

Revue Générale

Régulation de l'expression génique par les acides gras ☆

Control of gene expression by fatty acids

Jean-Paul Pégrier *, Cédric Le May

*Département d'endocrinologie, Institut Cochin, Inserm U567, CNRS UMR8104, IFR Alfred-Jost, faculté de médecine Cochin-Port-Royal,
24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France*

Résumé

En l'absence de toute médiation hormonale, les constituants majeurs (glucose, acides gras, acides aminés) ou mineurs (fer, vitamines...) de l'alimentation peuvent contrôler l'expression de très nombreux gènes. Cette revue a pour objectif de décrire les mécanismes moléculaires par lesquels les acides gras à chaîne longue régulent positivement ou négativement l'expression de nombreux gènes impliqués dans leur propre métabolisme. Les acides gras non estérifiés ou leur ester de Coenzyme A semblent être les principaux métabolites intracellulaires responsables de l'effet transcriptionnel des acides gras. L'effet des acides gras peut être soit direct, suite à leur liaison spécifique à de nombreux récepteurs nucléaires (PPAR, LXR, HNF-4 α) entraînant des modifications de l'activité trans-activatrice de ces facteurs de transcription, soit indirect, secondairement à des changements dans l'abondance de facteurs de transcription régulateurs de l'expression de certains gènes (SREBP-1c, ChREBP...). L'importance relative de chacun de ces facteurs de transcription dans la régulation positive ou négative de l'expression génique induite par les acides gras est discutée.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The last decade has provided evidence that major (glucose, fatty acids, amino acids) or minor (iron, vitamins...) dietary constituents regulated gene expression in an hormonal-independent way. This review focuses on molecular mechanisms by which fatty acids control in a positive or negative manner the expression of genes encoding regulatory protein involved in their own metabolism. Non esterified fatty acids or their CoA derivatives seem to be the main metabolite signals involved in the transcriptional effect of long-chain fatty acids. The effects of fatty acids are either direct, owing to their specific binding to various nuclear receptors (PPAR, LXR, HNF-4 α) leading to changes in the trans-activating activity of these transcription factors, or indirect, as the result of changes in the abundance of regulatory transcription factors (SREBP-1c, ChREBP...). The relative contribution of each transcription factor in the fatty acid-induced positive or negative regulation of gene expression is discussed.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Acides gras non estérifiés ; Acyl-CoA ; Récepteurs nucléaires ; Facteurs de transcription

Keywords: Non esterified fatty acids; Acyl-CoA; Nuclear receptors; Transcription factors

1. Introduction

Toutes les cellules adaptent leur métabolisme en réponse à des changements de leur environnement. Chez les organis-

mes unicellulaires, des mécanismes spécifiques se sont développés afin de permettre à ces cellules de métaboliser des substrats énergétiques en fonction de leur disponibilité dans le milieu extérieur. Ainsi, la régulation nutritionnelle de la transcription de gènes codant des enzymes spécifiques du métabolisme est particulièrement bien caractérisée en ce qui concerne l'opéron lactose d'*Escherichia coli* ou le régulon galactose de *Saccharomyces cerevisiae*. Chez les organismes pluricellulaires, les besoins spécifiques non seulement des

☆ Ce travail est tiré d'une présentation effectuée lors des Journées francophones de nutrition de Dijon (27–29 novembre 2002).

* Auteur correspondant : J.-P. Pégrier.

Adresse e-mail : pegrier@cochin.inserm.fr (J.-P. Pégrier).

cellules individuelles mais aussi de l'organisme entier doivent être finement contrôlés. Ainsi, chez les mammifères, la plupart des adaptations à l'environnement sont contrôlées par des signaux hormonaux ou neuronaux. Au cours de la dernière décennie, une attention croissante a été portée au rôle des nutriments dans la régulation de l'expression de gènes spécifiques. L'étude de modèles cellulaires a permis de démontrer que les nutriments (le glucose, les acides gras, le cholestérol, les acides aminés, les vitamines...), en absence de toute médiation hormonale, pouvaient induire l'expression de gènes codant des enzymes impliquées dans leur propre métabolisme. Dans le cadre de cette revue, nous envisagerons uniquement les mécanismes impliqués dans la régulation de l'expression des gènes par les acides gras.

2. Régulation de l'expression des gènes par les acides gras à chaîne longue

Les acides gras à chaîne longue et/ou leurs esters de Coenzyme A (CoA, Figure 1) sont impliqués dans la régulation de nombreuses fonctions essentielles au sein de l'organisme (Revue dans : [1]). On peut ainsi mentionner leur rôle dans la régulation de certains canaux ioniques, du trafic membranaire, de l'acylation et de l'adressage des protéines, de la régulation de l'activité enzymatique de certaines protéines, leur rôle dans la composition des membranes cellulaires, le contrôle de l'immunité *via* la synthèse de lipides complexes (prostaglandines, leucotriènes), la régulation de l'expression génique, autant de fonction auquel il faut ajouter leur rôle énergétique du fait de leur haut pouvoir calorifique (environ 9 kcal.g⁻¹ contre environ 4 kcal.g⁻¹ pour le glucose). Leur pouvoir énergétique élevé, couplé au faible encombrement de leur forme de stockage (sous forme anhydre dans des gouttelettes lipidiques dans le tissu adipeux blanc, dans le foie et dans les muscles striés) en fait une véritable forme de réserve de l'énergie. Les acides gras stockés proviennent soit de l'alimentation soit de la synthèse *de novo* à partir du glucose alimentaire (la lipogenèse, Fig. 1). Des variations de la quantité et/ou du type d'acides gras alimentaires peuvent contribuer au développement de plusieurs maladies, telles que l'athérosclérose, le diabète de type 2 ou certains cancers. Il semble que les acides gras puissent être à l'origine et/ou impliqués dans le développement de ces pathologies soit en altérant la composition en phospholipides des membranes, soit en modulant l'expression de très nombreux gènes.

2.1. Mise en évidence de l'effet génique des acides gras

Si la majorité des études soulignent le caractère essentiel de la longueur de la chaîne carbonée (plus de 12 carbones) des acides gras dans le contrôle de l'expression génique, un nombre croissant de travaux décrivent l'effet des acides gras à chaîne moyenne (8 à 10 carbones) ou courte (4 à 6 carbones) dans la régulation des gènes. Ainsi, il a été montré que le butyrate (C4:0) stimule la transcription du gène de la calcitonine dans des cellules d'une lignée humaine de carcinome

thyroïdien (TT) [2], ou induit l'expression du gène codant le *Plasminogen Activator Inhibitor 1* (PAI-1) dans des cellules hépatomateuses HepG-2 [3]. De même, il a été suggéré que la carence en butyrate (acide gras à chaîne courte issu de la fermentation des fibres alimentaires) observée chez les rats axéniques serait responsable de la diminution de l'expression de l'HMG-CoA synthase dans le colon de ces rats [4]. De plus, dans une lignée humaine de colonocytes, un effet transcriptionnel du butyrate a été récemment démontré sur le promoteur du gène WAF1/Cyp1 codant une protéine impliquée dans l'inhibition de l'entrée en phase S du cycle cellulaire [5]. Toutefois, dans le cadre de cette revue, nous nous attacherons uniquement au rôle transcriptionnel des acides gras à chaîne longue.

Quatre classes principales d'acides gras à chaîne longue sont rencontrées dans l'alimentation : les acides gras saturés, les acides gras mono-insaturés (n-9) et les acides gras poly-insaturés de la série n-3 et de la série n-6. On considère à l'heure actuelle que les acides gras poly-insaturés à très longue chaîne (> 22 carbones) de la série n-3 contenus dans les huiles de poisson (dont les acides éicosapentaénoïque et docosahexaénoïque sont les mieux étudiés) ont un effet protecteur contre les pathologies cardiovasculaires (Revue dans : [6]). Ainsi, les acides gras poly-insaturés, dont la chaîne possède plus de 18 carbones et contient plus de deux doubles liaisons des séries n-3 et n-6, diminuent les concentrations des chylomicrons et des VLDL chez les sujets normaux ou hypertriglycéridémiques. Cet effet résulte essentiellement d'une diminution de l'activité des enzymes de la lipogenèse (Fig. 1, Revue dans : [7]) secondairement à une inhibition de la transcription de leurs gènes, ou à des modifications de la maturation et/ou de la stabilité des ARNm (Revue dans : [7,8]). Il est intéressant de souligner que seuls les acides gras poly-insaturés exercent cet effet inhibiteur. En revanche, il semble que les acides gras à chaîne longue, quel que soit le degré de saturation de leur chaîne carbonée, stimulent la transcription de nombreux gènes. Les raisons de cette spécificité d'action liée au degré de saturation de la chaîne carbonée sont actuellement inconnues. Le Tableau 1 présente une liste (non exhaustive) des gènes contrôlés par les acides gras à chaîne longue (> 12 carbones).

2.2. Métabolite(s) responsable(s) de l'effet des acides gras à chaîne longue

Les acides gras sont délivrés aux cellules soit sous forme de complexes liés à des protéines (VLDL, chylomicrons...) soit sous forme d'acide gras non estérifiés (Agne). Les triglycérides des VLDL et des chylomicrons sont hydrolysés par une lipoprotéine lipase et les Agne ainsi libérés entrent dans la cellule grâce à des transporteurs d'acides gras. Une fois dans la cellule, les Agne sont rapidement activés en esters de CoA (Fig. 1) par des acyl-CoA synthétases spécifiques de la longueur de la chaîne carbonée ou du tissu considéré. Six isoformes d'acyl-CoA synthétase (ACS) ont été actuellement caractérisées. Elles présentent des distributions tissulaires, sub-cellulaires et des spectres d'activité spécifiques. Ainsi,

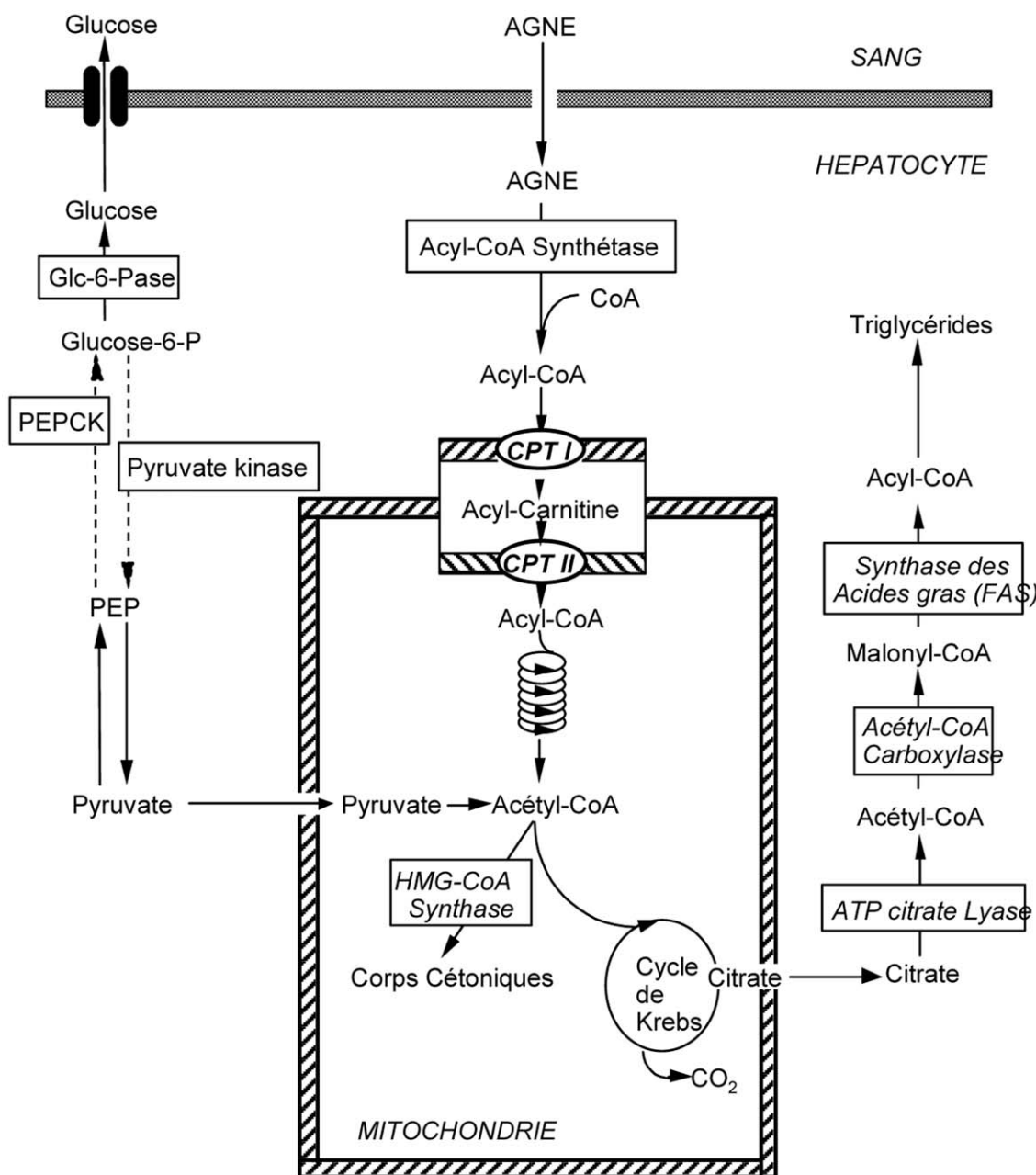


Fig. 1. Représentation schématique du métabolisme des acides gras et du glucose dans le foie.

Localisation des principales enzymes régulatrices de la glycolyse (Pyruvate kinase), de la néoglucogenèse (Phosphoénolpyruvate carboxykinase [PEPCK], glucose-6-phosphatase [Glc-6-Pase]) de l'oxydation des acides gras (Acyl-CoA synthétase, Carnitine palmitoyltransférase I [CPT I]) et de la lipogenèse (ATP citrate lyase, Acétyl-CoA carboxylase, Synthase des acides gras).

AGNE = Acide gras non estérifié, PEP = Phosphoénol pyruvate

ACS-1, 4 et 5 sont exprimées dans le foie, ACS-1 ayant un spectre d'activité de C12 à C20, alors qu'ACS-4 a une activité restreinte à l'acide arachidonique ou eicosapentanoïque [9]. Leur localisation sub-cellulaire (réticulum endoplasmique) est en accord avec leur implication dans la synthèse de triglycérides. Inversement ACS-5 est localisée dans la membrane externe des mitochondries, lui conférant ainsi un rôle essentiel dans la β -oxydation des acides gras [9]. Une fois activés sous forme d'esters de CoA, les acides gras sont ensuite métabolisés dans différentes voies métaboliques

(β -oxydation, élongation, désaturation, synthèse de triglycérides ou de cholestérol, synthèse de prostanoïdes ou de leucotriènes...) dont chaque intermédiaire ou produit terminal pourrait, en théorie, être responsable de l'effet transcriptionnel des acides gras.

La nature du signal responsable de l'effet transcriptionnel des acides gras reste encore très controversée. Ainsi, certaines études suggèrent que l'oxydation mitochondriale des Agne est nécessaire à la manifestation de leurs effets inhibiteurs sur l'expression de gènes spécifiques de la cellule β

Tableau 1
Liste non exhaustive de gènes contrôlés par les acides gras à chaîne longue

Gènes activés	Gènes réprimés
Transport des acides gras	Lipogenèse
Fatty Acid Binding Protein (foie, tissu adipeux, intestin)	Synthase des acides gras (FAS)
Adipocyte lipid-binding protein (aP2)	Acétyl-CoA carboxylase
Keratinocyte-lipid binding protein	ATP citrate lyase
	Spot 14
Activation des acides gras	Désaturation des acides gras
Acyl-CoA synthétase	Stéaroyl-CoA désaturase 1
Oxydation mitochondriale des acides gras et cétoenèse	Glycolyse
Carnitine palmitoyltransférase I (foie, muscle)	Pyruvate Kinase (Foie)
Acyl-CoA deshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne	
Enoyl-CoA hydratase	
Cétoacyl-CoA thiolase	
Hydroxyméthyl-Glutaryl-CoA Synthase mitochondriale	
Oxydation peroxysomale des acides gras	Néoglucogenèse
Acyl-CoA oxydase	Glucose-6-Phosphatase (Foie)
Divers	Divers
Transporteur de glucose Glut-4	Transferrine
Phosphoenolpyruvate carboxykinase (Adipocytaire)	Leptine
7 α -hydroxylase (CYP7A)	
Métabolisme des lipoprotéines	
Lipoprotéine lipase	Apoprotéine AI
Apoprotéine AII	Apoprotéine CIII

pancréatique (Revue dans : [10]). Inversement, plusieurs études ont démontré que l'utilisation d'inhibiteurs de l'oxydation mitochondriale des Agne ou d'acides gras non métabolisables n'empêchait pas l'effet transcriptionnel des acides gras (Revue dans : [10,11]). Ces observations suggèrent que le métabolite intracellulaire responsable de l'effet génique des acides gras pourrait être soit l'acide gras libre *per se*, soit son ester de CoA. Le rôle des acyl-CoA dans la régulation de la transcription des gènes a été particulièrement bien décrit chez les bactéries (Revue dans : [12]). De même, dans les cellules d'eucaryotes inférieurs (la levure *Saccharomyces cerevisiae*), plusieurs observations ont également démontré que les acyl-CoA étaient les métabolites intracellulaires actifs [13]. Toutefois, dans les cellules de mammifères certains arguments indirects suggèrent que les acides gras libres, plutôt que leur ester de CoA, pourraient être les métabolites responsables de l'effet génique des acides gras à chaîne longue :

- dans les cellules COS-7, la transfection d'une construction d'ADN composée du promoteur de l'acyl-CoA oxydase (une enzyme clé de la β -oxydation peroxysomale) et d'un gène rapporteur est fortement stimulée par l'acide arachidonique alors qu'elle ne l'est que très modestement par l'arachidonyl-CoA [14] ;
- dans les cellules adipocytaires Ob 1771, l'induction du gène de l'aP2 (protéine transporteuse d'acides gras) par les acides gras à chaîne longue précède l'expression du

gène codant l'acyl-CoA synthétase (enzyme responsable de la synthèse des acyl-CoA, Fig. 1, revue dans [15] ;

- dans des cellules hépatomateuses Fao, lorsque l'activité de l'acyl-CoA synthétase est inhibée à plus de 90 %, la stimulation de l'expression de gènes spécifiques par les acides gras est normalement maintenue [16].

Soulignons enfin que l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques des voies des cyclo-oxygénases ou lipo-oxygénases n'empêchent pas les effets transcriptionnels des acides gras (Chatelain et Pégrier, résultats non publiés). De plus, l'activité de ces deux voies métaboliques (cyclo-et lipo-oxygénases) est faible dans les cellules parenchymateuses [17]. L'ensemble de ces observations suggère que les dérivés issus de la métabolisation des acides gras dans ces voies métaboliques (prostanoides, leucotriènes) ne semblent pas impliqués dans la régulation transcriptionnelle des gènes en réponse aux acides gras. Les hépatocytes ayant des récepteurs aux prostaglandines, il n'est toutefois pas exclu que ces métabolites d'acides gras, produit par les cellules endothéliales ou les cellules de Kupffer, puissent participer à la régulation de l'expression génique.

L'existence potentielle de plusieurs métabolites « signaux » (Agne, Acyl-CoA, prostanoides...) suggère que les acides gras pourraient contrôler la transcription des gènes par des mécanismes différents selon le gène considéré et/ou l'environnement dans lequel ce gène est exprimé (tissu, voies métaboliques actives...). C'est cet aspect que nous allons envisager brièvement dans la suite de cette revue.

2.3. Mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation transcriptionnelle des gènes induite par les acides gras.

Dans l'état actuel de nos connaissances, l'effet transcriptionnel des acides gras semble dû à des changements dans l'abondance et/ou l'activité d'au moins quatre familles de facteurs de transcription : les PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*), les LXR (*Liver X Receptor*), HNF-4 α (*Hepatic Nuclear Factor 4*) et la famille des SREBP (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*). À l'exception de SREBP, tous ces facteurs de transcription font partie de la super famille des récepteurs nucléaires aux hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes (Revue dans : [18, 19]).

2.3.1. Les récepteurs PPAR

Parmi les récepteurs nucléaires capables de relayer l'effet transcriptionnel des acides gras, les récepteurs PPAR ont été les mieux caractérisés. Plusieurs isoformes de ces PPAR ont été clonées : le PPAR α est exprimé principalement dans le foie, le tractus digestif et le rein ; le PPAR β/δ (encore appelé NUNC-1 ou FAAR selon l'espèce ou le tissu dans lequel ils ont été clonés) est exprimé de façon ubiquitaire ; les PPAR γ ($\gamma 1$, $\gamma 2$ et $\gamma 3$) sont exprimés essentiellement dans les tissus adipeux blanc et brun et les macrophages (Revue dans : [20]). Initialement caractérisé pour leur capacité à être activés par les proliférateurs de peroxisomes (xénobiotiques, fibrates), il a été montré plus récemment que les récepteurs PPAR étaient

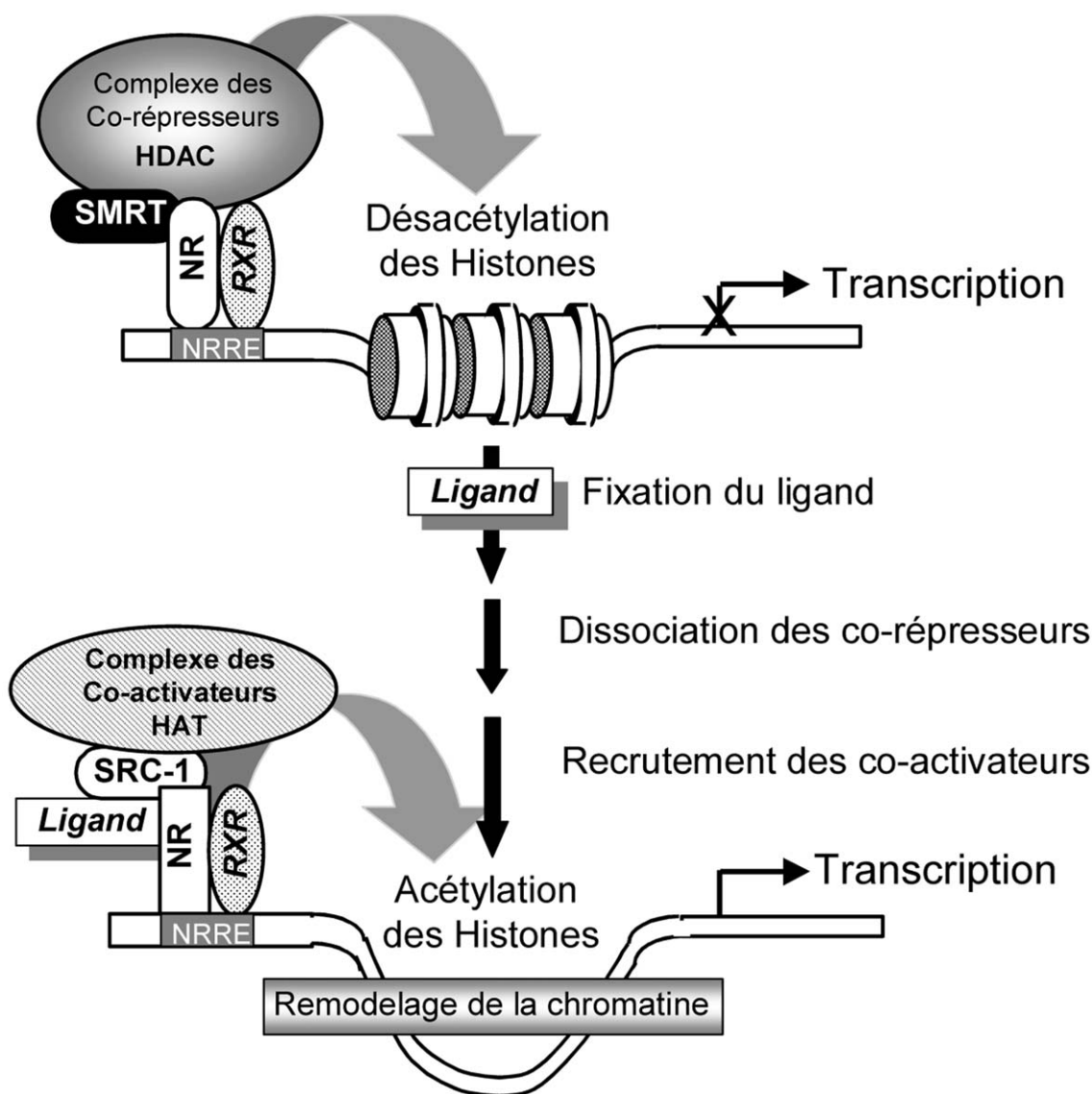


Fig. 2. Représentation schématique du mécanisme d'action des récepteurs nucléaires.

À l'état basal (non activé par un ligand), les récepteurs nucléaires (NR, sous forme homo- ou hétérodimérique, généralement associé au récepteur nucléaire de l'acide *cis*-rétinoïque RXR) sont liés à l'ADN sur leur élément de réponse spécifique (NRRE). Dans ces conditions, ils sont associés à un complexe multiprotéique de corépresseurs (tel que SMRT *Silencing Mediator of Retinoid and Thyroid hormone receptor*) possédant une activité histone désacétylase (HDAC). Le statut désacétylé des histones a pour effet de maintenir les nucléosomes dans un état qui inhibe la transcription des gènes. Lorsqu'un ligand vient se fixer au récepteur nucléaire, le complexe constitué des corépresseurs est dissocié du récepteur et un autre complexe multiprotéique, constitué de co-activateurs (tel que SRC-1 ; *Steroid Receptor Coactivator-1*) et d'une activité histone acétyltransférase (HAT) se fixe. L'acétylation des histones représente l'un des facteurs déterminant dans le remodelage de la chromatine nécessaire à l'activation de la transcription de l'ADN.

également activés par les acides gras (saturés et poly-insaturés) et certains éicosanoïdes (15-déoxy-prostaglandine J2, leucotriène B4 ; Revue dans : [20]). La modulation de la transcription des gènes cibles par les proliférateurs de peroxisomes ou les acides gras est due à la fixation de l'hétérodimère PPAR/RXR (RXR = récepteur de l'acide *cis*-rétinoïque ; Fig. 2) sur une séquence d'ADN spécifique, le PPRE (*Peroxisome Proliferator Responsive Element* ; Revue dans : [20]). La séquence consensus est constituée par la répétition d'un hexanucléotide séparé d'une base (DR1 *Direct Repeat 1*, 5'-AGGTCA-N-AGGTCA-3') avec une extension en 5' de la séquence (AACT) essentielle à la polarité de l'hétérodi-

mère (PPAR/RXR) et à sa spécificité de liaison à l'ADN (Revue dans : [20]). L'analyse structurale des récepteurs PPAR a permis de montrer que les ligands de ces récepteurs se fixent dans une poche du LBD (*Ligand Binding Domain*) [21] leur conférant une conformation active *via* la stabilisation de la région AF-2 (*Activator Function*) du domaine de liaison du ligand [22]. Ceci entraîne la dissociation du complexe des co-répresseurs de transcription et le recrutement du complexe des co-activateurs [23,24] favorisant ainsi l'association avec la machinerie transcriptionnelle. Une illustration du mécanisme d'action des récepteurs nucléaires est donnée dans la Fig. 2. Le recrutement de la machinerie transcrip-

nelle peut se faire soit par contact direct [25], soit de manière indirecte c'est-à-dire en réponse au remodelage de la chromatine (acétylation des histones ; Fig. 2 ; Revue dans : [26]).

La découverte des récepteurs PPAR et leur implication dans la régulation de l'expression génique a contribué à établir le dogme selon lequel l'existence d'une ou plusieurs séquences PPRE dans la région promotrice des gènes leur conférerait la capacité d'être contrôlé au niveau transcriptionnel par les acides gras secondairement à l'activation des récepteurs PPAR. Toutefois, un nombre croissant d'exemples montre que la régulation des gènes par les acides gras pourrait être plus complexe que la simple affirmation de ce dogme. Ainsi, les gènes codant l'apolipoprotéine A-II [27] et le transporteur d'acide gras FAT-CD36 bien que possédant des séquences consensus PPRE ne répondent pas aux acides gras (Revue dans : [28]). Dans le foie de souris invalidées pour le gène codant PPAR α (PPAR α -/-), l'effet répresseur des acides gras poly-insaturés sur l'expression des gènes codant les enzymes de la lipogenèse (acétyl-CoA carboxylase, fatty acid synthase, Spot 14 ; Fig. 1) ou de la glycolyse (pyruvate kinase hépatique ; Fig. 1) persistent [29,30]. Les acides gras poly-insaturés inhibent la transcription des gènes codant les Δ -5 et Δ -6 désaturases [31,32], tandis que les agonistes des récepteurs PPAR stimulent la transcription de ces gènes. L'ensemble de ces résultats suggèrent que des facteurs de transcription autres que PPAR sont impliqués dans la régulation transcriptionnelle de certains gènes.

2.3.2. Les récepteurs LXR

Les récepteurs LXR α et β sont activés par des dérivés du cholestérol, les oxystérols (hydroxy-époxycholestérol...) et contrôlent la transcription des gènes impliqués dans la synthèse des acides biliaires [18] en se fixant sous forme d'hétérodimère avec le récepteur RXR sur leur élément de réponse (LXRE). Récemment, les récepteurs LXR ont été identifiés comme des cibles moléculaires de l'action des acides gras poly-insaturés [33]. Ainsi, les acides gras insaturés, en exerçant un effet antagoniste sur la liaison des oxystérols sur le récepteur LXR α , inhibent son activité trans-activatrice (Revue dans : [34]). Or, les récepteurs LXR contrôlent l'activité du facteur de transcription SREBP-1c impliqué dans la régulation transcriptionnelle des gènes codant les enzymes de la lipogenèse (voir ci-dessous 2.3.4). Comme nous venons de le souligner, les récepteurs LXR contrôlent la transcription des gènes impliqués dans la synthèse des acides biliaires, la 7 α -hydroxylase (CYP7A) étant l'étape régulatrice de cette voie métabolique. Le gène codant cette protéine est contrôlé positivement par les oxystérols (*via* l'activation des LXR, [18]) et les acides gras [35] et inhibé par les activateurs de PPAR α (les fibrates ; [36, 37]). Ce gène constitue donc une autre illustration de la dissociation entre les effets des acides gras et des agonistes PPAR tels que les fibrates. L'analyse de la région promotrice de ce gène révèle l'existence d'une séquence de type DR1 (cf. 2.3.1) qui lie de façon spécifique le récepteur HNF-4 α mais pas l'hétérodimère PPAR α /RXR α [36, 37]. L'importance relative de ces deux récepteurs dans

la régulation transcriptionnelle du gène codant CYP7A a été clairement démontré par l'analyse phénotypique de souris invalidées pour le récepteur PPAR α [37] ou le récepteur HNF-4 α [38]. Cet aspect nous conduit donc à décrire brièvement le rôle du récepteur HNF-4 α dans la régulation des gènes par les acides gras.

2.3.3. Le récepteur HNF-4 α

Ce récepteur lie avec une forte affinité les acyl-CoA à chaîne longue [39] ; mais ce qui fait la spécificité de ce récepteur c'est que les acyl-CoA saturés (C14:0, C16:0) stimulent l'activité trans-activatrice d'HNF-4 α alors que les acyl-CoA poly-insaturés (C18:3 ; C20:5 ; C22:6) inhibent les effets d'HNF-4 α sur la transcription des gènes [34]. Contrairement aux récepteurs PPAR et LXR, HNF-4 α se lie sous forme d'homodimère à des séquences d'ADN de type DR1 ce qui en fait un compétiteur avec l'hétérodimère PPAR α /RXR α pour la fixation sur ces séquences d'ADN consensus [30, 37, 40]. Ceci a été rapporté récemment pour le gène codant la glucose-6-phosphatase (Fig. 1) dont la transcription est inhibée par les acides gras poly-insaturés secondairement à une perte de la liaison d'HNF-4 α sur le promoteur de ce gène [41]. Enfin, il a été montré récemment que les fibrates comme les acides gras étaient activés sous forme d'esters de CoA et qu'ils se liaient également au récepteur HNF-4 α induisant une inhibition de son activité trans-activatrice [42]. Ce double niveau d'interférence (liaison à un DR1, liaison des fibrates-CoA) explique en partie la régulation complexe du gène codant CYP7A par les acides gras et les fibrates (cf. § 3.2.). Soulignons enfin qu'HNF-4 α est impliqué directement ou indirectement dans la régulation par les acides gras de nombreux gènes (apolipoprotéines CII, CIII, AII, AIV, transférine, pyruvate kinase hépatique, cytochrome P450 mono-oxygénase, CYP7A... ; Revue dans : [34]).

2.3.4. Les facteurs de la famille SREBP

Les protéines SREBP sont des facteurs de transcription de la famille *helix-loop-helix* dont il existe trois isoformes 1a/1c (codé par le même gène) et l'isoforme 2 codée par un gène distinct (Revue dans : [43,44]). SREBP 1a et 1c jouent un rôle majeur dans la régulation des gènes impliqués dans la synthèse des lipides (lipogenèse), des triglycérides et des lipoprotéines alors que SREBP 2 contrôle les gènes impliqués dans la synthèse de cholestérol (Revue dans : [43,44]). Ces facteurs de transcription sont synthétisés sous forme de précurseurs inactifs associés à la membrane du réticulum endoplasmique et doivent être clivés par protéolyse pour migrer dans le noyau et jouer leur rôle de régulateur de la transcription (Revue dans : [43,44]).

Comme nous le rappelions au début du paragraphe 2.3, l'effet transcriptionnel des acides gras peut être dû à des changements dans l'abondance et/ou l'activité des facteurs de transcription. Contrairement aux récepteurs nucléaires que nous venons d'évoquer (PPAR, LXR, HNF-4), les acides

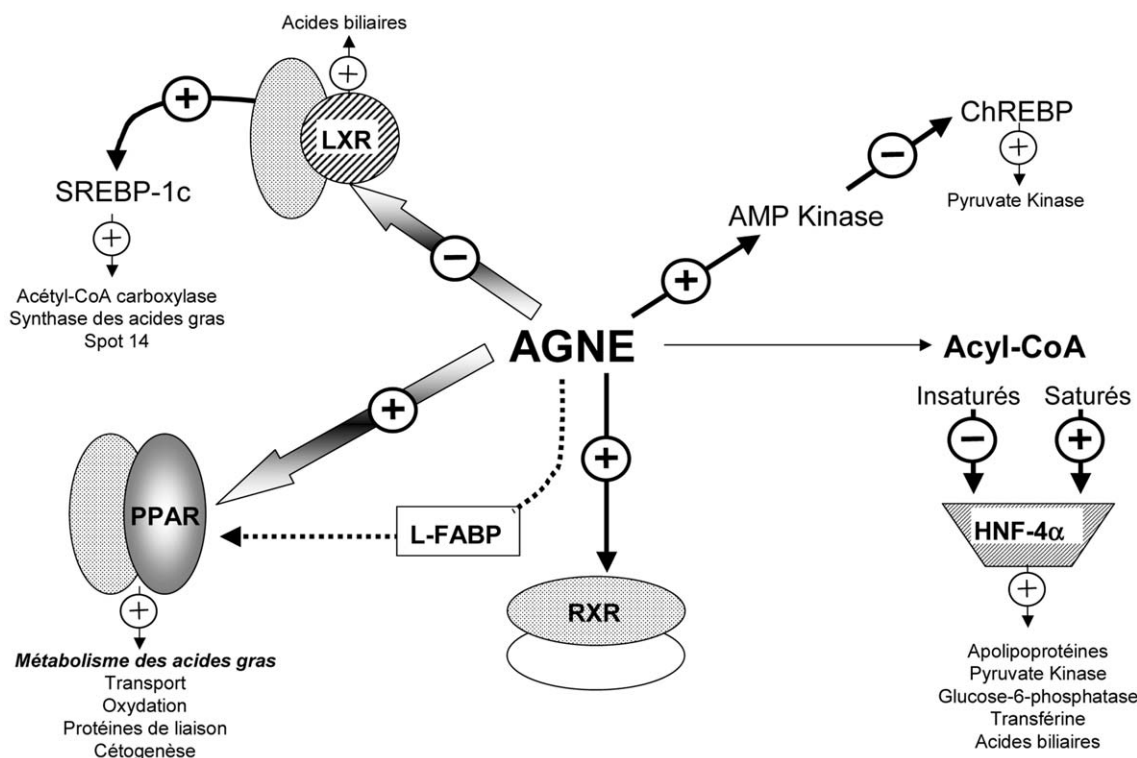


Fig. 3. Régulation de l'expression des gènes par les acides gras : rôle des différents facteurs de transcription.

Les acides gras non estérifiés (AGNE) ou leurs esters de CoA sont des régulateurs directs de l'activité transcriptionnelle de certains récepteurs nucléaires : PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*), LXR (*Liver X Receptor*) et HNF-4α (*Hepatic Nuclear Factor 4*). Par ailleurs, ils inhibent de façon indirecte l'expression de certains gènes en diminuant l'abondance de facteurs de transcription tels que SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*) ou ChREBP (*Carbohydrate Response Element Binding Protein*). Enfin, des protéines de liaison (FABP ; *Fatty Acid Binding Protein*) ou d'autres récepteurs nucléaires (RXR ; *Rétinoic X Receptor*) pourraient participer à la régulation de l'expression génique induite par les acides gras.

gras ne se lie pas sur SREBP mais altèrent l'abondance de ce facteur de transcription. Deux mécanismes ont été rapportés :

- le traitement de cellules CHO avec des acides gras poly-insaturés active une sphingomyélinase conduisant à une redistribution du cholestérol vers le réticulum endoplasmique qui secondairement à une inhibition de l'activité des protéases clivant SREBP aboutit *in fine* à une diminution dans l'abondance de ces facteurs de transcription dans le noyau [45] ;
- les acides gras insaturés diminuent indirectement la transcription du gène codant SREBP-1 (1a et 1c, mais pas SREBP-2) secondairement à une inhibition de l'activité trans-activatrice du récepteur nucléaire LXR (cf. § 3.2), un effecteur positif dans la régulation transcriptionnel du gène SREBP-1 [46, 47].

Quel que soit le mécanisme d'action des acides gras sur l'expression de SREBP-1, celui-ci s'accompagne d'une diminution de l'abondance de ce facteur de transcription dans le noyau et donc une perte de son effet stimulateur sur l'expression des gènes codant des enzymes clés de la lipogenèse (acétyl-CoA carboxylase, synthase des acides gras... ; Revue dans : [48]). Un mécanisme comparable a été récemment décrit pour rendre compte de l'effet inhibiteur des régimes hyperlipidiques sur le gène de la pyruvate kinase hépatique. Le traitement d'hépatocytes avec des acides gras

s'accompagne d'une augmentation de la concentration intracellulaire en AMP qui active l'AMP Kinase entraînant la phosphorylation du facteur de transcription ChREBP (*Carbohydrate Response Element Binding Protein*) et une perte de sa capacité à se lier à l'ADN [49]. Or, le facteur ChREBP est responsable de l'induction du gène codant la pyruvate kinase hépatique en réponse aux glucides [50]. L'effet des acides gras sur le gène codant la pyruvate kinase hépatique est donc, comme dans le cas des enzymes de la lipogenèse, lié à l'inhibition de la liaison à l'ADN d'un facteur stimulateur (ChREBP) plutôt qu'à un effet direct sur l'expression de ce gène.

L'ensemble des arguments expérimentaux rapportés dans ce paragraphe montre la grande diversité des facteurs protéiques capables de relayer l'effet transcriptionnel des acides gras et le recensement de ces facteurs de transcription n'est probablement pas définitif. Ainsi, il a été montré que la séquence responsable de l'effet transcriptionnel des acides gras sur le gène de la carnitine palmitoyltransférase I hépatique (L-CPT I) était localisée dans le premier intron du gène alors que l'élément de réponse à l'hétérodimère PPAR/RXR (PPRE) était localisée à -2800 paires de base en amont du site d'initiation de la transcription [16]. Or, dans cette séquence intronique, aucune séquence consensus capable de lier les récepteurs PPAR, HNF-4 (DR1) ou LXR (DR4) n'a été détectée suggérant que d'autres facteurs, non encore

déterminés, pourraient relayer les effets transcriptionnels des acides gras sur le gène codant la CPT I hépatique.

D'une manière plus générale plusieurs candidats possibles pourraient être impliqués dans l'effet génique des acides gras :

- le récepteur activé par l'acide *cis*-rétinoïque (RXR). En effet, les acides gras poly-insaturés se lient aux trois isoformes (α , β , γ) du récepteur RXR et induisent la trans-activation de gènes sensibles aux rétinoïdes [51] ;
- les protéines transporteuses d'Agne (FABP ; *Fatty Acid Binding Protein*) ou d'acyl-CoA (ACBP ; *Acyl-CoA Binding Protein*). Récemment, il a été montré que l'isoforme hépatique de la FABP (L-FABP) était co-localisée dans le noyau avec PPAR α et que ces deux protéines interagissent entre elles de façon ligand dépendante [52]. Par ailleurs, chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, l'inactivation du gène codant l'ACB1 (équivalent de l'ACBP de mammifère) empêche le transfert des acyl-CoA dans le noyau et supprime l'effet inhibiteur des acides gras sur le gène *ole1* codant une désaturase [13].

Un résumé de tous les facteurs potentiels impliqués dans la régulation de l'expression génique par les acides gras à chaîne longue est illustré dans la Fig. 3.

3. CONCLUSIONS

La régulation transcriptionnelle de certains gènes spécifiques en réponse aux changements nutritionnels est devenue un des domaines majeurs de l'étude moderne de la nutrition. Les nutriments, tels que le glucose, les acides gras ou les acides aminés, participent de concert avec les hormones, à la régulation de nombreuses enzymes impliquées dans le contrôle de voies métaboliques essentielles. Dans le cadre de cette revue, nous avons vu comment les acides gras à chaîne longue modulent la transcription de gènes impliqués dans leur propre métabolisme. Les mécanismes moléculaires (métabolites intracellulaires, facteurs de transcription, séquences d'ADN...) par lesquels les acides gras contrôlent l'expression de gènes spécifiques restent encore à préciser mais il est clair d'ores et déjà que l'analyse des résultats de la littérature montre que, contrairement au dogme établi, les effets transcriptionnels des acides gras à chaîne longue ne sont pas nécessairement dépendants de l'activation des récepteurs nucléaires PPAR mais au contraire relayés par une multitude de facteurs protéiques de façon directe (PPAR, LXR, HNF-4 α) ou indirecte (SREBP-1c, ChREBP). D'un point de vue clinique, l'effet hypolipémiant des acides gras poly-insaturés à chaîne longue permet déjà de définir une stratégie thérapeutique nutritionnelle. Selon toute vraisemblance, mieux connaître les mécanismes qui régissent le contrôle de ces gènes spécifiques codant des protéines clés du métabolisme énergétique, ouvrira de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement des maladies métaboliques et endocriniennes.

Références

- [1] Faergeman NJ, Knudsen J. Role of long-chain fatty acyl-CoA esters in the regulation of metabolism and in cell signalling. *Biochem J* 1997; 323:1–12.
- [2] Nakagawa T, Nelkin BD, Baylin SB, deBustros A. Transcriptional and posttranscriptional modulation of calcitonin gene expression by sodium n-butyrate in cultured human medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1988;48:2096–100.
- [3] Smith TJ, Piscatelli JJ, Andersen V, Wang HS, Lance P. n-butyrate induces plasminogen activator inhibitor type 1 messenger RNA in cultured HepG2 cells. *Hepatology* 1996;23:866–71.
- [4] Cherbuy C, Darcy-Vrillon B, Morel MT, Pégrier JP, Duée PH. Effect of germfree state on the capacities of isolated rat colonocytes to metabolize n-butyrate, glucose and glutamine. *Gastroenterology* 1995;109:1890–9.
- [5] Nakano K, Mizuno T, Sowa Y, Orita T, Yoshino T, Okuyama Y, et al. Butyrate activates the *WAF1/Cip1* gene promoter through Sp1 sites in a p53-negative human colon cancer cell line. *J Biol Chem* 1997;272: 22199–206.
- [6] Nestel PJ. Effects of n-3 fatty acids on lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 1990;10:149–67.
- [7] Jump DB, Clarke SD. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr* 1999;19:63–90.
- [8] Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 2002;277:8755–8.
- [9] Lewin TM, Kim JH, Granger DA, Vance JE, Coleman RA. Acyl-CoA synthetase isoforms 1, 4, and 5 are present in different subcellular membranes in rat liver and can be inhibited independently. *J Biol Chem* 2001;276:24674–9.
- [10] Louet JF, Le May C, Pégrier JP, Decaux JF, Girard J. Regulation of liver carnitine palmitoyltransferase I gene expression by hormones and fatty acids. *Biochem Soc Trans* 2001;29:310–6.
- [11] Pégrier JP. Regulation of gene expression by fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:329–34.
- [12] Black PN, DiRusso CC. Molecular and biochemical analyses of fatty acid transport, metabolism and gene regulation in *Escherichia coli*. *Biochim Biophys Acta* 1994;1210:123–45.
- [13] Schjerling CK, Hummel R, Hansen JK, Borsting C, Mikkelsen JM, Kristiansen K, et al. Disruption of the gene encoding the acyl-CoA-binding protein (*ACB1*) perturbs acyl-CoA metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* 1996;271:22514–21.
- [14] Hertz R, Berman I, Bar-Tana J. Transcriptional activation by amphipathic carboxylic peroxisomal proliferators is induced by free acid rather than the acyl-CoA derivative. *Eur J Biochem* 1994;221:611–5.
- [15] Ailhaud GP, Abumrad N, Amri E, Grimaldi PA. A new look at fatty acids as signal-transducing molecules. In: Galli C, Simopoulos AP, Tremoli E, editors. *Fatty acids and lipids : Biological aspects*. 1994. p. 35–45 Basel: Karger.
- [16] Louet JF, Chatelain F, Decaux JF, Park ED, Kohl C, Pineau T, et al. Long-chain fatty acids regulate liver carnitine palmitoyltransferase I (L-CPT I) gene expression through a PPAR α -independent pathway. *Biochem J* 2001;354:189–97.
- [17] Mater MK, Thelen AP, Jump DB. Arachidonic acid and PGE2 regulation of hepatic lipogenic gene expression. *J Lipid Res* 1999;40: 1045–52.
- [18] Lu TT, Repa JJ, Mangelsdorf DJ. Orphan nuclear receptors as eLXR α and FXR α of sterol metabolism. *J Biol Chem* 2001;276: 37735–8.
- [19] Olefsky JM. Nuclear receptor minireview series. *J Biol Chem* 2001; 276:36863–4.
- [20] Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: Nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999;20:649–88.
- [21] Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Plunket KD, Moore LB, Collins JL, et al. Structural determinants of ligand binding selectivity between the peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:13919–24.

- [22] Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, et al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell* 1999;3:397–403.
- [23] Feng W, Ribeiro RC, Wagner RL, Nguyen H, Apriletti JW, Fletterick RJ, et al. Hormone-dependent coactivator binding to a hydrophobic cleft on nuclear receptors. *Science* 1998;280:1747–9.
- [24] Nolte RT, Wisely GB, Westin S, Cobb JE, Lambert MH, Kurokawa R, et al. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Nature* 1998;395:137–43.
- [25] Kee BL, Arias J, Montminy MR. Adaptor-mediated recruitment of RNA polymerase II to a signal-dependent activator. *J Biol Chem* 1996;271:2373–5.
- [26] Xu L, Glass C, Rosenfeld MG. Coactivator and corepressor complexes in nuclear receptor function. *Curr Opin Genet Dev* 1999;9:140–7.
- [27] Berthou L, Saladin R, Yaqoob P, Branellec D, Caalder P, Fruchart JC, et al. Regulation of rat liver apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-II and acyl-CoA oxidase gene expression by fibrates and dietary fatty acids. *Eur J Biochem* 1995;232:179–87.
- [28] Duplus E, Glorian M, Forest C. Fatty acid regulation of gene transcription. *J Biol Chem* 2000;275:30749–52.
- [29] Ren B, Thelen AP, Peters JM, Gonzalez FJ, Jump DB. Polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic fatty acid synthase and S14 gene expression does not require peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biol Chem* 1997;272:26827–32.
- [30] Pan DA, Mater MK, Thelen AP, Peters JM, Gonzalez FJ, Jump DB. Evidence against the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) as the mediator of polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic L-pyruvate kinase gene transcription. *J Lipid Res* 2000;41:742–51.
- [31] Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression and fatty acid regulation of the human delta-6 desaturase. *J Biol Chem* 1999;274:37335–9.
- [32] Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression and nutritional regulation of the mammalian Δ -6 desaturase. *J Biol Chem* 1999;274:471–7.
- [33] Ou J, Tu H, Shan B, Luk A, DeBose-Boyd RA, Bashmakov Y, et al. Unsaturated fatty acids inhibit transcription of the sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) gene by antagonizing ligand-dependent activation of the LXR. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6027–32.
- [34] Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:155–64.
- [35] Cheema SK, Agellon LB. The murine and human cholesterol 7 α -hydroxylase gene promoters are differentially responsive to regulation by fatty acids mediated via peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biol Chem* 2000;275:12530–6.
- [36] Patel DD, Knight BL, Soutar AK, Gibbons GF, Wade DP. The effect of peroxisome-proliferator-activated receptor-alpha on the activity of the cholesterol 7 α -hydroxylase gene. *Biochem J* 2000;351:747–53.
- [37] Marrapodi M, Chiang JY. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and agonist inhibit cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1) transcription. *J Lipid Res* 2000;41:514–20.
- [38] Hayhurst GP, Lee YH, Lambert G, Ward JM, Gonzalez FJ. Hepatocyte nuclear factor 4alpha (nuclear receptor 2A1) is essential for maintenance of hepatic gene expression and lipid homeostasis. *Mol Cell Biol* 2001;21:1393–403.
- [39] Hertz R, Magenheimer J, Berman I, Bar-Tana J. Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4 α . *Nature* 1998;392:512–5.
- [40] Hertz R, Seckbach M, Zakin MM, Bar-Tana J. Transcriptional suppression of the transferrin gene by hypolipidemic peroxisome proliferators. *J Biol Chem* 1996;271:218–24.
- [41] Rajas F, Gautier A, Bady I, Montano S, Mithieux G. Polyunsaturated fatty acyl coenzyme A suppress the glucose-6-phosphatase promoter activity by modulating the DNA binding of hepatocyte nuclear factor 4 alpha. *J Biol Chem* 2002;277:15736–44.
- [42] Hertz R, Sheena V, Kalderon B, Berman I, Bar-Tana J. Suppression of hepatocyte nuclear factor-4alpha by acyl-CoA thioesters of hypolipidemic peroxisome proliferators. *Biochem Pharmacol* 2001;61:1057–62.
- [43] Osborne TF. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J Biol Chem* 2000;275:32379–82.
- [44] Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002;109:1125–31.
- [45] Worgall TS, Johnson RA, Seo T, Gierens H, Deckelbaum RJ. Unsaturated fatty acid-mediated decreases in sterol regulatory element-mediated gene transcription are linked to cellular sphingolipid metabolism. *J Biol Chem* 2002;277:3878–85.
- [46] Schultz JR, Tu H, Luk A, Repa JJ, Medina JC, Li L, et al. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev* 2000;14:2831–8.
- [47] DeBose-Boyd RA, Ou J, Goldstein JL, Brown MS. Expression of sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c) mRNA in rat hepatoma cells requires endogenous LXR ligands. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1477–82.
- [48] Foufelle F, Ferre P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem J* 2002;366:377–91.
- [49] Kawaguchi T, Osatomi K, Yamashita H, Kabashima T, Uyeda K. Mechanism for fatty acid “sparing” effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2002;277:3829–35.
- [50] Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, et al. A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:9116–21.
- [51] de Urquiza AM, Liu S, Sjöberg M, Zetterstrom RH, Griffiths W, Sjövall J, et al. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. *Science* 2000;290:2140–4.
- [52] Wolfrum C, Borrmann CM, Borchers T, Spener F. Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors alpha - and gamma-mediated gene expression via liver fatty acid binding protein: a signaling path to the nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2323–8.