



HAL
open science

Un partenariat inattendu dans l'adipocyte

Pauline Morigny, Dominique Langin

► **To cite this version:**

Pauline Morigny, Dominique Langin. Un partenariat inattendu dans l'adipocyte : Une enzyme, la lipase-hormonosensible, et un facteur de transcription, ChREBP, contrôlent de concert la sensibilité à l'insuline. *Médecine/Sciences*, 2019, 35 (6-7), pp.501-503. 10.1051/medsci/2019107 . hal-02970067

HAL Id: hal-02970067

<https://hal.science/hal-02970067>

Submitted on 17 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Un partenariat inattendu dans l'adipocyte

Une enzyme, la lipase-hormonosensible, et un facteur de transcription, ChREBP, contrôlent de concert la sensibilité à l'insuline

Pauline Morigny¹, Dominique Langin^{1,2}

► Les personnes obèses ont un risque accru de développer un diabète de type 2. Une résistance à l'action de l'insuline (ou insulino-résistance) est fréquemment associée à un excès de masse grasse et constitue un défaut précoce du développement du diabète de type 2. Le métabolisme du tissu adipeux est un déterminant majeur de la sensibilité à l'insuline au niveau systémique¹. Chez la souris, l'inactivation génique du transporteur du glucose GLUT4 dans le tissu adipeux entraîne une insulino-résistance [1] et la manipulation directe de la voie de signalisation de l'insuline dans les cellules adipeuses permet de confirmer cet effet systémique [2]. Des défauts de signalisation de l'insuline dans le tissu adipeux ont par ailleurs été rapportés chez des patients insulino-résistants et diabétiques de type 2 [3]. Dans ce contexte, l'amélioration de l'action de l'insuline dans le tissu adipeux pourrait permettre de recouvrer une sensibilité systémique à l'insuline dans les états pré-diabétiques et diabétiques. Les gli-tazones, une classe de molécules améliorant l'action systémique de l'insuline, agissent par modulation de la sensibilité des cellules adipeuses à l'insuline [4]. Leurs effets secondaires ont néanmoins entraîné leur retrait du marché dans de nombreux pays, et il existe donc un besoin non satisfait de médicaments

ciblant le tissu adipeux. Un taux circulant excessif d'acides gras est considéré comme un facteur important dans la genèse d'une insulino-résistance en induisant une lipotoxicité dans des tissus sensibles à l'insuline, tels que le foie et les muscles squelettiques [5]. Une réduction des taux plasmatiques d'acides gras non estérifiés par inhibition de la lipolyse des cellules adipeuses a donc été proposée pour tenter d'améliorer la sensibilité à l'insuline. Cependant, des données chez l'homme remettent en cause le lien entre la production d'acides gras à partir de la lipolyse des tissus adipeux et la résistance à l'insuline dans l'obésité [6].

Relation entre la lipase hormonosensible adipocytaire et la sensibilité à l'insuline

Notre laboratoire s'intéresse depuis de nombreuses années à la relation entre la lipase hormonosensible (LHS) adipocytaire, une enzyme clé impliquée dans le contrôle de la lipolyse, et la sensibilité à l'insuline. Nous avons en effet décrit en 2013 qu'une inactivation partielle de la LHS chez la souris améliore la tolérance au glucose et à l'insuline, favorise l'utilisation du glucose par le muscle et le tissu adipeux, et inhibe la production hépatique de glucose [7]. Néanmoins, les taux circulants d'acides gras étant inchangés chez ces animaux, les mécanismes impliqués dans ces effets bénéfiques restaient incompris. Dans

¹Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, I2MC, UMR1048, Inserm université Paul Sabatier, CHU Rangueil, 1, avenue Jean Poulhès, BP 84225, 31432 Toulouse Cedex 4, France.

²Service de biochimie, Institut fédératif de biologie, Hôpitaux de Toulouse, France. dominique.langin@inserm.fr

une étude récemment publiée dans la revue *Nature Metabolism*, nous montrons qu'une inactivation partielle de la LHS dans des adipocytes humains en culture favorise l'entrée du glucose dans la cellule ainsi que son utilisation pour la synthèse d'acides gras (lipogenèse *de novo*), et améliore la transmission du signal insulino-actif [8]. En utilisant des inhibiteurs pharmacologiques des enzymes de la lipogenèse *de novo*, nous avons constaté que l'activation de cette voie est essentielle aux effets bénéfiques de l'inactivation de la LHS sur la sensibilité à l'insuline. Une étude du profil en acides gras des adipocytes a permis de révéler l'enrichissement en un acide gras à longue chaîne mono-insaturé, l'acide oléique (un acide gras majoritairement retrouvé dans l'huile d'olive), au détriment d'acides gras saturés délétères, tels que l'acide palmitique. L'enzyme-clé de ce remaniement est l'élongase des acides gras à longue chaîne ELOVL6 (*elongation of long-chain fatty acids family member 6*), dont la synthèse est fortement induite à la suite d'une inactivation du gène codant la LHS dans des adipocytes humains en culture, ou dans le tissu adipeux de divers modèles murins. Une déficience en *ELOVL6* conduit, *in vitro* et *in vivo*, à un enrichissement des adipocytes en acide palmitique au détriment de l'acide oléique, et à une insulino-résistance adipocytaire. Chez l'homme, l'expression d'*ELOVL6* est fortement diminuée dans le tissu adipeux de personnes obèses et insulino-résistantes, et une

¹ On entend par systémique une action sur les différents organes sensibles à l'insuline.



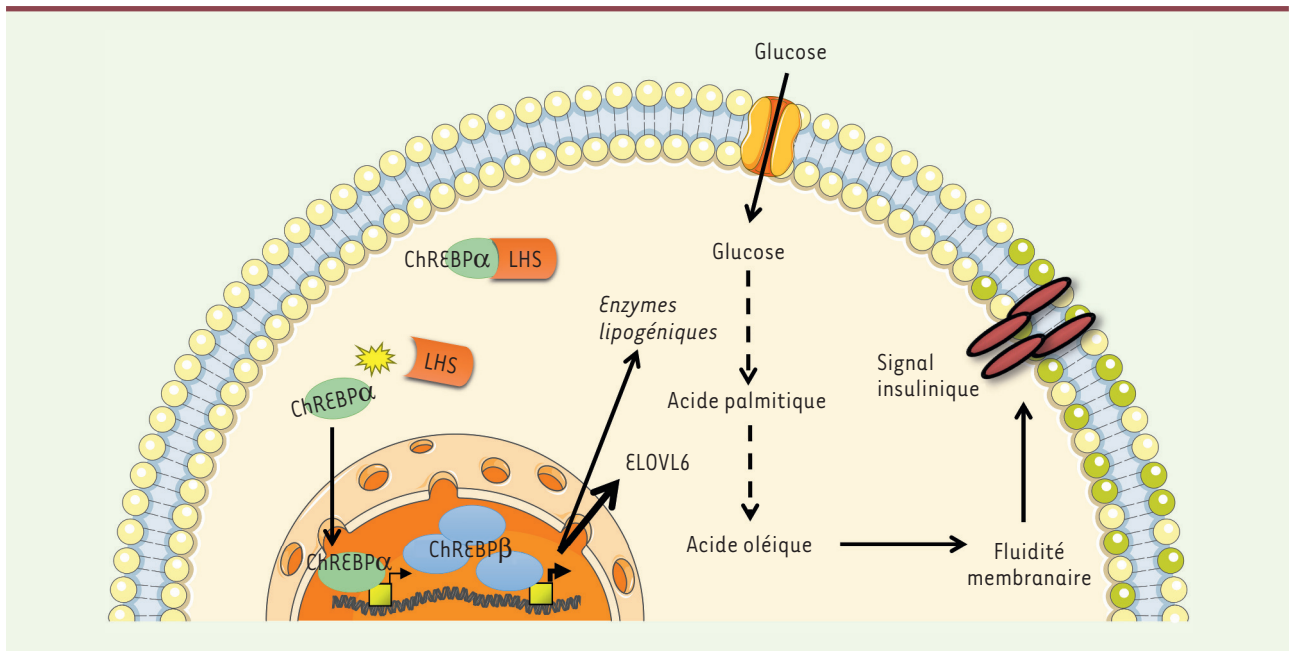


Figure 1. Description schématique de la voie LHS / ChREBP/ELOVL6 contrôlant la signalisation par l'insuline dans l'adipocyte. La LHS interagit avec le facteur de transcription ChREBP α dans le cytosol et inhibe la translocation nucléaire de cette protéine. Dans le noyau, ChREBP α active un autre promoteur de son propre gène, ce qui augmente la production de l'isoforme superactive ChREBP β . Il en résulte une induction de la transcription du gène *ELOVL6* qui est responsable d'une augmentation de la synthèse d'acide oléique. L'augmentation de la proportion d'acide oléique dans les phospholipides de la membrane plasmique améliore la fluidité de la membrane plasmique et la signalisation par l'insuline. LHS : lipase hormonosensible ; ChREBP : *carbohydrate-responsive element-binding protein* ; *ELOVL6* : *elongation of long-chain fatty acids family member 6*.

chirurgie bariatrique² permet de la recouvrer, confirmant le lien entre *ELOVL6* et sensibilité à l'insuline. D'un point de vue mécanistique, la surexpression d'*ELOVL6* dans des adipocytes humains augmente la fluidité de leur membrane plasmique améliorant la signalisation par l'insuline.

Le facteur de transcription ChREBP est responsable des effets bénéfiques de l'inactivation de la LHS sur la sensibilité à l'insuline

Le facteur de transcription ChREBP (*carbohydrate-responsive element-binding protein*) est un acteur essentiel du contrôle de la lipogenèse *de novo* dans les adipocytes [12] (→ Voir la Synthèse de F. Benhamed et al., m/s n° 8-9, août-septembre 2013, page 765).

Son effet bénéfique sur la sensibilité à l'insuline des tissus adipeux a été montré [9]. ChREBP α est

l'isoforme la plus fortement exprimée et la plus stable. Présent dans le cytosol, ChREBP α se déplace vers le noyau suite à une forte entrée de glucose dans la cellule, où il devient actif et acquiert son activité transcriptionnelle. Il induit alors l'expression d'une seconde isoforme de ChREBP à très forte activité transcriptionnelle, ChREBP β , à l'origine de la synthèse des enzymes lipogéniques. La synthèse de ChREBP β par les adipocytes est fortement induite à la suite d'une inactivation de la LHS. Une réduction de l'expression de ChREBP β , au contraire, conduit à une baisse de synthèse d'acide oléique et à une réduction du signal insulinaire, attestant de l'implication de ce facteur de transcription dans les effets bénéfiques d'une inactivation de la LHS. Le gène codant *ELOVL6* s'est avéré être une cible préférentielle du facteur ChREBP. Comparée à celle des gènes codant les autres enzymes lipogéniques, l'expression de *ELOVL6* est la

plus affectée suite à une déficience en ChREBP *in vitro* et *in vivo*. Ces résultats ont été confirmés par la liaison directe de ChREBP sur l'élément de réponse au glucose du promoteur d'*ELOVL6*. Chez l'homme, l'expression d'*ELOVL6* est fortement induite lors d'un clamp hyperglycémique-hyperinsulinémique, et est étroitement corrélée à la synthèse de ChREBP β dans le tissu adipeux sous-cutané.

L'interaction de la LHS avec ChREBP réprime son activité transcriptionnelle

L'absence de modification des taux d'acides gras produits par les adipocytes invalidés pour le gène codant la LHS nous a conduits à supposer qu'une interaction physique entre la LHS et le facteur ChREBP pouvait être responsable de l'inhibition de ce facteur. Par la combinaison de nombreuses techniques d'étude des interactions protéine-protéine dont la technique de ligature de proximité (*proximity*

² La chirurgie bariatrique consiste à réduire la taille de l'estomac et éventuellement la longueur de l'intestin.



ligation assay)³, nous avons mis en évidence, *in vitro* et *in vivo*, l'existence d'une interaction physique entre la LHS et ChREBP α dans le cytoplasme des adipocytes. Dans des adipocytes humains et dans le tissu adipeux murin, l'inactivation du gène codant la LHS réduit cette interaction avec ChREBP α , ce qui entraîne sa relocalisation nucléaire. L'activité enzymatique de la LHS n'est pas nécessaire à son interaction avec ChREBP α puisqu'une forme naturelle de LHS démunie d'activité catalytique conserve ses capacités de liaison au facteur. La surexpression de cette forme non catalytique de LHS conduit à la perte de l'expression d'*ELOVL6*, abolissant l'amélioration de la signalisation insulinaire dans des adipocytes invalidés pour la LHS. Ainsi, la LHS, en interagissant avec le facteur ChREBP α , conduit à sa rétention dans le cytosol et inhibe son activité transcriptionnelle. L'inactivation de la LHS dans l'adipocyte provoque la libération et la translocation nucléaire de ChREBP α , l'induction de la transcription de *ChREBP β* et d'*ELOVL6*, ainsi que la synthèse d'acide oléique, ce qui améliore la fluidité membranaire et la signalisation par l'insuline (Figure 1).

Perspectives

Dans la cellule adipeuse, la réduction de l'interaction entre la LHS et le facteur de transcription ChREBP favorise sa translocation nucléaire et son activité transcriptionnelle. Cette nouvelle voie fournit ainsi une base moléculaire du

mécanisme de contrôle différentiel de la lipogenèse *de novo* dans le foie et le tissu adipeux. ChREBP est impliqué dans la régulation de la lipogenèse *de novo* dans les deux tissus [10]. La lipogenèse *de novo* est généralement considérée comme néfaste dans le foie, car elle est activée lors du développement de la stéatose hépatique. En revanche, elle est considérée comme bénéfique dans le tissu adipeux, car le lien positif avec la sensibilité à l'insuline a été démontré à la fois dans des études cliniques et chez la souris [11]. La LHS est exprimée à un niveau beaucoup plus important dans les adipocytes que dans les hépatocytes et aucune interaction n'est détectée entre LHS et ChREBP dans les hépatocytes humains. Diminuer l'effet inhibiteur de la LHS sur l'activité de ChREBP peut donc constituer un mécanisme spécifique des cellules adipeuses pour améliorer la lipogenèse *de novo* et la signalisation de l'insuline.

En conclusion, notre travail a permis d'identifier une voie critique pour la signalisation optimale de l'insuline dans les cellules adipeuses. Elle relie la lipase neutre LHS au facteur de transcription sensible au glucose ChREBP et à son gène cible *ELOVL6*, qui code l'élongase des acides gras à longue chaîne. Ceci constitue un exemple, unique à ce jour, d'une enzyme impliquée dans le métabolisme des lipides qui, indépendamment de son activité enzymatique, inhibe l'activité d'un facteur de transcription par le biais d'une interaction protéine-protéine. L'inhibition de l'interaction LHS-ChREBP dans le tissu adipeux pourrait donc constituer une stratégie pour réduire la résistance à l'action de l'insuline chez les personnes obèses diabétiques. \diamond

An unexpected partnership in fat cells: hormone-sensitive lipase and the transcription factor ChREBP jointly control insulin-sensitivity

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Abel ED, Peroni O, Kim JK, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001 ; 409 : 729-33.
2. Softic S, Boucher J, Solheim MH, et al. Lipodystrophy due to adipose tissue specific insulin receptor knockout results in progressive NAFLD. *Diabetes* 2016 ; 65 : 8.
3. Nyman E, Rajan MR, Fagerholm S, et al. A single mechanism can explain network-wide insulin resistance in adipocytes from obese patients with type 2 diabetes. *J Biol Chem* 2014 ; 289 : 33215-30.
4. Hammarstedt A, Sopasakis VR, Gogg S, et al. Improved insulin sensitivity and adipose tissue dysregulation after short-term treatment with pioglitazone in non-diabetic, insulin-resistant subjects. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 96-104.
5. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012 ; 148 : 852-71.
6. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes* 2011 ; 60 : 2441-9.
7. Girousse A, Tavernier G, Valle C, et al. Partial inhibition of adipose tissue lipolysis improves glucose metabolism and insulin sensitivity without alteration of fat mass. *PLoS Biol* 2013 ; 11 : e1001485.
8. Morigny P, Houssier M, Mairal A, et al. Interaction between hormone-sensitive lipase and ChREBP in fat cells controls insulin sensitivity. *Nature Metab* 2019 ; 1 : 133-46.
9. Herman MA, Peroni OD, Villoria J, et al. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature* 2012 ; 484 : 333-8.
10. Abdul-Wahed A, Guilmeau S, Postic C. Sweet Sixteenth for ChREBP: established roles and future goals. *Cell Metab* 2017 ; 26 : 324-41.
11. Solinas G, Boren J, Dulloo AG. De novo lipogenesis in metabolic homeostasis: more friend than foe? *Mol Metab* 2015 ; 4 : 367-77.
12. Benhamed F, Poupeau A, Postic C. Le facteur de transcription ChREBP : un modulateur clé de la sensibilité à l'insuline. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 765-71.

³ Cette technique équivaut à une immunoprécipitation, mais elle apporte également des informations sur la localisation de l'interaction.



Tarifs d'abonnement m/s - 2019

Abonnez-vous
à **médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 594 dans ce numéro de m/s

