

Transcription, différenciation adipocytaire et obésité

**Geneviève Martin
Bart Staels
Michèle Guerre-Millo
Johan Auwerx**

L'obésité correspond chez l'individu adulte à une augmentation de la masse du tissu adipeux. L'étude de la différenciation adipocytaire s'est enrichie récemment de la mise à jour de plusieurs facteurs transcriptionnels, spécifiquement impliqués dans l'activation des gènes du métabolisme lipidique au sein des adipocytes et de leur différenciation : les PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*) capables d'induire un phénotype adipocytaire dans des fibroblastes, les protéines C/EBP qui, en interaction avec les PPAR, induisent la transformation adipocytaire de myoblastes, le facteur ADD1 (*adipocyte determination and differentiation-dependent factor*). En outre, certaines protéines de la famille HMG (*high mobility group*), actives sur la conformation de la chromatine, semblent agir spécifiquement sur l'accessibilité de gènes impliqués dans la différenciation adipocytaire. L'extrapolation à l'homme des progrès récents réalisés dans la compréhension des mécanismes des obésités n'a pas encore été faite. À terme, elle pourrait déboucher sur de nouvelles approches thérapeutiques de ces maladies des temps modernes... et des pays riches.

L'obésité, définie comme un excès de tissu adipeux, est une affection qui touche 10 % à 30 % de la population dans les pays industrialisés [1, 2]. Par les complications vasculaires, articulaires et métaboliques qu'elle entraîne, l'obésité contribue de manière prépondérante à la morbidité et à la mortalité générale. Le tissu adipeux est composé de cellules adipeuses ou adipocytes qui jouent un rôle central dans l'homéostasie lipidique et le maintien de l'équilibre énergétique chez les mammifères. Ces cellules stockent de l'énergie sous forme de triglycérides et la libèrent sous forme d'acides gras libres suivant l'état nutritionnel. Le développement du tissu adipeux a

lieu principalement après la naissance dans la plupart des espèces. Il est actuellement admis que l'adipocyte différencié, du fait de son degré de spécialisation, a perdu toute capacité de division. Par conséquent, les variations du nombre d'adipocytes observées au cours du développement normal ou pathologique du tissu adipeux résultent de la différenciation de cellules précurseurs, ou préadipocytes, présentes dans le compartiment stroma-vasculaire du tissu. La connaissance des facteurs et des mécanismes contrôlant la différenciation adipocytaire revêt donc une importance cruciale et pourrait, à terme, fournir des moyens d'inverser le sur-développement du tissu adipeux chez l'obèse.

ADRESSE

G. Martin, B. Staels : chargé de recherche au Cnrs. J. Auwerx : directeur de recherche au Cnrs. Inserm U. 325, département d'athérosclérose, Institut Pasteur de Lille, 59019 Lille, France. M. Guerre-Millo : directeur de recherche à l'Inserm. Inserm U. 177, Institut des Cordeliers, 75006 Paris, France.

RÉFÉRENCES

1. Seidell JC. Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int J Obes* 1995; 19: S1-4.
2. Martin LF, Hunter S, Lauve RM, O'Leary JP. Severe obesity: expensive to society, frustrating to treat, but important to confront. *South Med J* 1995; 88: 895-902.
3. Desvergne B, Wahli W. PPAR: a key nuclear factor in nutrient/gene interactions. In: Bauerle P, ed. *Inducible gene expression*, vol 1. Boston: Birkhauser, 1994: 142-76.
4. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) in mediating effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1995; sous presse.
5. Gottlicher M, Widmark E, Li Q, Gustafsson JA. Fatty acids activate chimera of the clofibrate acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4653-7.
6. Keller H, Dreyer C, Medin J, Mahfoudi A, Ozato K, Wahli W. Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2160-4.
7. Yu K, Bayona W, Kallen CB, Harding HP, Ravera CP, McMahon G, Brown M, Lazar MA. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids. *J Biol Chem* 1995; 270: 23975-83.
8. Amri EZ, Bonino F, Ailhaud G, Abumrad NA, Grimaldi PA. Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 2367-71.
9. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. mPPAR γ 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 1994; 8: 1224-34.
10. Braissant O, Fougère F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors: tissue distribution of PPAR α , β and γ in the adult rat. *Endocrinology* 1996; 137: 354-66.
11. Zhu Y, Alvarez K, Huang Q, Rao MS, Reddy JK. Cloning of a new member of the peroxisome proliferator activated receptor gene family from mouse liver. *J Biol Chem* 1993; 268: 26817-20.
12. Zhu Y, Qi C, Korenberg JR, Chen XN, Noya D, Rao MS, Reddy JK. Structural organization of mouse peroxisome proliferator activated receptor γ (mPPAR γ) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR γ isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7921-5.
13. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147-56.
14. Hu E, Tontonoz P, Spiegelman BM. Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcription factors PPAR γ and C/EBP α . *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9856-60.

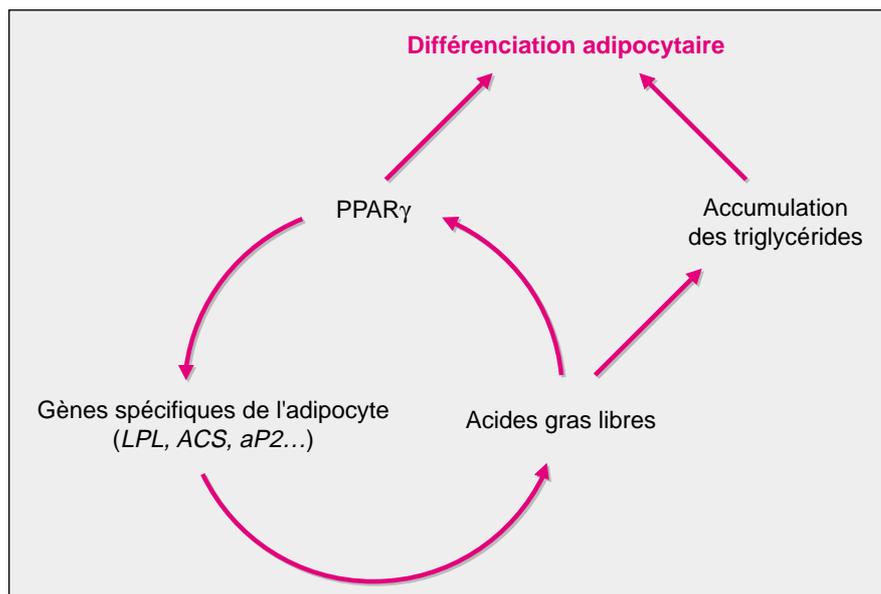


Figure 1. **Interactions entre les activateurs et les gènes cibles du PPAR γ .** PPAR γ est impliqué dans la différenciation terminale de l'adipocyte : la surproduction, par transfert génique, de PPAR γ dans les adipocytes induit l'activation de gènes exprimés dans les adipocytes différenciés codant pour la lipoprotéine lipase (LPL), l'aP2, protéine de liaison des acides gras ou l'acyl-CoA-synthétase (ACS). Les acides gras libres synthétisés vont, d'une part, activer les PPAR γ , d'autre part, permettre l'accumulation de triglycérides qui, avec les PPAR γ , sont des inducteurs de la différenciation adipocytaire.

Plusieurs travaux récents qui seront résumés dans cette revue, suggèrent que la différenciation adipocytaire est orchestrée par deux catégories de facteurs de transcription appartenant d'une part, à la famille des récepteurs d'activateurs de la prolifération des peroxysomes (PPAR pour *peroxisome proliferator activated receptor*) et d'autre part, à la famille des CCAAT *enhancer binding proteins* (C/EBP) qui se lient aux séquences CCAAT présentes dans les régions régulatrices de certains gènes. Outre ces facteurs qui semblent jouer un rôle majeur, plusieurs autres protéines nucléaires se liant à l'ADN seraient également impliquées, comme nous le verrons dans la deuxième partie.

La famille des PPAR

Les PPAR appartiennent à la super-famille des récepteurs nucléaires hormonaux de type stéroïdien. Ils forment des hétérodimères avec les récepteurs de l'acide 9-*cis* rétinolique

(*retinoid X receptor* RXR) et, après activation, ils régulent l'expression des gènes contenant des éléments de réponse, appelés PPRE (*peroxisome proliferator response element*), dans leur région régulatrice (*m/s n° 3, vol. 8, p. 294*) [3, 4]. Ces PPRE sont composés de la répétition d'une séquence hexamérique dont les demi-sites (PuGGTCA) sont espacés par un nucléotide. Différents sous-types de PPAR ont été décrits. Ceux-ci sont activés de manière spécifique par les hypolipémiants de la famille des fibrates, les acides gras et certaines prostaglandines et eicosanoïdes [5-7]. Trois PPAR ont été décrits chez les mammifères α , β et γ [3, 4], dont plusieurs sont synthétisés dans le tissu adipeux [8-10]. Chez la souris, deux isoformes de PPAR γ existent : mPPAR γ 1 [11] et mPPAR γ 2 qui ne diffèrent que par 30 résidus aminoterminaux [9] et qui sont issus d'un même gène, utilisant des promoteurs différents [12]. Plusieurs observations sont en faveur de l'implication de PPAR γ 2 dans la

RÉFÉRENCES

15. Amri EZ, Bertrand B, Ailhaud G, Grimaldi P. Regulation of adipose cell differentiation. I. Fatty acids are inducers of the aP2 gene expression. *J Lipid Res* 1991; 32: 1449-56.
16. Tontonoz P, Hu E, Devine J, Beale EG, Spiegelman BM. PPAR γ 2 regulates adipose expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 351-7.
17. Amri EZ, Ailhaud G, Grimaldi P. Regulation of adipose cell differentiation. II. Kinetics of induction of the aP2 gene by fatty acids and modulation by dexamethasone. *J Lipid Res* 1991; 32: 1457-63.
18. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ). *J Biol Chem* 1995; 270: 12953-6.
19. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy- Δ 12,14 prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ . *Cell* 1995; 83: 803-12.
20. Kliewer SA, Lenhard JM, Willson TM, Patel I, Morris DC, Lehmann JM. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 1995; 83: 813-9.
21. Chawla A, Lazar MA. Peroxisome proliferator and retinoid signaling pathways co-regulate preadipocyte phenotype and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1786-90.
22. Gaillard D, Negrel R, Lagarde M, Ailhaud G. Requirement and role of arachidonic acid in the differentiation of pre-adipose cells. *Biochem J* 1989; 257: 389-97.
23. Ibrahim A, Teboul L, Gaillard D, Amri EZ, Ailhaud G, Young P, Cawthorne MA, Grimaldi P. Evidence for a common mechanism of action for fatty acids and thiazolidinedione antidiabetic agents on gene expression in preadipose cells. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 1070-6.
24. Johnson PF, Landschulz WH, Graves BJ, McKnight SL. Identification of a rat liver nuclear protein that binds to the enhancer core element of three animal viruses. *Genes Dev* 1987; 1: 133-46.
25. Cao Z, Umek RM, McKnight SL. Regulated expression of three C/EBP isoforms during adipose conversion of 3T3-L1 cells. *Genes Dev* 1991; 5: 1538-52.
26. Roman C, Platero JS, Shuman J, Calame K. Ig/EBP-1: a ubiquitously expressed immunoglobulin enhancer binding protein that is similar to C/EBP and heterodimerizes with C/EBP. *Genes Dev* 1990; 4: 1404-15.
27. Williams SC, Cantwell CA, Johnson PF. A family of C/EBP-related proteins capable of forming covalently linked leucine zipper dimers *in vitro*. *Genes Dev* 1991; 5: 1553-67.

m/s n° 8-9, vol. 12, août-septembre 96

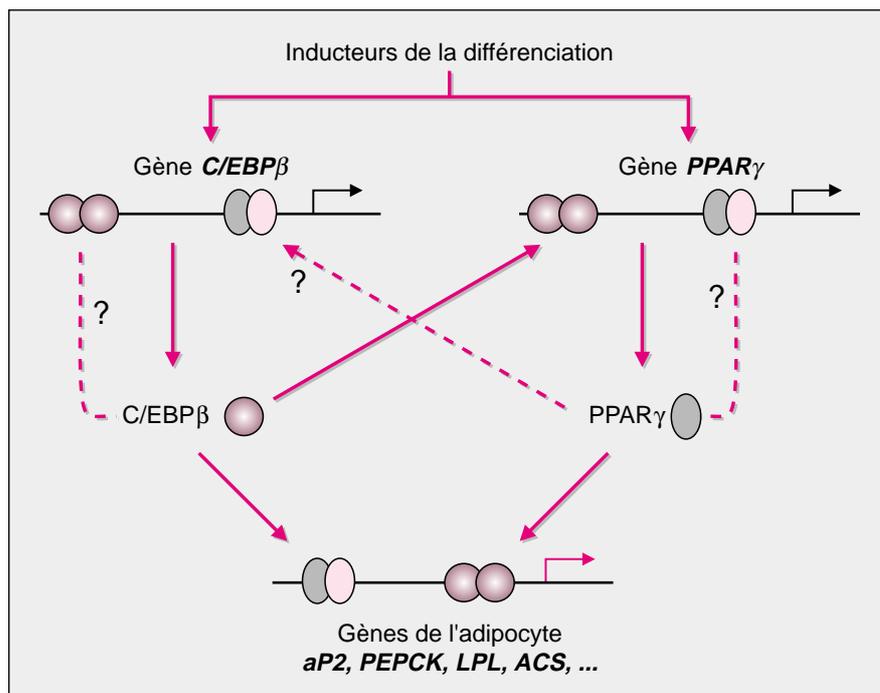


Figure 2. Le déclenchement de la différenciation adipocytaire implique à la fois PPAR γ et C/EBP β . Un rôle important de C/EBP β a été montré récemment dans la différenciation adipocytaire de fibroblastes surexprimant C/EBP β . La protéine C/EBP β active l'expression du gène PPAR γ dont le produit, en interaction avec C/EBP β permet l'acquisition d'un phénotype adipocytaire : activation des gènes codant pour les protéines aP2 (protéine de liaison des acides gras), PEPCK adipocytaire (phosphoenolpyruvate carboxykinase) LPL (lipoprotéine lipase), ACS (acyl-CoA-synthétase)...

différenciation terminale de l'adipocyte. En effet, PPAR γ 2 est enrichi dans le tissu adipeux et l'expression de son gène est induite très tôt au cours de la différenciation [9]. Le rôle crucial de PPAR γ 2 a été élégamment démontré par l'induction d'un phénotype adipocytaire dans des cellules fibroblastiques et musculaires surexprimant mPPAR γ 2, après infection par un vecteur rétroviral codant pour cette protéine (*m/s n° 4, vol. 11, p. 625*) [13, 14]. Cet effet de PPAR γ 2 pourrait passer, au moins en partie, par l'activation des gènes fortement exprimés dans les adipocytes différenciés qui contiennent des PPRE dans leurs séquences régulatrices et sont induits par les activateurs de peroxysomes et les acides gras [4, 15-17] (figure 1). Par ailleurs, il s'avère que les antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones sont des ligands directs et spécifiques de PPAR γ [18] de même que les dérivés de la prosta-

glandine J2 qui seraient des ligands endogènes de ce facteur de transcription [19, 20]. Il est intéressant de noter que les thiazolidinediones ainsi que certains acides gras et prostaglandines sont de puissants inducteurs de la différenciation adipocytaire [15, 21, 22], une action qui pourrait passer par l'activation de PPAR γ . PPAR β (aussi appelé FAAR, NUC1 ou PPAR δ) serait également impliqué, peut-être même plus précocement que PPAR γ 2, dans la différenciation adipocytaire. Ce PPAR est synthétisé dans les préadipocytes, fortement induit au cours de la différenciation et activé par les thiazolidinediones et les acides gras [8, 23].

La famille C/EBP

Les gènes codant pour quatre isoformes de C/EBP ont été clonés, C/EBP α [24] et, plus récemment, C/EBP β , δ , et γ [[25-27] pour revue

RÉFÉRENCES

28. Darlington GJ, Wang N, Hanson RW. C/EBP α : a critical regulator of genes governing metabolic processes. *Curr Opin Genet Dev* 1993; 5: 565-70.
29. Christy RJ, Yang VW, Ntambi JM, Geiman DE, Landschulz WH, Friedman AD, Nakabeppu Y, Kelly TJ, Lane MD. Differentiation-induced gene expression in 3T3-L1 preadipocytes: CCAAT/enhancer binding protein interacts with and activates the promoters of two adipocyte-specific genes. *Genes Dev* 1989; 3: 1323-35.
30. Lin FT, Lane MD. Antisense CCAAT/enhancer binding protein RNA suppresses coordinate gene expression and triglyceride accumulation during differentiation of 3T3-L1 adipocytes. *Genes Dev* 1992; 6: 533-44.
31. Samuelson L, Stromberg K, Vikman K, Bjursell G, Enerback S. The CCAAT/enhancer binding protein and its role in adipocyte differentiation: evidence for direct involvement in terminal adipocyte differentiation. *EMBO J* 1995; 10: 3787-93.
32. Freytag SO, Geddes TJ. Reciprocal regulation of adipogenesis by Myc and C/EBP α . *Science* 1992; 256: 379-82.
33. Lin FT, Lane MD. CCAAT/enhancer binding protein is sufficient to initiate the 3T3-L1 adipocyte differentiation program. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8757-61.
34. Wang N, Finegold MJ, Bradley A, Ou C, Abdelsayed SV, Wilde MD, Taylor LR, Wilson DR, Darlington GJ. Impaired energy homeostasis in C/EBP α knockout mice. *Science* 1995; 269: 1108-12.
35. Yeh WC, Cao Z, Classon M, McKnight S. Cascade regulation of terminal adipocyte differentiation by three members of the C/EBP family of leucine zipper proteins. *Genes Dev* 1995; 9: 168-81.
36. Wu Z, Xie Y, Bucher NLR, Farmer SR. Conditional ectopic expression of C/EBP β in NIH-3T3 cells induces PPAR γ and stimulates adipogenesis. *Genes Dev* 1995; 9: 2350-63.
37. Descombes P, Schibler U. A liver-enriched transcriptional activator protein, LAP, and a transcriptional inhibitory protein, LIP, are translated from the same mRNA. *Cell* 1991; 57: 569-79.
38. Ron D, Habener JF. CHOP, a novel developmentally regulated nuclear protein that dimerizes with transcription factors C/EBP and LAP and functions as a dominant negative inhibitor of gene transcription. *Genes Dev* 1992; 6: 439-53.
39. Fornace AJ, Neibert DW, Hollander MC, Luethy JD, Papanthasiou M, Fragoli J, Holbrook NJ. Mammalian genes coordinately regulated by growth arrest signals and DNA-damaging agents. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 4196-203.
40. Batchvarova N, Wang XZ, Ron D. Inhibition of adipogenesis by the stress-induced protein CHOP (Gadd153). *EMBO J* 1995; 14: 4654-61.
- voir [28]]. Ces facteurs de transcription appartiennent à la famille des protéines à glissière de leucines (*leucine-zipper*). Il existe une série d'arguments qui sont très favorables au rôle du C/EBP α dans la différenciation adipocytaire. L'activation temporelle de l'expression de C/EBP α a lieu avant l'activation concomitante de gènes codant pour des protéines comme le transporteur de glucose GLUT4 et la protéine de liaison d'acides gras aP2 induits au cours de la différenciation [29]. L'expression de l'ARNm antisens de C/EBP α est capable d'inhiber la différenciation adipocytaire [30, 31], alors que la sur-expression précoce du gène C/EBP α induit la différenciation [32, 33]. Le rôle important de C/EBP α a été confirmé récemment chez des souris transgéniques ne produisant pas la protéine, le gène ayant été invalidé par recombinaison homologue [34]. Chez ces animaux, les adipocytes n'accumulent pas de lipides. Finalement, la surexpression concomitante de C/EBP α et de PPAR γ dans des cellules myoblastiques sans potentiel adipocytaire intrinsèque, suffit à induire un phénotype de cellule adipeuse, suggérant que ces deux facteurs contrôlent de concert la différenciation adipocytaire (*m/s n° 4, vol. 11, p. 625*) [13, 14]. Outre C/EBP α , C/EBP β et δ semblent également jouer un rôle lors des phases précoces de la différenciation, prenant le relais des effecteurs hormonaux comme les glucocorticoïdes, l'insuline ou les activateurs des voies de l'AMPc [25, 35]. Un rôle important de C/EBP β a été démontré récemment, par surproduction de la protéine dans des cellules fibroblastiques. Cette manipulation induit l'expression de PPAR γ et permet l'acquisition d'un phénotype adipocytaire en présence de glucocorticoïdes et d'activateurs des PPAR [36] (*figure 2*). Enfin, d'autres membres de la famille C/EBP, comme C/EBP γ [26], LIP [37] ou CHOP/GADD1 [38, 39], pourraient jouer un rôle inhibiteur de la différenciation adipocytaire par leur capacité de s'hétérodimériser avec C/EBP α , β , δ et de moduler négativement leur activité transcriptionnelle. Cependant, d'autres mécanismes d'action de ces facteurs sont envisageables. Il a été montré récemment qu'une surexpression précoce de CHOP, soit transfecté à l'aide

d'un rétrovirus, soit en réponse au stress métabolique provoqué par l'absence de glucose, inhibe fortement la différenciation adipocytaire. Cet effet s'accompagne d'une diminution de l'expression de C/EBP α et de C/EBP β , ce qui suggère que CHOP pourrait inhiber l'activation de gènes adipogéniques [40].

ADD1, nouveau facteur de la famille bHLH-LZ

ADD1, pour *adipocyte determination and differentiation-dependent factor 1* [41], est un nouveau facteur de transcription appartenant à la famille des protéines nucléaires contenant un motif hélice-boucle-hélice-*leucine-zipper* (bHLH-LZ). Les membres de cette famille sont des régulateurs transcriptionnels majeurs et plusieurs d'entre eux ont été impliqués dans la différenciation des cellules musculaires. L'ARNm codant pour ADD1 est synthétisé dans le tissu adipeux blanc, mais également dans d'autres tissus (tissu adipeux brun, rein, foie) [41]. Sa synthèse augmente au cours de la différenciation de plusieurs lignées adipocytaires. ADD1 active la transcription d'un gène rapporteur sous contrôle d'un multimère de la séquence CANNTG, ou boîte E, présente dans la séquence régulatrice de la synthétase des acides gras [41]. A notre connaissance, l'effet d'une surproduction de ce facteur sur la différenciation adipocytaire n'a pas été rapporté dans la littérature. Curieusement, bien que les ADNc codant pour les deux facteurs aient été clonés totalement indépendamment, ADD1 est l'homologue murin du facteur humain SREBP1 [42] qui est impliqué dans la régulation par le cholestérol des gènes du récepteur des lipoprotéines de faible densité et de l'hydroxyméthyl glutaryl coenzyme A réductase. Il est intéressant de noter que des facteurs de transcription qui répondent aux stéroïdes (ADD1) et aux acides gras (PPAR) semblent être impliqués dans les processus de différenciation adipocytaire.

La famille des HMG

Les protéines HMG (*high mobility group*) sont des composants non histones de la chromatine, qui se lient à

RÉFÉRENCES

41. Tontonoz P, Kim JB, Graves RA, Spiegelman BM. ADD1: a novel helix-loop-helix transcription factor associated with adipocyte determination and differentiation. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 4753-9.
42. Wang X, Sato R, Brown MS, Hua X, Goldstein JL. SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis. *Cell* 1994; 77: 53-62.
43. Lovell-Badge R. Living with bad architecture. *Nature* 1995; 376: 725-6.
44. Schoenmakers EFPM, Wanschura S, Mols R, Bullerdiek J, Van den Berghe H, Van de Ven WJW. Recurrent rearrangements in the high mobility group protein gene, HMGI-C, in benign mesenchymal tumours. *Nature Genet* 1995; 10: 436-43.
45. Ashar HR, Schoenberg Fejzo M, Tkachenko A, Zhou X, Fletcher JA, Weremowicz S, Morton CC, Chada K. Disruption of the architectural factor HMGI-C: DNA binding AT hook motifs fused in lipomas to distinct transcriptional regulatory domains. *Cell* 1995; 82: 57-65.
46. Zhou X, Benson KF, Ashar HR, Chada K. Mutation responsible for the mouse *pygmy* phenotype in the developmentally regulated factor HMGI-C. *Nature* 1995; 376: 771-4.
47. Auwerx J, Leroy P, Schoonjans K. Lipoprotein lipase: recent contributions from molecular biology. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 243-68.
48. Enerback S, Ohlsson BG, Samuelson L, Bjursell G. Characterization of the human lipoprotein lipase (LPL) promoter: evidence of two cis-regulatory regions, LP-a and LP-b, of importance for the differentiation-linked induction of the LPL gene during adipogenesis. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 4622-33.
49. Swick AG, Lane MD. Identification of a transcriptional repressor down-regulated during adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7895-9.
50. Yang VW, Christy RJ, Cook JS, Kelly TJ, Lane MD. Mechanism of regulation of the 422(aP2) gene by cAMP during preadipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3629-33.
51. Ro HS, Roncari DAK. The C/EBP-binding region and adjacent sites regulate expression of the adipose P2 gene in human preadipocytes. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 2303-6.
52. Platt KA, Min HY, Ross SR, Spiegelman BM. Obesity-linked regulation of the adipin gene promoter in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7490-4.
53. Platt KA, Claffey KP, Wilkison WO, Spiegelman BM, Ross SR. Independent regulation of adipose tissue-specificity and obesity response of the adipin promoter in transgenic mice. *J Biol Chem* 1994; 269: 28558-62.

l'ADN au niveau des régions riches en AT, dites *AT-hook* [43]. Bien que n'ayant pas d'activité transcriptionnelle, elles peuvent changer la conformation de l'ADN et faciliter l'action des facteurs de transcription. Des mutations dans un gène codant pour un membre de cette famille, HMGI-C, ont été récemment découvertes dans deux tumeurs bénignes du tissu adipeux ou lipomes [44, 45]. Ces mutations correspondent à des réarrangements chromosomiques qui engendrent une protéine de fusion dans laquelle la région *AT-hook* de HMGI-C se trouve liée à la région régulatrice de la transcription (en particulier des domaines LIM) d'autres gènes, transformant la protéine HMGI-C en un activateur transcriptionnel puissant.

Le fait que cela conduise à la formation de tumeur du tissu adipeux suggère que HMGI-C pourrait être impliqué dans l'adipogenèse. Un argument en faveur de cette hypothèse a été apporté par la caractérisation de la mutation *pygmy* qui provoque chez la souris une réduction de taille (-60%) et une diminution encore plus importante de la masse adipeuse (-88%). Il s'avère que ce phénotype est créé par une délétion résultant de l'absence du gène *hmgic* [46].

Les protéines HMG pourraient donc jouer un rôle qui reste à déterminer dans les processus de différenciation adipocytaire, dans les conditions normales. L'absence de synthèse de HMGI-C comme chez la souris *pygmy* conduirait à une diminution de l'adipogenèse, alors que la juxtaposition du motif liant l'ADN à des régions régulatrices de la transcription stimulerait au contraire ce processus.

Éléments régulateurs en cis des gènes adipocytaires

Des séquences qui règlent l'expression des gènes au cours de la différenciation adipocytaire, ont été caractérisées dans plusieurs gènes. Le gène de la lipoprotéine lipase (LPL) est l'un des marqueurs les plus précoces au cours de la différenciation (pour revue voir [47]). Deux éléments actifs en *cis* ont été identifiés dans la région régulatrice de ce gène qui sont nécessaires à l'activation de son expression au cours de la diffé-

renciation adipocytaire [48]. Ces éléments présentent un remarquable degré de conservation avec les sites consensus de liaison des facteurs de type HNF3/*forkhead* et peuvent conférer une expression dépendante de la différenciation à un promoteur hétérologue. Des facteurs de type HNF3 sont présents dans l'adipocyte différencié et se lient aux sites consensus sur le gène de la LPL [48]. Un autre élément nommé PRE pour *preadipocyte repressor element* a été identifié dans la région régulatrice du gène de la stéroyl-CoA désaturase 2 [49]. Sur cet élément se lie un facteur nucléaire encore non identifié de 58 kDa, qui est présent dans les préadipocytes et absent dans les adipocytes mûrs. En amont d'un promoteur hétérologue, PRE est capable de réprimer la transcription d'un gène rapporteur dans les préadipocytes et est sans effet dans les adipocytes.

Ces observations suggèrent que la protéine de 58 kDa en se liant à PRE maintient le gène de la stéroyl-CoA désaturase, et probablement d'autres gènes, dans un état réprimé jusqu'au déclenchement de la différenciation. Une régulation similaire a été démontrée pour le gène *aP2*. On ne sait pas encore si elle implique le même facteur ou un facteur différent [50, 51].

La synthèse de l'adipsine, une sérine protéase synthétisée et sécrétée par l'adipocyte, est diminuée chez certains rongeurs obèses (*m/s n° 9, vol. 3, p. 555*) [52].

Récemment, une séquence de 56 paires de base a été repérée dans le promoteur du gène, qui pourrait être impliquée dans ce phénomène. En effet, la liaison de protéines nucléaires à cet élément est beaucoup plus forte chez les témoins que chez les souris obèses [53]. Ce fragment, appelé ORE pour *obesity regulatory element*, ainsi que les facteurs nucléaires, qui s'y lient, restent à caractériser dans un premier temps.

Conclusions

Bien que d'énormes progrès aient été réalisés dans la connaissance des facteurs de transcription participant, à différents titres, aux processus de différenciation adipocytaire, des obstacles majeurs persistent avant que cette information puisse être extrapo-

lée à l'homme et utilisée à des fins thérapeutiques. Dans le futur, il conviendrait de déterminer si, et par quel mécanisme, une altération de la structure, de la synthèse et/ou de l'activité de certains facteurs de transcription pourrait prédisposer au développement de l'obésité.

Cette connaissance aiderait à fournir les moyens qui permettraient peut être, à terme, de contrôler l'adipogénèse ■

Remerciements

Les travaux dans les laboratoires des auteurs ont été subventionnés par le Cnrs, l'Inserm et par le financement de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM).

TIRÉS À PART

J. Auwerx.

Summary

Transcription, adipocyte differentiation and obesity

Differentiation of adipogenic precursor cells into mature adipocytes is a complex process. Adipocyte differentiation is characterized by the expression of several adipocyte-specific genes, which occurs in an ordered fashion, and is orchestrated by a set of interacting transcription factors. The most prominent transcription factors involved in this process are the γ form of peroxisome proliferator activated receptors (PPAR) and the various members of the CAAT enhancer binding proteins (α , β , and γ). In addition to PPAR γ and the C/EBPs, several other transcription factors, including ADD-1 (SRE-BP), HMGI-C, are involved in regulating the differentiation process. Altered activity and/or expression of these transcription factors, will change the expression of target genes in the differentiating cells, ultimately resulting in the differentiated adipocyte phenotype. Modulation of these transcription factors by either pharmacological or dietary manipulations might influence adipocyte differentiation and prove beneficial in the prevention and treatment of obesity.

Colloque GERM (SFBBM)
Groupe d'Études
des Régulations Métaboliques

de la Société Française
de Biochimie
et Biologie Moléculaire

17-18 SEPTEMBRE 1996

Université de Bourgogne
Faculté des Sciences Mirande
DIJON, FRANCE

PPAR, nutriments et xénobiotiques: médiateurs de la régulation cellulaire?

N. Latruffe, organisateur (Dijon)

THÈMES

- Rôle régulateur des récepteurs nucléaires de la sous-famille des PPAR
- Régulation des gènes par les nutriments (lipides, glucides...)
- Proliférateurs de peroxysomes naturels et synthétiques

AVEC LA PARTICIPATION DE

F.J. Gonzales (NIH, Bethesda)
J.A. Gustafsson (Karolinska, Stockholm)
A. Kahn (Cochin, Paris)
B. Spiegelman (Harvard, Boston)

+
Communications orales sélectionnées

+
Session d'affiches (remise d'un prix)

AVEC LE CONCOURS DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

P. Clouet (Dijon)
M. Dauca (Nancy)
J. Girard (Meudon)
A. Lavoine (Rouen)
J.P. Leroux (Paris)

Renseignements

N. Latruffe, organisateur

Inscriptions

M.C. Clemencet
LBMC,
Faculté des Sciences Mirande
B.P. 138 - 21004 DIJON

Tél.: 80.39.62.39
Fax: 80.39.62.50

e.m.: la.truffe@satie.u-bourgogne.fr

Date limite d'inscription
et d'envoi des résumés
30 mai 1996