

## Effets d'un régime hyperlipidique sur l'expression des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (P-MRs), de la triiodothyronine (TRs) et des proliférateurs de peroxisomes (PPARs) dans le foie de rat

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 7, Numéro 1, 107-8, Janvier - Février 2000, Dossier : actes des Journées Chevreul "Corps gras, nutrition et santé, questions d'actualité" (Bordeaux, Pessac)

**Auteur(s) :** Anabelle REDORMET, Catherine NOEL-SUBERVILLE, Stéphane BONILLA, Rachel GROUBET, Paul HIGUERET, Unité de nutrition et de signalisation cellulaire, ISTAB, Université Bordeaux I, avenue des Facultés, 33045 Talence Cedex.

### ARTICLE

Des données bibliographiques récentes font état d'interférences entre les voies de signalisation cellulaire des acides gras, des rétinoïdes et des hormones thyroïdiennes. En effet, les récepteurs nucléaires activés par les acides gras (PPARs) ainsi que les récepteurs de l'acide rétinoïque (RARs) et de la triiodothyronine (TRs) ont la propriété d'interagir - en s'hétérodimérisant - avec un partenaire commun, le RXR (récepteur nucléaire de l'acide 9-*cis* rétinoïque) pour réguler l'expression génique [1].

Ce travail avait pour objectif « étudier les effets d'une consommation excessive en acides gras sur l'expression des récepteurs RAR, TR et PPAR dans le foie de rat ».

Nous avons utilisé comme modèle expérimental des rats nourris avec un régime dit « cafétéria ». Ce régime hyperlipidique, a été décrit par Llado *et al.* [2] dans le but de générer une importante prise de poids chez les rats et constituer, ainsi, un bon modèle d'étude pour l'obésité.

Des rats mâles Wistar de 200 g ont été nourris *ad libitum*, pendant 8 ou 28 jours avec un régime « cafétéria » constitué d'aliments variés où 61 % de l'énergie était apportée par les lipides et 30 % par les carbohydrates. Le régime témoin était un régime standard UAR où 7 % de l'énergie était apportée par les lipides et 76 % par les carbohydrates. La capacité maximale de liaison (MBC) des récepteurs nucléaires RARs et TRs a été déterminée par des études *in vitro* de liaison à l'équilibre en utilisant des ligands marqués (T3 [1-125] et un analogue synthétique de l'acide rétinoïque, le CD 367) suivie d'une analyse de Scatchard des résultats [3]. La quantification des ARNm des RARs, TRs, PPARs et de l'acyl CoA-oxydase a été réalisée par une méthode de RT-PCR semi-quantitative décrite par Coustaut *et al.* [4].

Nous avons mesuré une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) des taux des ARNm des PPARs et de l'acyl CoA-oxydase dans le foie des animaux après 28 jours de régime « cafétéria » (respectivement 25 et 50 %). Ces données traduisent une activation de la voie des PPARs. La MBC des TRs et des RARs était significativement diminuée ( $p < 0,05$ ) chez les rats nourris avec le régime cafétéria comparativement à celle mesurée sur les rats témoins (respectivement 26 et 18 %). Les taux des ARNm des TR et des RAR étaient significativement diminués ( $p < 0,05$ ) de 33 et 21 % respectivement après 28 jours de régime cafétéria. Ces résultats montrent que un régime « cafétéria » induit à la fois

une activation des PPARs et une sous- expression de la voie des TRs et des RARs dans le foie de rat (avec une diminution de la capacité maximale de liaison des TR et des RAR dès le 8<sup>e</sup> jour de régime).

En conclusion, les mécanismes mis en jeu sont probablement multiples mais une des hypothèses serait qu'une suractivation de la voie de signalisation des PPARs par les acides gras entraînerait, par « piégeage » des RXRs, une sous-expression des autres voies de signalisation (des RARs et des TRs) partageant ce co-activateur.

Ce nouveau profil « expression des récepteurs nucléaires » contribuerait à augmenter les risques de dysfonctionnement cellulaire.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. CHAMBON P (1996). *FASEB J*, 10 : 940-54.
2. LLADO L, PROENZA AM, SERRA F, PALOU A, PONS A (1991). *Int J Obesity*, 15 : 415-9.
3. NOËL-SUBERVILLE C, PALLET V, AUDOUIN-CHEVALLIER L, HIGUERET P, BONILLA S, MARTINEZ AJ, ZULET MA, PORTILLO MP, GARCIN H (1998). *Metabolism*, 47 : 301-8.
4. COUSTAUT M, PALLET V, GARCIN H, HIGUERET P (1996). *Br J Nutrition*, 76 : 295-306.