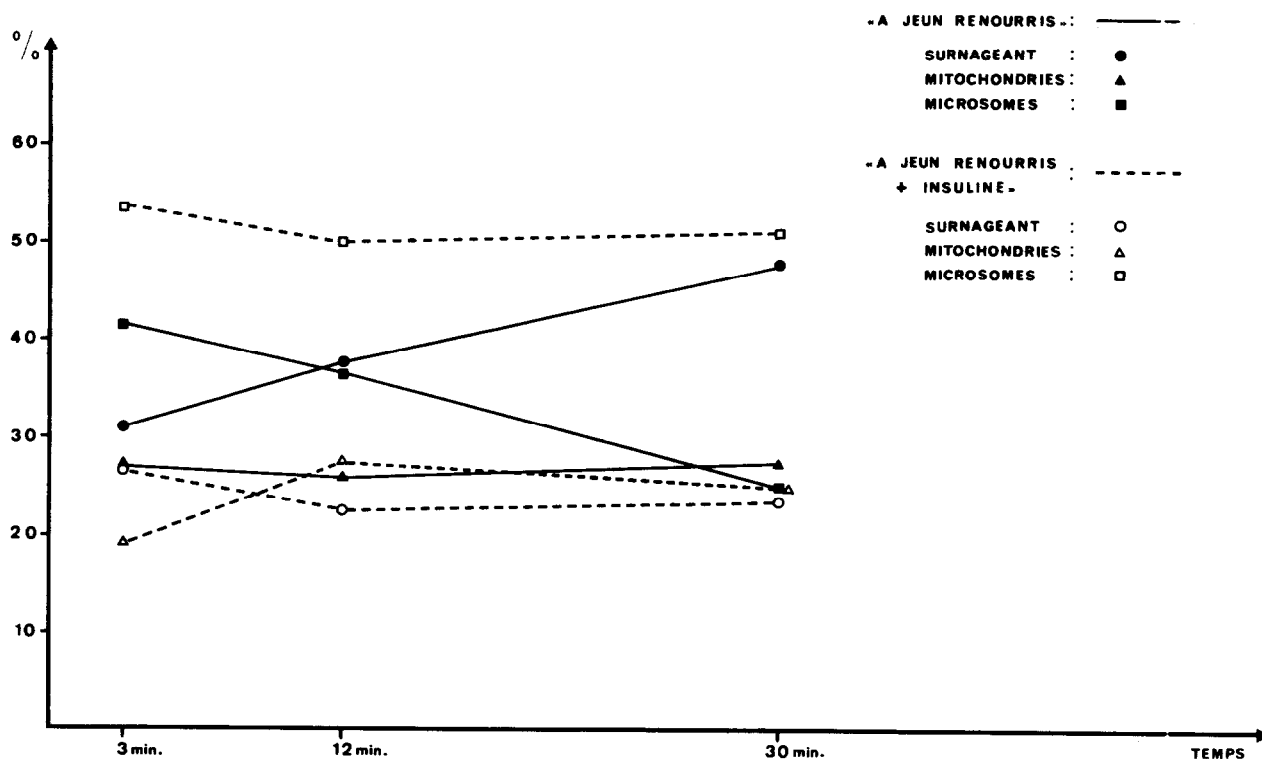


Fig. 2. Des rats d'environ 250 g ont reçu en injection i.v. 100  $\mu$ C de glucose U- $^{14}$ C et ont été exécutés 3 min, 12 min, ou 30 min après. La radioactivité totale des acides gras retrouvée dans les différentes fractions cellulaires du tissu adipeux épидидymal a été mesurée et la proportion présente dans chaque fraction calculée. L'insuline a été administrée par voie i.p. à la dose de 0,1 U./100 g de rat 1 h avant les précurseurs radioactifs.

ceux obtenus dans le foie [5] où, contrairement aux résultats obtenus *in vitro* [6], les microsomes présideraient à la synthèse des acides gras. Cette conclusion est d'ailleurs appuyée par le fait (cf. fig. 2) que la synthèse des acides gras croît en fonction du temps dans le surnageant aux dépens des microsomes chez les animaux à jeun renourris, ce qui implique que la radioactivité retrouvée à temps court dans ces particules ne provient pas d'une migration d'acides gras élaborés primitivement dans le surnageant. Les mitochondries prennent part sensiblement dans les mêmes proportions à la synthèse totale des acides gras aux différents temps considérés. La proportion d'acides gras synthétisés en présence d'insuline par chacune des 3 fractions est à peu près la même à 3,

12, ou 30 min. Mais si les microsomes effectuent alors plus de 50% de la synthèse totale, les autres fractions n'en sont pas moins stimulées par cette hormone. Il est à remarquer toutefois que dans un travail précédent, réalisé sur du foie d'animaux nourris au même régime standard, l'action de l'insuline était peu apparente. Cette hormone stimulait cependant la synthèse des acides gras dans les microsomes d'animaux à jeun [7].

Des résultats comparables ont été obtenus à partir d'acétate-2- $^3$ H.

#### 4. Conclusion

Le tissu adipeux blanc de rat soumis à un régime

standard se comporte vis-à-vis de la synthèse des acides gras comme le foie d'animaux à jeun, c'est-à-dire que cette synthèse est faible et a son maximum dans le "surnageant". L'insuline active plus nettement la lipogenèse dans les microsomes. Une forte participation de ces particules semble être la condition sine qua non pour permettre une lipogenèse notable *in vivo*. L'action dissociée de l'insuline sur la synthèse des acides gras dans les différentes fractions cellulaires exclut son intervention unique par une augmentation de la pénétration intracellulaire du glucose, d'autant plus que cette action était inhibée par l'actinomycine [8].

### Références

- [1] Ch.Eichenberger-Favarger and P.Favarger, *Helv. Physiol. Acta* 26 (1969) 315.
- [2] D.D.Hubbard, D.W.Allmann, G.S.McLain and D.M.Gibson, *Federation Proc.* 20 (1961) 274.
- [3] J.K.Goldman and G.F.Cahill, *Metabolism* 13 (1964) 572.
- [4] O.H.Lowry, N.J.Rosebrough, A.L.Farr and R.J.Randall, *J.Biol. Chem.* 193 (1951) 265.
- [5] P.Favarger, J.Gerlach and S.Rous, *FEBS Letters* 2 (1969) 289.
- [6] S.J.Wakil, *J. Lipid Res.* 1 (1961) 1.
- [7] S.Rous, M.J.Burlet and S.November, *FEBS Letters* 3 (1969) 125.
- [8] S.Rous (résultats non publiés).