

■■■■ **Le multipartenariat fait de PGC1 un co-activateur multifonctionnel.** PGC1 a été découvert il y a trois ans par le groupe de B. Spiegelman. Initialement, c'est son rôle dans le contrôle de la thermogénèse qui a attiré les feux de la rampe. PGC1 est fortement induit par le froid dans les muscles et le tissu adipeux brun où il stimule l'activité des récepteurs nucléaires PPAR γ , TR (récepteur de l'hormone thyroïdienne) et NFR-1 (*nuclear respiratory factor-1*). La résultante de ce processus est l'augmentation de l'expression de protéines « thermogéniques » telles que les enzymes du métabolisme oxydatif, les protéines découplantes (UCP) et plusieurs facteurs impliqués dans la biogénèse mitochondriale. Cette capacité de PGC1 est la base du phénotype de souris invalidées pour le gène de l'inhibiteur de la traduction 4E-BP1 [1]. Bien que PGC1 ne soit pas normalement exprimé dans le tissu adipeux, la traduction de son ARN

messager est stimulée en l'absence de 4E-BP1. A l'instar de ce qui avait été observé *in vitro*, PGC1 permet l'induction de UCP1 dans les adipocytes 4E-BP1^{-/-}, favorisant la dissipation de l'énergie et la réduction du stockage des lipides. Deux articles publiés simultanément dans Nature révèlent que le rôle biologique de PGC1 est certainement plus large [2, 3]. En effet, PGC1 est induit dans le foie en réponse au jeûne et dans des modèles murins d'insulino-résistance. Une caractéristique commune à ces situations est l'élévation de la production hépatique de glucose *via* l'activation de la néoglucogénèse. PGC1 pouvait-il intervenir dans cette voie métabolique? Effectivement, les auteurs démontrent qu'il s'associe avec deux nouveaux partenaires, HFN-4 α (*hepatic nuclear factor-4 α*) et GR (récepteur aux glucocorticoïdes), pour stimuler la transcription de la PEPCK (*phospho enol carboxykinase*), enzyme clé de la néoglucogénèse. De plus,

la surexpression adénovirale d'un dominant-négatif de CREB (*cAMP response element binding protein*) annule l'effet inducteur du jeûne sur PGC1, ce qui démontre l'implication de la voie de signalisation de l'AMPc. Ces travaux révèlent qu'une modification de l'expression de PGC1 provoque des changements métaboliques coordonnés et spécifiques du tissu, relayés par l'activation de différents facteurs de transcription et, donc, de différents gènes cibles. Cette « stratégie », qui pourrait s'appliquer à d'autres co-activateurs et/ou à d'autres voies métaboliques, représente, en fait, un moyen économique et fiable pour gérer une réponse transcriptionnelle complexe.

[1. Tsukiyama-Kohara K, *et al. Nat Med* 2001 ; 7 : 1128-32.]

[2. Yoon JC, *et al. Nature* 2001 ; 413 : 131-8.]

[3. Herzig S, *et al. Nature* 2001 ; 413 : 179-83.]