

■■■■ **Le dialogue compliqué de l'insuline et des PPAR.** Les PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) α , γ et β/δ font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires [1]. Les isoformes α , γ sont impliquées dans l'homéostasie lipidique, l'adipogenèse et probablement dans le transport du glucose, trois grandes fonctions également sous le contrôle de l'insuline. Si l'on en croit un rapport américano-suisse récent, démontrant que l'insuline est capable de stimuler la phosphorylation de la protéine PPAR α , et d'augmenter sa capacité de transactivation génique, l'existence d'une relation fonctionnelle étroite entre l'hormone pancréatique et les PPAR est aujourd'hui plus que probable [2]. Cette étude, réalisée sur des adipocytes de rat en culture primaire, ou des cellules rénales en culture (cellules CV-1) transfectées avec le gène PPAR α , a permis de montrer un effet stimulateur (en 15 minutes) de l'insuline sur la phosphorylation de PPAR α . Dans les cellules CV-1 recombinantes, comme dans des hépatocytes transfectés avec le gène PPAR α , l'insuline augmente la capacité transactivatrice de PPAR α sur l'expression d'un gène rapporteur. Dans ce modèle, l'insuline, en revanche, n'a aucun effet sur l'activité transcriptionnelle d'un autre récepteur nucléaire, le récepteur β de l'hormone thyroïdienne. Enfin, l'activité transcriptionnelle de la protéine endogène PPAR γ des cellules CV-1 est, elle aussi, fortement stimulée par l'insuline. Cette étude démontre que *in vivo* PPAR α est une phosphoprotéine dont la phosphorylation est directement réglée par l'insuline. Le mécanisme de phosphorylation des PPAR α et γ est probablement responsable de l'activation de leur fonction transactivatrice par l'insuline [3]. Les résultats de Shalev *et al.* [2] sont cependant à interpréter avec précaution, et à la lumière d'autres données expérimentales récentes sur PPAR γ , un inducteur essentiel de l'adipocytogenèse [3], et sur la leptine, produit du gène *ob* [4]. En effet, l'équipe de Bruce Spiegelman vient de démontrer que, à l'inverse de l'effet rapporté par Shalev *et al.* sur PPAR α , le PPAR γ était

inhibé par phosphorylation sur une sérine par les MAP kinases, ce qui expliquerait l'effet inhibiteur des facteurs de croissance et oncogènes sur la différenciation adipocytaire [5]. Là où les choses se compliquent, c'est que l'insuline aussi peut activer les MAP kinases. Par ailleurs, De Vos *et al.*, de l'équipe de J. Auwerx (Institut Pasteur de Lille, France) ont rapporté que PPAR γ était un inhibiteur de la transcription du gène de leptine [6], pourtant stimulé par l'insuline [3]. Si on ajoute à ces données la proposition récente que la leptine pourrait être un régulateur négatif de l'insuline [7], on peut toucher du doigt la complexité des phénomènes de régulation touchant l'adipocytogenèse et la fonction adipocytaire. Espérons qu'une synthèse intégrant ces phénomènes nouveaux permettra d'y voir plus clair.

[1. Lavau C, *et al. Med Sci* 1994; 10: 817-24.]

[2. Shalev A, *et al. Endocrinology* 1996; 137: 4499-502.]

[3. Martin G, *et al. Med Sci* 1996; 12: 885-90.]

[4. Guerre-Millo M, *et al. Med Sci* 1996; 12: 383-5.]

[5. Hu E, *et al. Science* 1996; 274: 2100-3.]

[6. De Vos, *et al. J Clin Invest* 1996; 98: 1004-9.]

[7. Cohen B, *et al. Science* 1996; 274: 1185-8.]

■■■■ **ADN mitochondrial et sécrétion d'insuline: une relation étroite.** Certains diabètes chez l'homme sont liés à des défauts de la chaîne respiratoire mitochondriale (*m/s n° 6, vol. 8, p. 599 et n° 9, vol. 8, p. 1001*). Une équipe japonaise montre que l'anomalie touche le contrôle physiologique de la sécrétion de l'insuline par le glucose dans les cellules β pancréatiques [1]. Dans la lignée ρ^0 MIN6, lignée murine de cellules β pancréatiques sécrétrices d'insuline, déplétée en ADNmt, la fonction de la chaîne respiratoire mitochondriale est déficiente, mais la transcription du gène de l'insuline et la sécrétion basale de l'hormone restent intactes. En revanche, la réponse cellulaire au glucose est gravement affectée: on

n'observe aucune augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire, ni de la sécrétion d'insuline. Le transfert cytoplasmique d'ADNmt (provenant d'une lignée fibroblastique de souris) dans les cellules ρ^0 MIN6, permet de restaurer la réponse insulinaire au glucose. Ces observations montrent que l'intégrité de la fonction de la chaîne respiratoire mitochondriale (synthèse d'ATP) est nécessaire à l'expression phénotypique de l'influx de Ca^{2+} et donc à l'induction de la sécrétion d'insuline par la cellule β pancréatique normale. Le rapport ATP/ADP joue un rôle majeur dans le mécanisme moléculaire d'activation de la sécrétion d'insuline par le glucose: son élévation bloque les canaux K^+ sensibles à l'ATP, augmentant l'influx de Ca^{2+} et la sécrétion de l'hormone par exocytose. Les mutations de l'ADNmt sont surtout impliquées dans des maladies musculaires [2], mais on commence à bien connaître le rôle des mutations voire de la déplétion de l'ADNmt dans les diabètes d'origine maternelle (*m/s n° 8/9, vol. 12, p. 1020*).

[1. Soejima A, *et al. J Biol Chem* 1996; 271: 26194-9.]

[2. Rustin P, *et al. Med Sci* 1996; n° spécial: 37-43.]

Première Annonce

IIFR

Institut fédératif de recherche
Cellules épithéliales

Inserm – Université Paris 7
Denis-Diderot – CHU X. Bichat

**Interactions structurales
et fonctionnelles
entre les cellules épithéliales
et la matrice extracellulaire:
rôle des protéines d'adhésion**

Paris, 23-24 avril 1997

Pour plus d'information,
contacter E. Giesen

au 01 44 85 63 97,
télécopieur: 01 44 85 63 98,

e-mail: colloque@bichat.inserm.fr.

Divers

■■■ **La LDH du *Plasmodium*, nouvelle cible thérapeutique du paludisme?** La gravité du paludisme à *Plasmodium falciparum*, l'émergence de souches résistantes, stimulent la recherche de nouvelles voies d'abord thérapeutique. L'une de ces voies vient d'être présentée après une étude structurale de la L-lactate déshydrogénase (LDH) du parasite, enzyme essentiel à sa survie anaérobie [1]. Des résidus différents occupent des positions habituellement conservées autour du site catalytique de l'enzyme, entraînant une modification du repliement tridimensionnel et, de ce fait, un déplacement du cofacteur NADH, vérifié par cocrystallographie. Ces changements limités dans l'espace devraient avoir une signification fonctionnelle et modifier la cinétique de catalyse et l'inhibition par le substrat de la LDH. On sait, en effet, que la LDH du parasite (*p*LDH) n'est pas inhibée par le pyruvate abondant en milieu érythrocytaire. Une cavité spécifique se trouve formée, adjacente au site réactif, qui pourrait être la cible rationnelle de nouvelles molécules antipaludéennes.

[1. Dunn RC, *et al. Nature Struct Biol* 1996; 3: 912-5.]

■■■ **Tout est bon pour le sexe.** Les bases chromosomiques de la détermination sexuelle chez les mammifères sont bien connues: les gamètes sont haploïdes; ils possèdent tous le chromosome X chez les femelles et, soit le chromosome X, soit le chromosome Y chez les mâles. Les embryons diploïdes XX sont femelles alors que les embryons XY sont mâles. Le mécanisme de la différenciation sexuelle repose sur des gènes de détermination, dont le plus important est *Sry* situé sur le chromosome Y et gouvernant la différenciation mâle. Chez la mouche *Drosophila melanogaster* et le nématode *Caenorhabditis elegans* il

n'existe pas de tels gènes dominants de détermination sexuelle: le signal gouvernant le type de développement dépend du rapport entre le nombre de chromosomes X et celui des autosomes: les mâles sont XY chez la drosophile et X0 chez le nématode, les femelles étant, comme chez les mammifères, XX. Chez les oiseaux et certains reptiles, c'est la femelle qui est hétérogamétique (ZW) alors que les mâles sont homogamétiques (ZZ). Chez d'autres reptiles, la nature des chromosomes sexuels portés par les gamètes intervient peu puisque le sexe de l'adulte dépend de la température à laquelle se développent précocement les gonades des adultes futurs, c'est-à-dire de la température à laquelle se trouvent les œufs durant le développement embryonnaire [1]. A noter que tous ces organismes possèdent, comme les mammifères, des gamètes haploïdes aboutissant à des individus diploïdes. A l'inverse, le diptère *Sciara coprophyla*, appartenant donc au même ordre d'insectes que la drosophile, possède plus de chromosomes dans ses gamètes que dans les cellules somatiques. En effet, une perte de chromosomes apparaît précocement durant le développement embryonnaire de cet insecte. Deux types de chromosomes sont ainsi perdus: tout d'abord des chromosomes non sexuels L, puis des chromosomes sexuels X. Le gamète mâle contient deux X qui ne se sont pas disjoints lors de la méiose au cours de la spermatogénèse. Les ovocytes contiennent un seul X. Au cours de l'évolution, après l'élimination des chromosomes L, la perte d'un chromosome X aboutit aux femelles (classiquement, de formule chromosomique XX) alors que la perte de deux chromosomes aboutit aux mâles (de formule chromosomique X0). L'élimination se fait lors de la division cellulaire lorsque les deux chromatides sœurs, incapables de se disjoindre au moment de l'anaphase, restent bloquées au niveau de la plaque métaphasique. Ces multiples mécanismes de différenciation sexuelle ont une claire signification évolutive: l'avantage de la sexualité est telle, en terme de création de diversité

biologique, qu'elle semble avoir été inventée plusieurs fois, ou alors qu'un mécanisme très ancestral a divergé considérablement, la seule exigence évolutive étant de conserver la différenciation sexuelle. Rappelons qu'une déduction de même type peut être faite en ce qui concerne les phénomènes de sénescence et de mort: la vie étant créée, le sexe et la mort semblent donc bien les deux processus essentiels de son évolution.

- [1. McLaren A. *Trends Genet* 1988; 4: 153-7.]
 [2. Parkhurst SM, Meneely PM. *Science* 1994; 264: 924-32.]
 [3. Pieau C. *BioEssays* 1996; 18: 19-26.]
 [4. De Saint-Phalle B, Sullivan W. *Development* 1996; 122: 3775-84.]
 [5. Endow SA. *Nature* 1996; 384: 412-3.]

Utilisation des modèles *in vitro* en pharmaco-toxicologie

17 au 28 mars 1997

Sous l'égide de la **Société de Pharmaco-Toxicologie Cellulaire**, le laboratoire de Pharmacologie Cellulaire de l'École Pratique des Hautes Études organise une formation dont le but est de faire le point sur les progrès technologiques récents en matière de culture cellulaire et leurs apports dans le développement de méthodologies alternatives à l'expérimentation animale.

Ce stage entre dans le cadre de la formation permanente et s'adresse aux chercheurs et techniciens scientifiques des secteurs privé et public.

RESPONSABLES SCIENTIFIQUES: Sylvie Demignot, Sophie Thenet-Gauci, Monique Adolphe, Laboratoire de Pharmacologie cellulaire de l'École Pratique des Hautes Études, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

Tél. : 01 42 34 68 69
 Fax : 01 44 07 10 52