

Un regard neuf sur les gouttelettes lipidiques des adipocytes : jouent-elles un rôle dans la détection de l'état du stock de triglycérides ?

par Cédric Blouin, Eric Hajduch & Isabelle Dugail

INSERM U671, Université Pierre et Marie Curie ; Centre de Recherches Biomédicales des Cordeliers, 15, rue de l'école de médecine 75006 Paris, France. Tél. : 01 42 34 69 23. Fax : 01 40 51 85 81. Correspondance : idugail@bhdc.jussieu.fr

Reçu le 13 décembre 2005

RÉSUMÉ

Les gouttelettes lipidiques ont longtemps été considérées comme des dépôts intracytoplasmiques inertes apparaissant dans les cellules suivant diverses conditions. De nouveaux outils et de nouvelles approches ont récemment été utilisés afin de visualiser et d'étudier ces structures intracellulaires. Ils ont permis de révéler de nouveaux aspects de la biologie des gouttelettes lipidiques et de mettre en évidence une structure organisée ainsi qu'une composition dynamique.

Dans les adipocytes, qui sont les cellules spécialisées dans le stockage énergétique sous forme de lipides, les gouttelettes lipidiques sont des organites particulièrement bien développées et semblent avoir des propriétés originales. Nous discuterons également ici l'idée selon laquelle les gouttelettes lipidiques, *via* des partenaires spécifiques à leur surface, pourraient également être impliquées dans la détection par l'adipocyte de l'état de ses réserves lipidiques.

SUMMARY A new look at adipocyte lipid droplets: towards a role in the sensing of triacylglycerol stores ?

Lipid droplets have been considered for a long time as inert intracytoplasmic deposits formed within cells under various conditions. Recently, new tools and new approaches have been used to visualize and study these intracellular structures. This revealed new aspects of lipid droplets biology and pointed out their organized structure and dynamic composition. In adi-

pocytes, the specialized cell type for the storage of energy as fat, lipid droplets are particularly well-developed organelles, and exhibit unique properties. Also discussed in this paper is the view that lipid droplets, through specific candidate constituents, can play a role in the sensing of the level of their lipid stores by adipocytes.

Les gouttelettes lipidiques intracytoplasmiques peuvent potentiellement se former dans toute cellule, bactérienne ou mammifère, où elles constituent un réservoir intracellulaire de lipides. Elles peuvent contenir plusieurs types de lipides en lien avec les nombreuses fonctions cellulaires pouvant temporairement nécessiter une accumulation de lipides. Par exemple, le stockage d'esters de cholestérol joue un rôle important dans la stéroïdogenèse en fournissant des précurseurs entrant dans la synthèse des hormones stéroïdes (Murphy *et al.*, 2001). Des esters de rétinol peuvent également être stockés comme source de pigment pour les cellules rétinienne (Imanishi *et al.*, 2004). Parallèlement à leur importance pour certains lipides spécifiques, les gouttelettes lipidiques ont pour fonction évidente le stockage d'énergie. Ce sont plus particulièrement les triglycérides qui sont utilisés à cet effet car, d'une part, les acides gras qu'ils contiennent fournissent une plus

grande quantité d'énergie que le glucose lorsqu'ils sont oxydés et, d'autre part, leur accumulation ne nécessite pas la présence de molécules d'eau. Dans cet article, nous parlerons plus particulièrement des gouttelettes lipidiques riches en triglycérides ainsi que de leur rôle dans l'homéostasie énergétique. Ainsi, une attention particulière sera portée sur les adipocytes qui contiennent des gouttelettes lipidiques très développées et qui forment le tissu spécialisé dans le stockage énergétique au niveau de l'organisme. Nous examinerons les développements récents de la littérature qui suggèrent qu'en plus de leur fonction de stockage des lipides, ces organites pourraient jouer un rôle dans la détection du stock lipidique par les cellules adipeuses. Cette nouvelle fonction pourrait être particulièrement importante dans le contexte de l'obésité, épidémie en plein essor depuis les modifications des habitudes alimentaires dans les pays industrialisés.

D'UN AMAS DE LIPIDES INERTE À UNE ORGANITE STRUCTURÉE

Le regard porté sur les gouttelettes lipidiques a considérablement évolué depuis ces dernières années en particulier grâce à l'utilisation d'outils récemment développés permettant désormais l'analyse plus fine et la visualisation de leurs constituants.

Des gouttelettes lipidiques couvertes de périlipine

Au début des années 1990, la première protéine associée spécifiquement avec le "fat cake" de lysats d'adipocytes de rongeurs fut découverte par l'équipe de Londos (Greenberg *et al.*, 1991), et appelée périlipine. La périlipine est une protéine abondante qu'on retrouve principalement dans les adipocytes et dans une moindre mesure dans les tissus stéroïdogéniques. Après clonage de son ADN complémentaire, il apparut clairement qu'il existait, dans les bases de données, des séquences partageant une homologie significative avec la périlipine, définissant une nouvelle famille appelée PAT (*Perilipin*, *ADRP*, *TIP47*) (Miura *et al.*, 2002). On y retrouve l'*ADRP* (*Adipose Differentiation Related Protein*) exprimée de manière ubiquiste et la *TIP47* (*Tail Interacting Protein 47*). Par la suite, les interactions de ces protéines avec les gouttelettes lipidiques ont toutes été montrées par immunofluorescence. Cependant le domaine PAT commun aux membres de cette famille ne suffit pas à l'adressage de ces protéines vers les gouttelettes lipidiques et sa fonction reste encore mal définie. Dans les adipocytes, la périlipine occupe une fonction primordiale en protégeant le contenu des gouttelettes d'une dégradation par les lipases intracytoplasmiques (Tansey *et al.*, 2004). Ce rôle protecteur est d'autant plus clair lorsqu'on observe le phénotype des souris dont le gène de la périlipine a été invalidé. En effet, ces animaux sont minces et montrent un stockage de lipides limité dû à une lipolyse basale excessive (Tansey *et al.*, 2001). Mais la périlipine est également impliquée dans l'activation de la lipolyse pendant les périodes de jeûne. Dans cette situation physiologique, la lipolyse du tissu adipeux libère des acides gras que les autres tissus utiliseront comme source d'énergie. Le rôle protecteur de la périlipine est alors levé par sa phosphorylation conduisant à un changement de conformation (Tansey *et al.*, 2004). La périlipine est un substrat important de la Protéine Kinase A, elle-même activée par une augmentation de l'AMP cyclique durant le jeûne. Donc il semble que la phosphorylation de la périlipine la fasse basculer d'une fonction de bouclier protecteur antilipolytique à celle de facteur favorisant l'ancrage des lipases à la surface des gouttelettes.

Une gouttelette entourée par une monocouche phospholipidique

En 2002, l'utilisation de la cryoélectromicroscopie révéla l'organisation structurale de la surface des gouttelettes lipidiques jusqu'alors impossible à étudier par

les approches de microscopie électronique classique. Dans un modèle cellulaire hépatique (cellules HepG2), une structure dense aux électrons, de 2,5 nm d'épaisseur, a été mise en évidence à la périphérie des gouttelettes lipidiques, ce qui semble correspondre à une monocouche de phospholipides (Tauchi-Sato *et al.*, 2002). L'analyse des lipides a permis de montrer que cette monocouche contient une quantité significative de phosphatidylcholine. De plus, les acides gras composant ces phospholipides présents à la surface des gouttelettes lipidiques montrent une composition originale, distincte de celle qu'on retrouve au niveau du réticulum endoplasmique et de la membrane plasmique (Tauchi-Sato *et al.*, 2002).

Une demi-membrane contenant du cholestérol libre

Aux côtés des phospholipides associés à la surface des gouttelettes lipidiques dans les cellules HepG2, on trouve également du cholestérol libre, dans un rapport stœchiométrique plus faible que celui observé dans la membrane plasmique. Dans les adipocytes cependant, la quantité de cholestérol associée aux gouttelettes lipidiques est beaucoup plus importante que dans les autres types cellulaires (dans un rapport massique de 1/1000 avec les triglycérides). Une telle abondance permet sans doute d'expliquer pourquoi la filipine, une molécule fluorescente se liant au cholestérol, marque la surface des gouttelettes lipidiques uniquement dans les adipocytes et pas dans les autres types cellulaires (Prattes *et al.*, 2000).

Une grande variété de protéines associées

Les récents progrès de la protéomique, appliqués à des gouttelettes lipidiques purifiées, ont permis la publication de nouvelles données portant sur la composition protéique de ces corps lipidiques (Brasaemle *et al.*, 2004; Fujimoto *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2004; Umlauf *et al.*, 2004). De manière intéressante, une de ces études a été réalisée à partir d'adipocytes 3T3-L1. Le tableau I récapitule et compare les résultats de ces études. Un résultat marquant émergeant de ces travaux est l'identification d'une grande diversité de protéines associées aux gouttelettes lipidiques, depuis des enzymes participant à la synthèse de lipides, en passant par des protéines chaperonnes, jusqu'à des protéines dont les fonctions sont encore mal connues. De façon surprenante, certaines protéines impliquées dans le transport vésiculaire comme les Rab GTPases ont également été identifiées, suggérant une communication active des gouttelettes lipidiques avec les autres compartiments intracellulaires (Ozeki *et al.*, 2005). La grande variété de protéines rencontrées à la surface des gouttelettes a également été illustrée par la découverte de cavéolines associées à ces organites (Fujimoto *et al.*, 2001; Ostermeyer *et al.*, 2001; Pol *et al.*, 2001). Les oligomères de cavéolines constituent la charpente protéique des cavéoles. Ce sont des invaginations (50-100 nm) de la membrane plasmique, abondantes dans les cellules endothéliales, les pneumocytes et les adipocytes. Elles sont connues pour occuper des fonc-

TABLEAU I. – Protéines associées aux gouttelettes lipidiques de cellules de mammifères, identifiées par analyse protéomique.

Groupe	Nom	Hépatocyte humain (HuH7)	Ovaire d'hamster chinois (CHO K2)	Carcinome humain (A431)	Adipocyte murin (3T3-L1)
Famille PAT					
	Pérlipine				28316726
	ADRP	Q99541	26347669	Q99541	1168362
	TIP47	O60664		O60664	12849312
	S3-12		10181204		10181204
Métabolisme des lipides					
	Acetyl-Coenzyme A carboxylase α		28510783	NP_000655	
	CGI-58 protein			NP_057090	13385690
	Lanosterol synthase	P48449	26346907	P48449	22122469
	Long-chain acyl-CoA synthetase 3	O95573	28479913	O95573	20455039
	Acyl-CoA synthetase long-chain family member 1		617241		31560705
	Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4		6678127	AAD10823	617241
	Squalene epoxidase			Q15738	
	Sterol-4- α -carboxylate 3-dehydrogenase, decarboxylating	Q15738		Q15738	
	NADH-cytochrome b5 reductase (17- β -HSD 7)	P00387	19745150	P00387	19745150
	Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 8		20385196	P56937	20385196
	Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 1		16716597	NP_057329	18043266
	Homo sapiens retinal short-chain dehydrogenase/reductase retSDR2	AF126780	31980844		
	Lipoprotein lipase				367406
	Palmitoyl-protein thioesterase 1		6679451		
	Hormone sensitive lipase				1706847
	Transport-secretion protein 2.1 (TTS-2.1)			CAC01131	
Protéines chaperonnes					
	GRP94			P14625	
	Heat shock 70kDa protein 8 isoform 1			NP_006588	31981690
	Heat shock protein HSP 90- α			P07900	
	Heat shock protein HSP 90- β			P08238	
	78 kDa glucose-regulated protein precursor (GRP 78) BiP		2506545	P11021	121570
	60 kDa heat shock protein			P10809	
	Prolyl 4-hydroxylase, β subunit		12838858	NP_000909	
	Calnexin				3123183
	DnaK-type molecular chaperone hsc73				2119718
Trafic membranaire					
	Ras-related protein Rab-7		6679599	P51149	6679599
	Ras-related protein Rab-10		7710086	O88386	
	Rab18, member Ras oncogene family	6755258		NP_067075	6755258
	Rab14, member Ras oncogene family		18390323		18390323
	Rab 5c protein	P51148	18606182		20072723
	Rab 2		10946940		
	Rab 11a		8394127		
	Rab 11b		6679583		
	Ras-related protein Rab-6A (Rab-6)			P20340	
	Ras-related protein Rap-1b	P09526	27692431		
	SEC22 vesicle trafficking protein-like 1		6755448		
	N-ethylmaleimide sensitive fusion protein attachment protein α		13385392		
	Ral-A protein ; Ras-like, family 1		9507025		
	Rho GTPase activating protein 1		22122649		
	Vesicle amine transport protein 1 homolog		23623337		
Structure					
	(Cytokeratin 8)			P05787	
	(Cytokeratin 18)			P05783	
	Actin, β			AAH08633	
	Collagen, Type IV, α 3				4104232
	Collagen, Type VI, α 2				420193
	Collagen, Type VI, α 3				31791061
	Tubulin, β 5				7106439
	Villin 2			AAH13903	
	Stomatin			P27105	
	Vimentin				31982755
	Prohibitin				6679299

TABLEAU I (suite).

Groupe	Nom	Hépatocyte humain (HuH7)	Ovaire d'hamster chinois (CHO K2)	Carcinome humain (A431)	Adipocyte murin (3T3-L1)
<i>Signalisation</i>					
	EH-domain containing 2				23346469
	B-cell receptor-associated protein 37		6671622		28526501
	B-cell receptor-associated protein 31	P51572			
	Caveolin-1				6705981
	Voltage-dependent anion-selective channel protein 1		10720404		
	Protein kinase D2			NP_057541	
	Calcium-binding protein p22			Q99653	
<i>Divers</i>					
	Ancient ubiquitous protein isoform a				6671604
	Cell death-inducing DFFA-like effector c				30410022
	Apoptosis-inducing factor (AIF)-like mitochondrion-associated inducer of death			NP_116186	
	Ribophorin I				31543605
	ATP synthase β -subunit				2623222
	Polymerase I and transcript release factor				6679567
	Pyruvate carboxylase				6679237
	Expressed sequence AI462440				23600211
	p63	S33377			
	Homo sapiens expressed in T-cells and eosinophils in atopic dermatitis	BC006145			
	GAPDH	P04406			
	Annexin II	P07355			
	Unknown protein		28436938		
	Unknown protein		282204956		
	Unnamed protein product		26325938		
	Unnamed protein product		26351449		
	Unnamed protein product		26344914		12850393
	Tumor protein D54			O43399	

Dans ce tableau, sont rassemblés les résultats de quatre publications indépendantes portant sur l'analyse protéomique de gouttelettes lipidiques isolées (Brasæmle *et al.*, 2004; Fujimoto *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2004; Umlauf *et al.*, 2004). Chaque protéine identifiée est indiquée par son numéro d'accès dans la colonne correspondant à l'étude réalisée. On dénombre ainsi près d'une centaine de protéines associées aux gouttelettes en plus des membres de la famille PAT. On pourra remarquer que certaines d'entre elles sont présentes dans deux ou plus des études indépendantes présentées ici.

tions multiples dans la cellule comme l'endocytose de molécules exogènes, le trafic des lipides ainsi que la signalisation hormonale (Cohen *et al.*, 2004a). Leur présence inattendue à la surface des gouttelettes lipidiques soulève la question de leur rôle éventuel dans le stockage lipidique.

LA PERCEPTION DU STOCK DE LIPIDES PAR L'ADIPOCYTE

On a longtemps restreint le rôle du tissu adipeux au simple stockage de l'énergie. Mais depuis la découverte de la leptine, une nouvelle fonction lui est désormais attribuée, en relation avec sa capacité à sécréter des hormones et à communiquer avec les autres tissus. Le principal rôle de la leptine produite par l'adipocyte est de fournir au reste de l'organisme des informations concernant l'état des réserves lipidiques. La production de cette hormone par les adipocytes est corrélée linéai-

rement à la taille des cellules et donc à la quantité de lipides qu'elles contiennent (Friedman & Halaas, 1998). Ce contrôle précis de la production de leptine par les cellules adipeuses signe l'existence de mécanismes intracellulaires de signalisation pouvant informer l'adipocyte sur le statut de ses réserves intracytoplasmiques. En plus de la leptine, les cellules adipeuses sont capables de sécréter un certain nombre de molécules (aussi appelées adipokines) comme des cytokines (Sethi & Hotamisligil, 1999), l'adiponectine (Berg *et al.*, 2002) ou la résistine (Steppan *et al.*, 2001). L'obésité, correspondant à une accumulation excessive de lipides, est toujours accompagnée d'un dérèglement de la production de ces facteurs. Ceci suggère que le processus de détection des réserves lipidiques est un élément clé dans le contrôle de la sécrétion de molécules par l'adipocyte. Les mécanismes moléculaires mis en jeu restent, à ce jour, à déterminer. Certaines données récentes de la littérature montrent que les gouttelettes lipidiques pourraient être impliquées dans ce phénomène (Fig. 1).

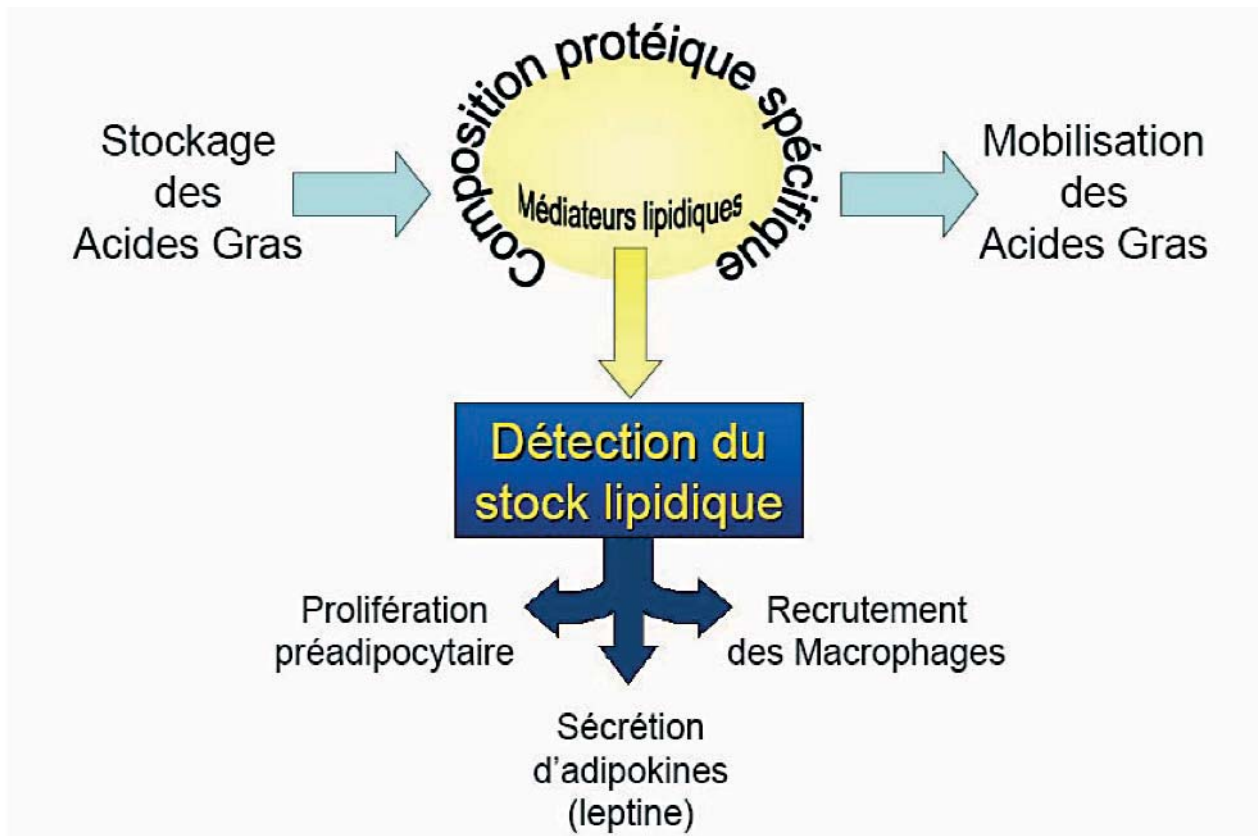


FIG. 1. – Représentation schématique du rôle potentiel des gouttelettes lipidiques dans la détection par les adipocytes de leur réserve de triglycérides.

Dans les adipocytes, le contenu en triglycérides des gouttelettes lipidiques est contrôlé par la balance entre le stockage et la mobilisation des acides gras. Les variations de l'état des réserves pourraient être perçues grâce à des modifications spécifiques de la composition protéique des gouttelettes lipidiques ou à travers la production de médiateurs lipidiques. A leur tour, ces changements pourraient réguler la sécrétion d'adipokines comme la leptine, ainsi que le recrutement de macrophages ou la prolifération de préadipocytes.

QUELS CANDIDATS POUR LA DÉTECTION DES RÉSERVES LIPIDIQUES ?

La périlipine est nécessaire au bon fonctionnement du système de détection

Comme mentionné précédemment l'inactivation du gène de la périlipine chez la Souris (Tansey *et al.*, 2001) conduit à des animaux maigres présentant une lipolyse basale exacerbée. Cependant, un autre aspect inattendu du phénotype de ces animaux est la production anormale de leptine par leur tissu adipeux. En effet, les taux de leptine produite chez les animaux transgéniques sont beaucoup plus élevés que prévu compte tenu de leur faible adiposité (Tansey *et al.*, 2001). Il apparaît donc que ces souris n'exprimant plus la périlipine ont perdu la capacité de réguler leur production de leptine, ce qui constitue la première évidence expérimentale montrant que des bouleversements dans la composition des gouttelettes lipidiques pouvaient compromettre les mécanismes de détection de leur stock par les adipocytes. En lien avec cette observation, un déficit relatif de périlipine a été rapporté dans des adipocytes provenant de ron-

geurs ou d'humains obèses (Wang *et al.*, 2003), c'est à dire dans une situation physiologique où la production de molécules en rapport avec l'adiposité de l'individu est profondément affectée. Ces éléments suggèrent l'existence d'un lien entre la concentration de périlipine à la surface des gouttelettes lipidiques et la régulation de la production d'adipokines par le tissu adipeux.

Le rôle potentiel des cavéolines sur les gouttelettes lipidiques

Un autre candidat pouvant participer aux mécanismes de détection de l'état des réserves par les adipocytes est certainement la cavéoline. Bien que les fonctions remplies par ces protéines soient principalement liées à leur localisation au niveau de la membrane plasmique, en particulier pour la formation des cavéoles, la découverte de cavéolines associées aux gouttelettes lipidiques (Fujimoto *et al.*, 2001 ; Ostermeyer *et al.*, 2001 ; Pol *et al.*, 2001) a soulevé la question du rôle potentiel de ces protéines dans le stockage des lipides. En premier lieu, la localisation inattendue des cavéolines sur les gouttelettes fut interprétée comme une erreur d'adressage, due à l'uti-

lisation d'un système cellulaire de surexpression (Brown, 2001). Mais il est maintenant admis que la cavéoline endogène peut également être localisée à la surface des gouttelettes en présence d'acides gras exogènes (Pol *et al.*, 2005), ce qui remplace l'association «cavéolines-gouttelettes lipidiques» dans le processus d'accumulation de lipides. Ceci apparaît compatible avec le phénotype des souris dont le gène de la cavéoline-1 a été invalidé. En effet, ces animaux sont incapables d'augmenter leur masse grasse en réponse à un régime riche en lipides. Ils restent minces, et donc résistent à l'obésité, même dans des conditions nutritionnelles de pléthore (Razani *et al.*, 2002). Les conséquences fonctionnelles de la présence de cavéolines sur les gouttelettes lipidiques restent mal comprises. Des données semblent indiquer qu'elles pourraient faciliter la lipolyse (Cohen *et al.*, 2004b) ou la mobilité des gouttelettes lipidiques (Pol *et al.*, 2004), mais on ne dispose encore d'aucun indice sur les raisons d'un déficit de stockage des lipides chez les animaux dépourvus de cavéoline-1. Au niveau de la membrane plasmique, les cavéolines ont des propriétés très importantes comme par exemple leur capacité désormais bien connue à stabiliser des réseaux d'interactions protéiques (Okamoto *et al.*, 1998). On peut donc émettre l'hypothèse que les cavéolines associées aux gouttelettes lipidiques pourraient participer à la détection des réserves lipidiques de la cellule en y organisant un réseau de signalisation. En accord avec cette hypothèse, on peut noter que le cortex des gouttelettes lipidiques, apparaissant en microscopie électronique sous forme d'une bande dense aux électrons à la surface des gouttelettes lipidiques disparaît chez les animaux ne possédant pas de cavéoline-1. (Cohen *et al.*, 2004b). Par conséquent, il devient très important d'identifier des partenaires protéiques des cavéolines associées aux gouttelettes lipidiques, mais également de déterminer si les contenus en cavéolines peuvent être régulés dans des situations physiologiques où la mise en réserve de lipides varie.

Des médiateurs lipidiques liés au stockage des acides gras

Un mécanisme simple permettant aux gouttelettes lipidiques de renseigner la cellule sur l'état de ses réserves serait la production de médiateurs lipidiques. En accord avec cette hypothèse, la présence sur ces organites de plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse de lipides a récemment été montrée (Brasaemle *et al.*, 2004). Cependant, on ne dispose encore d'aucun élément permettant d'affirmer l'existence d'une régulation de ces enzymes pouvant suggérer une production contrôlée de médiateurs.

Dans la littérature, il existe des preuves expérimentales d'autres mécanismes faisant intervenir des médiateurs lipidiques. Par exemple, un lien étroit existe entre le stockage des triglycérides et la distribution intracellulaire du cholestérol, ce qui peut faire apparaître ce dernier comme un candidat potentiel (Le Lay *et al.*, 2001). En effet, dans les adipocytes, la distribution intracellulaire du cholestérol atteint un nouvel état stable pendant

la mise en réserve de triglycérides, le cholestérol étant redistribué au niveau de la surface des gouttelettes lipidiques au détriment de la membrane plasmique (Guerremillo *et al.*, 1994; Prattes *et al.*, 2000). L'itinéraire suivi par le cholestérol au cours de ce processus n'est pas connu, mais il est possible que la surface des gouttelettes lipidiques jouent un rôle de «siphon» pour le cholestérol libre. Une telle rétention du cholestérol libre doit être mise en relation avec la présence, à la surface des gouttelettes lipidiques, de cavéoline, protéine liant le cholestérol avec une forte affinité (Murata *et al.*, 1995). Quels que soient les mécanismes impliqués, il a été observé que la redistribution du cholestérol dans les cellules accumulant des lipides était détectée au niveau du réticulum endoplasmique, conduisant à l'activation du système SREBP (*Sterol responsive Element binding Protein*) (Boizard *et al.*, 1998). Il apparaît donc que l'entrée d'acides gras dans la gouttelette lipidique peut profondément altérer le trafic et la distribution des autres espèces lipidiques, par exemple le cholestérol. Ces autres lipides sont ensuite capables d'agir comme des seconds messagers participant à la régulation intracellulaire du métabolisme énergétique de la cellule.

CONCLUSIONS

Au regard des nouvelles études portant sur la structure complexe des gouttelettes lipidiques, ces organites ne peuvent plus désormais être considérées comme de simples agrégats lipidiques intracellulaires, mais plutôt comme des structures dynamiques potentiellement capables de communiquer avec d'autres compartiments intracellulaires. La signification physiologique de cette organisation délicate est loin d'être comprise, elle pourrait être particulièrement importante dans le tissu adipeux, spécialisé dans le stockage des lipides à long terme. Une telle structure peut paraître surprenante si on envisage les gouttelettes lipidiques comme de simples réservoirs, mais pas si on considère que ces organites sont à l'origine de la perception par les cellules de leurs stocks d'énergie intracellulaires. Cette possibilité soulève de nouvelles perspectives pour la gestion future des conséquences de l'obésité de plus en plus fréquente dans nos sociétés modernes où les comportements alimentaires, liés à l'abondance de nourriture, conduisent à de graves déséquilibres nutritionnels.

BIBLIOGRAPHIE

- Berg A. H., Combs T. P. & Scherer P. E., ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2002, 13, 84-89.
- Boizard M., Le Liepvre X., Lemarchand P., Fougelle 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, 29164-29171.
- Brasaemle D. L., Dolios G., Shapiro L. & Wang R., Proteomic analysis of proteins associated with lipid droplets of basal and

- lipolytically stimulated 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 46835-46842.
- Brown D. A., Lipid droplets: proteins floating on a pool of fat. *Curr. Biol.*, 2001, 11, R446-R449.
- Cohen A. W., Hnasko R., Schubert W. & Lisanti M. P., Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol. Rev.*, 2004a, 84, 1341-1379.
- Cohen A. W., Razani B., Schubert W., Williams T. M., Wang X. B., Iyengar P., Brasaemle D. L., Scherer P. E. & Lisanti M. P., Role of caveolin-1 in the modulation of lipolysis and lipid droplet formation. *Diabetes*, 2004b, 53, 1261-1270.
- Friedman J. M. & Halaas J. L., Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 1998, 395, 763-770.
- 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, 1079-1085.
- Fujimoto Y., Itabe H., Sakai J., Makita M., Noda J., Mori M., Higashi Y., Kojima S. & Takano T., Identification of major proteins in the lipid droplet-enriched fraction isolated from the human hepatocyte cell line HuH7. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004, 1644, 47-59.
- Greenberg A. S., Egan J. J., Wek S. A., Garty N. B., Blanchette-Mackie E. J. & Londos C., Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 11341-11346.
- Guerre-Millo M., Guesnet P., Guichard C., Durand G. & Lavau M., Alteration in membrane lipid order and composition in metabolically hyperactive fatty rat adipocytes. *Lipids*, 1994, 29, 205-209.
- Imanishi Y., Gerke V. & Palczewski K., Retinosomes: new insights into intracellular managing of hydrophobic substances in lipid bodies. *J. Cell Biol.*, 2004, 166, 447-453.
- Le Lay S., Boucher J., Rey A., Castan-Laurell I., Krief S., Ferre P., Valet P. & Dugail I., Decreased resistin expression in mice with different sensitivities to a high-fat diet. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, 289, 564-567.
- Liu P., Ying Y., Zhao Y., Mundy D. I., Zhu M. & Anderson R. G. W., Chinese hamster ovary K2 cell lipid droplets appear to be metabolic organelles involved in membrane traffic. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 3787-3792.
- Miura S., Gan J. W., Brzostowski J., Parisi M. J., Schultz C. J., Londos C., Oliver B. & Kimmel A. R., Functional conservation for lipid storage droplet association among Perilipin, ADRP, and TIP47 (PAT)-related proteins in mammals, *Drosophila*, and *Dictyostelium*. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 32253-32257.
- Murata M., Peranen J., Schreiner R., Wieland F., Kurzchalia T. V. & Simons K., VIP21/caveolin is a cholesterol-binding protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 10339-10343.
- Murphy D. J., The biogenesis and functions of lipid bodies in animals, plants and microorganisms. *Prog. Lipid Res.*, 2001, 40, 325-438.
- Okamoto T., Schlegel A., Scherer P. E. & Lisanti M. P., Caveolins, a family of scaffolding proteins for organizing "pre-assembled signaling complexes" at the plasma membrane. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 5419-5422.
- Ostermeyer A. G., Paci J. M., Zeng Y., Lublin D. M., Munro S. & Brown D. A., Accumulation of caveolin in the endoplasmic reticulum redirects the protein to lipid storage droplets. *J. Cell Biol.*, 2001, 152, 1071-1078.
- Ozeki S., Cheng J., Tauchi-Sato K., Hatano N., Taniguchi H. & Fujimoto T., Rab18 localizes to lipid droplets and induces their close apposition to the endoplasmic reticulum-derived membrane. *J. Cell Sci.*, 2005, 118, 2601-2611.
- Pol A., Luetterforst R., Lindsay M., Heino S., Ikonen E. & Parton R. G., A caveolin dominant negative mutant associates with lipid bodies and induces intracellular cholesterol imbalance. *J. Cell Biol.*, 2001, 152, 1057-1070.
- Pol A., Martin S., Fernandez M. A., Ferguson C., Carozzi A., Luetterforst R., Enrich C. & Parton R. G., Dynamic and regulated association of caveolin with lipid bodies: modulation of lipid body motility and function by a dominant negative mutant. *Mol. Biol. Cell*, 2004, 15, 99-110.
- Pol A., Martin S., Fernandez M. A., Ingelmo-Torres M., Ferguson C., Enrich C. & Parton R. G., Cholesterol and fatty acids regulate dynamic caveolin trafficking through the Golgi complex and between the cell surface and lipid bodies. *Mol. Biol. Cell*, 2005, 16, 2091-2105.
- Prattes S., Horl G., Hammer A., Blaschitz A., Graier W. F., Sattler W., Zechner & Steyrer E., Intracellular distribution and mobilization of unesterified cholesterol in adipocytes: triglyceride droplets are surrounded by cholesterol-rich ER-like surface layer structures. *J. Cell Sci.*, 2000, 113 (Pt 17), 2977-2989.
- Razani B., Combs T. P., Wang X. B., Frank P. G., Park D. S., Russell R. G., Li M., Tang B., Jelicks L. A., Scherer P. E. & Lisanti M. P., Caveolin-1-deficient mice are lean, resistant to diet-induced obesity, and show hypertriglyceridemia with adipocyte abnormalities. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 8635-8647.
- Sethi J. K. & Hotamisligil G. S., The role of TNF α in adipocyte metabolism. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 1999, 10, 19-29.
- Steppan C. M., Brown E. J., Wright C. M., Bhat S., Banerjee R. R., Dai C. Y., Enders G. H., Silberg D. G., Wen X., Wu G. D. & Lazar M. A., A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 502-506.
- Tansey J. T., Sztalryd C., Gruia-Gray J., Roush D. L., Zee J. V., Gavrilova O., Reitman M. L., Deng C. X., Li C., Kimmel A. R. & Londos C., Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 6494-6499.
- Tansey J. T., Sztalryd C., Hlavin E. M., Kimmel A. R. & Londos C., The central role of perilipin in lipid metabolism and adipocyte lipolysis. *IUBMB Life*, 2004, 56, 379-385.
- Tauchi-Sato K., Ozeki S., Houjou T., Taguchi R. & Fujimoto T., The surface of lipid droplets is a phospholipid monolayer with a unique Fatty Acid composition. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 44507-44512.
- Umlauf E., Csaszar E., Moertelmaier M., Schuetz G. J., Parton R. G. & Prohaska R., Association of stomatin with lipid bodies. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 23699-23709.
- Wang Y., Sullivan S., Trujillo M., Lee M. J., Schneider S. H., Brodin R. E., Kang Y. H., Werber Y., Greenberg A. S. & Fried S. K., Perilipin expression in human adipose tissues: effects of severe obesity, gender, and depot. *Obes. Res.*, 2003, 11, 930-936.