

Le cholestérol : un marqueur de taille dans la cellule adipeuse

Le cholestérol est essentiel à de nombreux processus impliquant la membrane plasmique et sa concentration cellulaire est toujours rigoureusement contrôlée. Dans une cellule, la majorité du cholestérol cellulaire réside dans la membrane plasmique, du fait de sa forte affinité pour les sphingolipides qui y sont particulièrement abondants. On sait depuis quelques années que le cholestérol joue un rôle essentiel dans la ségrégation de compartiments riches en sphingolipides, en permettant la formation de micro-domaines membranaires appelés radeaux lipidiques (*lipid rafts*) [1]. Certains de ces micro-domaines, les cavéoles, sont tapissés de protéines spécifiques, les cavéolines*, capables de lier le cholestérol. De nombreux travaux ont démontré l'importance des cavéoles en tant que structures spécialisées dans la signalisation cellulaire [2]. De plus, plusieurs observations suggèrent que les cavéolines sont impliquées dans le transport du cholestérol de son lieu de synthèse, le réticulum endoplasmique, vers la membrane plasmique (figure 1)

Trois articles parus simultanément [4-6] révèlent la présence de certaines cavéolines à la surface des gouttelettes lipidiques. Ces gouttelettes, qui sont constituées de triglycérides et de cholestérol et existent potentiellement dans tous les types cellulaires, sont classiquement considérées comme des réservoirs énergétiques. Elles sont particulièrement développées dans les cellules adi-

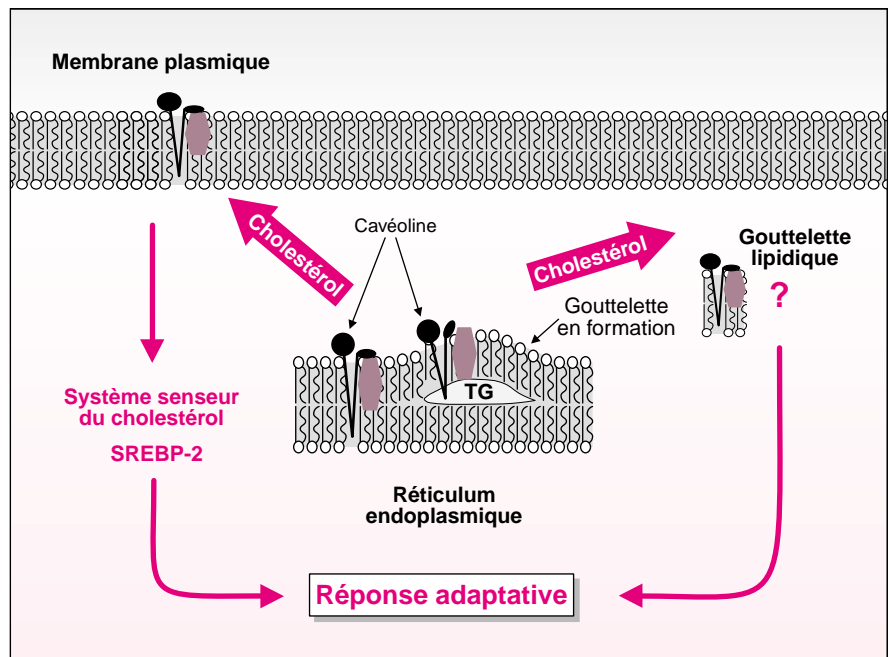


Figure 1. Cholestérol, gouttelettes lipidiques et cavéoline. Les cavéolines sont des protéines localisées au niveau de certains radeaux lipidiques de la membrane plasmique appelés cavéoles. Elles seraient impliquées dans le transport du cholestérol du réticulum endoplasmique vers la membrane plasmique et jouent un rôle dans la signalisation cellulaire. Dans l'adipocyte, la déplétion en cholestérol de la membrane plasmique stimule le facteur de transcription SREBP-2. Les cavéolines situées autour des gouttelettes lipidiques pourraient également être impliquées dans la signalisation cellulaire. Au cours de l'obésité, les modifications de répartition du cholestérol entre membrane plasmique et gouttelette lipidique pourraient ainsi jouer un rôle majeur dans la modulation du profil d'expression génique des adipocytes. TG: triglycérides.

peuses, où elles occupent la quasi-totalité du cytoplasme. Il a été proposé que ces structures pourraient dériver de l'accumulation de lipides entre les deux feuillettes de la membrane du réticulum endoplasmique et qu'elles pourraient être libérées par bourgeonnement. Le fait que des cavéolines soient présentes à leur surface suggère que la formation des gouttelettes entre en compétition

avec le transport des cavéolines et du cholestérol vers la membrane plasmique (figure 1). Il semble exister une spécificité de localisation des cavéolines. En effet, ce sont les formes tronquées dépourvues de domaine amino-terminal qui sont retrouvées préférentiellement dans les gouttelettes lipidiques, en particulier la cavéoline β . De plus, la surexpression de cavéoline tronquée dans des

* Au nombre de trois, les cavéolines sont des protéines membranaires de 21 à 24 kDa dont les extrémités amino- et carboxy-terminales sont cytosoliques, tandis que leur domaine central plonge dans la phase lipidique de la membrane.

cellules BHK (*baby hamster kidney*) modifie la distribution du cholestérol, induisant sa re-localisation dans les gouttelettes au détriment de la membrane plasmique [4, 5]. Finalement, il est établi que l'orientation des cavéolines dans la mono-couche membranaire qui entoure la gouttelette lipidique reste identique à celle que l'on trouve dans la membrane plasmique [5]. De manière tout à fait surprenante, les auteurs proposent que des micro-domaines riches en cavéolines pourraient se structurer à la surface de ces gouttelettes et qu'une signalisation intracellulaire pourraient exister à partir de la gouttelette lipidique.

Ces travaux sont à mettre en relation avec nos résultats qui suggèrent que le cholestérol est un signal d'hypertrophie de la cellule adipeuse, jouant un rôle de régulateur de l'activité métabolique [7]. Dans les adipocytes, la taille de la gouttelette lipidique détermine la taille de la cellule et, à l'échelle macroscopique, le degré de développement du tissu adipeux. L'accumulation excessive de triglycérides dans les gouttelettes définit l'hypertrophie adipocytaire, caractéristique de l'obésité. Dans des adipocytes provenant d'animaux obèses, il existe un appauvrissement relatif de la membrane plasmique en cholestérol, au profit de la gouttelette lipidique. De plus, au sein du tissu adipeux d'un animal normal, les adipocytes les plus gros sont ceux dont la membrane plasmique est relativement plus pauvre en cholestérol. Cet appauvrissement en cholestérol membranaire est un signal intégré par la cellule. En effet, le facteur de transcription SREBP2 (*sterol regulatory*

element binding protein 2), dont l'activité est directement contrôlée par la déplétion en cholestérol [8] et (*m/s 2000, n° 16, p. 559*), est induit dans les adipocytes de rats obèses [9].

Pour analyser en détail les conséquences de cette re-localisation du cholestérol, nous avons réalisé *in vitro* un appauvrissement en cholestérol membranaire sur des adipocytes de rats normaux, à l'aide d'agents pharmacologiques. D'une part, le traitement par les cyclodextrines, qui se comportent comme des accepteurs extracellulaires de cholestérol, induit une résistance à l'insuline du métabolisme du glucose, comparable à ce qui est décrit dans l'obésité. D'autre part, les statines, qui inhibent la synthèse de cholestérol, reproduisent l'induction de SREBP2 observée dans les adipocytes d'obèses. Ce traitement perturbe en outre profondément le profil d'expression génique des cellules adipeuses, le rapprochant de celui observé dans les adipocytes d'obèses. Ainsi, le TNF α , l'interleukine-6, l'angiotensinogène et le transporteur de glucose insulino-sensible Glut 4 voient leur expression notablement augmentée. De plus, dans les cellules traitées par des statines, la cavéoline 2 est induite, ce qui suggère la possibilité d'un transport préférentiel du cholestérol vers la gouttelette lipidique. Ainsi des situations pathologiques comme l'obésité illustrent l'importance physiologique de la répartition du cholestérol entre membrane plasmique et gouttelettes lipidiques, qui module le profil d'expression génique des cellules adipeuses. Des phénomènes comparables pourraient être mis en jeu dans d'autres

cellules, comme les hépatocytes qui ont la capacité de se charger en gouttelettes lipidiques dans certaines situations pathologiques (cirrhose, diabète de type 2, etc.), entraînant probablement des anomalies de répartition sub-cellulaire du cholestérol et ses effets délétères associés.

1. Simons K, Toomre D. Lipids rafts in cells membranes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1: 31-9.
2. Smart EJ, Graf GA, McNiven MA, et al. Caveolins, Liquid-Ordered Domains, and Signal Transduction. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 7289-304.
3. Nazih F, Delbart C. Transmission du signal intracellulaire par les protéines ancrées par un glycosyl-phosphatidylinositol. *Med Sci* 1998; 14: 275-92.
4. Pol A, Luetterforst R, Lindsay M, et al. Dominant negative mutant associates with lipid bodies and induces intracellular cholesterol imbalance. *J Cell Biol* 2001; 152: 1057-70.
5. Ostermeyer AG, Paci JM, Zeng Y, Lublin DM, Munro S, Brown DA. Accumulation of caveolin in the endoplasmic reticulum redirects the protein to lipid storage droplets. *J Cell Biol* 2001; 152: 1071-8.
6. Fujimoto T, Kogo H, Ishiguro K, Tauchi K, Nomura R. Caveolin-2 is targeted to lipid droplets, a new « membrane domain » in the cell. *J Cell Biol* 2001; 152: 1079-86.
7. Le Lay S, Krief S, Farnier C, et al. Cholesterol: A cell size dependent signal which regulates glucose metabolism and gene expression in adipocytes. *J Biol Chem* 2001 (sous presse) (disponible online, MO 10955).
8. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997; 89: 331-40.
9. Boizard M, Le Liepvre X, Lemarchand P, Foufelle F, Ferre P, Dugail I. Obesity-related overexpression of fatty-acid synthase gene in adipose tissue involves sterol regulatory element-binding protein transcription factors. *J Biol Chem* 1998; 273: 29164-71.

Isabelle Dugail

Inserm U. 465, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

Nuclear Receptors in Health and Disease

Organisateur: M. PARKER, Institute of Reproductive and Developmental Biology, ICSM, Hammersmith Hospital, London W12 10NN, UK

E-mail: m.parker@ic.ac.uk, <http://www.stodile.ic.ac.uk>