

# Transport sanguin et métabolisme hépatique des acides gras chez le ruminant

CUVELIER C., CABARAUX J.-F., DUFRASNE I., ISTASSE L., HORNICK J.-L.

Nutrition, Département des Productions Animales, Faculté de Médecine Vétérinaire,  
Université de Liège B43, Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

Correspondance : Dr. CUVELIER Christine - ccuvelier@ulg.ac.be

**RESUME :** Le transport sanguin et le métabolisme hépatique des acides gras présente plusieurs particularités chez le ruminant. Le profil plasmatique se caractérise en effet par une très faible proportion de lipoprotéines riches en triacylglycérols — chylomicrons et lipoprotéines de très faible densité — et une proportion très élevée de lipoprotéines de haute densité, qui peut atteindre 80 % des lipoprotéines totales. Cette distribution est concomitante à des concentrations plasmatiques faibles en triacylglycérols et en acides gras non estérifiés, mais très élevées en cholestérol estérifié et en phospholipides. Le ruminant présente en outre la caractéristique de sécréter la majorité des lipoprotéines de très faible densité au niveau intestinal et d'avoir une très faible capacité hépatique d'exportation des triacylglycérols dans ces lipoprotéines, ce qui augmente sa sensibilité à la stéatose hépatique. De plus, la lipogénèse intrahépatique du ruminant est très réduite, le rendant dépendant d'un apport sanguin en acides gras, qui seront orientés vers l'une des 2 grandes voies du métabolisme intrahépatique, à savoir celle de l'oxydation ou celle de l'estérification en triacylglycérols.

## 1. INTRODUCTION

Dans une précédente synthèse (Cuvelier *et al.*, 2005), le métabolisme lipidique chez le ruminant a été abordé, en se focalisant plus particulièrement sur la production, la digestion et l'absorption des acides gras. Il est apparu que les acides gras absorbés sont issus de 2 voies métaboliques distinctes prenant place dans le rumen : d'une part la dégradation des hydrates de carbone en acides gras volatils absorbés par la paroi ruminale, et d'autre part le métabolisme microbien des lipides, qui génère des acides gras absorbés à hauteur de l'intestin grêle.

Le présent volet aborde certains aspects du métabolisme lipidique intermédiaire du ruminant, spécifiquement celui des acides gras dotés de propriétés de corps gras, c'est-à-dire ceux à courtes chaînes (entre 6 et 10 atomes de carbone), à chaînes moyen-

nes (entre 12 et 14 atomes de carbone) et à chaînes longues (16 ou plus de 16 atomes de carbone), depuis l'intestin grêle jusqu'aux cellules périphériques de l'organisme.

## 2. LE TRANSPORT DES LIPIDES : IMPORTANCE DES LIPOPROTÉINES

### 2.1. Caractéristiques des lipoprotéines

Les lipides sont majoritairement transportés dans le sang *via* les lipoprotéines, des complexes macromoléculaires constitués de triacylglycérols, de phospholipides, de cholestérol libre ou estérifié et de protéines, appelées plus exactement apolipoprotéines. Les lipoprotéines sont des assemblages sphériques, dont la périphérie est occupée par les molécules hydrophiles ou par les groupements polaires des molécules amphipathiques et dont le

centre est occupé par les molécules hydrophobes. Différentes classes de lipoprotéines existent et se différencient selon plusieurs critères, dont notamment la densité, la taille et la composition chimique. Les lipoprotéines plasmatiques du bovin ainsi que leurs caractéristiques physico-chimiques sont présentées dans le tableau I. Les caractéristiques des apolipoprotéines sont quant à elles présentées dans le tableau II. La figure 1 schématise le métabolisme des lipoprotéines chez le ruminant.

### 2.2. Concentrations plasmatiques

Les concentrations plasmatiques, rapportées dans la littérature, des différentes lipoprotéines du ruminant sont présentées dans le tableau III. Il existe plusieurs manières pour exprimer ces concentrations. Celles-ci peuvent ainsi être notamment données en mg de lipides totaux associés à chaque

**Tableau I :** Caractéristiques physico-chimiques des lipoprotéines plasmatiques du bovin<sup>1</sup>

Lipoprotéines <sup>2</sup>	Densité (g/ml)	Diamètre (Å)	Composition (% Matière sèche)					Composition en apolipoprotéines
			Cholestérol libre	Cholestérol estérifié	Triacylglycérols	Phospholipides	Protéines	
CM	< 0,95	650-3000	4-6	1-4	72-87	4-5	2-3	AI, AIV, B48, CI, CII, CIII, CIV
VLDL	< 1,006	250-800	3-9	2-15	45-74	7-25	6-23	B48, B100, CI, CII, CIII, CIV, E
IDL	1,006-1,020	ND <sup>3</sup>	8	2-3	61-66	13	11-16	AIV, B48, B100
LDL	1,019-1,076	190-250	5-11	31-41	0-21	18-41	19-32	B100, E
HDL	1,060-1,21	70-150	1-6	13-37	0-6	12-41	28-68	AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, CIV, E

<sup>1</sup> Données résumées de : Mills et Taylor, 1971 ; Raphael et al., 1973b ; Stead et Welch, 1975 ; Forte et al., 1981 ; Ferreri et Elbein, 1982 ; Puppione et al., 1982a ; Bauchart et al., 1989 ; Bauchart, 1993 ; Takahashi et al., 2003

<sup>2</sup> CM : chylomicron ; VLDL : very low density lipoprotein ; IDL : intermediate density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ; HDL : high density lipoprotein

<sup>3</sup> Non déterminé

**Tableau II :** Caractéristiques des apolipoprotéines du ruminant<sup>1</sup>

Apolipoprotéine	Poids moléculaire	Site de synthèse	Distribution plasmatique <sup>2</sup>	Fonctions connues
AI	28000	Intestin-foie	CM, HDL	Formation particule, liaison récepteur de la particule, active LCAT
AII <sup>3</sup>	8800	Intestin-foie	HDL	Active HL
AIV	42000	Intestin	CM, HDL	Active LCAT
B100	550000	Foie	VLDL, LDL	Formation particule, liaison récepteur de la particule
B48	265000	Intestin, (foie ?) <sup>4</sup>	CM, VLDL, CM Remnants	Formation particule, liaison récepteur de la particule
CI	8000	Foie	CM, VLDL, HDL	Active LPL
CII	10000	Foie	CM, VLDL, HDL	Liaison lipides, active LPL
CIII	9000	Foie	CM, VLDL, HDL	Inhibe LPL
CIV	10000	Foie	CM, VLDL, HDL	Inhibe LPL
E	34000	Foie	VLDL, LDL, HDL	Liaison récepteur de la particule, active LCAT

<sup>1</sup> D'après Bauchart, 1993 ; Drackley, 2000 ; Takahashi et al., 2003

<sup>2</sup> CM : chylomicron ; VLDL : very low density lipoprotein ; IDL : intermediate density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ; HDL : high density lipoprotein ; LCAT : lecithine-cholestérol acyl transférase ; HL : lipase hépatique ; LPL : lipoprotéine lipase

<sup>3</sup> L'apolipoprotéine AII (poids moléculaire de 17500) n'a pas été détectée chez le bovin, mais un polypeptide de poids moléculaire de 8800 a été mis en évidence dans les HDL. Il correspondrait à une forme monomérique de AII (Lim et Scanu, 1976)

<sup>4</sup> Il n'existe aucune preuve de synthèse par le foie (Gibbons, 1990)

**Tableau III :** Concentrations plasmatiques des lipoprotéines du ruminant

Références	Lipoprotéines <sup>1</sup>							
	CM		VLDL		LDL		HDL	
	mg/l	%	mg/l	%	mg/l	%	mg/l	%
Vache laitière en lactation								
Raphael et al., 1973a <sup>2</sup>	-	-	47 <sup>7</sup>	0,9	1970 <sup>8</sup>	38,8	3270	64,4
Wendlandt et Davis, 1973 <sup>3</sup>	-	-	86 <sup>7,9</sup>	2,0 <sup>9</sup>	1128 <sup>8,9</sup>	26,5	3040 <sup>9</sup>	71,5
Grummer et Davis, 1984 <sup>4</sup>	-	-	43 <sup>7</sup>	1,2	208 <sup>8</sup>	5,8	3327	93,0
Van Dijk et Wensing, 1989 <sup>5</sup>	86	1,5	262	4,7	2067	38,2	3118	55,6
Vache laitière tarie et gestante								
Raphael et al., 1973a	-	-	139 <sup>7</sup>	4,5	701 <sup>8</sup>	22,9	1900	62,1
Van Dijk et Wensing, 1989	84	2,5	243	7,2	1074	32,7	1985	57,6
Boeuf								
Dryden et al., 1971	-	-	152 <sup>7</sup>	8,3	421 <sup>8</sup>	23,0	1261	68,8
Forte et al., 1981	ND <sup>6</sup>	-	164	5,5	543 <sup>8</sup>	18,2	2283	76,4

<sup>1</sup> CM : chylomicron ; VLDL : very low density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ; HDL : high density lipoprotein. Valeurs exprimées en mg de lipides totaux par litre de plasma ainsi qu'en % de lipoprotéines, calculés sur base du total des concentrations individuelles ou donnés par l'auteur

<sup>2</sup> 5 à 10<sup>e</sup> semaine de lactation

<sup>3</sup> Stade de lactation non précisé. Production laitière journalière de 18 à 28 kg

<sup>4</sup> 7<sup>e</sup> à 19<sup>e</sup> semaine de lactation

<sup>5</sup> 3<sup>e</sup> mois de lactation

<sup>6</sup> Non déterminé

<sup>7</sup> Comprend les lipoprotéines de densité < 1.005 ou 1.006

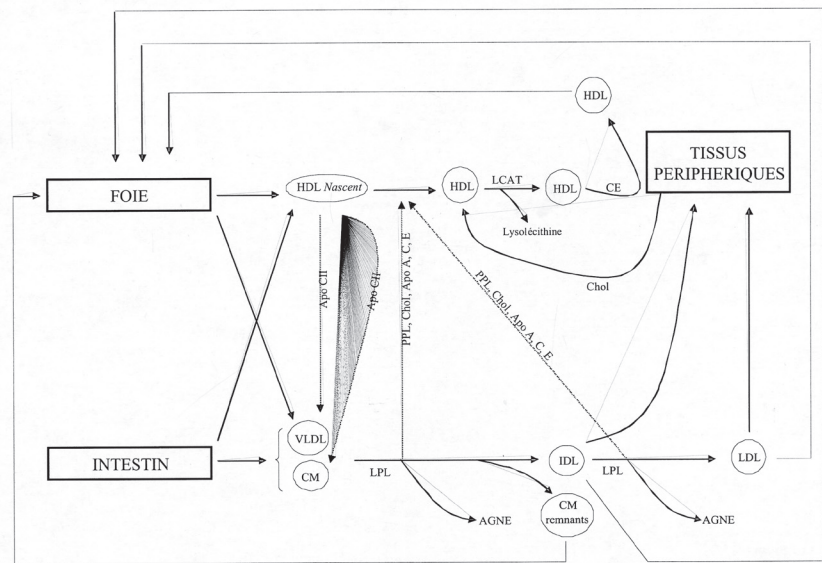
<sup>8</sup> Comprend les lipoprotéines de densité 1.006 à 1.063

<sup>9</sup> Calculés à partir des résultats de l'auteur

fraction de lipoprotéine par litre de plasma (tableau III), ainsi qu'en mg de lipoprotéines par litre de plasma (expression qui tient compte en plus de la masse des protéines).

La présence des chylomicrons (CM) chez le bovin a longtemps été sujette à controverse, vraisemblablement en raison des faibles ingestions de lipides du ruminant et de son mode de digestion. Ces lipoprotéines sont néanmoins présentes chez le bovin, mais normalement en faibles concentrations (Palmquist, 1976 ; Ferreri et Elbein, 1982 ; Van Dijk et Wensing, 1989 ; Bauchart, 1993). Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL, *Very Low Density Lipoprotein*) plasmatiques constituent également une classe minoritaire, puisque seulement 1 à 8 % des lipides totaux y sont associés (Dryden *et al.*, 1971 ; Raphael *et al.*, 1973a ; Forte *et al.*, 1981 ; Grummer et Davis, 1984 ; Van Dijk et Wensing, 1989). La fraction des VLDL représente ainsi  $\pm 5$  % du poids total des lipoprotéines (Mills et Taylaur, 1971 ; Forte *et al.*, 1981). De même, les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL, *Intermediate Density Lipoprotein*) sont présentes en très faibles concentrations dans le plasma (Chapman, 1980 ; Ferreri et Elbein, 1982 ; Puppione *et al.*, 1982a). Les lipoprotéines de faible densité (LDL, *Low Density Lipoprotein*) constituent, de façon générale, une classe de lipoprotéines relativement peu abondante chez le ruminant. Des différences non négligeables sont néanmoins observées dans la littérature. D'après certains auteurs, les LDL représentent approximativement entre 10 et 20 % du poids total des lipoprotéines (Mills et Taylaur, 1971 ; Chapman, 1980 ; Forte *et al.*, 1981 ; Grummer et Davis, 1984), contre  $\pm 80$  % pour les lipoprotéines de haute densité (HDL, *High Density Lipoprotein*) (Mills et Taylaur, 1971 ; Jonas, 1972 ; Ferreri et Gleockler, 1979 ; Forte *et al.*, 1981). Chez le ruminant, la concentration plasmatique en lipides totaux varie selon le stade physiologique de l'animal et se situe approximativement entre 2,9 et 5,6 g/l (Raphael *et al.*, 1973a ; Wendlandt et Davis, 1973 ; Van Dijk et Wensing, 1989). La concentration la plus faible se rencontre chez les vaches en début de lactation et chez les vaches gestantes tarées, alors qu'elle est la plus élevée lorsque

**Figure 1** : Principales étapes du métabolisme des lipoprotéines du ruminant (modifiée à partir de Bauchart, 1993)



CM : chylomicron ; VLDL : very low density lipoprotein ; IDL : intermediate density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ; HDL : high density lipoprotein ; HDL nascent : HDL naissants discoïdaux ; LPL : lipoprotéine lipase ; LCAT : lécithine-cholestérol acyltransférase ; AGNE : acides gras non estérifiés ; Chol : cholestérol libre ; CE : cholestérol estérifié ; PPL : phospholipides ; Apo : apolipoprotéines.

les vaches sont au pic de lactation ou en gestation-lactation (Raphael *et al.*, 1973a ; Van Dijk et Wensing, 1989). La concentration plasmatique en triacylglycérols est comprise entre 80 et 230 mg/l, selon les auteurs et le stade physiologique de l'animal (Raphael *et al.*, 1973a ; Puppione *et al.*, 1982a ; 1982b ; Mazur et Rayssiguier, 1988 ; Van Dijk et Wensing, 1989 ; Takahashi *et al.*, 2003). Elle est approximativement deux fois plus élevée chez la vache tarée en gestation que chez la vache en lactation : 226 vs 114 mg/l selon Van Dijk et Wensing (1989), 232 vs 135 mg/l selon Takahashi et collaborateurs (2003). Approximativement 60 % des triacylglycérols plasmatiques se retrouvent dans les lipoprotéines de densité inférieure à 1,006 g/ml, tandis que les IDL en contiennent 35 % (Puppione *et al.*, 1982a). La concentration en esters de cholestérol est élevée chez le bovin et se situe entre 1,4 et 2,5 g/l (Raphael *et al.*, 1973a ; Van Dijk et Wensing, 1989). Les vaches en lactation présentent les teneurs les plus élevées et les vaches tarées gestantes les teneurs les plus basses (Van Dijk et Wensing, 1989 ; Takahashi *et al.*, 2003). La concentra-

les vaches sont au pic de lactation ou en gestation-lactation (Raphael *et al.*, 1973a ; Van Dijk et Wensing, 1989). La concentration plasmatique en triacylglycérols est comprise entre 80 et 230 mg/l, selon les auteurs et le stade physiologique de l'animal (Raphael *et al.*, 1973a ; Puppione *et al.*, 1982a ; 1982b ; Mazur et Rayssiguier, 1988 ; Van Dijk et Wensing, 1989 ; Takahashi *et al.*, 2003). Elle est approximativement deux fois plus élevée chez la vache tarée en gestation que chez la vache en lactation : 226 vs 114 mg/l selon Van Dijk et Wensing (1989), 232 vs 135 mg/l selon Takahashi et collaborateurs (2003). Approximativement 60 % des triacylglycérols plasmatiques se retrouvent dans les lipoprotéines de densité inférieure à 1,006 g/ml, tandis que les IDL en contiennent 35 % (Puppione *et al.*, 1982a). La concentration en esters de cholestérol est élevée chez le bovin et se situe entre 1,4 et 2,5 g/l (Raphael *et al.*, 1973a ; Van Dijk et Wensing, 1989). Les vaches en lactation présentent les teneurs les plus élevées et les vaches tarées gestantes les teneurs les plus basses (Van Dijk et Wensing, 1989 ; Takahashi *et al.*, 2003). La concentra-

tion en cholestérol libre est approximativement 5 à 7 fois plus faible que celle en cholestérol estérifié (Raphael *et al.*, 1973a ; Van Dijk et Wensing, 1989). La teneur totale en cholestérol se situe quant à elle entre 1 et 3 g/l (Raphael *et al.*, 1973a ; Puppione *et al.*, 1982b ; Mazur et Rayssiguier, 1988 ; Van Dijk et Wensing, 1989 ; Takahashi *et al.*, 2003), dont 70 à 90 % se retrouvent dans l'intervalle de densité 1,050-1,210 g/ml (Puppione *et al.*, 1982b). Les phospholipides présentent des teneurs de l'ordre de 1,2 à 1,3 g/l chez les vaches tarées gestantes et de 2,0 à 2,7 g/l chez les vaches en lactation (Raphael *et al.*, 1973a ; Mazur et Rayssiguier, 1988 ; Van Dijk et Wensing, 1989 ; Takahashi *et al.*, 2003). Ils montrent ainsi une évolution parallèle à celle du cholestérol plasmatique. Les phospholipides et le cholestérol estérifié constituent donc approximativement 90 % du contenu lipidique plasmatique total, le cholestérol libre 8 % et les triacylglycérols 2 % (Raphael *et al.*, 1973a).

### **2.3. Mécanismes de transport des lipides au départ de l'entérocyte**

Après avoir traversé la membrane lipidique des entérocytes (Cuvelier *et al.*, 2005), les acides gras sont transportés jusqu'aux tissus et organes par des mécanismes différents selon la longueur de leur chaîne carbonée. Ceux à chaîne courte sont déversés dans la veine porte et transportés *via* l'albumine sérique jusqu'au foie (Hocquette et Bauchart, 1999). Les acides gras pourvus de 12 atomes de carbone ou plus sont, quant à eux, réestérifiés au sein des entérocytes. Les triacylglycérols et les phospholipides formés sont incorporés au sein des CM, en même temps que les apolipoprotéines, en particulier la B48, et le cholestérol. Chez le ruminant, les VLDL constituent une forme alternative de transport des triacylglycérols à partir de l'intestin grêle (Laplaud *et al.*, 1990 ; Bauchart, 1993). Les CM et les VLDL formés au sein des

entérocytes sont transportés par voie lymphatique et déversés dans la circulation sanguine (Bauchart, 1993).

### **2.4. Régulation du transport des lipides au départ de l'entérocyte**

Chez le veau préruminant nourri avec du lait, la veine porte est la voie majeure de transport des CM et des VLDL (Durand *et al.*, 1990). De même, chez la vache laitière en lactation nourrie avec un régime riche en matières grasses, une partie des graisses alimentaires est directement drainée par le système porte, simultanément à la voie lymphatique (Chilliard *et al.*, 1992). Le transport préférentiel des acides gras par la veine porte est inhérent aux états physiologiques caractérisés par une absorption intestinale des lipides ralentie et/ou continue (Mansbach *et al.*, 1985). Ainsi, chez le veau préruminant nourri au lait, la coagulation du lait au sein de la caillette ralentit fortement le transit intestinal. Chez le ruminant adulte, le passage des aliments par le rumen implique un long temps de rétention ainsi qu'un flux continu mais faible de nutriments vers l'intestin grêle, sans effet « pic » tel que celui observé chez les carnivores domestiques par exemple. La sécrétion des CM est stimulée par l'augmentation de la teneur en graisse (Auboiron *et al.*, 1993) ou en acides gras polyinsaturés (Harrison *et al.*, 1974) dans le régime, alors que les acides gras saturés conduisent plutôt chez les ovins à une augmentation de la sécrétion de VLDL (Harrison *et al.*, 1974). Ainsi, chez un mouton recevant un régime classique pauvre en graisse (< 10 g/jour de triacylglycérols), 72,6 % des lipides de la lymphe sont localisés dans la fraction VLDL et 27,4 % dans la fraction CM. Après 24 heures d'une infusion duodénale d'huile de maïs (52,6 % d'acide linoléique, 48 g/jour de triacylglycérols), 38,5 % des lipides lymphatiques sont localisés dans les VLDL et 61,5 % dans les CM (Harrison *et al.*, 1974).

### **2.5. Importance de l'activité de la lipoprotéine lipase dans le contrôle de la concentration en lipides circulants**

Dans la circulation sanguine, les CM et les VLDL acquièrent l'apolipoprotéine CII à partir des HDL circulantes (Drackley, 2000). Cette apolipoprotéine permet d'activer la lipoprotéine lipase (LPL) extrahépatique, responsable de la clearance des triacylglycérols plasmatiques (LaRosa *et al.*, 1970 ; Clegg, 1978). La LPL est une enzyme glycoprotéique produite par la plupart des tissus et dotée d'une activité particulièrement élevée dans le tissu adipeux, la glande mammaire en lactation, le coeur et les muscles squelettiques. Ancrée à la surface vasculaire des cellules endothéliales des capillaires extrahépatiques, la LPL interagit avec les CM et les VLDL circulants par l'intermédiaire des apolipoprotéines B (Braun et Severson, 1992), tandis que l'apolipoprotéine CII active de façon spécifique l'enzyme, jouant ainsi le rôle de co-facteur de la LPL (LaRosa *et al.*, 1970). La LPL hydrolyse les triacylglycérols, ce qui génère des acides gras libres et du 2-monoacylglycérol, disponibles pour les tissus sous-jacents (Christie *et al.*, 1986 ; Braun et Severson, 1992). Bien qu'étant le produit d'un seul gène, l'expression du gène de la LPL est spécifique au tissu concerné et est sujette à une régulation nutritionnelle (Braun et Severson, 1992 ; Bonnet *et al.*, 2000 ; Faulconnier *et al.*, 2001). Ainsi, chez le bovin comme dans les autres espèces, l'activité de la LPL et l'expression de son gène sont plus élevées dans les muscles oxydatifs comme le muscle cardiaque, que dans les muscles glycolytiques, tel que le *Longissimus thoracis* (Hocquette *et al.*, 1998). Les muscles glycolytiques utilisant en effet peu d'acides gras, le niveau moyen d'activité de la LPL est plus faible. Par ailleurs, en période de jeûne ou de sous-alimentation, l'activité de la LPL diminue dans le tissu adipeux péri-rénal ainsi



que dans le tissu musculaire cardiaque (Faulconnier *et al.*, 1999 ; Bonnet *et al.*, 2000 ; 2004). Chez le rat, cependant, un jeûne de moins de 24 heures diminue l'activité de la LPL dans le tissu adipeux mais augmente celle de la LPL cardiaque (Sugden *et al.*, 1993). Ces différences de régulation nutritionnelle sont vraisemblablement liées aux particularités digestives et métaboliques de ces espèces. En effet, en cas de jeûne chez le rat, les acides gras non estérifiés mobilisés à partir du tissu adipeux sont recyclés par le foie en triacylglycérols, avec pour effet une faible diminution de la triglycéridémie (Sudgen *et al.*, 1993). Chez le ruminant en sous-alimentation, la triglycéridémie chute fortement, en raison de la faible capacité hépatique à sécréter les VLDL dans le plasma (Reid *et al.*, 1979 ; Kleppe *et al.*, 1988 ; Pullen *et al.*, 1990).

Par ailleurs, il existe au niveau hépatique une seconde enzyme possédant une activité lipolytique, la lipase hépatique (HL, *Hepatic Lipase*). Son niveau d'activité chez le bovin est cependant faible (Cordle *et al.*, 1983) voire nul (Etienne *et al.*, 1981). La fonction de la HL n'est pas claire et diverses hypothèses ont été émises. Selon certains auteurs, elle aurait un rôle dans le métabolisme des triacylglycérols plasmatiques ou dans le catabolisme des phospholipides, alors que selon d'autres auteurs, elle serait impliquée dans le métabolisme du cholestérol en permettant la prise cellulaire hépatique de celui-ci à partir des HDL (Cordle *et al.*, 1983).

L'hydrolyse des triacylglycérols des CM et des VLDL conduit à la formation de particules lipoprotéiques appelées respectivement CM *remnants* (vestiges de CM) et IDL. Ces lipoprotéines sont retirées du courant sanguin au niveau hépatique grâce aux interactions avec des récepteurs cellulaires à apolipoprotéines B100 et E (Mahley *et al.*, 1984 ; Drackley, 2000). Une fraction des IDL échappe cependant au foie et est captée par les tissus périphériques selon le même mode ou interagit avec les LPL extrahépati-

ques pour donner naissance aux LDL, produits terminaux du catabolisme intravasculaire des VLDL (Bauchart, 1993 ; Drackley, 2000). Chez le bovin, l'activité de la HL étant très limitée (Etienne *et al.*, 1981 ; Cordle *et al.*, 1983), les LDL proviennent majoritairement de la transformation des IDL par la LPL. Les LDL plasmatiques sont ensuite prélevées de la circulation sanguine par le foie ou les tissus périphériques, grâce à des récepteurs à LDL (Rudling et Peterson, 1985). Ces derniers sont des glycoprotéines pouvant interagir avec les apolipoprotéines B100 et E (Mahley *et al.*, 1984 ; Brown et Goldstein, 1986 ; Grummer et Carroll, 1988). Quantitativement, la plupart des récepteurs se rencontrent dans les organes digestifs (jéjunum, iléon, foie, pancréas...), la rate, le muscle cardiaque et les muscles squelettiques, mais les concentrations tissulaires sont les plus élevées dans les glandes surrénales et le corpus luteum en activité (Rudling et Peterson, 1985).

Les HDL, quant à elles, sont synthétisées par le foie et l'intestin grêle et sécrétées dans la circulation sanguine, sous forme de particules discoïdales aplaties, composées d'apolipoprotéines AI et de lipides polaires, c'est-à-dire des phospholipides (surtout de la lécithine) et du cholestérol non estérifié (Bauchart, 1993 ; Fielding et Fielding, 1995). Ces particules deviennent sphériques grâce à la formation d'esters de cholestérol, *via* une réaction catalysée par la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), une enzyme synthétisée par le foie et sécrétée dans le plasma (Marcel, 1982 ; Bauchart, 1993 ; Drackley, 2000). La LCAT se lie aux HDL circulantes et, activée par les apolipoprotéines AI (Fielding *et al.*, 1972) et AIV (Steinmetz et Utermann, 1983), catalyse la réaction entre un acide gras situé en position 2 d'une molécule de lécithine (avec une affinité particulière pour l'acide linoléique) avec le groupement hydroxyle en position 3 d'une molécule de cholestérol libre adjacente, donnant ainsi naissance à un ester de cholestérol

et à de la lysolécithine (Noble *et al.*, 1972 ; 1975 ; Stead et Welch, 1975 ; Marcel, 1982). Le cholestérol estérifié, molécule hydrophobe, migre vers le centre de la particule, lui conférant ainsi au fur et à mesure des réactions catalysées par la LCAT, une configuration de plus en plus sphérique et une taille de plus en plus grande. La lysolécithine est, quant à elle, transférée à l'albumine plasmatique (Drackley, 2000). Les HDL circulantes reçoivent en outre les composants de surface en excès (phospholipides, cholestérol libre, apolipoprotéines AI et AIV, C et E) des lipoprotéines riches en triacylglycérols — CM, VLDL et IDL — lorsque celles-ci sont métabolisées par la LPL (Nicoll *et al.*, 1980 ; Drackley, 2000). Les HDL prennent en charge le cholestérol libre excédentaire des tissus périphériques, le convertissent en cholestérol estérifié grâce à la LCAT et le transportent jusqu'au foie, où il sera excrété dans la bile — seule voie d'élimination possible —, ou recyclé dans des lipoprotéines néoformées sécrétées dans le plasma (Fielding et Fielding, 1995). Les HDL peuvent alternativement délivrer le cholestérol estérifié aux tissus, soit pour la synthèse des hormones stéroïdiennes s'il s'agit des glandes surrénales, des ovaires, des testicules ou du foie, soit pour la synthèse des membranes cellulaires (Bauchart, 1993 ; Drackley, 2000). La prise tissulaire du cholestérol depuis les HDL est le fruit d'une internalisation de toute la particule par endocytose médiée par un récepteur, ou d'une délivrance directe du cholestérol *via* des récepteurs à HDL sans processus d'endocytose du complexe HDL-récepteur (Brown et Goldstein, 1986 ; Oram *et al.*, 1987 ; Grummer et Carroll, 1988). Chez le ruminant, l'activité de la cholestérylester transférase (CETP), qui permet le transfert des esters de cholestérol générés par la LCAT vers les autres lipoprotéines, est faible. Ha et Barter (1982) ont en effet montré que l'activité de la CETP du bovin et du mouton sont respectivement environ 5 et 7 fois moins élevées que l'activité

de la CETP humaine. Le cholestérol estérifié plasmatique reste donc majoritairement associé aux HDL chez le ruminant. Le faible niveau d'activité de la CETP d'une part, mais aussi l'activité limitée de la HL d'autre part, expliquent le rôle majeur joué par les HDL plasmatiques dans le transport du cholestérol estérifié chez le ruminant, mais aussi la faible concentration en LDL plasmatiques (Ha et Barter, 1982). Les HDL sont retirés du courant sanguin soit au niveau hépatique, soit au niveau des tissus périphériques (cfr. *supra*) (Drackley, 2000).

### **2.6. Importance du métabolisme hépatique dans le contrôle de la concentration en lipides circulants**

A côté de l'importance de la sécrétion des lipoprotéines riches en triacylglycérols (CM et VLDL) au niveau intestinal, le foie sécrète également des VLDL, dont la fonction est de transporter les triacylglycérols endogènes dans le plasma et de délivrer les acides gras à longue chaîne d'origine endogène aux tissus périphériques. Le foie prélève les acides gras non estérifiés (AGNE) dans la circulation sanguine, les estérifie et sécrète les triacylglycérols formés dans les VLDL (Reid *et al.*, 1979 ; Kleppe *et al.*, 1988 ; Emmison *et al.*, 1991). Toutefois, la synthèse hépatique d'acides gras ainsi que la capacité du foie à sécréter les VLDL sont très limitées chez le ruminant (Kleppe *et al.*, 1988 ; Pullen *et al.*, 1990). La lipogenèse *de novo* est ainsi 50 fois plus faible dans le foie de bovin par rapport au rat (Ballard *et al.*, 1969). Par ailleurs, l'utilisation d'acide oléique marqué par des hépatocytes de rat et de chèvre fraîchement isolés a permis de montrer que les hépatocytes de rat sécrétaient approximativement 25 fois plus de triacylglycérols marqués que ceux de chèvre (Kleppe *et al.*, 1988). De même, Graulet et collaborateurs (1999) ont montré que le taux de sécrétion de l'acide oléique marqué dans les lipides des VLDL par des

hépatocytes fraîchement isolés était approximativement 8 fois plus faible chez le veau préruminant que chez le rat. Chez la vache laitière, la plupart des triacylglycérols présents dans le plasma ont donc une origine intestinale plutôt que hépatique (Grummer, 1993). En cas de balance énergétique négative, comme cela peut être le cas chez la vache laitière en début de lactation par exemple, l'animal mobilise à partir du tissu adipeux de grandes quantités d'acides gras que le foie prélève proportionnellement à leur concentration sanguine. Alors que le taux d'extraction hépatique varie peu, le captage des AGNE est augmenté, de même que la synthèse intrahépatique de triacylglycérols (Reid *et al.*, 1979 ; Herdt *et al.*, 1988 ; Kleppe *et al.*, 1988 ; Pullen *et al.*, 1990), ce qui peut conduire à une accumulation de triacylglycérols et à un état de lipidose hépatique associé à une forte diminution de la triglycéridémie (Reid *et al.*, 1979 ; Reid et Roberts, 1983). Ainsi, l'infiltration hépatique de triacylglycérols peut atteindre, entre la 2<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> semaine après le vêlage, 80 à 100 mg de triacylglycérols/g de foie, alors que le contenu en triacylglycérols de la vache tarie est de l'ordre de 2 mg/g de foie (Gruffat *et al.*, 1996).

Les acides gras prélevés par le foie ont deux origines possibles (figure 2). Les AGNE à chaîne courte absorbés au niveau intestinal et transportés par l'albumine sérique dans la veine porte constituent la première fraction du pool d'acides gras libres disponibles pour l'hépatocyte. Les AGNE plasmatiques issus de la mobilisation des réserves lipidiques ou de l'hydrolyse des triacylglycérols circulants par la LPL extrahépatique, transportés également par l'albumine, constituent une autre source d'acides gras pour l'hépatocyte (Emery *et al.*, 1992 ; Hocquette et Bauchart, 1999). Ces AGNE constituent moins de 5 % de la masse totale des lipides plasmatiques chez un animal alimenté (Hocquette et Bauchart, 1999). Selon Pethick et Dunshea (1993), chez le mouton nourri avec un régime d'entretien à base de fourra-

ges, 40 % des AGNE proviennent des réserves lipidiques, tandis que 60 % proviennent de l'hydrolyse des triacylglycérols circulants par la LPL. Ils sont prélevés du plasma par le foie proportionnellement à leur concentration et au flux sanguin hépatique (Reid *et al.*, 1979 ; Bell, 1980). Le foie capte ainsi approximativement 7 à 25 % des AGNE qui lui sont présentés (Reid *et al.*, 1979 ; Bell, 1980). Chez le ruminant, les triacylglycérols des lipoprotéines plasmatiques constituent une source mineure d'acides gras pour le foie (Bell, 1980). Celui-ci est en effet presque dépourvu de LPL et de HL, ce qui signifie que l'approvisionnement au départ des lipoprotéines doit être réalisé par endocytose des particules lipoprotéiques (Cordle *et al.*, 1983) et ce mécanisme d'approvisionnement est de toute façon limité par la faible concentration plasmatique en triacylglycérols du ruminant (cfr. *supra*).

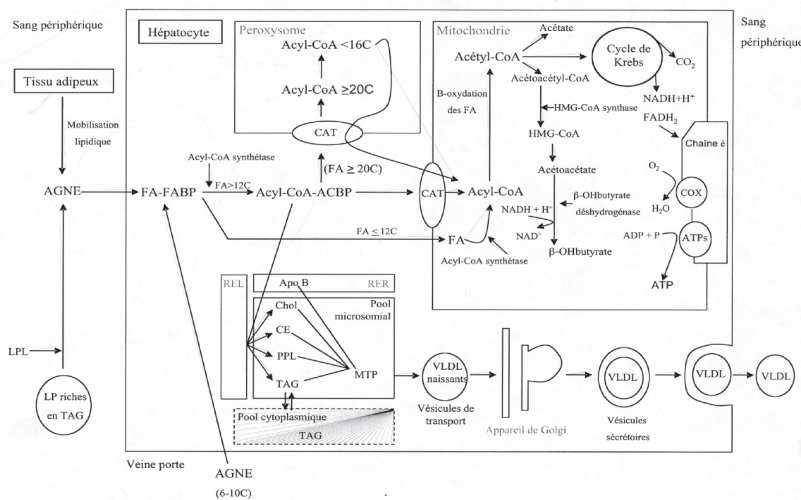
### **3. LE MÉTABOLISME HÉPATIQUE DES ACIDES GRAS**

Les principales réactions du métabolisme hépatique des acides gras proprement dits (autres que volatils) sont schématisées dans la figure 2.

Le foie du ruminant se distingue de celui des autres espèces par le fait qu'il constitue un site tout à fait mineur de synthèse des acides gras (Hanson et Ballard, 1967 ; Vernon, 1980). Il doit donc importer les acides gras avant tout métabolisme ultérieur.

Le métabolisme hépatique des acides gras du ruminant se caractérise par 3 voies métaboliques distinctes : la sécrétion des acides gras dans la bile, leur oxydation complète ou partielle, ou encore leur estérification en triacylglycérols, soit pour le stockage, soit pour la sécrétion dans les lipoprotéines (Emery *et al.*, 1992 ; Hocquette et Bauchart, 1999). L'importance de la sécrétion des acides gras dans la bile n'est pas claire chez le ruminant, mais il semblerait qu'il s'agisse d'une voie métabolique mineure (Emery *et al.*, 1992). Les 2 autres voies, illustrées

**Figure 2** : Principales réactions du métabolisme hépatique des acides gras à chaîne courte, moyenne et longue chez le ruminant (modifiée à partir de Gruffat *et al.*, 1996 ; Hocquette et Bauchart, 1999)



AGNE : acides gras non estérifiés ; LPL : lipoprotéine lipase ; LP : lipoprotéine ; FA : fatty acid ; FABP : fatty acid binding protein ; CoA : coenzyme A ; ACBP : acyl-coenzyme A binding protein ; CAT : carnitine acyl-transférase ; HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA ; ADP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; P : phosphate ; Chaîne  $\dot{e}$  : chaîne de transfert des électrons ; COX : cytochrome-c oxydase ; ATPs : ATP synthase ; RER : réticulum endoplasmique rugueux ; REL : réticulum endoplasmique lisse ; Chol : cholestérol libre ; CE : cholestérol estérifié ; PPL : phospholipides ; TAG : triacylglycérol ; Apo : apolipoprotéine ; MTP : microsomal transfer protein ; VLDL : very low density lipoprotein

dans la figure 2, vont faire l'objet d'une description plus détaillée.

A l'intérieur de l'hépatocyte, la répartition des acides gras vers la voie de l'estérification ou celle de l'oxydation est régulée en partie par 2 protéines de liaison, la *Fatty Acid Binding Protein* (FABP) et la *Acyl-Coenzyme A Binding Protein* (ACBP). Ces protéines agiraient en créant 2 pools cytoplasmiques d'acides gras, le premier correspondant aux acides gras non activés et le second aux acides gras activés avec le coenzyme A (CoA). Les acides gras activés seraient ensuite orientés vers les sites hépatiques d'estérification ou d'oxydation (Hocquette et Bauchart, 1999).

### 3.1. Voie de l'oxydation

Les acides gras à plus de 12 atomes de carbone présents dans le cytoplasme et liés à la FABP réagissent avec le CoA grâce à une acyl-CoA synthétase, pour donner naissance à un acyl-CoA (c'est-à-dire un acide gras estérifié à une molécule de CoA), lié à la ACBP (Hocquette et Bauchart, 1999 ; Drackley, 2000). Cet acyl-

CoA, qui constitue la forme activée de l'acide gras, va être oxydé soit dans les peroxysomes, soit dans les mitochondries.

#### 3.1.1. Transport des acides gras vers les lieux de $\beta$ -oxydation

Les acyl-CoA pénètrent dans la mitochondrie grâce à un processus de transport complexe dépendant de la carnitine, qui implique l'action coordonnée de 2 carnitine acyl-transférases (CAT) et d'une carnitine:acyl-carnitine translocase (Brady *et al.*, 1993 ; McGarry et Brown, 1997). Les CAT constituent une famille d'enzymes impliquées dans le transport des acides gras au sein de la cellule. Elles ont été, jusqu'à présent, isolées au niveau de la mitochondrie, du peroxysome et du réticulum endoplasmique (Brady *et al.*, 1993 ; Zammit, 1999). Selon Zammit (1999), cette famille enzymatique peut être divisée en deux groupes : les CAT sensibles à l'inhibition au malonyl-CoA (cfr. *Infra*) et les CAT insensibles à celle-ci. La 1<sup>re</sup> catégorie comprend ainsi des CAT ancrées dans la membrane de l'organite où

elles résident, pouvant interagir avec le compartiment cytosolique et pourvues d'un site catalytique et d'un site de liaison au malonyl-CoA, côté cytosol. Les CAT insensibles au malonyl-CoA sont quant à elles soit localisées dans la lumière des organites, soit faiblement associées au côté interne de leur membrane respective. Les CAT sensibles au malonyl-CoA sont désignées sous le terme générique de CPTo (*carnitine palmitoyltransferase outer*, carnitine palmitoyl-transférase externe), pour indiquer qu'elles sont capables d'utiliser le palmitoyl-CoA ainsi que d'autres acyl-CoA à chaîne moyenne ou longue comme substrats, et que leur site catalytique est exposé côté externe des membranes dans lesquelles elles sont ancrées. Les CAT insensibles au malonyl-CoA présentent quant à elles une gamme de spécificité plus étendue envers les différents acyl-CoA et sont respectivement appelées CPTi, CPTp et CPTm pour les CPT de la membrane mitochondriale interne, du peroxysome et du réticulum endoplasmique. La CPTo de la membrane mitochondriale, couramment appelée « CPT I », est la CAT la plus connue actuellement (Zammit, 1999). Son rôle est de catalyser la formation d'acyl-carnitine et de CoA à partir d'acyl-CoA et de L-carnitine libre. Le CoA est libéré dans le cytoplasme et redevient disponible pour d'autres réactions métaboliques. L'acyl-carnitine est quant à elle transportée à travers la membrane mitochondriale interne par la carnitine:acyl-carnitine translocase en échange de carnitine libre, et est reconvertie en acyl-CoA dans la matrice mitochondriale grâce à la CPTi, également désignée sous le terme « CPT II », localisée au niveau de la membrane mitochondriale interne (Brady *et al.*, 1993 ; McGarry et Brown, 1997 ; Zammit, 1999). L'activité de la CPT I est l'étape limitante de l'oxydation mitochondriale des acides gras, et donc *in fine*, de la cétogénèse (cfr. *Infra*). Elle est inhibée par le malonyl-CoA — premier intermédiaire formé lors de la synthèse des acides gras — et de ce fait, est



sous contrôle hormonal par le biais de l'insuline. La CPT I hépatique bovine est 8 à 10 fois plus sensible au malonyl-CoA que celle du rat (McGarry *et al.*, 1983 ; Brindle *et al.*, 1985 ; Jesse *et al.*, 1986). La CPT I est également inhibée par le méthylmalonyl-CoA, un intermédiaire de la conversion du propionate en succinyl-CoA lors de la néoglucogenèse (Brindle *et al.*, 1985). Le foie du ruminant est d'ailleurs capable de faire la distinction entre les différents substrats de la néoglucogenèse : d'une part le propionate, substrat par excellence issu surtout des fermentations ruminales, et d'autre part des substrats comme les acides aminés endogènes, qui ne génèrent pas de méthylmalonyl-CoA et ne limitent donc pas l'entrée des acides gras dans la mitochondrie. Cette particularité est d'autant plus intéressante lors de balance énergétique négative qu'elle permet au ruminant de maintenir sa néoglucogenèse tout en assurant la cétogénèse (Zammit, 1990). Les régulations ci-dessus permettent de mieux comprendre l'éventuelle installation d'un état de cétose chez la vache laitière haute productrice en début de lactation. En effet, la diminution du taux d'insuline en début de lactation augmente la lipolyse dans les tissus adipeux et diminue la lipogenèse, notamment la lipogenèse intrahépatique, elle diminue donc le taux de malonyl-CoA, ce qui permet d'augmenter l'oxydation intrahépatique des acides gras et la production de corps cétoniques, jusqu'à l'installation éventuelle de l'état de cétose. A ce stade, l'inappétence secondaire éventuelle de l'animal peut entraîner une aggravation de la situation. En effet, une diminution de l'apport en propionate au foie suite à la diminution des ingestions réduit la formation de méthylmalonyl-CoA et permet à son tour l'augmentation de l'oxydation des acides gras, ce qui augmente encore la cétogénèse (Zammit, 1990).

Les acides gras à 12 atomes de carbone ou moins pénètrent quant à eux dans la mitochondrie indépendamment du système de la carnitine — de même

que les acides gras volatils et les corps cétoniques — (Hocquette et Bauchart, 1999 ; Drackley, 2000) et sont activés par une acyl-CoA synthétase de la matrice mitochondriale (Drackley, 2000). L'oxydation de ces acides gras n'est donc pas contrôlée par les CAT (Drackley, 2000).

Le peroxyosome se présente comme une voie alternative pour la  $\beta$ -oxydation des acides gras, mais cette voie est préférentiellement dirigée vers les acides gras à très longue chaîne (20 atomes de carbone et plus) (Guzman et Geelen, 1993). Le mécanisme par lequel les acides gras pénètrent dans le peroxyosome n'est pas encore très bien compris. Tout comme la mitochondrie, le peroxyosome est pourvu d'une CPT<sub>o</sub>, dont le rôle serait de catalyser la formation d'acyl-carnitine à partir des acyl-CoA à très longue chaîne présents dans le cytosol. La CPT<sub>p</sub> présente dans la lumière du peroxyosome permettrait ensuite de régénérer l'acyl-CoA et de le rendre disponible pour la  $\beta$ -oxydation (Zammit, 1999). Le peroxyosome, à l'opposé de la mitochondrie, ne réalise pas une oxydation complète de l'acide gras, mais plutôt un raccourcissement de celui-ci (Guzman et Geelen, 1993). Les acyl-CoA raccourcis quittent ensuite le peroxyosome pour rejoindre le cytosol. Ce transfert serait également assuré par la CPT<sub>p</sub>, *via* une conversion de l'acyl-CoA en acyl-carnitine. Il est possible que ce dernier composé ne soit pas reconverti en acyl-CoA par la CPT<sub>o</sub> peroxyosomiale, mais bien libéré sous cette forme dans le cytosol, ce qui impliquerait qu'un acyl-carnitine généré au niveau d'un des trois sites de production (mitochondrie, peroxyosome et réticulum endoplasmique) pourrait être transporté à travers les trois organites (Zammit, 1999).

### 3.1.2. $\beta$ -oxydation des acides gras dans les mitochondries et les peroxyosomes

Lors de balance énergétique négative, la voie de la  $\beta$ -oxydation permet l'oxydation intramitochondriale des

acyl-CoA pour générer des acétyl-CoA. Ces acétyl-CoA subiront soit une oxydation complète dans le cycle de Krebs, soit une oxydation partielle en acide acétique ou en corps cétoniques — acétoacétate et  $\beta$ -hydroxybutyrate — (Emery *et al.*, 1992).

La  $\beta$ -oxydation est inhibée par l'augmentation du ratio NADH/NAD dans la matrice mitochondriale. Le NADH étant généré par la  $\beta$ -oxydation, il s'agit donc d'un mécanisme d'auto-modulation. Afin de permettre à la  $\beta$ -oxydation de se poursuivre, une oxydation intramitochondriale du NADH est nécessaire (Zammit, 1990). Chez le ruminant, l'activité intramitochondriale de la  $\beta$ -hydroxybutyrate déshydrogénase (HBDH), une enzyme qui permet la transformation de l'acétoacétate en  $\beta$ -hydroxybutyrate en consommant du NADH (Emery *et al.*, 1992 ; Hocquette et Bauchart, 1999), est extrêmement faible dans le foie (Nielsen et Fleischer, 1969 ; Koundakjian et Snoswell, 1970 ; Malki *et al.*, 1992) et ne permet donc pas de diminuer le ratio NADH/NAD. La diminution du ratio est assurée par le couplage entre la cétogénèse et la néoglucogenèse. En effet, en cas de balance énergétique négative, comme par exemple en début de lactation chez la vache laitière, la néoglucogenèse à partir du propionate — si l'animal mange encore — et à partir d'autres précurseurs tels que le lactate et l'alanine, est également activée. Ces derniers génèrent du pyruvate, qui, après avoir traversé la membrane mitochondriale interne grâce à un transporteur, est transformé en oxaloacétate. La transformation de l'oxaloacétate en malate avec consommation de NADH grâce à la malate déshydrogénase (MDH) mitochondriale permet ensuite à la  $\beta$ -oxydation de se poursuivre. Parallèlement, l'acétoacétate généré dans la mitochondrie par la cétogénèse est exporté dans le cytosol et transformé en  $\beta$ -hydroxybutyrate grâce à la HBDH cytosolique en consommant du NADH. Ce NADH peut provenir de deux réactions distinctes intervenant dans la voie de la néo-



glucogénèse. Il peut tout d'abord être produit grâce à la transformation du lactate en pyruvate par la lactate déshydrogénase. La seconde origine fait intervenir le malate intramitochondrial : celui-ci migre vers le cytosol grâce au système de transport des dicarboxylates et est reconverti en oxaloacétate grâce à la MDH cytosolique en produisant du NADH. La phosphoenolpyruvate carboxykinase cytosolique catalyse ensuite la transformation de l'oxaloacétate en phosphoenolpyruvate, en vue de produire du glucose (Zammit, 1990).

Par ailleurs, la  $\beta$ -oxydation des acides gras est inhibée par le propionyl-CoA, forme activée du propionate et premier métabolite intermédiaire lors de la néoglucogénèse. Le propionyl-CoA inhibe en effet une flavoenzyme de la voie de la  $\beta$ -oxydation, l'acyl-CoA déshydrogénase pour acides gras à courte chaîne (Shaw et Engel, 1985). Il existe donc un contrôle par les produits terminaux des fermentations ruminales sur le métabolisme hépatique.

Au niveau peroxysomial, la  $\beta$ -oxydation, surtout active vis-à-vis des acides gras à très longue chaîne, se présente comme un mécanisme d'oxydation partielle, puisqu'elle ne réalise qu'un raccourcissement des chaînes carbonées (Guzman et Geelen, 1993). Les acides gras à longue ou très longue chaîne sont donc transformés en acides gras à chaîne moyenne ou courte (Brady *et al.*, 1993). Elle se distingue de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale par deux caractéristiques. Tout d'abord, l'étape initiale d'oxydation est catalysée par une oxydase (vs une déshydrogénase pour la  $\beta$ -oxydation mitochondriale), qui a pour effet de produire du peroxyde d'hydrogène plutôt que du NADH en consommant de l'oxygène. Les électrons ne sont donc pas dirigés vers la chaîne de transfert, mais directement vers l'oxygène, ce qui résulte en un bilan énergétique nettement moins favorable (Hennen, 1995 ; Drackley, 1999). Ensuite, les peroxysomes sont dépourvus de chaîne respiratoire liée

à la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP), ce qui implique que la  $\beta$ -oxydation peroxysomiale n'est pas contrôlée par les besoins énergétiques de la cellule (Drackley, 1999).

Suite à la  $\beta$ -oxydation peroxysomiale, les acides gras raccourcis quittent le peroxysome pour rejoindre le cytosol, et gagnent ensuite soit la mitochondrie pour y subir une  $\beta$ -oxydation complète, soit le réticulum endoplasmique, pour participer à la synthèse des triacylglycérols (Guzman et Geelen, 1993 ; Zammit, 1999). Le rôle de la  $\beta$ -oxydation peroxysomiale n'a pas encore été clairement défini. Il a été suggéré que celle-ci pourrait constituer une part de la stratégie développée par le foie pour faire face à l'afflux augmenté d'AGNE lors de balance énergétique négative (Drackley, 1999 ; Grum *et al.*, 2002).

La contribution relative des peroxysomes au taux total d'oxydation de l'acide palmitique (C16 : 0) mesurée *in vitro* dans des homogénats de foie est de 49 % chez des jeunes taurillons et de 29 % chez des veaux préruminants, suggérant ainsi une augmentation de l'activité relative du système peroxysomial pendant la croissance (Piot *et al.*, 1998). Dans des homogénats de foie de vaches laitières, Grum et collaborateurs (1994) ont également décrit une contribution relative des peroxysomes de l'ordre de 50 %. Toutefois, les mesures *in vitro* surestiment très probablement la contribution des peroxysomes à l'oxydation des acides gras, de sorte que cette contribution est vraisemblablement plus faible *in vivo*. Par ailleurs, dans une étude avec des veaux préruminants recevant un aliment d'allaitement contenant du suif ou de l'huile de coprah, Piot et collaborateurs (1999) ont montré que les concentrations hépatiques en triacylglycérols chez les veaux du lot coprah étaient approximativement 20 fois plus élevées que celles des veaux du lot suif. Cette infiltration lipidique du foie a suggéré une moins grande oxydation et une plus grande estérification des acides gras

majoritaires de l'huile de coprah — acides laurique (C12 : 0) et myristique (C14 : 0) — par rapport aux acides gras majoritaires du suif — acides palmitique, stéarique (C18 : 0) et oléique (C18 : 1 n-9) — (Bauchart *et al.*, 1999 ; Piot *et al.*, 1999). Cependant, les mesures d'oxydation réalisées sur les homogénats de foie ont montré un potentiel d'oxydation de l'acide laurique 1,4 à 2,1 fois supérieur à celui des acides palmitique et oléique (Piot *et al.*, 1999). De plus, les triacylglycérols du foie des veaux du lot coprah présentaient des teneurs en acide laurique approximativement 4 fois plus faibles que celles des triacylglycérols de l'aliment ou des chylomicrons, ainsi qu'une augmentation parallèle des teneurs en acides myristique et palmitique (Bauchart *et al.*, 1999). La contribution relative des peroxysomes à l'oxydation totale des acides laurique, palmitique et oléique dans les homogénats de foie des veaux s'élevait respectivement à 55, 26,3 et 26,2 %. L'oxydation supérieure de l'acide laurique au sein des peroxysomes étant incomplète, elle a conduit à la formation d'acides gras à chaîne carbonée raccourcie, pourvus d'une grande aptitude à être ré-allongés pour former des acides gras à longue chaîne pouvant s'accumuler dans le foie (Bauchart *et al.*, 1999 ; Piot *et al.*, 1999). L'élongation hépatique des acides gras chez le bovin n'est en effet que 3,3 fois plus faible que chez le rat (St John *et al.*, 1991), alors que sa lipogénèse *de novo* est 50 fois plus faible (Ballard *et al.*, 1969).

### 3.1.3. Le cycle de Krebs

Le cycle de Krebs permet l'oxydation complète de l'acétyl-CoA en dioxyde de carbone et la formation de coenzymes réduits, qui seront réoxydés dans la chaîne de transfert des électrons. La cytochrome-*c* oxydase constitue le 4<sup>e</sup> complexe de cette chaîne et assure la dernière étape du transport des électrons, à savoir le transfert des électrons à l'oxygène, l'accepteur final. Ce faisant, la chaîne respiratoire conduit à l'accumulation de protons dans l'es-

pace intermembranaire mitochondrial. Ce gradient de protons permettra la synthèse d'ATP grâce à l'ATP synthase, le 5<sup>e</sup> complexe de la chaîne de transfert des électrons. Le catabolisme des acides gras par la voie du cycle de Krebs et la chaîne de transport des électrons conduit donc, *in fine*, à la production d'énergie. Alternativement, les acétyl-CoA peuvent être transformés en acétate — précurseur pour la synthèse du cholestérol — ou en corps cétoniques (Hocquette et Bauchart, 1999 ; Drackley, 2000). La conversion de l'acétyl-CoA en corps cétoniques permet de générer une certaine quantité d'énergie, mais la production d'ATP par cette voie reste nettement inférieure à celle du cycle de Krebs. Ainsi, l'oxydation complète de l'acide palmitique par la voie du cycle de Krebs conduit à la formation de 129 ATP par molécule d'acide palmitique, alors que son oxydation par la voie de la cétogénèse ne permet la formation que de 27 ATP. La production hépatique d'énergie devant correspondre à son utilisation dans les diverses voies métaboliques, la cétogénèse permet au foie de métaboliser approximativement 5 fois plus d'acides gras pour la même production d'énergie. La production de corps cétoniques à partir des acides gras est donc une stratégie permettant à l'animal de faire face à l'afflux massif d'acides gras lors de balance énergétique négative (Drackley, 2000). Selon l'état nutritionnel de l'animal, entre 4 et 30 % de l'acétate et entre 10 et 55 % du  $\beta$ -hydroxybutyrate circulants peuvent provenir de l'oxydation hépatique des acides gras à longue chaîne chez le bovin (Hocquette et Bauchart, 1999). La cétogénèse est stimulée lors de toute augmentation de la mobilisation des acides gras, c'est-à-dire lorsque le ratio insuline/glucagon est faible et permet l'activation de la CPT I (Zammit, 1990). La cétogénèse est également contrôlée par un enzyme régulateur clef, la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) synthase, qui permet la synthèse de HMG-CoA à partir d'acétoacétyl-CoA, le HMG-

CoA étant le métabolite précurseur de la synthèse d'acétoacétate et ensuite du  $\beta$ -hydroxybutyrate (Zammit, 1990 ; Drackley, 2000). La HMG-CoA synthase est en effet inhibée par le succinyl-CoA, un intermédiaire du cycle de Krebs (Lowe et Tubbs, 1985). Le succinyl-CoA provient soit d'un afflux augmenté de métabolites vers le cycle de Krebs suite à des ingestions plus importantes ou une meilleure balance énergétique (pyruvate, propionate...), soit de la conversion du propionate en succinyl-CoA lors de la néoglucogénèse (Drackley, 2000). Il faut remarquer que le métabolisme du propionate a un impact considérable sur le métabolisme des acides gras à longue chaîne, que ce soit au niveau de la cétogénèse *via* l'inhibition de la HMG-CoA synthase par le succinyl-CoA, au niveau de l'entrée des acides gras dans la mitochondrie *via* l'inhibition de la CPT I par le méthylmalonyl-CoA ou au niveau de la  $\beta$ -oxydation par le propionyl-CoA (Zammit, 1990). Par ailleurs, dans le cas des acides gras à 12 atomes de carbone ou moins, l'inhibition par le succinyl-CoA se présente comme une alternative pour limiter la cétogénèse, étant donné que l'entrée de ces acides gras dans la mitochondrie est indépendante du système de la carnitine (Zammit, 1990),

### 3.2. Voie de l'estérification

Les acyl-CoA peuvent, alternativement à la voie de l'oxydation, entrer dans le réticulum endoplasmique lisse pour y être estérifiés en triacylglycérols ou, dans une moindre mesure, en phospholipides et en esters de cholestérol (Gruffat *et al.*, 1996 ; Drackley, 2000). Lors des périodes de balance énergétique positive, la voie de l'estérification est favorisée, car d'une part, la digestion ruminale des hydrates de carbone fournit le glycérol-3-phosphate, issu de la dégradation du glucose par la glycolyse, et d'autre part le taux d'insuline favorise l'inhibition de l'entrée des acides gras dans la mitochondrie *via* l'augmentation de la synthèse de malonyl-CoA (Gruffat *et al.*, 1996). L'estérification des acides

gras est également augmentée chez la vache laitière dans la période du péripartum lorsque la mobilisation lipidique augmente, avec un afflux passif d'AGNE vers le foie, et que les ingestions diminuent (Bauchart *et al.*, 1996). La synthèse hépatique des triacylglycérols implique en tout 4 réactions chimiques : 3 réactions d'estérification et une réaction d'hydrolyse. La 1<sup>re</sup> étape, catalysée par une glycérophosphate acyltransférase (GPAT), est une réaction d'estérification entre le glycérol-3-phosphate et un acyl-CoA, qui génère du 1-acylglycérol-3-phosphate ou lysophosphatidate. Cet intermédiaire subit, grâce à une lysophosphatidate acyltransférase, une 2<sup>e</sup> estérification avec un acyl-CoA et donne ainsi naissance à du 1,2-diacylglycérol-3-phosphate, également appelé acide phosphatidique. La 3<sup>e</sup> étape est une réaction d'hydrolyse catalysée par une phosphatidate phosphohydrolase, qui libère le groupe phosphate et génère du 1,2-diacylglycérol. Les 3 premières étapes de la synthèse des triacylglycérols sont communes à la synthèse des phospholipides. La 4<sup>e</sup> est par contre tout à fait spécifique : une diacylglycérol acyltransférase réalise une réaction d'estérification entre un acyl-CoA et le 1,2-diacylglycérol, pour former un triacylglycérol (Gruffat *et al.*, 1996 ; Drackley, 2000). D'après Wilson et collaborateurs (1992), l'activité spécifique de la GPAT, qui, pour rappel, est l'enzyme catalysant la 1<sup>re</sup> réaction de la synthèse des triacylglycérols, est plus élevée dans le tissu adipeux sous-cutané que dans le foie, lors de son expression par unité de protéine. Le niveau d'activité plus faible de la GPAT hépatique permettrait de limiter la quantité de triacylglycérols formés lors de mobilisation lipidique et de favoriser la  $\beta$ -oxydation, et donc la cétogénèse. Van den Top et collaborateurs (1996) ont également rapporté, chez des vaches laitières en *post partum*, des concentrations hépatiques en triacylglycérols plus élevées au sein du lot d'animaux ayant disposé d'un accès libre à leur régime pendant la

période de tarissement par rapport au lot de vaches ayant disposé d'un accès restreint. Ces concentrations plus élevées étaient précisément associées à une activité hépatique de la GPAT plus faible, suggérant ainsi une orientation des acides gras vers la  $\beta$ -oxydation afin de protéger les hépatocytes contre toute accumulation ultérieure de triacylglycérols.

Par ailleurs, il existe dans le foie 2 pools de triacylglycérols, un large pool de stockage cytoplasmique et un pool microsomial moins important destiné à l'excrétion (Pullen *et al.*, 1988 ; Gruffat *et al.*, 1996). Les triacylglycérols synthétisés à partir des AGNE plasmatiques sont tout d'abord transférés au pool cytoplasmique. Si ces triacylglycérols doivent être recrutés pour l'assemblage des VLDL, ils subissent une lipolyse *via* la triacylglycérol hydrolase (TGH), suivie d'une réestérification des acides gras formés dans les microsomes (Pullen *et al.*, 1988 ; Gibbons *et al.*, 1992 ; Lehner et Verger, 1997). La *microsomal transfer protein* (MTP) catalyse le transport des triacylglycérols, du cholestérol estérifié, du cholestérol libre et des phospholipides à partir des membranes du réticulum endoplasmique vers le site d'assemblage des VLDL, c'est-à-dire la lumière du réticulum endoplasmique (Gruffat *et al.*, 1996). Ce faisant, elle ajoute l'apolipoprotéine B, fraîchement synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux. Des vésicules de transport apportent ces VLDL naissants à l'appareil de Golgi, où les apolipoprotéines B sont glycosylées. Des vésicules sécrétoires issues de la face concave de l'appareil de Golgi transportent ensuite les VLDL naissants vers la surface de l'hépatocyte, fusionnent avec sa membrane et libèrent ainsi les VLDL dans les sinusoides hépatiques (Bauchart, 1993).

Le ruminant se caractérise par un très faible taux d'exportation des VLDL par rapport au rat, malgré un taux d'estérification des acides gras en triacylglycérols similaire. Ainsi, l'hépatocyte de la chèvre exporte 25 fois

moins de triacylglycérols que celui du rat (Kleppe *et al.*, 1988). Cette capacité limitée du foie à sécréter les triacylglycérols dans les VLDL est principalement responsable de la stéatose hépatique fréquemment observée chez les vaches laitières hautes productrices en début de lactation (Reid *et al.*, 1979 ; Kleppe *et al.*, 1988 ; Pullen *et al.*, 1990). Etant donné qu'aucune accumulation de particules de VLDL naissante n'a été observée dans les vésicules de l'appareil de Golgi chez le bovin, il semble que ce soit la biosynthèse et la disponibilité des constituants des VLDL qui constituent l'étape limitante de leur exportation plutôt que le processus de sécrétion proprement dit (Bauchart *et al.*, 1996). Dans ce cadre, plusieurs hypothèses ont été avancées. Dans l'ensemble des espèces, le taux hépatique de sécrétion des triacylglycérols dans les VLDL correspond, de façon générale, au taux de lipogenèse hépatique. Les espèces qui ont une capacité hépatique limitée de synthèse *de novo* des acides gras, telles que les ruminants, ont également une capacité hépatique limitée à sécréter des lipoprotéines riches en triacylglycérols (Pullen *et al.*, 1990). Les triacylglycérols sécrétés dans les VLDL proviendraient donc principalement des acides gras synthétisés *de novo*. Cette synthèse étant limitée chez le bovin, le pool microsomial de triacylglycérols est vraisemblablement de faible importance, ce qui limite la sécrétion de VLDL (Hocquette et Bauchart, 1999). Une autre limitation possible serait un faible taux de synthèse ou un taux élevé de dégradation de l'apolipoprotéine B100. Gruffat et collaborateurs (1997) ont montré que la lipidose hépatique chez la vache laitière en début de lactation était associée à une diminution très importante de l'apolipoprotéine B100 et à une légère diminution de son ARN messager. Le taux de production de l'apolipoprotéine B dans des échantillons de foie de rat et de veau semble néanmoins similaire (Gruffat-Mouty *et al.*, 1999). Récemment, Gruffat-Mouty et collaborateurs (2001) ont montré

qu'un régime d'allaitement enrichi en huile de coprah induisait chez des veaux préruminants une infiltration lipidique du foie due à une diminution de la synthèse d'apolipoprotéine B, conduisant à une réduction de la sécrétion des VLDL. Une synthèse déficiente en phosphatidylcholine, constituant principal avec l'apolipoprotéine B de l'enveloppe hydrophile des VLDL, constitue une autre hypothèse plausible. De même, une activité trop faible de la MTP du ruminant pourrait expliquer le faible niveau de sécrétion des VLDL (Bauchart *et al.*, 1996 ; Drackley, 2000). Bremmer et collaborateurs (2000) ont observé une diminution de l'activité de la MTP dans le foie de vaches laitières dans les jours précédant le part, parallèlement à une augmentation du contenu hépatique en triacylglycérols. Ils n'ont pu cependant attribuer de rôle à la MTP dans l'étiologie de la lipidose hépatique, étant donné l'absence de corrélation entre l'activité de la MTP et le contenu hépatique en triacylglycérols. Lors de la distribution d'un aliment d'allaitement enrichi en huile de coprah ou en suif, Graulet et collaborateurs (2004) ont quant à eux observé un contenu hépatique en MTP plus faible chez le veau préruminant que chez le rat, mais n'ont pu démontré une implication directe de la MTP dans l'accumulation de la graisse au sein du foie de veau. Enfin, il a été suggéré que l'activité de la TGH du ruminant pourrait également constituer un facteur limitant de la sécrétion des VLDL (Bauchart *et al.*, 1997). L'inhibition de la lipolyse des triacylglycérols du pool cytoplasmique par un inhibiteur spécifique de la TGH dans des hépatocytes de rat a d'ailleurs résulté en une mobilisation et une sécrétion réduites des triacylglycérols stockés ainsi qu'en une diminution importante de la sécrétion d'apolipoprotéine B100 (Gilham *et al.*, 2003).

#### 4. CONCLUSION

Il apparaît que le métabolisme lipidique du ruminant se distingue de celui des espèces non ruminantes par de



nombreuses caractéristiques, telles qu'une proportion élevée de HDL, un taux réduit de triacylglycérols circulants, une lipogenèse hépatique très limitée de même qu'une faible sécrétion hépatique de VLDL. Ces caractéristiques sont pour la majorité une conséquence des particularités de sa physiologie digestive. De nombreux points n'ont cependant pas encore été éclaircis. Ainsi, le faible niveau d'exportation hépatique des triacylglycérols dans le sang, qui prédispose la vache laitière en début de lactation à la stéatose hépatique, n'a, par exemple, pas encore d'étiologie précise à l'heure actuelle.

## Blood transport and hepatic metabolism of fatty acids in ruminants

### Summary

Blood transport and hepatic metabolism of fatty acids in ruminants present several particularities. The plasma profile is characterized by a very small proportion of triacylglycerols-rich lipoproteins — chylomicrons and very low density lipoproteins — and a very high proportion of high density lipoproteins, which can reach 80 % of the total lipoproteins. This distribution is concomitant with a low triacylglycerol and non esterified

fatty acids plasma content, but with very high esterified cholesterol and phospholipid contents. Furthermore, the ruminant is characterized by the secretion of the majority of very low density lipoproteins at intestinal level and by a very low hepatic capacity to export triacylglycerols in these lipoproteins ; ruminant is therefore more sensible to steatosis. Moreover, the intrahepatic lipogenesis of ruminant is reduced, with as results a dependence on fatty acids blood import, the fatty acids being then directed to one of the two major pathways of intrahepatic metabolism, oxidation or esterification into triacylglycerols.

## RÉFÉRENCES

- AUBOIRON S., DURAND D., LEPLAIX L., BAUCHART D. Effects of various levels of dietary triglycerides on hepatic metabolism of very low density lipoproteins in the preruminant calf, *Bos* spp. *Ann. Zootech.*, 1993, **42**, 205.
- BALLARD F.J., HANSON R.W., KRONFELD D.S. Gluconeogenesis and lipogenesis in tissue from ruminant and nonruminant animals. *Fed. Proc.*, 1969, **28**, 218-231.
- BAUCHART D., DURAND D., LAPLAUD P.M., FORGEZ P., GOULINET S., CHAPMAN M.J. Plasma lipoproteins and apolipoproteins in the preruminant calf, *Bos* spp : density distribution, physicochemical properties, and the in vivo evaluation of the contribution of the liver to lipoprotein homeostasis. *J. Lipid Res.*, 1989, **30**, 1499-1514.
- BAUCHART D. Lipid absorption and transport in ruminants. *J. Dairy Sci.*, 1993, **76**, 3864-3881.
- BAUCHART D., GRUFFAT D., DURAND D. Lipid absorption and hepatic metabolism in ruminants. *Proc. Nutr. Soc.*, 1996, **55**, 39-47.
- BAUCHART D., GRUFFAT D., GRAULET B., DURAND D. Production et stockage des triglycérides par le foie. *Cah. Nutr. Diét.*, 1997, **32**, 233-241.
- BAUCHART D., DURAND D., GRUFFAT-MOUTY D., PIOT C., GRAULET B., CHILLIARD Y., HOCQUETTE J.F. Transport sanguin et métabolisme tissulaire des lipides chez le veau de boucherie : effets du remplacement du suif par de l'huile de coprah dans l'aliment d'allaitement. *INRA Prod. Anim.*, 1999, **12**, 273-285.
- BELL A.W. Lipid metabolism in liver and selected tissues and in the whole body of ruminant animals. *Progr. Lipid Res.*, 1980, **18**, 117-164.
- BONNET M., LEROUX C., FAULCONNIER Y., HOCQUETTE J.F., BOCQUIER F., MARTIN P., CHILLIARD Y. Lipoprotein lipase activity and mRNA are up-regulated by refeeding in adipose tissue and cardiac muscle of sheep. *J. Nutr.*, 2000, **130**, 749-756.
- BONNET M., FAULCONNIER Y., HOCQUETTE J.F., BOCQUIER F., LEROUX C., MARTIN P., CHILLIARD Y. Nutritionnal status induces divergent variations of GLUT4 protein content, but not lipoprotein lipase activity, between adipose tissues and muscles in adult cattle. *Br. J. Nutr.*, 2004, **92**, 617-625.
- BRADY P.S., RAMSAY R.R., BRADY L.J. Regulation of the long-chain carnitine acyltransferases. *FASEB J.*, 1993, **7**, 1039-1044.
- BRAUN J.E.A., SEVERSON D.L. Regulation of the synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase. *Biochem. J.*, 1992, **287**, 337-347.
- BREMMER D.R., BERTICS S.J., BESONG S.A., GRUMMER R.R. Changes in hepatic microsomal triglyceride transfer protein and triglyceride in periparturient dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 2000, **83**, 2252-2260.
- BRINDLE N.P., ZAMMIT V.A., POGSON C.I. Regulation of carnitine palmitoyltransferase activity by malonyl-CoA in mitochondria from sheep liver, a tissue with a low capacity for fatty acid synthesis. *Biochem. J.*, 1985, **232**, 177-182.
- BROWN M.S., GOLDSTEIN J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986, **232**, 34-47.
- CHAPMAN M.J. Animal lipoproteins : chemistry, structure, and comparative aspects. *J. Lipid Res.*, 1980, **21**, 789-853.
- CHILLIARD Y., VACELET J.M., DURAND D., BAUCHART D. Portal-drained viscera (PDV) and hepatic balance of energy metabolites in high-yielding cows : effects of a fat supplement on PDV rates. *Reprod. Nutr. Dev.*, 1992, **32**, 501.

- CHRISTIE W.W., NOBLE R.C., CLEGG R.A. The hydrolysis of very low density lipoproteins and chylomicrons of intestinal origin by lipoprotein lipase in ruminants. *Lipids*, 1986, **21**, 252-253.
- CLEGG R.A. Bovine serum apo-lipoprotein effectors of milk lipoprotein lipase. *Biochem. Soc. Trans.*, 1978, **6**, 1207-1210.
- CORDLE S.R., YEAMAN S.J., CLEGG R.A. Salt-resistant (hepatic) lipase : evidence for its presence in bovine liver and adrenal cortex. *Biochim. Biophys. Acta*, 1983, **753**, 213-219.
- CUVELIER C., CABARAUX J.-F., DUFRASNE I., ISTASSE L., HORNICK J.-L. Production, digestion et absorption des acides gras chez le ruminant. *Ann. Med. Vet.*, 2005, **149**, 252-262.
- DRACKLEY J.K. Biology of dairy cows during the transition period : the final frontier ? *J. Dairy Sci.*, 1999, **82**, 2259-2273.
- DRACKLEY J.K. Lipid metabolism. In : D'Mello J.P.F. (Ed.), *Farm animal metabolism and nutrition*. CAB International : Wallingford, 2000, 97-119.
- DRYDEN F.D., MARCHELLO J.A., ADAMS G.H., HALE W.H. Bovine serum lipids. II. Lipoprotein quantitative and qualitative composition as influenced by added animal fat diets. *J. Anim. Sci.*, 1971, **32**, 1016-1029.
- DURAND D., BAUCHART D., LAPLAUD P.M., LEFAIVRE J., CHAPMAN M.J. Importance of the portal venous pathway to the transport of intestinal triglyceride-rich lipoproteins in the preruminant calf. *Reprod. Nutr. Dev.*, 1990, Suppl. **2**, 228S.
- EMERY R.S., LIESMAN J.S., HERDT T.H. Metabolism of long chain fatty acids by ruminant liver. *J. Nutr.*, 1992, **122**, 832-837.
- EMMISON N., AGIUS L., ZAMMIT V.A. Regulation of fatty acid metabolism and gluconeogenesis by growth hormone and insulin in sheep hepatocyte cultures. *Biochem. J.*, 1991, **274**, 21-26.
- ETIENNE J., NOE L., ROSSIGNOL M., DOSNE A.-M., DEBRAY J. Post-heparin lipolytic activity with no hepatic triacylglycerol lipase involved in a mammalian species. *Biochim. Biophys. Acta*, 1981, **663**, 516-523.
- FAULCONNIER Y., BONNET M., FLECHET J., BOCQUIER F., CHILLIARD Y. Nutritional regulation of lipoprotein lipase activity in bovine adipose tissues and muscles. *Proc. Nutr. Soc.*, 1999, **58**, 109A.
- FAULCONNIER Y., BONNET M., BOCQUIER F., LEROUX C., CHILLIARD Y. Effects of photoperiod and feeding level on adipose tissue and muscle lipoprotein lipase activity and mRNA level in dry non-pregnant sheep. *Br. J. Nutr.*, 2001, **85**, 299-306.
- FERRERI L.F., GLEOCKLER D.H. Electrophoretic characterization of bovine lipoprotein subfractions isolated by agarose gel chromatography. *J. Dairy Sci.*, 1979, **62**, 1577-1582.
- FERRERI L.F., ELBEIN R.C. Fractionation of plasma triglyceride-rich lipoproteins of the dairy cow : evidence of chylomicron-size particles. *J. Dairy Sci.*, 1982, **65**, 1912-1920.
- FIELDING C.J., SHORE V.G., FIELDING P.E. A protein cofactor of lecithin : cholesterol acyltransferase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1972, **46**, 1493-1498.
- FIELDING C.J., FIELDING P.E. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J. Lipid Res.*, 1995, **36**, 211-228.
- FORTE T.M., BELL-QUINT J.J., CHENG F. Lipoproteins of fetal and newborn calves and adult steer : a study of developmental changes. *Lipids*, 1981, **16**, 240-245.
- GIBBONS G.F. Assembly and secretion of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem. J.*, 1990, **268**, 1-13.
- GIBBONS G.F., BARTLETT S.M., SPARKS C.E., SPARKS J.D. Extracellular fatty acids are not utilized directly for the synthesis of very-low-density lipoprotein in primary cultures of rat hepatocytes. *Biochem. J.*, 1992, **287**, 749-753.
- GILHAM D., HO S., RASOULI M., MARTRES P., VANCE D.E., LEHNER R. Inhibitors of hepatic microsomal triacylglycerol hydrolase decrease very low density lipoprotein secretion. *FASEB J.*, 2003, **17**, 1685-1687.
- GLASCOCK R.F., WELCH V.A. Contribution of the fatty acids of three low density serum lipoproteins to bovine milk fat. *J. Dairy Sci.*, 1974, **57**, 1364-1370.
- GRAULET B., GRUFFAT D., DURAND D., BAUCHART D. Fatty acid metabolism in liver slices : a comparison between the rat and preruminant calf. *Reprod. Nutr. Dev.*, 1999, **39**, 86.
- GRAULET B., GRUFFAT D., DURAND D., BAUCHART D. Small intestine and liver microsomal triacylglycerol transfer protein in the bovine and rat : effects of dietary coconut oil. *J. Dairy Sci.*, 2004, **87**, 3858-3868.
- GRUFFAT D., DURAND D., GRAULET B., BAUCHART D. Regulation of VLDL synthesis and secretion in the liver. *Reprod. Nutr. Dev.*, 1996, **36**, 375-389.
- GRUFFAT D., DURAND D., CHILLIARD Y., WILLIAMS P., BAUCHART D. Hepatic gene expression of apolipoprotein B100 during early lactation in underfed, high producing dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1997, **80**, 657-666.
- GRUFFAT-MOUTY D., GRAULET B., DURAND D., SAMSON-BOUMA M.E., BAUCHART D. Apolipoprotein B production and very low density lipoprotein secretion by calf liver slices. *J. Biochem.*, 1999, **126**, 188-193.
- GRUFFAT-MOUTY D., GRAULET B., DURAND D., SAMSON-BOUMA M.E., BAUCHART D. Effects of dietary coconut oil on apolipoprotein B synthesis and VLDL secretion by calf liver slices. *Br. J. Nutr.*, 2001, **86**, 13-19.
- GRUM D.E., HANSEN L.R., DRACKLEY J.K. Peroxisomal  $\beta$ -oxidation of fatty acids in bovine and rat liver. *Comp. Biochem. Physiol. Part B*, 1994, **109**, 281-292.
- GRUM D.E., DRACKLEY J.K., CLARK J.H. Fatty acid metabolism in liver of dairy cows fed supplemental fat and nicotinic acid during an entire lactation. *J. Dairy Sci.*, 2002, **85**, 3026-3034.
- GRUMMER R.R., DAVIS C.L. Plasma concentration and lipid composition of lipoproteins in lactating dairy cows fed control and high grain diets. *J. Dairy Sci.*, 1984, **67**, 2894-2901.

- GRUMMER R.R., CARROLL D.J. A review of lipoprotein cholesterol metabolism: importance to ovarian function. *J. Anim. Sci.*, 1988, **66**, 3160-3173.
- GRUMMER R.R. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1993, **76**, 3882-3896.
- GUZMAN M., GEELEN M.J.H. Regulation of fatty acid oxidation in mammalian liver. *Biochim. Biophys. Acta*, 1993, **1167**, 227-241.
- HA Y.C., BARTER P.J. Differences in plasma cholesteryl ester transfer activity in sixteen vertebrate species. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1982, **71B**, 265-269.
- HANSON R.W., BALLARD F.J. The relative significance of acetate and glucose as precursors for lipid synthesis in liver and adipose tissue from ruminants. *Biochem. J.*, 1967, **105**, 529-536.
- HARRISON F.A., LEAT W.M.F., FORSTER A. Absorption of maize oil infused into the duodenum of the sheep. *Proc. Nutr. Soc.*, 1974, **33**, 101A-102A.
- HENNEN G. Biochimie 1<sup>er</sup> cycle. Dunod: Paris, 1995, 436 p.
- HERDT T.H., WENSING T., HAAGSMAN H.P., VAN GOLDE L.M.G., BREUKINK H.J. Hepatic triacylglycerol synthesis during a period of fatty liver development in sheep. *J. Anim. Sci.*, 1988, **66**, 1997-2013.
- HOCQUETTE J-F., GRAULET B., OLIVECRONA T. Lipoprotein lipase activity and mRNA levels in bovine tissues. *Comp. Biochem. Physiol. Part B*, 1998, **121**, 201-212.
- HOCQUETTE J-F., BAUCHART D. Intestinal absorption, blood transport and hepatic and muscle metabolism of fatty acids in preruminant and ruminant animals. *Reprod. Nutr. Dev.*, 1999, **39**, 27-48.
- JESSE B.W., EMERY R.S., THOMAS J.W. Control of bovine hepatic fatty acid oxidation. *J. Dairy Sci.*, 1986, **69**, 2290-2297.
- JONAS A. Physicochemical properties of bovine serum high density lipoprotein. *J. Biol. Chem.*, 1972, **247**, 7767-7772.
- KLEPPE B.B., AIELLO R.J., GRUMMER R.R., ARMENTANO L.E. Triglyceride accumulation and very low density lipoprotein secretion by rat and goat hepatocytes in vitro. *J. Dairy Sci.*, 1988, **71**, 1813-1822.
- KOUNDAKJIAN P.P., SNOSWELL A.M. Ketone body and fatty acid metabolism in sheep tissues. *Biochem. J.*, 1970, **119**, 49-57.
- LAPLAUD P.M., BAUCHART D., DURAND D., CHAPMAN M.J. Lipoproteins and apolipoproteins in intestinal lymph of the preruminant calf, *Bos spp.*, at peak lipid absorption. *J. Lipid Res.*, 1990, **31**, 1781-1792.
- LAROSA J.C., LEVY R.I., HERBERT P., LUX S.E., FREDRICKSON D.S. A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1970, **41**, 57-62.
- LEHNER R., VERGER R. Purification and characterization of a porcine liver microsomal triacylglycerol hydrolase. *Biochemistry*, 1997, **36**, 1861-1868.
- LIM C.T., SCANU A.M. Apoproteins of bovine serum high density lipoproteins: isolation and characterization of the small-molecular-weight components. *Artery*, 1976, **2**, 483-496.
- LOWE D.M., TUBBS P.K. Succinylation and inactivation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase by succinyl-CoA and its possible relevance to the control of ketogenesis. *Biochem. J.*, 1985, **232**, 37-42.
- MAHLEY R.W., INNERARITY T.L., RALL S.C. Jr., WEISGRABER K.H. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J. Lipid Res.*, 1984, **25**, 1277-1294.
- MALKI M.C., KANTE A., DEMIGNE C., LATRUFFE N. Expression of R-3-hydroxybutyrate dehydrogenase, a ketone body converting enzyme in heart and liver mitochondria of ruminant and non-ruminant mammals. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1992, **101B**, 413-420.
- MANSBACH II C.M., ARNOLD A., COX M.A. Factors influencing triacylglycerol delivery into mesenteric lymph. *Am. J. Physiol.*, 1985, **249**, G642-G648.
- MARCEL Y.L. Lecithin: cholesterol acyltransferase and intravascular cholesterol transport. *Adv. Lipid Res.*, 1982, **19**, 85-136.
- MAZUR A., RAYSSIGUIER Y. Profil lipoprotéique de la vache laitière. *Ann. Rech. Vét.*, 1988, **19**, 53-58.
- MCGARRY J.D., MILLS S.E., LONG C.S., FOSTER D.W. Observations on the affinity for carnitine, and malonyl-Co A sensitivity, of carnitine palmitoyltransferase I in animal and human tissues. *Biochem. J.*, 1983, **214**, 21-28.
- MCGARRY J.D., BROWN N.F. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. *Eur. J. Biochem.*, 1997, **244**, 1-14.
- MILLS G.L., TAYLAUR C.E. The distribution and composition of serum lipoproteins in eighteen animals. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1971, **40B**, 489-501.
- NICOLL A., MILLER N.E., LEWIS B. High-density lipoprotein metabolism. *Adv. Lipid Res.*, 1980, **17**, 53-106.
- NIELSEN N.C., FLEISCHER S.  $\beta$ -hydroxybutyrate dehydrogenase: lack in ruminant liver mitochondria. *Science*, 1969, **166**, 1017-1019.
- NOBLE R.C., O'KELLY J.C., MOORE J.H. Observations on the lecithin: cholesterol acyltransferase system in bovine plasma. *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, **270**, 519-528.
- NOBLE R.C., CROUCHMAN M.L., MOORE J.H. Synthesis of cholesterol esters in the plasma and liver of sheep. *Lipids*, 1975, **10**, 790-799.
- ORAM J.F., JOHNSON C.J., AULINSKAS BROWN T. Interaction of high density lipoprotein with its receptor on cultured fibroblasts and macrophages. Evidence for reversible binding at the cell surface without internalization. *J. Biol. Chem.*, 1987, **262**, 2405-2410.
- PALMQUIST D.L. A kinetic concept of lipid transport in ruminants. A review. *J. Dairy Sci.*, 1976, **59**, 355-363.
- PALMQUIST D.L., MATTOS W. Turnover of lipoproteins and transfer to milk fat of dietary (1-carbon-14) linoleic acid in lactating cows. *J. Dairy Sci.*, 1978, **61**, 561-565.



- PETHICK D.W., DUNSHEA F.R. Fat metabolism and turnover. In: Forbes J.M., France J. (Eds.), Quantitative aspects of ruminant digestion and metabolism. CAB International: Wallingford, 1993, 291-311.
- PIOT C., VEERKAMP J.H., BAUCHART D., HOCQUETTE J.F. Contribution of mitochondria and peroxisomes to palmitate oxidation in rat and bovine tissues. *Comp. Biochem. Physiol. Part B*, 1998, **121**, 185-194.
- PIOT C., HOCQUETTE J.F., VEERKAMP J.H., DURAND D., BAUCHART D. Effects of dietary coconut oil on fatty acid oxidation capacity of the liver, the heart and skeletal muscles in the preruminant calf. *Br. J. Nutr.*, 1999, **82**, 299-308.
- PULLEN D.L., EMERY R.S., AMES N.K. Turnover of hepatic and plasma triacylglycerol in sheep. *J. Anim. Sci.*, 1988, **66**, 1538-1547.
- PULLEN D.L., LIESMAN J.S., EMERY R.S. A species comparison of liver slice synthesis and secretion of triacylglycerol from nonesterified fatty acids in media. *J. Anim. Sci.*, 1990, **68**, 1395-1399.
- PUPPIONE D.L., KUNITAKE S.T., HAMILTON R.L., PHILLIPS M.L., SCHUMAKER V.N., DAVIS L.D. Characterization of unusual intermediate density lipoproteins. *J. Lipid Res.*, 1982a, **23**, 283-290.
- PUPPIONE D.L., KUNITAKE S.T., TOOMEY M.L., LOH E., SCHUMAKER V.N. Physicochemical characterization of ten fractions of bovine alpha lipoproteins. *J. Lipid Res.*, 1982b, **23**, 371-379.
- RAPHAEL B.C., DIMICK P.S., PUPPIONE D.L. Lipid characterization of bovine serum lipoproteins throughout gestation and lactation. *J. Dairy Sci.*, 1973a, **56**, 1025-1032.
- RAPHAEL B.C., DIMICK P.S., PUPPIONE D.L. Electrophoretic characterization of bovine serum lipoproteins throughout gestation and lactation. *J. Dairy Sci.*, 1973b, **56**, 1411-1414.
- REID I.M., COLLINS R.A., BAIRD G.D., ROBERTS C.J., SYMONDS H.W. Lipid production rates and the pathogenesis of fatty liver in fasted cows. *J. Agric. Sci.*, 1979, **93**, 253-256.
- REID I.M., ROBERTS C.J. Subclinical fatty liver in dairy cows: current research and future prospects. *Ir. Vet. J.*, 1983, **37**, 104-110.
- RUDLING M.J., PETERSON C.O. LDL receptors in bovine tissues assayed as the heparin-sensitive binding of <sup>125</sup>I-labeled LDL in homogenates: relation between liver LDL receptors and serum cholesterol in the fetus and post term. *Biochim. Biophys. Acta*, 1985, **836**, 96-104.
- SHAW L., ENGEL P.C. The suicide inactivation of ox liver short-chain acyl-CoA dehydrogenase by propionyl-CoA. *Biochem. J.*, 1985, **230**, 723-731.
- ST JOHN L.C., LUNT D.K., SMITH S.B. Fatty acid elongation and desaturation enzyme activities of bovine liver and subcutaneous adipose tissue microsomes. *J. Anim. Sci.*, 1991, **69**, 1064-1073.
- STEAD D., WELCH V.A. Lipid composition of bovine serum lipoproteins. *J. Dairy Sci.*, 1975, **58**, 122-127.
- STEINMETZ A., UTERMANN G. Human apolipoprotein A-IV activates the enzyme lecithin: cholesterol acyltransferase. *Arteriosclerosis*, 1983, **3**, 495a.
- SUGDEN M.C., HOLNESS M.J., HOWARD R.M. Changes in lipoprotein lipase activities in adipose tissue, heart and skeletal muscle during continuous or interrupted feeding. *Biochem. J.*, 1993, **292**, 113-119.
- TAKAHASHI Y., ITOH F., OOHASHI T., MIYAMOTO T. Distribution of apolipoprotein E among lipoprotein fractions in the lactating cow. *Comp. Biochem. Physiol. Part B*, 2003, **136**, 905-912.
- VAN DEN TOP A.M., GEELEN M.J.H., WENSING T., WENTINK G.H., VAN 'T KLOOSTER A.T., BEYNEN A.C. Higher postpartum hepatic triacylglycerol concentrations in dairy cows with free rather than restricted access to feed during the dry period are associated with lower activities of hepatic glycerolphosphate acyltransferase. *J. Nutr.*, 1996, **126**, 76-85.
- VANDIJK S., WENSING T. Comparison of the lipoprotein pattern of the horse, the pony and the lactating and non-lactating cow obtained by a combination of an ultracentrifugation and a precipitation technique. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1989, **94B**, 735-738.
- VERNON R.G. Lipid metabolism in the adipose tissue of ruminant animals. *Progr. Lipid Res.*, 1980, **19**, 23-106.
- WENDLANDT R.M., DAVIS C.L. Characterization of bovine serum lipoproteins. *J. Dairy Sci.*, 1973, **56**, 337-339.
- WILSON J.J., YOUNG C.R., SMITH S.B. Triacylglycerol biosynthesis in bovine liver and subcutaneous adipose tissue. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1992, **103B**, 511-516.
- ZAMMIT V.A. Ketogenesis in the liver of ruminants- adaptations to a challenge. *J. Agric. Sci.*, 1990, **115**, 155-162.
- ZAMMIT V.A. Carnitine acyltransferases: functional significance of subcellular distribution and membrane topology. *Progr. Lipid Res.*, 1999, **38**, 199-224.