

CORPS GRAS ET OBESITE Acides gras alimentaires et obésité : aspects qualitatifs et quantitatifs

Fatty acids in food and obesity: qualitative and quantitative aspects

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 7, Numéro 1, 77-85, Janvier - Février 2000, Dossier : actes des Journées Chevreul "Corps gras, nutrition et santé, questions d'actualité" (Bordeaux, Pessac)

Auteur(s) : Thierry RACLOT, Hugues OUDART, Centre d'écologie et de physiologie énergétiques, UPR 9010 CNRS, associé à l'université-Louis Pasteur, 23, rue Becquerel, 67087 Strasbourg Cedex 2, France.

Author(s) : Thierry RACLOT, Hugues OUDART

Résumé : Les triacylglycérols (TAG) adipocytaires représentent la principale forme de stockage des acides gras. Les TAG contiennent un mélange complexe d'acides gras qui diffèrent très nettement par leur structure moléculaire. En effet, les TAG adipocytaires contiennent un vaste spectre d'acides gras, allant en longueur de chaîne de 12 à 24 atomes de carbone et en insaturation de 0 à 6 doubles liaisons [1]. La nature des acides gras stockés dans le tissu adipeux dépend principalement de la composition en acides gras de l'alimentation [2, 3]. Le contrôle des acides gras et notamment des acides gras polyinsaturés (AGPI) stockés dans le tissu adipeux est encore assez peu compris. Si la composition en acides gras des TAG adipocytaires reflète largement celle de l'alimentation, elle ne la suit pas précisément [3]. Ainsi, la proportion en AGPI dans le tissu adipeux est systématiquement plus faible que celle du régime [2]. Une incorporation et une mobilisation sélectives de certains acides gras pourraient en partie expliquer ces observations. En effet, les AGPI sont globalement faiblement incorporés et assez facilement mobilisés. Nous n'aborderons pas ici la sélectivité du métabolisme adipocytaire des acides gras que nous avons précédemment rapportée à nos lecteurs (ocl, 5 : 199-205). Dans le cadre de cette revue, nous centrerons notre propos sur les relations entre acides gras alimentaires, développement du tissu adipeux et régulation de l'expression de gènes hépatiques et adipocytaires.

Summary : Triacylglycerols represent the main lipid storage of fatty acids within a specialized tissue, white adipose tissue. Stored fatty acids have two origins: either they are synthesized de novo (lipogenesis) within the liver and/or adipose tissue from endogenous precursors, mainly glucose; either they are directly derived from the diet, mainly as triacylglycerols found in oils and animal fats. The nature of the dietary fats could affect lipid metabolism and body fat accumulation. N-6 and above all n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) from fish oils influence adipose tissue development in a site-specific manner as a function of diet (PUFA content) and feeding period. Diet high in n-3 PUFA results in a preferential partitioning of ingested energy towards oxidation at the expense of storage. Fatty acids are also important mediators of gene expression in the liver and adipose tissue. Indeed, genes encoding both glycolytic and lipogenic enzymes and key metabolic enzymes involved in fatty acid oxidation are regulated in the liver by dietary PUFA. Concerning adipose tissue, fatty acids and above all PUFA regulate gene expression of various proteins within adipose tissue. The

mechanisms of PUFA-mediated repression of gene expression in adipocytes seem different, at least partly, from that described in liver. Tissue-specific and site-specific factors are possibly involved in the specific effect of PUFA on gene expression although other mechanisms cannot be definitively excluded.

Keywords : polyunsaturated fatty acids, dietary obesity, adipose tissue, gene regulation.

ARTICLE

Effet des acides gras polyinsaturés sur l'accumulation de graisse

La forte consommation de graisse est étroitement reliée au développement de l'obésité d'origine nutritionnelle. Il existe également des évidences très claires sur le fait que la nature des graisses alimentaires peut affecter le métabolisme lipidique et le dépôt de graisses corporelles ; ainsi, c'est non seulement la teneur mais également la composition en acides gras des lipides alimentaires qui doivent être considérées [4]. Les AGPI et surtout ceux d'origine marine sont connus pour affecter le développement du tissu adipeux (*tableau 1*). Plusieurs études rapportent en effet que la consommation de régimes riches en graisse contenant des AGPI n-3 d'huile de poisson limite l'hypertrophie de dépôts adipeux par rapport à la consommation de régimes riches en graisse contenant du lard (graisse saturée) chez le rat [5-8]. Des résultats similaires ont été obtenus sur plusieurs modèles tels que le rat Zucker génétiquement obèse [9], la souris [10], la souris *ob/ob* génétiquement obèse [11], le hamster [12] et l'homme [13]. Consommer de l'huile de poisson pendant environ 1 mois limite l'hypertrophie des tissus adipeux rétropéritonéal et épидidymaire chez le rat par rapport à un régime contenant la même teneur en lard et cela dans des conditions d'ingéré énergétique similaire [6, 7]. Cet effet est dépendant de la localisation anatomique du tissu adipeux mais également de la teneur du régime en AGPI n-3 (*figure 1*). À l'issue d'un tel traitement nutritionnel, le gain de lipides dans les tissus adipeux est principalement expliqué par une hypertrophie des cellules adipeuses. En revanche, le stockage de lipides dans les tissus adipeux sous-cutané et mésentérique n'est pas affecté [7]. Ainsi, il y a des différences régionales marquées dans l'effet limitant des AGPI n-3 sur le développement trophique du tissu adipeux. La durée du traitement nutritionnel est également un paramètre important. En effet, la consommation d'acides gras d'huile de poisson pendant 3 et surtout pendant 4 mois limite significativement l'hypertrophie des quatre principaux dépôts adipeux rapportés précédemment chez le rat [14]. Globalement, les AGPI n-3 influencent le développement du tissu adipeux en fonction de sa localisation anatomique, de la teneur en AGPI du régime et de la durée du traitement nutritionnel.

La spécificité de l'effet biologique des acides gras alimentaires d'huile de poisson a été clairement montrée en utilisant des proportions similaires d'AGPI n-3, d'AGPI n-6, et d'acides gras saturés et mono-insaturés dans l'alimentation entre les différents groupes expérimentaux [7, 15]. Ainsi, les effets des acides gras d'huile de poisson peuvent être attribués sans équivoque aux AGPI n-3. Les deux principaux AGPI n-3 présents dans l'huile de poisson sont l'acide éicosapentaénoïque (EPA, 20:5n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, 22:6n-3). La contribution relative de ces deux acides gras à la limitation de l'accumulation de graisse corporelle est peu connue. C'est une lacune importante et il est aisément compréhensible qu'identifier l'acide gras actif présente un grand intérêt. Dans une étude récente, des rats ont été nourris pendant 4 semaines avec quatre régimes

riches en graisses différant par leur composition en acide gras mais contenant la même proportion d'AGPI n-3 (20:5n-3, groupe EPA ; 22:6n-3, groupe DHA ; 20:5n-3 plus 22:6n-3, groupe MIX), ou pas d'AGPI n-3 (groupe C). En parfait accord avec les études antérieures rapportées précédemment, la consommation d'AGPI n-3 influence le développement du tissu adipeux [15, 16]. À l'issue du traitement nutritionnel, la masse de lipides et la taille des cellules adipeuses diminuent dans le tissu adipeux rétropéritonéal dans l'ordre suivant : groupe C > groupe EPA > groupe DHA > groupe MIX, mais restent inchangées dans le tissu adipeux sous-cutané (*figure 2*). Ces résultats sont en faveur d'un effet sélectif des AGPI n-3 individuels sur l'accumulation de graisse corporelle. Le fait que l'on retrouve l'effet biologique le plus important dans le groupe MIX supporte l'idée que l'effet marqué des huiles marines sur le développement trophique du tissu adipeux dépendrait d'effets synergiques des deux principaux AGPI n-3.

Effet des acides gras polyinsaturés sur l'homéostasie lipidique

De nombreuses voies métaboliques peuvent contribuer à expliquer la limitation de l'accumulation de graisses corporelles consécutive à la consommation de régimes riches en AGPI. La diminution des lipides plasmatiques due aux AGPI n-3 pourrait jouer un rôle important en diminuant la fourniture de substrats au tissu adipeux. Plusieurs études ont rapporté une diminution des lipides plasmatiques après l'administration d'AGPI n-3 chez les rongeurs [7] et chez l'homme [17]. Il est également décrit que les AGPI n-3 d'origine marine affectent le profil des lipoprotéines plasmatiques et le métabolisme lipidique hépatique. Le mécanisme de l'effet inhibiteur des AGPI n-3 sur la production de TAG est probablement partiellement dû à une réduction de la synthèse de TAG et de lipoprotéines de très basse densité [18]. Les acides gras des huiles de poisson répriment la synthèse d'acides gras, diminuent l'activité d'enzymes estérifiant les acides gras et augmentent leurs oxydations mitochondriale et peroxysomale dans le foie. Dans ce sens, l'effet hypolipémiant des AGPI n-3 semble être dû à une diminution de l'activité d'enzymes lipogéniques telles la synthèse des acides gras (FAS), l'acétyl CoA carboxylase (ACC), la glucose-6-phosphate déhydrogénase et l'enzyme malique (ME) [19]. L'huile de poisson peut aussi exercer son effet hypotriglycéridémiant en inhibant des enzymes hépatiques clés telles que la diacylglycérol acyltransférase [20], la phosphatidate phosphohydrolase [21], et en diminuant la sécrétion d'apolipoprotéines [22]. La consommation d'AGPI n-6 et n-3 induit une réorientation des acyl-CoA vers les voies oxydatives au détriment de la synthèse de nouveaux TAG [23]. Il a aussi été décrit un effet inhibiteur de l'huile de poisson alimentaire sur la synthèse de TAG relativement à celle de phospholipides dans le foie [24]. L'effet hypolipémiant de l'huile de poisson dépend de sa composition en AGPI n-3, plutôt que de son contenu en AGPI n-3 [25]. En effet, les AGPI n-3 sont sélectivement métabolisés [26] et l'EPA, au contraire du DHA, inhibe la synthèse et la sécrétion de TAG par le foie [27]. L'effet hypotriglycéridémique de l'EPA chez le rat pourrait être expliqué par une augmentation de l'oxydation mitochondriale des acides gras [28]. Ces données sont en accord avec une étude récente montrant que l'EPA est l'acide gras hypotriglycéridémiant de l'huile de poisson et que les mitochondries sont les cibles principales [29]. L'EPA agirait comme un proliférateur de mitochondries, augmentant ainsi la capacité beta-oxydative mitochondriale. Pourtant, une augmentation de la clairance des lipides plasmatiques consécutive à une augmentation de l'activité de TAG lipase au niveau de tissus périphériques comme la LPL ou la TAG lipase hépatique peut aussi être proposée. L'activité de la LPL est sensiblement affectée dans le tissu adipeux et est augmentée

dans le muscle squelettique par les AGPI n-3 de l'huile de poisson [30, 31]. Les AGPI n-3 sont également susceptibles de réguler le métabolisme lipidique directement au niveau adipocytaire. Des expériences réalisées avec des adipocytes isolés ont montré une augmentation de la lipolyse stimulée après consommation d'AGPI n-3 comparée à une consommation de lard [32].

Un processus sélectif de dissipation d'énergie consécutive à une alimentation riche en lipides a été établi et pourrait contrecarrer l'accumulation de graisse corporelle [33]. Ce processus, impliqué dans la régulation de la balance énergétique, serait affecté par la composition en acides gras des lipides alimentaires [34]. Les AGPI induisent une augmentation plus forte de la thermogénèse induite par l'alimentation (DIT) que les acides gras saturés et mono-insaturés suite à la consommation de régimes riches en graisses, suggérant que les acides gras alimentaires sont sélectivement thermogéniques. La DIT est principalement liée à l'activité de la protéine découplante de type 1 (UCP1) localisée exclusivement dans le tissu adipeux brun (BAT) qui est sous le contrôle du système nerveux sympathique. Au niveau du BAT, les AGPI n-6 sont de plus puissants stimulateurs du système nerveux sympathique que les acides gras saturés et mono-insaturés, comme cela a été mis en évidence par le taux de renouvellement plus élevé de la noradrénaline chez des rats nourris avec des AGPI n-6 comparés à ceux nourris avec des acides gras saturés et mono-insaturés [35, 36]. Au niveau cellulaire, les adipocytes bruns de rats nourris avec des AGPI n-6 présentent une intensité de respiration cellulaire plus élevée que ceux de rats nourris avec des acides gras saturés et mono-insaturés [37]. Au niveau de l'animal entier, la dépense énergétique post-prandiale mesurée par calorimétrie indirecte est plus importante chez des rats nourris avec des AGPI n-6 que chez ceux nourris avec des acides gras saturés et mono-insaturés [38]. Les AGPI n-3, comme les AGPI n-6, sont de puissants stimulateurs de la DIT. Il a été clairement montré que des rats nourris avec un régime enrichi avec de l'huile de poisson ont une plus forte activité thermogénique dans le BAT [15] et une teneur plus élevée en UCP1 [39, 40] que des rats nourris avec un régime contenant du lard. Les résultats de toutes ces études sont en accord avec une implication de la DIT dans l'effet limitant des AGPI sur le stockage de graisses corporelles. Pourtant, la contribution de la DIT sur la dépense énergétique totale reste à clarifier. De plus, la stimulation de la DIT a pour effet une augmentation globale de l'oxydation des acides gras au niveau de l'organisme. Dans ce cas, elle ne peut rendre compte des différentes réponses des dépôts adipeux blancs consécutives à l'ingestion d'AGPI n-3. Une hypothèse pourrait être que les UCP2 [41] et les UCP3 [42] récemment découvertes et qui ont une distribution tissulaire plus large que l'UCP1 contribuent à l'effet limitant des AGPI sur l'obésité nutritionnelle. Globalement, ces résultats suggèrent qu'un régime riche en AGPI n-3 provoque une orientation préférentielle de l'énergie ingérée vers l'oxydation au détriment du stockage (*figure 3*).

Effet des acides gras polyinsaturés sur l'expression génique hépatique

Les acides gras ne sont pas seulement utilisés comme source d'énergie et comme composants des phospholipides membranaires, ils sont aussi des médiateurs importants de la régulation génique (*tableau 2*). La régulation de l'expression de gènes hépatiques par les acides gras, et notamment par les AGPI, a déjà fait l'objet de revues exhaustives [43-47]. C'est pourquoi cette revue portera principalement sur la régulation de l'expression génique par les AGPI en relation avec l'accumulation de graisses corporelles.

Plusieurs études ont établi que les AGPI d'origine nutritionnelle régulent l'expression de nombreux gènes. Sur le modèle de la transition allaitement-sevrage, la nature des acides gras alimentaires

affecte les activités et les niveaux d'ARNm de la FAS et de l'ACC chez des rats allaitants sevrés avec des régimes riches en graisses [48]. Lors du sevrage, la consommation de régimes riches en graisses contenant des acides gras saturés à longue chaîne (ou à chaîne moyenne) n'affecte pas l'augmentation des activités et des niveaux d'ARNm de la FAS et de l'ACC dans le foie. Au contraire, les AGPI n-6 préviennent cette augmentation dans le foie. Cet effet est considérablement moins important dans le tissu adipeux où une tendance similaire est pourtant observée [49]. Puisque le contenu en glucide de tous ces régimes est identique, la répression de gènes codant pour des protéines impliquées dans la lipogénèse hépatique est vraisemblablement due à la présence d'AGPI dans le régime. En effet, l'acide linoléique (18:2n-6) ajouté dans des régimes hyperlipidiques pauvres en AGPI diminue fortement les concentrations en ARNm de la FAS dans le foie. L'expression de gènes codant pour des enzymes hépatiques lipogéniques - FAS, ME, et protéine spot S14 - et glycolytiques - glucokinase (GK) et pyruvate kinase (PK) - est aussi réprimée chez des rats nourris avec des régimes hyperlipidiques contenant des AGPI n-3 d'origine marine [50]. Ces effets sont rapides, progressifs et un simple repas contenant de l'huile de poisson est suffisant pour réprimer de l'ordre de 60 à 70 % la transcription génique d'enzymes glycolytiques et lipogéniques. Après plusieurs jours de régime enrichi en huile de poisson, la transcription génique de ces enzymes hépatiques est diminuée de 70 à 90 % comparée à celle de rats nourris avec un régime supplémenté avec de l'huile d'olive. La suppression de l'expression génique d'enzymes lipogéniques dans le foie de rat est provoquée même par de faibles quantités d'AGPI [51]. Dans ces situations, l'expression génique d'enzymes lipogéniques est réprimée en 2 heures dans le foie par 2 % d'AGPI tandis qu'une plus forte répression est obtenue avec 5 % d'AGPI dans le régime, ce qui indique un effet dose. Les AGPI n-6 et n-3 inhibent similairement la transcription de plusieurs gènes hépatiques lipogéniques et glycolytiques tandis que, au contraire, les acides gras saturés et mono-insaturés sont plutôt inefficaces sur les niveaux d'expression génique. Les AGPI doivent avoir au moins 18 atomes de carbone et 2 doubles liaisons localisées en position 9 et 12 pour exercer de forts effets inhibiteurs sur la lipogénèse hépatique [43]. Les AGPI ayant 18 à 20 atomes de carbone et 2 à 5 doubles liaisons sont donc les plus efficaces sur l'expression génique hépatique. L'absence de sélectivité des AGPI n-6 et n-3 sur l'expression de gènes hépatiques n'est pas en faveur d'une implication des prostanoïdes dans cette régulation.

Les AGPI n-6 et n-3 alimentaires régulent aussi l'oxydation des acides gras en modulant l'expression de gènes codant pour des enzymes métaboliques clés (*tableau 2*). Une augmentation de la concentration d'ARNm de l'acyl-coenzyme A (acyl-CoA) oxydase hépatique a été mise en évidence chez des rats nourris avec des huiles de poisson [52]. L'acyl-CoA oxydase est l'enzyme limitante impliquée dans la beta-oxydation peroxysomale des acides gras. Les AGPI n-3 induisent une augmentation des concentrations en ARNm de l'acyl-CoA oxydase dans des hépatocytes en culture primaire, indiquant un effet transcriptionnel direct. Des données récentes montrent que l'expression de la carnitine palmitoyltransférase I (CPT I) est également augmentée après le traitement d'hépatocytes fœtaux en culture avec des acides gras à longue chaîne, tandis que les acides gras à chaîne moyenne sont inefficaces [53]. Les effets des acides gras sur les niveaux d'ARNm de la CPT I semblent être dose-dépendants et dépendre aussi légèrement de la structure moléculaire des acides gras.

Comme les enzymes hépatiques lipogéniques et glycolytiques, l'expression du gène de la stéaroyl-CoA désaturase 1 (SCD1) est fortement réprimée par les AGPI *in vivo* [54] (*tableau 2*). L'expression du gène de la SCD1 est sélectivement diminuée par les AGPI dans le foie de souris *in vivo* comparés à

des acides gras saturés et mono-insaturés qui sont plutôt inefficaces. Parmi les AGPI testés, l'acide arachidonique et, dans une moindre mesure, les acides linoléique et linolénique diminuent dramatiquement les niveaux d'ARNm de la SCD1. Les effets inhibiteurs des AGPI sur l'expression du gène de la SCD1 dans les hépatocytes de rats augmentent selon le degré d'insaturation des acides gras [55]. La répression de la SCD1 hépatique semble être causée par une diminution de la transcription du gène. Il semble clair à présent que les acides gras agissent directement sur l'expression génique hépatocytaire. Les études *in vitro* ont montré que la répression due aux AGPI des ARNm codant pour des enzymes hépatiques lipogéniques et glycolytiques et la SCD1 ne nécessite pas de facteurs extra-hépatiques.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels les AGPI alimentaires régulent l'expression de gènes hépatiques commencent à être élucidés [45]. Il est fort peu probable qu'un seul mécanisme explique la régulation de l'expression génique par les acides gras. En effet, les AGPI inhibent la transcription de gènes hépatiques codant pour des enzymes impliquées dans la lipogenèse, tandis qu'ils induisent l'expression de gènes codant pour l'acyl-CoA oxydase et la cytochrome P450 4A2, qui sont des enzymes impliquées dans l'oxydation des acides gras [56]. Les AGPI peuvent réguler l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides à travers un groupe de facteurs de transcription appelé les *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR) [57]. Les PPARalpha ont été impliqués dans les effets des acides gras sur la transcription génique hépatique. Pourtant, il a été mis en évidence une répression de l'expression génique hépatique de la FAS et de S14 par les AGPI indépendante des PPARalpha [56]. Au contraire, les AGPI n'induisent pas l'expression génique d'enzymes microsomales et peroxysomales chez des souris déficientes en PPARalpha (par invalidation du gène), indiquant que les PPARalpha sont impliqués dans la régulation de ces enzymes [56]. Ainsi, les enzymes lipogéniques et peroxysomales sont régulées différemment et deux mécanismes distincts sont impliqués dans le contrôle par les AGPI du métabolisme lipidique hépatique. Les AGPI pourraient exercer leurs effets à travers une régulation directe de l'expression génique dans le foie [58]. Concernant la protéine spot S14, qui est probablement impliquée dans la lipogenèse, des éléments régulateurs en *cis* en réponse aux AGPI ont été identifiés dans la région promotrice entre -220 et -80 paires de bases [58]. Les AGPI n-3 alimentaires pourraient également interférer avec l'activation de la transcription du gène de la L-pyruvate kinase (PK) par l'insuline et le glucose dans les hépatocytes [59]. Les éléments régulateurs en *cis* en réponse aux AGPI ont été localisés dans la région promotrice entre -197 et -96 paires de bases. Cette région lie deux facteurs de transcription impliqués dans la régulation de la transcription du gène de la L-PK par l'insuline et/ou le glucose. Par conséquent, les AGPI peuvent interférer avec le métabolisme glucidique hépatique en régulant la transcription génique d'enzymes glycolytiques. Dans ce cas, il semble que les AGPI alimentaires ne modulent pas la transcription de gènes hépatiques par l'intermédiaire des PPAR, mais plutôt par des facteurs de transcription en relation avec la région répondant aux glucides. En ce qui concerne la FAS, la diminution des concentrations en ARNm de l'enzyme par les AGPI est due à une inhibition de la transcription génique [50]. La présence d'éléments régulateurs en *cis* en réponse aux AGPI semble claire dans la région promotrice du gène de la FAS [60] et également dans celle du gène de l'ATP citrate-lyase [61]. Là aussi, les AGPI pourraient interférer avec des éléments de réponse répondant au glucose et/ou à l'insuline [62]. Ainsi, les bases moléculaires par lesquelles les AGPI affectent l'expression génique hépatique impliquent vraisemblablement au moins deux voies distinctes mettant en jeu soit des facteurs *trans* soit des éléments régulateurs en *cis*. Tandis que la répression de l'expression génique semble être due aux AGPI, les acides gras saturés et insaturés

sont capables de stimuler l'expression de gènes dans le foie [63] et dans le tissu adipeux blanc [64, 65]. Le fait que les effets des AGPI sur l'expression génique soient rapides dans le foie et beaucoup plus lents dans le tissu adipeux est en faveur d'une régulation spécifique du type tissulaire considéré [58, 48].

Effet des acides gras polyinsaturés sur l'expression génique dans le tissu adipeux

Le tissu adipeux peut donc également être une cible du contrôle par les AGPI de l'expression génique (*tableau 2*). Le traitement de cellules préadipeuses par des acides gras induit l'expression de nombreux gènes qui codent pour des protéines impliquées dans le métabolisme lipidique. Les acides gras à longue chaîne induisent l'expression génique de l'*adipocyte lipid binding protein* (aP2) dans les préadipocytes [65]. Quels que soient leurs degrés d'insaturation, les acides gras de longueur de chaîne supérieure à 12 atomes de carbone semblent capables d'activer le gène de l'aP2 [64]. Le bromopalmitate, un acide gras non métabolisable à longue chaîne, est même plus actif que les acides gras naturels pour induire l'expression génique de l'aP2, indiquant que l'induction de l'aP2 dans les préadipocytes est due aux acides gras non transformés [65]. Les acides gras participent aux processus de conversion des cellules préadipeuses en cellules adipeuses [64]. Puisque l'expression de marqueurs précoces, telle la lipoprotéine lipase (LPL), n'est pas affectée par l'ajout d'acides gras, on est en droit de penser que ces derniers ne semblent pas déclencher les premières étapes de différenciation. Au contraire, les acides gras agissent sur le processus de différenciation terminale en augmentant l'expression de marqueurs tardifs de différenciation. Par exemple, l'expression du gène de l'angiotensinogène, qui est un marqueur tardif de la différenciation adipocytaire, est régulée par les acides gras dans les préadipocytes [66]. Dans ce contexte, il a été proposé que, suite à la consommation de régimes hyperlipidiques ou hyperglucidiques, les fortes teneurs en acides gras provenant des TAG circulants tels que les chylomicrons et les VLDL pourraient favoriser l'hypertrophie et l'hyperplasie du tissu adipeux. Au contraire, chez les rats nourris avec de l'huile de poisson, il peut être proposé que l'effet hypolipémiant des AGPI n-3 aboutirait à une disponibilité diminuée en acides gras à partir des TAG circulants, ce qui pourrait contribuer à limiter le développement du tissu adipeux.

Des études antérieures ont montré que les AGPI limitent le développement du tissu adipeux, mais les bases cellulaires et moléculaires expliquant ces effets restent largement incomprises. Puisque les acides gras jouent un rôle crucial dans la régulation de gènes adipocytaires, la nature des acides gras alimentaires pourrait influencer la régulation de l'expression de protéines adipocytaires impliquées dans le stockage et/ou la mobilisation de lipides. De plus, les expériences réalisées sur des rats nourris avec des régimes hyperlipidiques contenant des AGPI n-3 suggèrent que la régulation de l'expression de gènes adipocytaires par les AGPI devrait être dépendante de la localisation anatomique des dépôts pour contribuer à expliquer leurs effets sélectifs sur le stockage de graisses corporelles [7]. Il existe des différences métaboliques importantes en fonction de la localisation anatomique des dépôts adipeux et ces différences sont aussi valables en ce qui concerne l'expression de gènes codant pour de nombreuses protéines [67, 68]. En outre, le niveau respectif, auquel chacun des principaux AGPI n-3 (EPA ou DHA) de l'huile de poisson peut contribuer à la régulation de l'expression génique, était inconnu pour le tissu adipeux. Les effets des différents AGPI n-3 sur l'expression de gènes codant pour différentes enzymes, un facteur de transcription et la leptine ont été examinés dans le tissu adipeux rétropéritonéal. Ce tissu adipeux répond différenciellement quand des huiles d'origine marine - groupes EPA, DHA, et MIX (EPA et DHA) - remplacent un mélange de

lard et d'huile d'olive - groupe C - (figure 4), ce qui n'est pas le cas du tissu adipeux sous-cutané qui dans les mêmes conditions ne présente pas de variation (figure 5) [16]. L'effet inhibiteur de l'EPA sur l'expression génique correspond à environ la moitié de celui du DHA, montrant ainsi que les AGPI n-3 sont différenciellement efficaces dans la régulation de l'expression génique dans le tissu adipeux. L'EPA et le DHA pourraient agir par deux mécanismes distincts puisque l'effet des deux acides gras est synergique (figure 4).

Les ARNm codant pour ces différentes protéines peuvent aussi être considérés comme des marqueurs du phénotype adipocytaire [69, 70]. La répression similaire des ARNm codant pour des protéines impliquées dans la lipolyse et la lipogénèse adipocytaires pourrait indiquer que la régulation par les AGPI n-3 n'est pas strictement spécifique de certains gènes. Les taux d'ARNm codant pour ces diverses protéines sont étroitement corrélés à la taille des cellules adipeuses induites par les manipulations nutritionnelles mais ne semblent pas en relation avec la composition en acides gras du tissu adipeux. Les AGPI n-3 affecteraient la transcription génique dans le tissu adipeux selon sa localisation anatomique par un mécanisme qui nécessiterait d'autres facteurs que les acides gras *per se*. La répression de l'expression génique par les acides gras d'huile de poisson est en accord avec une implication des prostanoïdes dans cette régulation. Les AGPI, et notamment le DHA, sont de puissants inhibiteurs de la cyclooxygénase et par voie de conséquence inhibent la synthèse de prostaglandines qui jouent un rôle essentiel dans le processus de différenciation adipocytaire [71, 72]. En intégrant ces données, il semble raisonnable de proposer que les AGPI n-3 exercent un effet anti-adipogénique dans le tissu adipeux selon sa localisation anatomique en réprimant la synthèse de prostanoïdes. Cette hypothèse est supportée par une étude récente montrant que les AGPI alimentaires à forte teneur en 18:3n-3 limitent le développement du tissu adipeux viscéral par rapport à des graisses saturées, en réprimant l'expression de marqueurs tardifs de la différenciation adipocytaire [73]. Ces données suggèrent que les AGPI n-3 limitent le développement du tissu adipeux viscéral en réprimant la phase tardive de différenciation adipocytaire. Dans de futures recherches, il pourrait par conséquent être intéressant d'utiliser des cellules adipeuses à différents stades de différenciation pour séparer les effets spécifiques des acides gras sur l'expression génique de leur effet global sur le processus de différenciation.

Les AGPI agissent directement sur l'expression génique adipocytaire, ce qui indique que la régulation par les AGPI de l'expression génique adipocytaire ne nécessite pas de facteurs extra-adipeux. Par exemple, l'ARNm de la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) est fortement induit (environ 10 fois) par les fibrates et le 22:6n-3 mais non par le 18:1n-9 dans des lignées adipocytaires 3T3-F442A et l'implication des PPAR dans la réponse aux acides gras a été proposée [74]. Il est intéressant de noter que le 22:6n-3 est un puissant activateur des PPARgamma2 qui est un facteur de transcription exprimé spécifiquement dans le tissu adipeux. Suite à l'activation par les acides gras, l'induction de l'ARNm codant pour le PPARgamma2 augmenterait l'expression du C/EBPalpha menant à une activation de gènes adipogéniques [75]. Une étude récente ayant trait à l'effet des AGPI sur l'expression de gènes lipogéniques dans les adipocytes montre que l'acide arachidonique et l'EPA répriment les ARNm codant pour la FAS et la protéine spot S14 [76]. L'acide arachidonique inhibe fortement l'expression génique d'enzymes lipogéniques, mais son effet est bloqué par un inhibiteur de la cyclooxygénase. Ces données suggèrent que le mécanisme de contrôle dans les adipocytes implique une voie mettant en jeu les prostanoïdes. Le mécanisme de répression de l'expression génique d'enzymes lipogéniques dans les adipocytes par les AGPI est différent de celui décrit dans le foie. Les AGPI diminuent aussi les niveaux d'ARNm de la SCD 1 dans les lignées adipocytaires 3T3-L1

[77]. Les niveaux d'ARNm de la SCD 1 dans les adipocytes sont diminués différentiellement par d'autres acides gras tels que l'acide linoléique, l'acide linoléique et l'EPA, indiquant une réponse sélective aux AGPI. Les AGPI suppriment l'expression du gène de la SCD 1 dans les adipocytes en diminuant la stabilité des ARNm. En effet, les AGPI n'altèrent pas le taux de transcription du gène de la SCD 1 mais provoque une diminution d'un facteur 3 de la demi-vie de son ARNm. Il semble que la voie des prostanoïdes ne soit pas impliquée dans la répression de l'ARNm de la SCD 1 par l'acide arachidonique. Ainsi, les AGPI régulent l'expression génique de la SCD1 par différents mécanismes dans le foie et dans le tissu adipeux.

De nombreuses possibilités existent en ce qui concerne le contrôle de l'expression génique par les AGPI dans le foie et dans le tissu adipeux. Plusieurs arguments sont en défaveur des PPAR comme l'élément de réponse aux AGPI. Des facteurs dépendant des types cellulaires et/ou de leur localisation anatomique sont probablement impliqués dans l'effet spécifique des AGPI sur l'expression génique bien que d'autres mécanismes ne soient pas exclus. Pour mieux comprendre les mécanismes de la régulation de l'expression génique par les acides gras, et notamment par les AGPI, de nouvelles données seront nécessaires dans de futures études.

REFERENCES

1. RACLOT T, GROSCOLAS R (1993). Differential mobilization of white adipose tissue fatty acids according to chain length, unsaturation, and positional isomerism. *J Lipid Res*, 34 : 1515-26.
2. FIELD CJ, CLANDININ MT (1984). Modulation of adipose tissue fat composition by diet : a review. *Nutr Res*, 4 : 743-55.
3. BODY DR (1988). The lipid composition of adipose tissue. *Prog Lipid Res*, 27 : 39-60.
4. HILL JO, LIN D, YAKUBU F, PETERS JC (1992). Development of dietary obesity in rats, influence of amount and composition of dietary fat. *Int J Obesit*, 16 : 321-33.
5. PARRISH CC, PATHY DA, ANGEL A (1990). Dietary fish oils limit adipose tissue hypertrophy in rats. *Metabolism*, 39 : 217-9.
6. PARRISH CC, PATHY DA, PARKES JG, ANGEL A (1991). Dietary fish oil modify adipocyte structure and function. *J Cell Physiol*, 148 : 493-502.
7. BELZUNG F, RACLOT T, GROSCOLAS R (1993). Fish-oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. *Am J Physiol*, 264 : R1111-8.
8. HAINAULT I, CARLOTTI M, HAJDUCHI E, GUICHARD C, LAVAU M (1993). Fish oil in a high fat diet prevents obesity, hyperlipemia, and adipocyte insulin resistance in rats. *Ann NY Acad Sci*, 683 : 98-101.
9. CARLOTTI M, HAINAULT I, GUICHARD C, HAJDUCHI E, LAVAU M (1993). Beneficial effects of a fish oil enriched high lard diet on obesity and hyperlipemia in Zucker rats. *Ann NY Acad Sci*, 683 : 349-50.

10. IKEMOTO S, TAKAHASHI M, TSUNODA N, MARUYAMA K, ITAKURA H, EZAKI O (1996). High fat diet-induced hyperglycemia and obesity in mice: differential effects of dietary oils. *Metabolism*, 45 : 1539-46.
11. CUNNANE SC, MCADOO KR, HORROBIN DF (1986). N-3 essential fatty acids decrease weight gain in genetically obese mice. *Br J Nutr*, 56 : 87-95.
12. JONES PJH (1989). Effect of fatty acid composition of dietary fat on energy balance and expenditure in hamster. *Can J Physiol Pharmacol*, 67 : 994-8.
13. COUET C, DELARUE J, RITZ P, ANTOINE JM, LAMISSE F (1997). Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obesity*, 21 : 637-43.
14. HILL JO, PETERS JC, LIN D, YAKUBU F, GREENE H, SWIFT L (1993). Lipid accumulation and body fat distribution is influenced by type of dietary fat fed to rats. *Int J Obesity*, 17 : 223-36.
15. OUDART H, GROSCOLAS R, CALGARI C, NIBBELINK M, LERAY C, LE MAHO Y, MALAN A (1997). Brown fat thermogenesis in rats fed high-fat diets enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Int J Obesity*, 21 : 955-62.
16. RACLOT T, GROSCOLAS R, LANGIN D, FERRÉ P (1997). Selective release of human adipocyte fatty acids according to molecular structure. *J Lipid Res*, 38 : 1963-72.
17. HARRIS WS (1989). Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans : a critical review. *J Lipid Res*, 30 : 785-807.
18. HARRIS WS, CONNOR WE, ILLINGWORTH DR, ROTHROTH DW, FOSTER DM (1990). Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res*, 31 : 1549-58.
19. MOHAN PF, PHILLIPS FC, CLEARY MP (1991). Metabolic effects of coconut, safflower, or menhaden oil feeding in lean and obese Zucker rats. *Br J Nutr*, 66 : 285-99.
20. RUSTAN AC, CHRISTIANSEN EN, DREVON CA (1992). Serum lipids, hepatic glycerolipid metabolism and peroxisomal fatty acid oxidation in rats fed oméga-3 and oméga-6 fatty acids. *Biochem J*, 283 : 333-9.
21. AL-SHURBAJI A, LARSSON-BACKSTRÖM C, BERGLUND L, EGGERTSEN G, BJÖRKHEM I (1991). Effect of n-3 fatty acids on the key enzymes involved in cholesterol and triglyceride turnover in rat liver. *Lipids*, 26 : 385-9.
22. WONG S-H, MARSH JB (1988). Inhibition of apolipoprotein secretion and phosphatidate phosphohydrolase activity by eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the perfused rat liver. *Metabolism*, 37 : 1177-81.
23. MOIR AMA, PARK BS, ZAMMIT VA (1995). Quantification *in vivo* of the effects of different types of dietary fat on the loci of control involved in hepatic triacylglycerol secretion. *Biochem J*, 308 : 537-42.
24. YEO YK, HOLUB B J (1990). Influence of dietary fish oil on the relative synthesis of triacylglycerol and phospholipids in rat liver *in vivo*. *Lipids*, 25 : 811-4.

25. BANERJEE I, SAHA S, DUTTA J (1992). Comparison of the effects of dietary fish oils with different n-3 polyunsaturated fatty acid compositions on plasma and liver lipids in rats. *Lipids*, 27 : 425-8.
26. MADSEN L, FRØYLAND L, DYRØY E, HELLAND K, BERGE RK (1998). Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids are differently metabolized in rat liver during mitochondria and peroxisome proliferation. *J Lipid Res*, 39 : 583-93.
27. WILLUMSEN N, HEXEBERG N, SKORVE J, LUNDQUIST M, BERGE RK (1993). Docosahexaenoic acid shows no triglyceride-lowering effects but increases the peroxisomal fatty acid oxidation in liver of rats. *J Lipid Res*, 34 : 13-22.
28. WILLUMSEN N, SKORVE J, HEXEBERG S, RUSTAN AC, BERGE RK (1993). The hypotriglyceridemic effect of eicosapentaenoic acid in rats is reflected in increased mitochondrial fatty acid oxidation followed by diminished lipogenesis. *Lipids*, 28 : 683-90.
29. FRØYLAND L, MADSEN L, VAAGENES H, TOTLAND GK, AUWERX J, KRYVI H, STAELS B, BERGE RK (1997). Mitochondrion is the principal target for nutritional and pharmacological control of triglyceride metabolism. *J Lipid Res*, 38 : 1851-8.
30. HERZBERG GR, ROGERSON M (1989). The effect of dietary fish oil on muscle and adipose tissue lipoprotein lipase. *Lipids*, 24 : 351-3.
31. BALTZELL JK, WOOTEN JT, OTTO DA (1991). Lipoprotein lipase in rats fed fish oil : apparent relationship to plasma insulin levels. *Lipids*, 26 : 289-94.
32. RUSTAN AC, HUSTVEDT BE, DREVON CA (1993). Dietary supplementation of very long-chain n-3 fatty acids decreases whole lipid utilization in the rat. *J Lipid Res*, 34 : 1299-309.
33. ROTHWELL NJ, STOCK MJ (1979). A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*, 281 : 31.
34. TRAYHURN P (1986). Brown adipose tissue and energy balance. In : *Brown adipose tissue*. TRAYHURN P, NICHOLLS DG, eds. London : Edward Arnold, 299-338.
35. MATSUO T, SHIMOMURA Y, SAITOH S, TOKUYAMA K, TAKEUCHI H, SUZUKI M (1995). Sympathetic activity is lower in rats fed a beef tallow diet than in rats fed a safflower oil diet. *Metabolism*, 44 : 934-9.
36. YOUNG JB, WALGREN MC (1994). Differential effects of dietary fats on sympathetic nervous system activity in the rat. *Metabolism*, 43 : 51-60.
37. IDE T, SUGANO M (1988). Effect of dietary fat types on the thermogenesis of brown adipocytes isolated from rat. *Agricult Biol Chem*, 52 : 511-8.
38. TAKEUCHI H, MATSUO T, TOKUYAMA K, SHIMOMURA Y, SUZUKI M (1995). Diet-induced thermogenesis is lower in rats fed a lard diet than in those fed a high oleic acid safflower oil diet, a safflower oil diet or a linseed oil diet. *J Nutr*, 125 : 920-5.

39. SADURKIS A, DICKER A, CANNON B, NEDERGAARD J (1995). Polyunsaturated fatty acids recruit brown adipose tissue: increased UCP content and NST capacity. *Am J Physiol*, 269 : E351-60.
40. KAWADA T, KAYAHASHI S, HIDA Y, KOGA K, NADACHI Y, FUSHIKI T (1998). Fish (Bonito) oil supplementation enhances the expression of uncoupling protein in brown adipose tissue of rat. *J Agricult Food Chem*, 46 : 1225-7.
41. FLEURY C, NEVEROVA M, COLLINS S, RAIMBAULT S, CHAMPIGNY O, LEVI-MEYRUEIS C, BOUILLAUD F, SELDIN MF, SURWIT RS, RICQUIER D, WARDEN CH (1997). Uncoupling protein-2 : a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet*, 15 : 269-72.
42. BOSS O, SAMEC S, PAOLINI-GIACOBINO A, ROSSIER C, DULLOO A, SEYDOUX J, MUZZIN P, GIACOBINO JP (1997). Uncoupling protein-3 : a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett*, 408: 39-42.
43. CLARKE SD, JUMP DB (1994). Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Annu Rev Nutr*, 14 : 83-98.
44. JUMP DB, CLARKE SD, THELEN A, LIIMATTA M, REN B, BADIN M (1996). Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Prog Lipid Res*, 35 : 227-41.
45. CLARKE SD, BAILLIE R, JUMP DB, NAKAMURA MT (1997). Fatty acid regulation of gene expression. Its role in fuel partitioning and insulin resistance. *Ann NY Acad Sci*, 827 : 178-87.
46. CLARKE SD, JUMP DB (1997). Polyunsaturated fatty acids regulate lipogenic and peroxisomal gene expression by independent mechanisms. *Prostaglandins Leukotri Essent Fatty Acids*, 57 : 65-9.
47. SESSLER AM, NTAMBI JM (1998). Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *J Nutr*, 128 : 923-6.
48. GIRARD J, PERDEREAU D, FOUFELLE F, PRIP-BUUS C, FERRÉ P (1994). Regulation of lipogenic enzyme gene expression by nutrients and hormones. *FASEB J*, 8 : 36-42.
49. FOUFELLE F, PERDEREAU D, GOUHOT B, FERRÉ P, GIRARD J (1992). Effect of diets rich in medium-chain and long-chain triglycerides on lipogenic-enzyme gene expression in liver and adipose tissue of the weaned rat. *Eur J Biochem*, 208 : 381-7.
50. JUMP DB, CLARKE SD, THELEN A, LIIMATTA M (1994). Coordinate regulation of glycolytic and lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res*, 35 : 1076-84.
51. IRITANI N, KOMIYA M, FUKUDA H, SUGIMOTO T (1998). Lipogenic enzyme gene expression is quickly suppressed in rats by a small amount of exogenous polyunsaturated fatty acids. *J Nutr*, 128 : 967-72.
52. BERTHOU L, SALADIN R, YAQOUB P, BRANELLEC D, CALDER P, FRUCHART JC, DENEFLÉ P, AUWERX J, STAELS B (1995). Regulation of rat liver apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-II and acyl-coenzyme A oxidase gene expression by fibrates and dietary fatty acids. *Eur J Biochem*, 232 : 179-87.

53. CHATELAIN F, KOHL C, ESSER V, MCGARRY JD, GIRARD J, PÉGORIER JP (1996). Cyclic AMP and fatty acids increase carnitine palmitoyltransferase I gene transcription in cultured fetal rat hepatocytes. *Eur J Biochem*, 235 : 789-98.
54. NTAMBI JM (1992). Dietary regulation of stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression in mouse liver. *J Biol Chem*, 267 : 10925-30.
55. LANDSCHULTZ KT, JUMP DB, MACDOUGLAS OA, LANE MD (1994). Transcriptional control of the stearoyl-CoA desaturase-1 gene by polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun*, 200 : 763-8.
56. REN B, THELEN AP, PETERS JM, GONZALEZ FJ, JUMP DB (1997). Polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic fatty acid synthase and S14 gene expression does not require peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biol Chem*, 272 : 26827-32.
57. LEMBERGER T, DESVERGNE B, WAHLI W (1996). Peroxisome proliferator-activated receptors : a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology. *Ann Rev Cell Develop Biol*, 12 : 335-63.
58. JUMP DB, CLARKE SD, MACDOUGLAS O, THELEN A (1993). Polyunsaturated fatty acids inhibit S14 gene transcription in rat liver and cultured hepatocytes. *Proc Natl Acad Sc USA*, 90 : 8454-8.
59. LIIMATTA M, TOWLE HC, CLARKE S, JUMP DP (1994). Dietary polyunsaturated fatty acids interfere with the insulin/glucose activation of L-type pyruvate kinase gene transcription. *Mol Endocrinol*, 8 : 1147-53.
60. FUKUDA H, IRITANI N, NOGUCHI T (1997). Transcriptional regulatory regions for expression of the rat fatty acid synthase. *FEBS Lett*, 406 : 243-8.
61. FUKUDA H, IRITANI N, KATSURADA A, NOGUCHI T (1996). Insulin-and polyunsaturated fatty acid-responsive region(s) of rat ATP citrate lyase gene promoter. *FEBS Lett*, 380 : 204-7.
62. IRITANI N, FUKUDA H (1995). Polyunsaturated fatty acid-mediated suppression of insulin-dependent gene expression of lipogenic enzymes in rat liver. *J Nutr Sci Vitaminol*, 41 : 207-16.
63. MEUNIER-DURMORT C, POIRIER H, NIOT I, FOREST C, BESNARD P (1996). Up-regulation of the expression of the gene for liver fatty acid-binding protein by long-chain fatty acids. *Biochem J*, 319 : 483-7.
64. AMRI E Z, BERTRAND B, AILHAUD G, GRIMALDI P (1991). Regulation of adipose cell differentiation. I. Fatty acids are inducers of the aP2 gene expression. *J Lipid Res*, 32 : 1449-56.
65. GRIMALDI PA, KNOBEL SM, WHITESELL RR, ABUMRAD NA (1992). Induction of aP2 gene expression by nonmetabolized long-chain fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89 : 10930-4.
66. SAFONOVA I, AUBERT J, NEGREL R, AILHAUD G (1997). Regulation by fatty acids of angiotensinogen gene expression in preadipose cells. *Biochem J*, 322 : 235-9.

67. COUSIN B, CASTEILLA L, DANI C, MUZZIN P, REVELLI J P, PÉNICAUD L (1993). Adipose tissues from various anatomical sites are characterized by different patterns of gene expression and regulation. *Biochem J*, 292 : 873-6.
68. TAVERNIER G, GALITSKY J, VALET P, REMAURY A, BOULOUMIE A, LAFONTAN M, LANGIN D (1995). Molecular mechanisms underlying regional variations of catecholamine-induced lipolysis in rat adipocytes. *Am J Physiol*, 268 : E1135-42.
69. AILHAUD G, GRIMALDI P, NÉGREL R (1992). Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. *Ann Rev Nutr*, 12 : 207-33.
70. MACDOUGALD OA, LANE MD (1995). Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Ann Rev Biochem*, 64 : 345-73.
71. FORMAN B M, TONTONOZ P, CHEN J, BRUN R P, SPIEGELMAN BM, EVANS RM (1995). 15-deoxy-DELTA^{12,14}-prostaglandin J₂ is a ligand for the adipocyte determination factor PPARgamma. *Cell*, 83 : 803-12.
72. KLIEWER SA, LENHARD JM, WILLSON TM, PATEL I, MORRIS DC, LEHMANN JM (1995). A prostaglandin J₂ metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell*, 83 : 813-9.
73. OKUNO M, KAJIWARA K, IMAI S, KOBAYASHI T, HONMA N, MAKI T, SURUGA K, GODA T, TAKASE S, MUTO Y, MORIWAKI H (1997). Perilla oil prevents the excessive growth of visceral adipose tissue in rats by down-regulating adipocyte differentiation. *J Nutr*, 127 : 1752-7.
74. ANTRAS-FERRY J, ROBIN P, ROBIN D, FOREST C (1995). Fatty acids and fibrates are potent inducers of transcription of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in adipocytes. *Eur J Biochem*, 234 : 390-6.
75. TONTONOZ P, HU E, SPIEGELMAN BM (1994). Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPARgamma, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, 79 : 1147-56.
76. MATER MK, PAN D, BERGEN WG, JUMP DB (1998). Arachidonic acid inhibits lipogenic gene expression in 3T3-L1 adipocytes through a prostanoid pathway. *J Lipid Res*, 39 : 1327-34.
77. SESSLER AM, KAUR N, PALTA JP, NTAMBI JM (1996). Regulation of stearoyl-CoA desaturase 1 mRNA stability by polyunsaturated fatty acids in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*, 271 : 29854-8.
78. MERCER SW, TRAYHURN P (1987). Effects of high fat diets on energy balance and thermogenesis in brown adipose tissue of lean and genetically obese ob/ob mice. *J Nutr*, 117 : 2147-53.
79. SHIMOMURA Y, TAMURA T, SUZUKI M (1990). Less body fat accumulation in rats fed a safflower oil diet than in rats fed a beef tallow diet. *J Nutr*, 120 : 1291-6.

80. TEBBEY PW, MACGOWAN KM, STEPHENS JM, BUTTKE TM, PEKALA PH (1994). Arachidonic acid down-regulates the insulin-dependent glucose transporter gene (GLUT4) in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting transcription and enhancing mRNA turnover. *J Biol Chem*, 269 : 639-44.

Illustrations

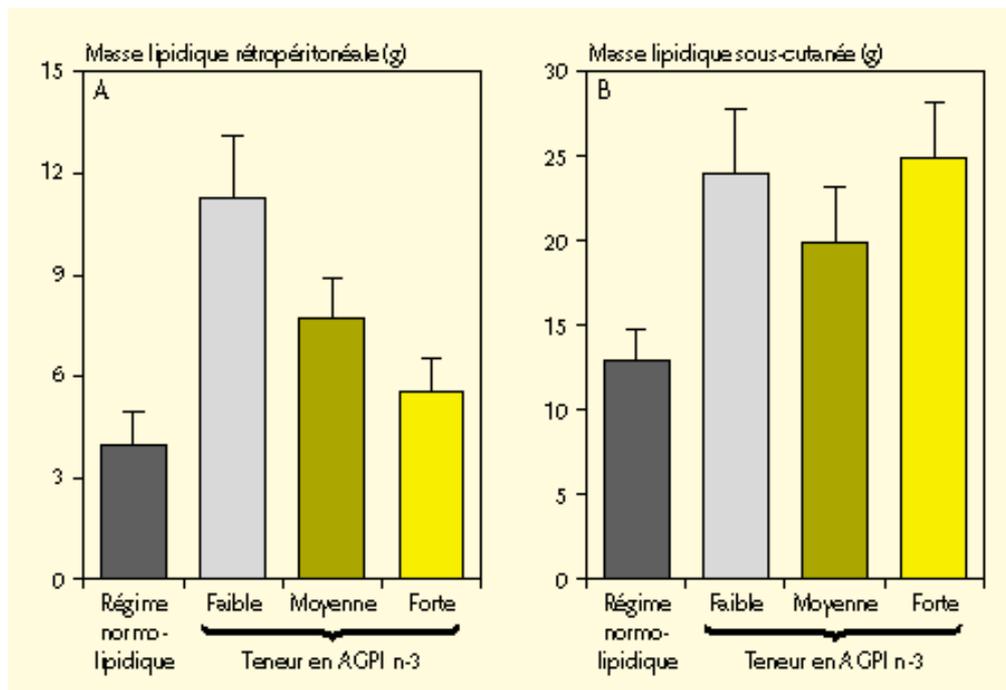


Figure 1. Masse lipidique des tissus adipeux rétro-péritonéal (A) et sous-cutané (B) chez des rats nourris avec un régime normolipidique ou des régimes hyperlipidiques contenant des quantités croissantes d'AGPI n-3 (d'après Belzung et al. [7]).

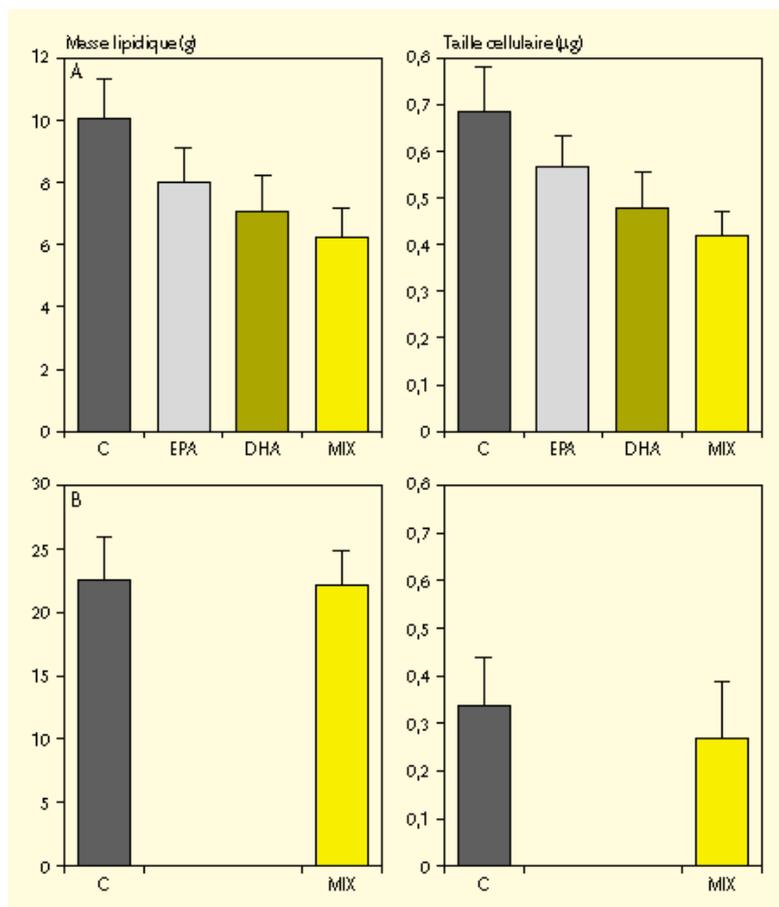


Figure 2. Masse lipidique et taille des cellules des tissus adipeux rétro-péritonéal (A) et sous-cutané (B) chez des rats nourris avec des régimes hyperlipidiques contenant (EPA, DHA, MIX) ou non (C) des AGPI n-3 (d'après Raclot et al. [16]).

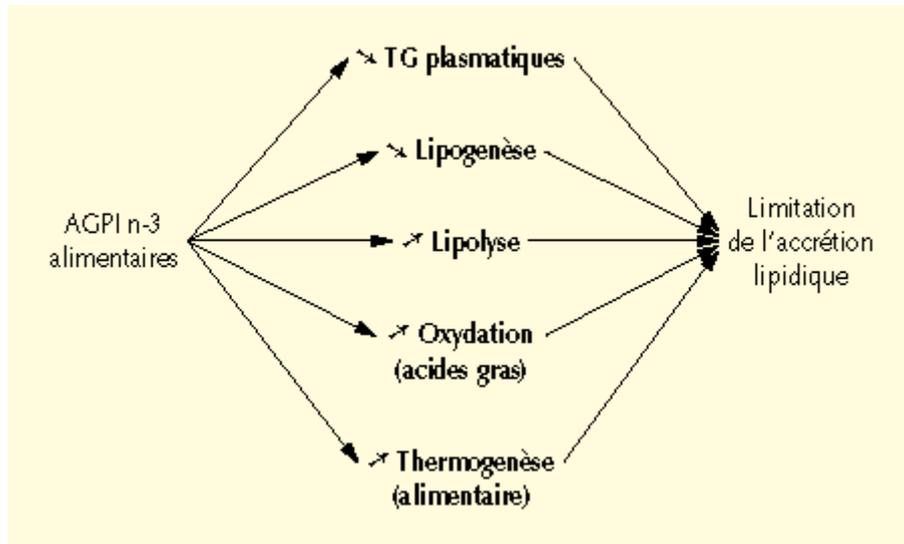


Figure 3. Effets des acides gras polyinsaturés n-3 sur l'accrétion lipidique.

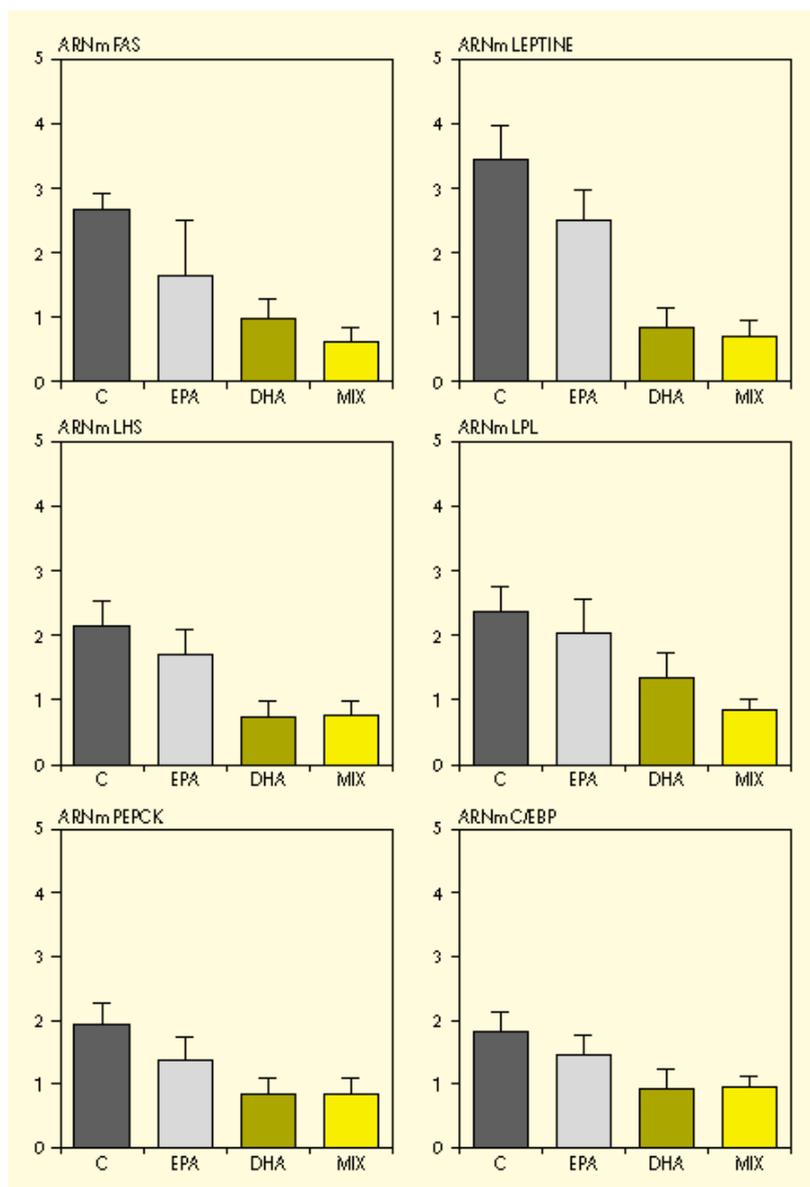


Figure 4. Expression génique de différentes protéines dans le tissu adipeux rétro-péritonéal de rats nourris avec des régimes hyperlipidiques contenant (EPA, DHA, MIX) ou non (C) des AGPI n-3 (d'après Raclot et al. [16]).

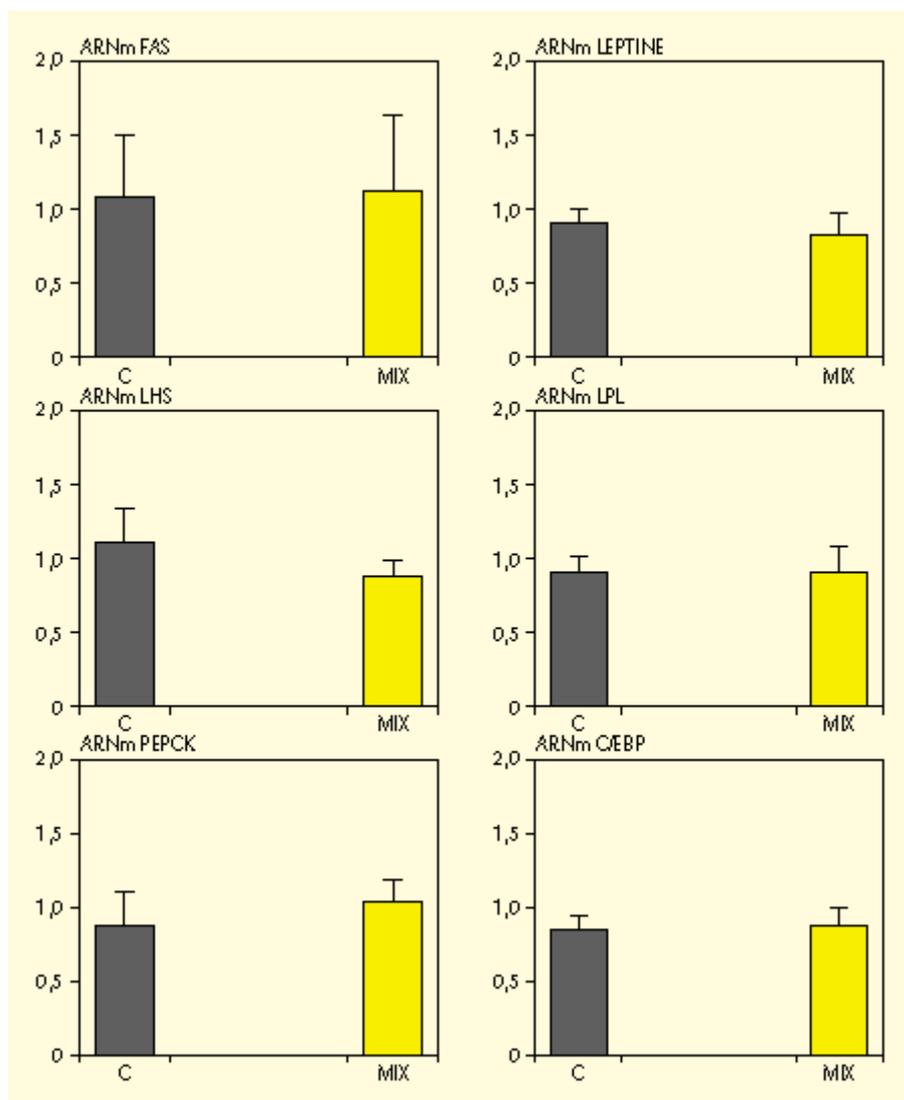


Figure 5. Expression génique de différentes protéines dans le tissu adipeux sous-cutané de rats nourris avec des régimes hyperlipidiques contenant (EPA, DHA, MIX) ou non (C) des AGPI n-3 (d'après Raclot et al. [16]).

	Effet	Traitement	Référence
AGPI n-6			
Souris <i>ob/ob</i>	↓ masse corporelle	2 semaines	[78]
Rat	↓ masse grasse	4 mois	[79]
Rat	↓ graisse abdominale	9 semaines	[40]
AGPI n-3			
Souris <i>ob/ob</i>	↓ masse corporelle	16 semaines	[11]
Rat	↓ graisse épидидymaire/périréale	3-5 semaines	[5]
Rat <i>fa/fa</i>	↓ graisse viscérale/totale	8 semaines	[9]
Rat	↓ graisse épидидymaire/rétropéritonéale mésentérique/sous-cutanée	1-3 mois	[14]
Humain	↓ masse grasse	3 semaines	[13]

Tableau 1. Effets des acides gras polyinsaturés alimentaires sur l'accrétion lipidique.

	Expression génique	Condition	Référence
AGPI n-6			
Rat	↓ ACC, FAS hépatique/adipeuse	<i>in vivo</i>	[49]
Souris	↓ GLUT4 adipeux	<i>in vitro</i>	[80]
AGPI n-6/n-3			
Souris	↓ Scd1 hépatique	<i>in vivo/in vitro</i>	[55]
Souris	↑ PEPCK adipeuse	<i>in vitro</i>	[74]
AGPI n-3			
Rat	↓ PK, ME, FAS, S14 hépatiques	<i>in vivo/in vitro</i>	[50]
Rat	↑ Acyl-CoA oxydase hépatique	<i>in vivo/in vitro</i>	[52]
Rat	↓ FAS, LPL, LHS, PEPCK, Leptine, C/EBP α adipeuse	<i>in vivo</i>	[16]

Tableau 2. Effets des acides gras polyinsaturés sur les expressions géniques.