

phénotype dystrophique [9]. (4) L'effet qu'exerce PGC-1 α sur les gènes de la JNM pourrait minimiser les défauts de morphologie de la JNM observés chez les souris *mdx* lors de la régénération de la fibre musculaire après une blessure. Enfin, la production de *reactive oxygen species* (ROS) pourrait être à l'origine des dommages musculaires observés chez la souris *mdx*. Or, pour se défendre contre la toxicité de ces espèces, l'organisme fait appel à un régulateur puissant des programmes génétiques, la protéine PGC-1 α .

Conclusions

Pour résumer, l'exposé des résultats cités ci-dessus prouve indubitablement que ce facteur PGC-1 α ouvre la voie pour le

développement de nouvelles cibles thérapeutiques dans le cadre de la DMD, ou de sa forme légère, la dystrophie musculaire de Becker, mais aussi pour d'autres maladies neuromusculaires. \diamond

PGC-1 α controls neuromuscular junction and offers a novel therapeutic target in Duchenne dystrophy?

RÉFÉRENCES

1. Handschin C, Kobayashi YM, Chin S, et al. PGC-1 α regulates the neuromuscular junction program and ameliorates Duchenne muscular dystrophy. *Genes Dev* 2007; 21 : 770-83.
2. Handschin C, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. *Endocr Rev* 2006; 27 : 728-35.
3. Lin J, Wu H, Tarr PT, Zhang CY, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature* 2002; 418 : 797-801.
4. Russell AP, Feilchenfeldt J, Schreiber S, et al. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. *Diabetes* 2003; 52 : 2874-81.
5. Angus LM, Chakkalakal JV, Mejat A, et al. Calcineurin-NFAT signaling, together with GABP and peroxisome PGC-1 α , drives utrophin gene expression at the neuromuscular junction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 289 : C908-17.
6. Briguet A, Ruegg MA. The Ets transcription factor GABP is required for postsynaptic differentiation *in vivo*. *J Neurosci* 2000; 20 : 5989-96.
7. Miura P, Jasmin BJ. Utrophin upregulation for treating Duchenne or Becker muscular dystrophy: how close are we? *Trends Mol Med* 2006; 12 : 122-9.
8. Sandri M, Lin J, Handschin C, Yang W, et al. PGC-1 α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 : 16260-5.
9. Handschin C, Rhee J, Lin J, et al. An autoregulatory loop controls peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α expression in muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 : 7111-6.

NOUVELLE

La vitamine A, loin des yeux... près du gras

Isabelle Dugail, Pascal Ferré

Métabolisme de la vitamine A

La vitamine A, ou rétinol, est un composé liposoluble apporté par l'alimentation, abondant dans le lait, les œufs, le foie et les huiles de poisson. Certains végétaux riches en β -carotènes (ou provitamine A) sont aussi des sources abondantes, mais une étape d'activation est alors nécessaire pour obtenir la vitamine. Des rôles multiples et complexes ont été décrits pour la vitamine A, dans la croissance cellulaire, la différenciation et la reproduction, mais son effet biologique « phare » (si l'on peut dire !) s'exerce au niveau de la rétine. La vitamine A est transformée en rétinol. Le rétinol s'associe à une protéine, l'opsine, pour former la rhodopsine présente dans les cellules photoréceptrices. Sous l'effet des photons, la structure du rétinol est modifiée et la rhodopsine change de conforma-

tion, ce qui induit, après un certain nombre d'étapes, le signal nerveux rétinien. Les carences en vitamine A, fréquentes en cas de malnutrition, sont une cause majeure de cécité dans les pays les plus pauvres.

Le rétinol, hydrophobe, circule dans le compartiment sanguin conjugué à des protéines de transport comme les *retinol binding protein* (RBP). Au niveau intracellulaire, le rétinol est transformé en rétinaldéhyde par une alcool déshydrogénase puis en acide rétinoïque par la rétinaldéhyde déshydrogénase de type 1 (raldh1) [1]. Les différents isomères de l'acide rétinoïque (9-*cis* et tout-*trans*) peuvent réguler la transcription de nombreux gènes car ils sont des ligands naturels des récepteurs nucléaires de la famille RAR (*retinoic acid receptor*) et RXR (*retinoid X recep-*

Inserm, U872, Paris, F-75006 France ;
Centre de Recherche des Cordeliers,
Université Pierre et Marie Curie - Paris 6,
UMR S872, Paris, F-75006 France ;
Université Paris Descartes, UMR S 872,
Paris, F-75006 France.
Centre de recherche des cordeliers, Équipe 8,
15, rue de l'École de Médecine,
75006 Paris, France.

isabelle.dugail@crc.jussieu.fr
pascal.ferre@crc.jussieu.fr

tor). Le rétinol est stocké dans le foie mais également dans la gouttelette lipidique de l'adipocyte, sous forme d'esters.

Rétinaldéhyde et développement du tissu adipeux

Un article publié en mai 2007 dans la revue *Nature Medicine* [2] démontre que le rétinaldéhyde exerce des effets spécifiques dans le développement du tissu adipeux et dans la régulation de l'homéostasie glucido-lipidique, distincts de ceux des isomères de l'acide rétinoïque. Les auteurs ont observé la présence de concentrations importantes de rétinal-



déhyde (entre 100 nM et 1 μ M) dans le tissu adipeux des rongeurs, ainsi que la régulation différentielle, au cours du processus de différenciation adipocytaire, des enzymes permettant la synthèse du rétinaldéhyde (à partir du rétinol) et son catabolisme (en acide rétinoïque). Ils ont alors fait l'hypothèse d'un rôle spécifique du rétinaldéhyde dans la différenciation adipocytaire et donc dans le développement du tissu adipeux. Des études *in vitro* sur des lignées cellulaires ont montré en effet un effet inhibiteur du rétinaldéhyde sur la différenciation adipocytaire, indépendant de sa transformation en acide rétinoïque. Les auteurs ont ensuite utilisé un modèle de souris invalidées pour le gène codant la rétinaldéhyde déshydrogénase de type 1 ce qui inhibe le catabolisme du rétinaldéhyde. Ces souris présentent

des concentrations élevées de rétinaldéhyde plasmatique. *In vitro*, les fibroblastes embryonnaires des souris *raldh1*^{-/-} présentent une différenciation adipocytaire réduite, le rétinaldéhyde agissant en partie en inhibant l'activité transcriptionnelle du dimère RXR-PPAR γ , le régulateur majeur de la différenciation des adipocytes.

Le gain de poids des souris *raldh1*^{-/-} en réponse à un régime hyperlipidique riche en vitamine A est fortement réduit par rapport aux témoins, en raison du moindre développement des dépôts adipeux sous-cutanés et viscéraux. La taille des adipocytes est négativement corrélée aux concentrations tissulaires de rétinaldéhyde. Les souris *raldh1*^{-/-} ne présentent pas de diminution de la prise alimentaire, mais on observe chez ces animaux une augmentation des dépenses énergétiques.

Rétinaldéhyde et homéostasie glucido-lipidique

Il est désormais bien établi que le développement excessif du tissu adipeux influence l'homéostasie glucido-lipidique *via* la production d'adipokines qui modulent la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques [3]. Les souris *raldh1*^{-/-} qui résistent à l'obésité induite par un régime hyperlipidique ne développent pas non plus d'insulino-résistance en réponse à un régime riche en graisses, et produisent moins d'adipokines. Le rétinaldéhyde est spécifiquement responsable de ce phénotype puisque son administration améliore la tolérance au glucose de souris obèses insulino-résistantes alors que celle de rétinol ou d'acide rétinoïque n'a aucun effet.

Ainsi, ces résultats démontrent un rôle spécifique du rétinaldéhyde, distinct de celui de la vitamine A ou de l'acide rétinoïque, dans le métabolisme et le développement du tissu adipeux. Ils peuvent être mis en perspective avec d'autres travaux récents du groupe de B.B. Kahn [4] qui avaient mis en évidence l'importance de la production adipocytaire d'une protéine de liaison du rétinol (*retinol binding protein-4*, RBP4) dans les désordres de l'homéostasie glucidique liés à l'obésité. Les propriétés métaboliques de la RBP4 avaient été découvertes à l'occasion du criblage des protéines spécifiquement produites par les adipocytes présentant un déficit d'expression pour le transporteur de glucose sensible à l'insuline Glut4, une anomalie caractéristique du diabète de type 2. L'injection de RBP4 recombinante ou sa surexpression dans des souris transgéniques induit une insulino-résistance périphérique (musculaire et hépatique), alors que l'inactivation du gène RBP4, ou l'administration d'un composé qui augmente son excrétion urinaire (la fenretinide, un rétinoïde de synthèse), améliore la tolérance au glucose des rongeurs diabétiques. Il est possible que la quantité de RBP4 module la

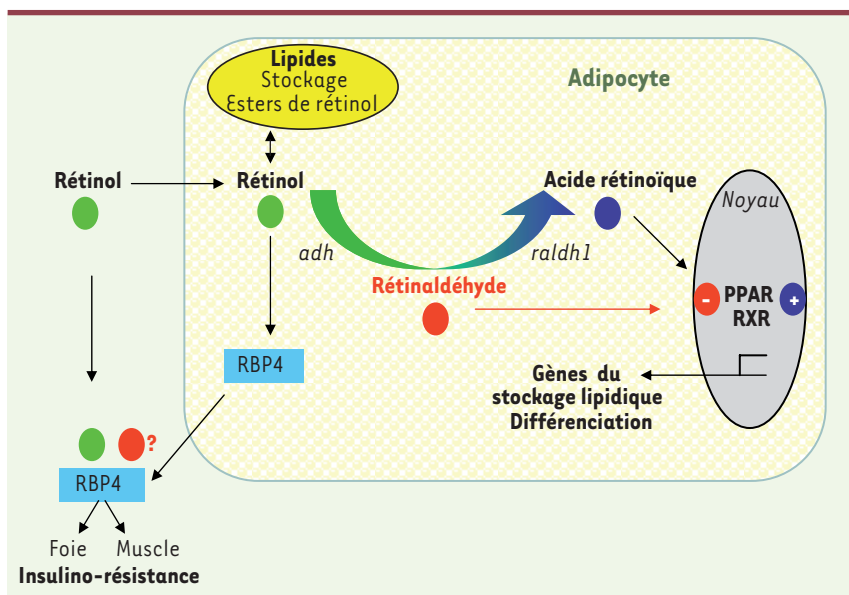


Figure 1. La vitamine A d'origine alimentaire est présente dans le plasma sous forme liée à une protéine de liaison RBP4. Dans le tissu adipeux, le rétinol peut être stocké sous forme d'esters dans les gouttelettes lipidiques, ou métabolisé en deux composés qui exercent des effets distincts sur l'expression des gènes du stockage lipidique. Le rétinaldéhyde inhibe la différenciation adipocytaire et le stockage, alors que l'acide rétinoïque est un activateur transcriptionnel du dimère PPAR-RXR. RBP4 est produite par les adipocytes et se comporte comme une adipokine qui diminue la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques comme le foie et le muscle. L'équilibre intra-adipocytaire entre rétinaldéhyde/acide rétinoïque est déterminé par l'activité des enzymes de l'oxydation du rétinol : alcool-déshydrogénase (*adh*) et rétinaldéhyde déshydrogénase 1 (*raldh1*). La liaison potentielle du rétinaldéhyde à RBP4 et ses conséquences délétères sur la sensibilité à l'insuline ne sont pas documentées.

disponibilité en rétinaldéhyde ce qui constituerait donc un nouveau signal d'origine adipocytaire agissant à distance sur la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques.

Conclusions

L'ensemble de ces travaux met en lumière des propriétés nouvelles pour les composés impliqués dans le métabolisme de la vitamine A. D'une part, le rétinaldéhyde limite le développement adipocytaire et favorise la dissipation de l'énergie, au

moins chez le rongeur. D'autre part, la RBP4 apparaît comme un signal dépendant de l'utilisation de glucose et fortement associé à l'insulino-résistance. Bien que les relations potentielles entre le rétinaldéhyde et RBP4 restent encore à préciser, ces nouvelles découvertes pourraient constituer une voie d'intervention prometteuse pour le développement de stratégies thérapeutiques contre les maladies métaboliques de surcharge comme l'obésité et le diabète de type 2. ♦

Vitamine A, in the eye of the fat

RÉFÉRENCES

1. Molotkov A, Duester G. Genetic evidence that retinaldehyde dehydrogenase Raldh1 (Aldh1a1) functions downstream of alcohol dehydrogenase Adh1 in metabolism of retinol to retinoic acid. *J Biol Chem* 2003; 278 : 36085-90.
2. Ziouzenkova O, Orasanu G, Sharlach M, et al. Retinaldehyde represses adipogenesis and diet-induced obesity. *Nat Med* 2007; 13 : 695-702.
3. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006; 27 : 762-78.
4. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436 : 356-62.

NOUVELLE

Un système de transmission de l'ADN mitochondrial sexuellement équitable

Sophie Breton, Hélène Doucet Beauré

Département de biologie,
Université du Québec à Rimouski,
300 allée des Ursulines, Rimouski,
Québec, G5L 3A1 Canada.
sophie_breton@uqar.qc.ca

► Les mitochondries, organelles essentielles à la production d'énergie, possèdent leur propre matériel génétique : l'ADN mitochondrial (ADNmt). Chez les vertébrés et la plupart des invertébrés, l'ADNmt code pour treize sous-unités protéiques entrant dans la composition des complexes enzymatiques du système de transport des électrons et de l'ATP synthase. Les autres composantes de ce système sont codées par le génome nucléaire (ADNnu). Chaque produit des gènes de l'ADNmt interagit donc avec des protéines codées par l'ADNnu pour assurer la respiration mitochondriale. Dans le règne animal, l'ADNmt est transmis exclusivement de façon maternelle (*strict maternal inheritance*, SMI) [1]. Toutes les copies d'ADNmt dans chacune des cellules d'un organisme possèdent une séquence nucléotidique identique, une situation nommée homoplasmie. La transmission maternelle et l'homoplasmie permettent d'éviter toute compétition inter-mitochondriale (en empêchant

la coexistence de différents ADNmt dans les cellules ou l'hétéroplasmie) et assurent le maintien d'une interaction fonctionnelle entre les protéines codées par l'ADNnu et l'ADNmt. La SMI prévient ainsi toute modification du dialogue entre les mitochondries et le noyau, ce qui risquerait de provoquer l'apparition de phénotypes indésirables (tel qu'un déficit de production d'énergie sous forme d'ATP) [2, 3]. Exceptionnellement, un seul système mitochondrial « défie » les lois de transmission des mitochondries chez les animaux, soit celui observé chez les moules marines et les moules d'eau douce [4]. Les espèces possédant ce système atypique, désigné sous le nom de double transmission uniparentale (*doubly uniparental inheritance*, DUI), sont caractérisées par la présence de deux ADNmt distincts qui sont hérités de façon maternelle (ADNmt F) ou paternelle (ADNmt M). Typiquement, les femelles sont homoplasmiques et contiennent uniquement l'ADNmt F tan-

dis que les mâles sont hétéroplasmiques. Chez ces derniers, l'ADNmt F domine dans les tissus somatiques alors que la gonade contient presque exclusivement l'ADNmt M. Les divergences observées entre les ADNmt F et M chez les moules peuvent atteindre plus de 20 % à 30 % [5]. Ces valeurs sont stupéfiantes puisqu'il suffit qu'un ADNmt muté diverge de moins de 0,0001 % (1 mutation ponctuelle) de l'ADNmt natif pour que se développent des pathologies chez l'être humain. Cette situation particulière confronte notre conception classique du système universel de l'héritabilité maternelle de l'ADNmt chez les animaux. Une différence fondamentale entre les systèmes SMI et DUI est que ce dernier est le seul mode de transmission de l'ADNmt animal qui permet à un génome mitochondrial d'origine paternelle de s'adapter à des fonctions mâles. Autrement dit, chez les moules, la sélection peut agir directement sur l'ADNmt paternel puisqu'il ne représente plus un cul-de-sac évolutif.