

M/S : médecine sciences



PPAR γ : un récepteur nucléaire majeur de l'adipogenèse **PPAR γ : a major nuclear receptor in adipogenesis**

Philippe Gervois et Jean-Charles Fruchart

Volume 19, numéro 1, janvier 2003

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/000751ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Gervois, P. & Fruchart, J.-C. (2003). PPAR γ : un récepteur nucléaire majeur de l'adipogenèse. *M/S : médecine sciences*, 19(1), 20–22.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

obtenue pour les arbres à faible activité CAD, mais en utilisant une quantité moindre d'agents alcalins. De ce fait, la cellulose conserve un meilleur degré de polymérisation, ce qui permet d'obtenir un papier de qualité supérieure. De plus, le rendement en pâte est augmenté de 3 % environ, ce qui est considérable, au vu des énormes quantités de papier produites annuellement [7]. Ainsi, ces peupliers à lignines modifiées, tout en diminuant les coûts de production permettent d'obtenir avec un meilleur rendement un papier de plus grande qualité. C'est la démonstration qu'une application du génie génétique peut être potentiellement bénéfique pour l'industrie papetière, aussi bien du point de vue environnemental qu'économique. ♦

Assessment of modified lignin poplars: towards a less polluting paper industry

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont été financés dans le cadre de deux projets européens (CEE-ECLAIR AGRE-0021-C OPLIGE et FAIR-TIMBER PL95424).

GLOSSAIRE

Cerne

Les cernes sont des anneaux d'accroissement ligneux qui s'accumulent chaque année sur les troncs d'arbres.

Méristème

Groupe de cellules non différenciées, dont les divisions actives permettent la formation d'organes et la croissance en longueur et en épaisseur.

Cambium

Tissu méristématique (cellules aptes à se diviser) à l'origine des tissus vasculaires secondaires.

RÉFÉRENCES

1. Mellerowicz E, Baucher M, Sundberg B, Boerjan W. Unravelling cell wall formation in the woody dicot stem. *Plant Mol Biol* 2001; 47: 239-74.
2. Lewis NG, Yamamoto E. Lignin: occurrence, biogenesis and biodegradation. *Ann Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 1990; 41: 455-96.
3. Boudet AM. A new view of lignification. *Trends Plant Sci* 1998; 3: 67-71.
4. Pilate G, Pâques M, Leplé JC, Plomion C. Les biotechnologies chez les arbres forestiers. *Rev For Fr* 2002; LIV: 161-80.
5. Baucher M, Chabbert B, Pilate G, et al. Red xylem and higher lignin extractibility by down-regulating a cinnamyl alcohol dehydrogenase in poplar. *Plant Physiol* 1996; 112: 1479-90.
6. Lapiere C, Pollet B, Petit-Conil M, et al. Structural alterations of lignins in transgenic poplars with depressed cinnamyl alcohol dehydrogenase or caffeic acid O-methyltransferase activity have opposite impact on the efficiency of industrial kraft pulping. *Plant Physiol* 1999; 119: 153-63.
7. Pilate G, Guiney E, Holt K, et al. Field and pulping performances of transgenic trees with altered lignification. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 607-12.

NOUVELLE

PPAR γ : un récepteur nucléaire majeur de l'adipogenèse

Philippe Gervois, Jean-Charles Fruchart

Unité de Recherche sur les lipoprotéines et l'athérosclérose, Inserm U.545, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur Calmette, 59019 Lille Cedex, France.
Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2, 3, rue du Professeur Laguesse, 59006 Lille, France.
Jean-Charles.Fruchart@pasteur-lille.fr

> Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes (PPAR) appartiennent à la grande famille des récepteurs nucléaires d'hormones. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription dont l'activité est modulée par l'interaction avec un ligand spécifique. De très nombreuses études réalisées au cours de la dernière décennie ont établi l'importance de ces récepteurs dans divers métabolismes, notamment dans l'homéostasie lipidique et glucidique ou encore dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaires. Il existe trois types de PPAR, α , β (δ) et γ . Le PPAR α est

exprimé dans les tissus ayant un potentiel catabolique important pour les acides gras et principalement dans le foie. L'expression du PPAR β est plutôt ubiquitaire alors que le PPAR γ est plus spécifiquement exprimé dans le tissu adipeux.

Mode d'action des PPAR

Les PPAR agissent au niveau moléculaire, c'est-à-dire qu'ils modulent la transcription des gènes [1]. D'un point de vue structurel, ils sont constitués de deux domaines majeurs: un domaine de fixation à l'ADN et un domaine d'interaction avec le ligand. Les

PPAR se fixent sur une région spécifique de l'ADN située dans la région régulatrice (promoteur) des gènes cibles et appelée élément de réponse aux proliférateurs de peroxisomes (PPRE). L'activation du récepteur par son ligand se traduit par l'association (dimérisation) entre PPAR et un récepteur



de l'acide rétinolique, RXR (*retinoid X receptor*). Le dimère ainsi formé se lie au PPRE et provoque l'activation de la transcription du gène cible.

Rôles physiologiques du PPAR γ

La participation du PPAR γ à diverses voies biologiques a un double intérêt, fondamental et clinique. En effet, le PPAR γ intervient dans des processus physiopathologiques cruciaux tels que la différenciation, la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, l'athérosclérose et le cancer. L'implication physiopathologique du PPAR γ a encouragé la recherche de ligands endogènes. Les activateurs endogènes du PPAR γ sont des acides gras et des dérivés d'acides gras qui représentent, cependant, des ligands de faible affinité. Des eicosanoïdes (il s'agit d'une famille complexe et nombreuse de molécules à 20 atomes de carbone, *eikosi* signifie 20 en grec, dérivées d'acides gras insaturés dont le principal est l'acide arachidonique) tels que la 15-désoxy- Δ 12,14 prostaglandine-J₂, et des composants des LDL oxydés tels que les acides 9- et 13-hydroxyoctadécadiénoïque, constituent des ligands naturels plus spécifiques pour le PPAR γ [2, 3]. L'activation du PPAR γ par ces derniers ligands est apparue surprenante jusqu'à la démonstration de l'action du PPAR γ dans le contrôle de l'expression de certains gènes de l'inflammation [4, 5].

Plusieurs ligands synthétiques de forte affinité ont été élaborés pour le PPAR γ . Ces ligands appartiennent à la classe des thiazolidinediones (ou glitazones, dont les trois principales sont la troglitazone, la rosiglitazone et la pioglitazone) et sont utilisés en clinique pour leur propriété de sensibilisation de la réponse à l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 [6]. De nouveaux agents pharmacologiques incluant des dérivés aryl-tyrosine ont été également développés et apparaissent comme des molécules prometteuses pour une utilisation en laboratoire et pour l'application clinique [7].

Le PPAR γ intervient dans la différenciation adipocytaire par son action sur la régulation de l'expression de nombreux gènes impliqués dans le phénotype adipocytaire. Les premiers travaux ont montré que le PPAR γ est capable de promouvoir l'adipogenèse dans des cellules non adipogéniques telles que les fibroblastes NIH-3T3. Le rôle du PPAR γ dans l'adipogenèse a également été confirmé *in vivo* grâce à l'élaboration de modèles murins [8, 9]. Le PPAR γ existe sous deux formes, nommées PPAR γ ₁ et PPAR γ ₂, qui diffèrent par leur extrémité N-terminale. Une étude très récente a permis de démontrer que c'est principalement le PPAR γ ₂ qui contrôle l'adipogenèse [10].

Les facteurs de transcription de la famille des C/EBP (*CCAAT/enhancer binding pro-*

tein) jouent, eux aussi, un rôle important dans le phénotype adipocytaire. Les facteurs C/EBP β et C/EBP δ induisent l'expression du PPAR γ et du C/EBP α . Ces deux protéines organisent alors la pleine différenciation et le maintien du phénotype adipocytaire. Ce n'est que très récemment que le caractère indispensable de la présence du PPAR γ pour l'action conjointe des facteurs C/EBP α et PPAR γ dans l'adipogenèse a été décrit. En effet, le C/EBP α ne peut induire, à lui seul, l'adipogenèse dans des cellules dans lesquelles le gène du PPAR γ a été invalidé [11]. PPAR γ et C/EBP α orchestrent donc une voie de signalisation unique du développement et du maintien du phénotype adipocytaire.

Un rôle du PPAR γ dans le diabète de type 2 est clairement suggéré par le fait que les thiazolidinediones améliorent la sensibilité de la réponse à l'insuline. De nombreuses études ont montré que le PPAR γ est la cible moléculaire de ces agents pharmacologiques. Cela est corroboré en particulier par le fait que de nouveaux ligands PPAR γ de grande affinité potentialisent fortement, *in vivo*, la sensibilité à l'insuline [7]. De plus, des mutations du gène du PPAR γ ont été identifiées chez quelques patients qui présentent une résistance sévère à l'insuline. Des études cliniques ont révélé une association entre l'allèle mutant humain et la diminution de l'activité du récepteur, un abaissement de l'indice de masse corporelle, une atténuation de l'obésité, une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une diminution du risque de diabète de type 2 [12-14]. Mais il y avait un paradoxe car les muscles étaient les sites principaux des effets des thiazolidinediones. Or le muscle est très pauvre en PPAR γ alors qu'il est riche en PPAR α . En fait, la réduction de la résistance à l'insuline liée au PPAR γ s'opère *via* la régulation de l'expression de gènes clés dans l'adipocyte (Figure 1). Ainsi, PPAR γ favorise le flux de triglycérides allant vers le tissu adipeux, réservant l'utilisation du glucose par le cerveau, le foie et le muscle. Des cytokines telles que l'interleukine-6 et le TNF- α sont impliquées dans la résistance à l'insuline associée à l'obésité. Le PPAR γ atténue l'effet de ces cytokines dans le

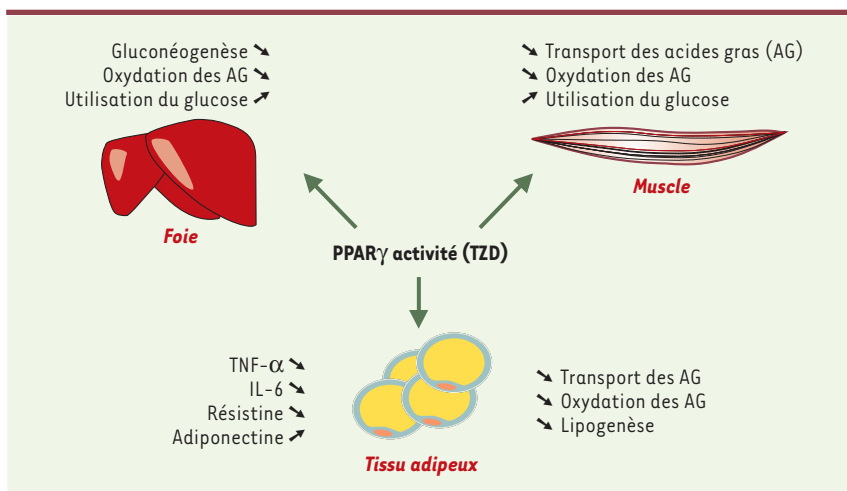


Figure 1. PPAR γ améliore la sensibilité à l'insuline. L'activation du PPAR γ par les thiazolidinediones favorise le flux d'acides gras et de triglycérides allant vers le tissu adipeux. Il en résulte une potentialisation de l'utilisation du glucose en périphérie. AG: acides gras; TZD: thiazolidinediones.

(→) m/s
2001, n° 12,
p. 1353

tissu adipeux. Une petite protéine sécrétée, appelée résistine, a été récemment découverte dans les cellules adipeuses et semble promouvoir la résistance systémique à l'insuline. Or, les thiazolidinediones répriment l'expression de ce facteur. Une autre protéine sécrétée, l'adiponectine, est une cible des thiazolidinediones et potentialise la sensibilité à l'insuline (→) [11].

L'action du PPAR γ étant pléiotropique, la tendance actuelle consiste à élaborer des ligands à action plus efficace et surtout plus sélective. La recherche des mécanismes détaillés de l'action moléculaire de ce type de récepteur est en plein essor. Dès lors, il est envisageable d'élaborer des agents pharmacologiques capables de moduler l'expression de gènes cibles de PPAR γ impliqués dans la sensibilité à l'insuline en épargnant la stimulation d'une adipogenèse exacerbée. Par son implication dans la différenciation, dans la régulation du métabolisme, dans le maintien de la sensibilité à l'insuline, le PPAR γ constitue dorénavant une cible pharmacologique de premier plan. ♦

PPAR γ : a major nuclear receptor in adipogenesis

RÉFÉRENCES

1. Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 3-11.
2. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR γ . *Cell* 1998; 93: 229-40.
3. Willson TM, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Curr Opin Chem Biol* 1997; 1: 235-41.
4. Rossi A, Kapahi P, Natoli G, et al. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of I κ B kinase. *Nature* 2000; 403: 103-8.
5. Straus DS, Pascual G, Li M, et al. 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF-kappa B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4844-9.
6. Kletzien RF, Clarke SD, Ulrich RG. Enhancement of adipocyte differentiation by an insulin-sensitizing agent. *Mol Pharmacol* 1992; 41: 393-8.
7. Brown KK, Henke BR, Blanchard SG, et al. A novel N-aryl tyrosine activator of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma reverses the diabetic phenotype of the Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes* 1999; 48: 1415-24.
8. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro*. *Mol Cell* 1999; 4: 611-7.
9. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, et al. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell* 1999; 4: 585-95.
10. Ren D, Collingwood TN, Rebar EJ, Wolffe AP, Camp HS. PPARgamma knockdown by engineered transcription factors: exogenous PPARgamma2 but not PPARgamma1 reactivates adipogenesis. *Genes Dev* 2002; 16: 27-32.
11. Rosen ED, Hsu CH, Wang X, et al. C/EBPalpha induces adipogenesis through PPARgamma: a unified pathway. *Genes Dev* 2002; 16: 22-6.
12. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20: 284-7.
13. Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, et al. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 1999; 47: 1806-8.
14. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; 26: 76-80.

NOUVELLE

Les jonctions paranodales des fibres myélinisées: site d'ancrage, lieu d'interactions

Catherine Lubetzki, Perrine Charles, Natalia Denisenko-Nehrbass, Gilles Barbin, Jean-Antoine Girault

C. Lubetzki, P. Charles, G. Barbin: Inserm U.495, Hôpital de la Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.
N. Denisenko-Nehrbass, J.A. Girault: Inserm U.536, Institut du Fer à Moulin, 17, rue du Fer-à-Moulin, 75005 Paris, France.

> En permettant l'établissement d'une conduction saltatoire (de *saltare*, sauter), d'un nœud de Ranvier à l'autre, la myélinisation induit une accélération de la propagation de l'influx nerveux. Cette conduction saltatoire est sous-tendue par l'organisation de la membrane des axones myélinisés en domaines fonctionnels distincts: chaque région paranodale est ainsi séparée de la suivante par plusieurs domaines spécialisés: le

nœud de Ranvier, portion amyélinique de l'axone, flanqué de part et d'autre par la région paranodale, zone d'ancrage de la myéline à l'axone, puis par la région juxta-paranodale (Figure 1). La constitution moléculaire de ces différents domaines est en cours de dissection. Des résultats récents ont conduit à clarifier l'organisation des constituants moléculaires des jonctions paranodales.

Structure et fonctions des jonctions paranodales

De chaque côté du nœud de Ranvier, les lamelles de myéline compacte s'ouvrent en une série de boucles cytoplasmiques apposées entourant l'axone (Figure 2). Ces jonctions paranodales, interposées entre le nœud de Ranvier où sont concentrés les canaux sodiques dépendant du voltage, et les régions juxta-paranodales où sont agrégés les canaux potassiques, ont plu-