

NOUVELLE

Un nouveau rôle de l'insuline dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique hépatique

Fabienne Foufelle, Bronwyn Hegarty, Alexandre Bobard, Isabelle Hainault, Pascale Bossard, Pascal Ferré

Inserm U.671 ; Université Pierre et Marie Curie ; Centre de Recherches Biomédicales des Cordeliers, 15, rue de l'École de médecine, 75270 Paris Cedex 06, France.
foufelle@bhdc.jussieu.fr

téique puisqu'elle escorte le précurseur SREBP du réticulum endoplasmique vers le Golgi où ce dernier sera clivé par les deux protéases S1P et S2P, et celui de détecteur de la concentration intracellulaire de cholestérol (*cholesterol sensor*) puisqu'elle possède un domaine se liant au cholestérol. Ainsi, quand la concentration de cholestérol est faible, le complexe SCAP-SREBP migre du réticulum endoplasmique vers le Golgi où le précurseur est clivé par deux protéases. Au contraire, lorsque la concentration de cholestérol est élevée, le complexe SCAP-SREBP est retenu dans les membranes du réticulum endoplasmique par les protéi-

> Les facteurs de transcription *sterol regulatory element binding protein* (SREBP) sont des acteurs majeurs de la régulation du métabolisme lipidique puisqu'ils contrôlent l'expression des gènes du métabolisme des acides gras, des triglycérides et du cholestérol [1]. Ces facteurs appartiennent à une famille composée de trois membres : SREBP-1a, SREBP-1c et SREBP-2. L'isoforme SREBP-2 est codée par le gène *SREBP-2* alors que SREBP-1a et 1c sont codées par le gène *SREBP-1*, par l'utilisation de deux promoteurs différents et par épissage alternatif. Les trois isoformes se distinguent par leur localisation tissulaire, leurs gènes cibles et la régulation de leur activité transcriptionnelle (Tableau 1) [2]. Les facteurs SREBP sont synthétisés sous la forme de précurseurs inactifs ancrés dans les membranes du réticulum endoplasmique. Le précurseur présente une structure tripartite similaire pour les trois isoformes comprenant un fragment aminoterminal correspondant au facteur de transcription, une boucle située dans la lumière du réticulum endoplasmique et un fragment carboxyterminal correspondant à un domaine de régulation. Le clivage protéolytique du précurseur SREBP permet la libération de la partie transcriptionnellement active qui, une fois libérée, migre dans le noyau pour activer ses gènes cibles [3].

Les travaux de Brown et Goldstein ont montré que la transcription et le clivage protéolytique des isoformes SREBP-1a et SREBP-2 étaient activés par la déplétion

en cholestérol [1]. Pour ces isoformes, la forme mature est libérée par un processus appelé RIP (*regulated intramembrane proteolysis*) faisant intervenir la protéine SCAP (*SREBP cleavage activating protein*), les protéines Insig (*insulin induced gene*) et les protéases S1P et S2P [4]. La SCAP joue un double rôle : celui de cargo pro-

teique puisqu'elle escorte le précurseur SREBP du réticulum endoplasmique vers le Golgi où le précurseur est clivé par deux protéases. Au contraire, lorsque la concentration de cholestérol est élevée, le complexe SCAP-SREBP est retenu dans les membranes du réticulum endoplasmique par les protéi-

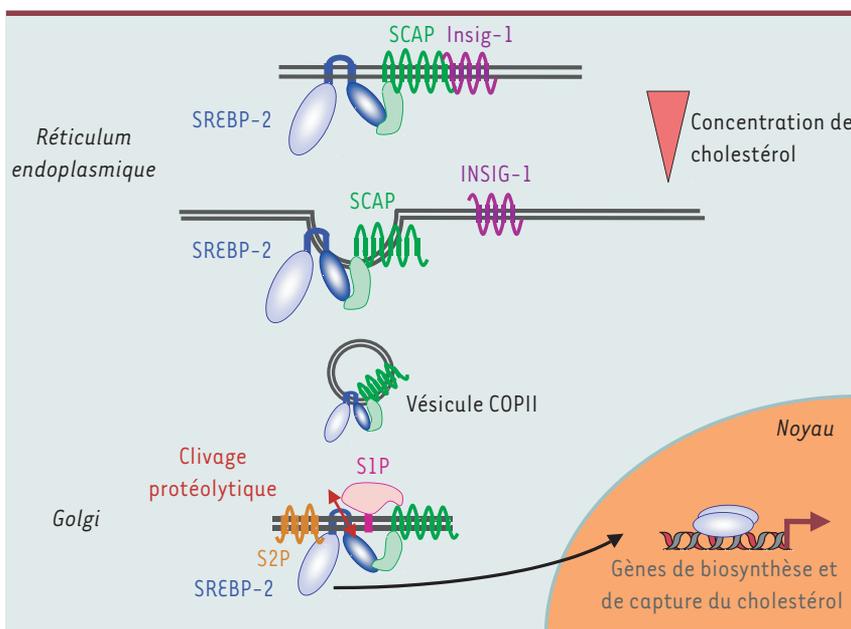


Figure 1. Activation du clivage protéolytique de l'isoforme SREBP-2 par la déplétion en cholestérol. À l'état basal, la forme précurseur SREBP-2 est ancrée dans les membranes du réticulum endoplasmique et forme un complexe avec les protéines SCAP. Le complexe SREBP-2/SCAP est retenu dans le réticulum par les protéines de rétention Insig-1. Lorsque la concentration de cholestérol diminue, la SCAP qui est un « senseur » de cholestérol change de conformation, se libère des protéines Insig et entraîne le précurseur SREBP-2 vers le Golgi par l'intermédiaire de vésicules de type COPII, où il subit un double clivage protéolytique par les protéases S1P et S2P, libérant la partie aminotermine qui migre dans le noyau et transactive les promoteurs des gènes de biosynthèse et de capture du cholestérol.

nes de rétention Insig et le précurseur n'est pas clivé (Figure 1).

Les études chez l'animal et dans les cultures d'hépatocytes ont montré que l'isoforme majoritaire de ces tissus, SREBP-1c, présentait une régulation différente des autres isoformes. En effet, dans des conditions de déplétion en cholestérol, alors que l'expression et les quantités de SREBP-2 nucléaires augmentent, les ARNm et la forme nucléaire de SREBP-1c ne sont que peu modifiés. Les travaux que nous avons réalisés ont permis de montrer que l'expression de l'isoforme SREBP-1c était sous le contrôle de l'environnement glucidique. L'expression de SREBP-1c est faible dans le foie d'un animal à jeun et augmente fortement lorsque celui-ci est renourri avec un régime riche en glucides. L'insuline active la transcription de SREBP-1c par la voie de la phosphatidyl inositol 3-phosphate kinase alors que le glucagon l'inhibe [5]. La surexpression de formes dominantes négatives ou positives de ce facteur a permis de démontrer que SREBP-1c était le médiateur des effets transcriptionnels positifs de l'insuline sur les gènes de la glycolyse et de la synthèse des acides gras et négatifs sur un gène clé de la néoglucogénèse [6, 7].

Le clivage protéolytique du précurseur SREBP, inactif et ancré dans les membranes du réticulum endoplasmique, est indispensable à l'induction transcriptionnelle des gènes cibles. Alors qu'il a été clairement mis en évidence que la déplétion en cholestérol est le signal qui permet de libérer les formes SREBP-2 et SREBP-1a, les mécanismes impliqués dans le clivage protéolytique de SREBP-1c restaient, jusqu'à présent, inconnus. Dans un article récent, nous montrons que le clivage protéolytique de SREBP-1c est induit très rapidement (moins de 30 minutes) en présence d'insuline dans les hépatocytes [8]. Cela se traduit par une diminution de la quantité de SREBP-1c précurseur dans le réticulum endoplasmique, et l'apparition concomitante de la forme active nucléaire (Figure 2). C'est la première fois que l'insuline est impliquée dans une régulation métabolique par l'intermé-

diaire d'un phénomène de protéolyse. Par quels mécanismes l'insuline stimule-t-elle la protéolyse de SREBP-1c ? Les protéines de rétention Insig pourraient jouer un rôle important dans la régulation duale des différentes isoformes par le cholestérol ou

par l'insuline. Insig-1, dont l'expression est induite par l'insuline, pourrait être impliquée dans le clivage de SREBP-2 par la déplétion en cholestérol. Au contraire, Insig-2a, dont l'expression diminue en présence d'insuline, serait impliquée plus

Protéine	Gène	Localisation	Gènes régulés
SREBP-1a	<i>SREBP-1</i>	Rate, intestin, cellules en prolifération, lignées cellulaires	Enzymes de la biosynthèse du cholestérol et des acides gras
SREBP-1c	<i>SREBP-1</i>	Très exprimé dans foie, tissu adipeux, muscle	Enzymes de la biosynthèse des acides gras
SREBP-2	<i>SREBP-2</i>	Expression faible dans toutes les cellules	Enzymes de la biosynthèse et de capture du cholestérol

Tableau 1. Caractéristiques des trois isoformes de SREBP.

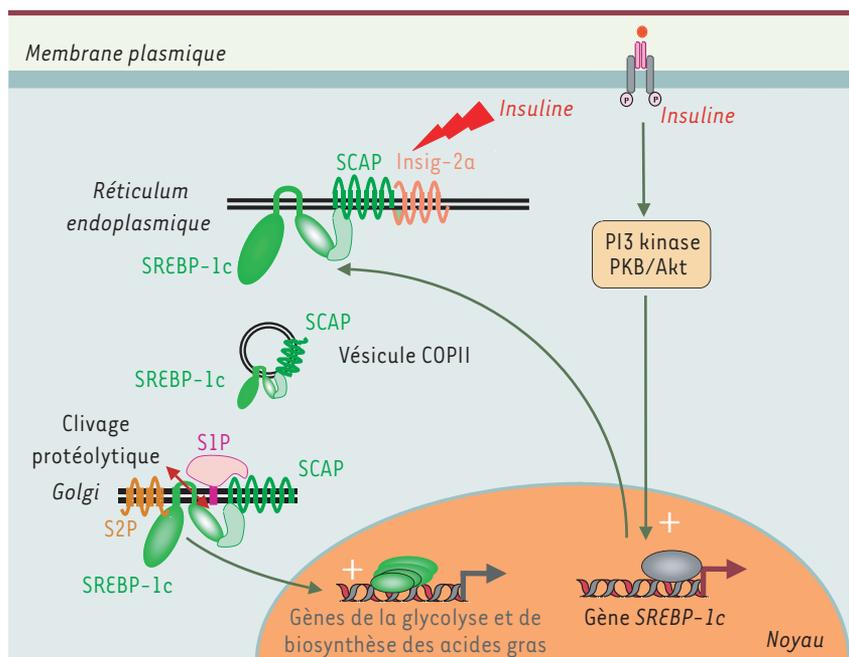


Figure 2. Activation de l'isoforme SREBP-1c par l'insuline dans le foie. L'insuline après liaison à son récepteur active la transcription du gène *SREBP-1c* par une voie impliquant la phosphatidyl inositol 3 phosphate kinase (PI3 kinase) et la protéine kinase B (PKB). Cela entraîne une synthèse de la protéine précurseur de SREBP-1c qui s'ancre dans les membranes du réticulum endoplasmique. L'insuline active le clivage protéolytique de la forme précurseur de SREBP-1c. L'insuline pourrait agir en partie en diminuant l'expression de la protéine de rétention Insig-2 mais également en diminuant son affinité pour la SCAP. Cela a pour conséquence la dissociation du complexe SCAP/SREBP-1c, d'Insig. Le complexe SCAP/SREBP migre vers le Golgi par l'intermédiaire de vésicules de type COPII où il subit un double clivage protéolytique par les protéases S1P et S2P libérant la partie aminotermine qui migre dans le noyau et transactive les promoteurs des gènes de la glycolyse et de la biosynthèse des acides gras.



spécifiquement dans le clivage de SREBP-1c par l'insuline. L'insuline, en diminuant l'association de SCAP et d'Insig (diminution de l'expression, changement d'affinité) permettrait la libération de la forme nucléaire de SREBP-1c. Ainsi, les protéines Insig sont de bonnes candidates pour expliquer la régulation coordonnée du clivage de chacune des isoformes SREBP dans différentes conditions physiologiques. ♦

A new role for insulin in the control of energetic metabolism in liver

RÉFÉRENCES

1. Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, et al. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie* 2004; 86 : 839-48.
2. Shimomura I, Shimano H, Horton JD, et al. Differential expression of exons 1 and 1c in mRNAs for sterol-regulatory element binding protein-1 in human and mouse organs and cultured cells. *J Clin Invest* 1997; 99 : 838-45.
3. Brown MS, Goldstein JL. A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells and blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 : 11041-8.
4. Rawson RB. Control of lipid metabolism by regulated intramembrane proteolysis of sterol regulatory element binding proteins (SREBPs). *Biochem Soc Symp* 2003; 70 : 221-31
5. Foretz M, Pacot C, Dugail I, et al. ADD1/SREBP-1c is required in the activation of hepatic lipogenic gene expression by glucose. *Mol Cell Biol* 1999; 19 : 3760-8.
6. Foretz M, Guichard C, Ferré P, Foufelle F. Sterol regulatory element binding protein-1c is a major mediator of insulin action on the hepatic expression of glucokinase and lipogenesis-related genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 : 12737-42.
7. Bécard D, Hainault I, Azzout-Marniche D, et al. Adenovirus-mediated overexpression of sterol regulatory element binding protein-1c mimics insulin effects on hepatic gene expression and glucose homeostasis in diabetic mice. *Diabetes* 2001; 50 : 2425-30.
8. Hegarty BD, Bobard A, Hainault, et al. Distinct roles of insulin and liver X receptor in the induction and cleavage of sterol regulatory element-binding protein-1c. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 : 791-6.

NOUVELLE

La régulation post-transcriptionnelle de l'expression génique : un autre rôle de la protéine Staufen1

Luc Furic, Luc DesGroseillers

Département de biochimie,
Université de Montréal,
2900, Édouard-Montpetit,
Montréal, Québec, H3T 1J4
Canada.

luc.desgroseillers@umontreal.ca

ARNm [9]. Lors de la transcription, des erreurs dans l'incorporation des nucléotides peuvent engendrer des mutations donnant lieu à l'apparition de codon non-sens à l'intérieur de la séquence codante (Figure 1A). La traduction de ces

ARNm mutés créerait des protéines tronquées ayant un potentiel néfaste pour la cellule.

Pour déterminer si Staufen1 faisait partie du mécanisme NMD, nous avons étudié l'effet de la sous-expression de Staufen1 sur l'abondance d'un ARNm qui contient un codon non-sens dans sa région codante et qui est par conséquent sensible à la dégradation par le NMD (Figure 1B-1). La sous-expression, par la technique des ARN interférents [10], d'un facteur important pour le NMD devrait stabiliser ce transcrite et en augmenter la quantité dans la cellule. Nous avons constaté que la sous-expression de Staufen1 ne change pas le niveau de ce transcrite, contrairement à ce qui se produit après la sous-expression de l'un ou l'autre des différents facteurs Upf impliqués dans le NMD. Ces résultats ne plaident pas en faveur d'un rôle joué par Staufen1 dans le NMD.

> Il est admis qu'après la transcription de l'ADN en ARNm, plusieurs protéines se fixent sur des séquences/structures particulières de l'ARNm. Ces complexes dictent le destin de chaque ARNm quant à sa stabilité, son transport et sa traduction [1]. Staufen1 est l'une de ces protéines qui lie des structures double-brin de l'ARNm [2-4]. De nombreux travaux tant chez les mammifères que chez le xénope ou la drosophile ont montré le rôle joué par Staufen1 dans le transport et la localisation des ARNm dans les ovocytes et les neurones. Ces phénomènes de localisation de l'ARN et de traduction locale sont essentiels, entre autres, pour l'établissement des axes embryonnaires, la division asymétrique des neuroblastes et la plasticité synaptique [6]. Chez les mammifères, Staufen1 se retrouve majoritairement associé aux ribosomes et/ou au réticulum endoplasmique rugueux

[3, 4]. Dans les neurones, il est retrouvé dans les granules d'ARN du corps cellulaire et des dendrites [7]. Récemment, nous avons isolé des complexes ribonucléoprotéiques contenant Staufen1 et identifié plusieurs ARNm associés à ces complexes [8]. Parmi ceux-ci, l'ARNm du facteur de ribosylation de l'ADP (Arf1) codant pour une GTPase impliquée dans le transport vésiculaire a été étudié plus en détail (voir plus loin).

Staufen1 interagit avec Upf1

Parallèlement, nous avons récemment identifié Staufen1 dans un criblage visant la recherche de partenaires protéiques interagissant avec Upf1 [8], un facteur impliqué dans la dégradation des ARNm porteurs de codon non-sens (NMD, *non-sense mediated RNA decay*). Le NMD est un mécanisme de contrôle de la qualité des