> Les gouttelettes lipidiques sont des réserves de lipides neutres qui existent dans pratiquement tous les types cellulaires. Jusqu'à récemment, elles ont été classées dans la même catégorie que les granules de glycogène, c'est-à-dire considérées comme de simples sites inertes de stockage de l'énergie. Il est maintenant admis que les gouttelettes lipidiques interagissent de façon dynamique avec différents organites, en y délivrant notamment des lipides permettant l'expansion de leur membrane. La plupart des mécanismes de biogenèse, de croissance et de mouvements intracellulaires des gouttelettes lipidiques restent cependant très mal connus. Des données récentes suggèrent que celles-ci resteraient fonctionnellement associées à la membrane du réticulum endoplasmique et représenteraient un domaine spécialisé de ce réticulum plutôt que des organites indépendants. Quoi qu'il en soit, ces structures cellulaires se révèlent avoir des fonctions importantes dont la perturbation peut conduire à des pathologies comme les lipodystrophies ou les maladies neurodégénératives. <

Les gouttelettes lipidiques sont des structures intracellulaires qui stockent les lipides neutres. Jusqu'à très récemment, elles étaient considérées comme de simples sites inertes de stockage de l'énergie, leur volume croissant ou décroissant selon les besoins énergétiques métaboliques. Cependant, elles ont récemment suscité un intérêt considérable et sont maintenant considérées comme des structures dynamiques permettant des échanges lipidiques entre différents compartiments intracellulaires, comme le réticulum endoplasmique, les mitochondries, les endosomes, les peroxisomes ou la membrane plasmique, en leur fournissant notamment les éléments nécessaires à leur expansion membranaire [1, 2]. Les gouttelettes lipidiques peuvent aussi avoir des fonctions

La gouttelette lipidique

Un nouvel organite ?

Philippe Roingeard

Inserm U966,
laboratoire de biologie cellulaire,
université François Rabelais
et CHU de Tours,
10, boulevard Tonnellé,
37032 Tours, France.
roingeard@med.univ-tours.fr

de régulation sans rapport avec le métabolisme lipidique : par exemple, elles peuvent servir de réservoirs temporaires pour des protéines qui s'accumulent à leur surface, dans le but d'empêcher l'interaction de ces protéines avec d'autres constituants cellulaires [3]. C'est le cas de l'apolipoprotéine B-100 dans l'hépatocyte. De façon plus étonnante, les histones s'accumulent à la surface des gouttelettes lipidiques dans les cellules de drosophile, avant de s'incorporer rapidement dans les noyaux des cellules en division. Des études récentes ont montré que la régulation du renouvellement des gouttelettes lipidiques pouvait se faire par la voie de l'autophagie, à l'instar d'autres organites. Cette autophagie sélective des gouttelettes lipidiques a été appelée lipophagie [4].

Malgré cela, les ouvrages de biologie cellulaire ne consacrent qu'une toute petite place aux gouttelettes lipidiques. Il en est ainsi de la cinquième édition du *Molecular biology of the cell* qui, même si elle leur attribue enfin un vrai statut d'organites, ne leur consacre tout au plus qu'une vingtaine de lignes [5]. On peut certainement expliquer cette discrétion par notre relative ignorance des mécanismes impliqués dans la formation et la dynamique des gouttelettes lipidiques. L'objectif de cette revue est de présenter les derniers résultats obtenus dans ce domaine, et de discuter les relations étroites que les gouttelettes lipidiques entretiennent avec un autre organite, le réticulum endoplasmique.

Structure et composition des gouttelettes lipidiques

Surtout connues pour leur rôle dans le stockage des lipides dans les adipocytes, les gouttelettes lipidiques sont présentes dans presque toutes les cellules eucaryotes, y compris les levures. Contrairement à des organites vésiculaires qui sont délimités par une bicouche de phospholipides, elles ne sont entourées que d'une monocouche de phospholipides qui délimite un contenu très hydrophobe et regroupe essentiellement des triglycérides et des esters de stérols [6].

Vignette (Photo © Inserm - Isabelle Dugail).

Différentes protéines sont présentes à la surface des gouttelettes lipidiques. La plus connue est la périlipine, qui stabilise ces organites et régule la lipolyse dans le tissu adipeux [7]. La périlipine appartient à une large famille de protéines associées aux gouttelettes. Longtemps désignée sous le nom PAT – qui désignait les trois principaux membres de cette famille : la périlipine, l'adipophiline (ou ADRP, *adipose differentiation-related protein*) et Tip47 (*tail interacting protein of 47 kDa*) [8] –, cette famille a été récemment rebaptisée PLIN, pour périlipine [9]. Chacune de ces protéines a des caractéristiques qui lui sont propres, comme leur distribution tissulaire, mais aussi et surtout leur rôle dans la régulation du contenu des gouttelettes lipidiques [10]. Elles sont échangeables à la surface des gouttelettes pour répondre à certains besoins de la cellule [11, 12]. Une même cellule peut contenir des sous-ensembles de gouttelettes qui, en fonction de leur taille et de leur activité, expriment différentes protéines PLIN à leur surface, [11, 13, 14]. Par exemple, dans les adipocytes en culture au repos, la majorité des gouttelettes sont recouvertes de périlipine. Lorsque ces adipocytes sont incubés avec des acides gras à longue chaîne, une nouvelle population de petites gouttelettes recouvertes de Tip47 apparaît en périphérie. Au cours du temps, des gouttelettes plus grosses et localisées au centre de la cellule vont, outre Tip47, accumuler de l'adipophiline à leur surface, montrant un rôle de ces PLIN dans la maturation et le mouvement de ces gouttelettes des sites périphériques vers une zone centrale dédiée au stockage. Récemment, les gouttelettes lipidiques ont fait l'objet de nombreuses études protéomiques [15]. De façon inattendue, ces études ont montré la présence à leur surface d'un ensemble de protéines régulatrices du trafic intracellulaire vésiculaire comme des petites GTPases Rab (notamment la Rab18) et ARF (*ADP-ribosylation factor*), ainsi que la cavéoline. Ces observations amènent à penser que les gouttelettes exerceraient un rôle dans la communication entre les organites, et qu'elles pourraient notamment transiter entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi [16]. Par ailleurs, des protéines motrices, telles que la dynéine et la kinésine, ont été identifiées comme associées à certaines gouttelettes, ce qui suggère que celles-ci pourraient se déplacer le long des microtubules pour assurer le transfert de molécules vers divers organites [16].

Formation des gouttelettes lipidiques

De nombreuses preuves – accumulées au cours des dernières années – indiquent que les gouttelettes lipidiques dérivent du réticulum endoplasmique. Les études de protéomique évoquées ci-dessus ont révélé la présence de nombreuses protéines du réticulum dans les gouttelettes lipidiques [17, 18]. Les observations de microscopie électronique à transmission ont montré que les gouttelettes sont étroitement associées au réticulum, et, selon certaines, la membrane du réticulum formerait un repli dans lequel se localiserait la gouttelette, à l'image d'un œuf posé sur un coquetier [19]. Même si le mécanisme de leur formation n'est pas encore définitivement établi, le modèle qui est le plus couramment admis propose leur émergence à partir de la bicouche lipidique du réticulum (Figure 1). Les gouttelettes se formeraient initialement par

Figure 1. Biogenèse d'une gouttelette lipidique. Dans ce modèle le plus couramment admis de biogenèse d'une gouttelette lipidique (GL), des lipides neutres (en jaune) s'accumulent entre les deux feuillets de la membrane du réticulum endoplasmique (RE). L'accumulation de ces lipides déforme le feuillet externe (cytoplasmique) de la membrane du réticulum endoplasmique pour former une gouttelette lipidique. La monocouche de phospholipides entourant la gouttelette lipidique est ainsi en continuité avec ce feuillet externe de la membrane du réticulum endoplasmique. Certaines études proposent que les gouttelettes lipidiques puissent bourgeonner et se détacher complètement du réticulum endoplasmique pour devenir des organites autonomes, mais les dernières données de la littérature suggèrent plutôt que les gouttelettes lipidiques restent associées au réticulum endoplasmique. En microscopie électronique à transmission (MET), les gouttelettes lipidiques apparaissent comme des structures sphériques très homogènes, d'aspect grisé peu dense aux électrons.

une accumulation de lipides neutres entre les deux feuillets de cette bicouche lipidique (Figure 1). Elles pourraient finalement se détacher de la face cytoplasmique de la bicouche pour former des structures indépendantes dans le cytoplasme, entourées d'une simple monocouche de phospholipides [11, 13]. La participation des protéines PLIN à la courbure de la membrane du réticulum, qui favoriserait l'émergence d'une gouttelette, a été suggérée [11]. Ce modèle est cohérent, car il permettrait d'expliquer pourquoi les gouttelettes ne sont entourées que d'une simple monocouche de phospholipides. Cependant, une question reste ouverte : celle du bourgeonnement des gouttelettes pour se détacher complètement de la membrane du RE (Figure 1). Très souvent, les observations en microscopie électronique à transmission montrent une continuité entre la gouttelette et la membrane du réticulum [20]. Des reconstructions tridimensionnelles de larges domaines cellulaires ont montré que la monocouche de phospholipides entourant les gouttelettes est toujours en contact avec la membrane du réticulum [21, 22] (Figure 2). Considérer les gouttelettes comme des régions spécialisées du réticulum endoplasmique est une hypothèse attrayante qui permettrait aussi d'expliquer simplement la manière dont se font les échanges de

protéines et de lipides entre ces deux organites. Ainsi, dans des conditions nécessitant l'hydrolyse rapide des acides gras estérifiés pour générer des acides gras libres, la monocouche entourant une gouttelette doit rapidement se réduire. Sa continuité avec le réticulum permettrait de comprendre comment les phospholipides de cette monocouche peuvent être rapidement réintégrés dans le feuillet externe de la bicouche de phospholipides du réticulum [10].

À l'inverse, certaines études ont suggéré que les gouttelettes pourraient se détacher complètement du réticulum et migrer, à l'instar d'un trafic vésiculaire, pour fusionner avec d'autres domaines du réticulum ou d'autres organites [23]. Cependant, la validation de ce modèle se heurte à une difficulté : celle de la fusion entre une monocouche et une bicouche de phospholipides. Par ailleurs, de nombreuses protéines identifiées dans le protéome des gouttelettes possèdent de multiples domaines transmembranaires adaptés à

Figure 2. Série de coupes de gouttelettes lipidiques en microscopie électronique à transmission. L'analyse des coupes sériées montre qu'il est possible sur au moins une des coupes d'identifier un contact (flèches) entre la gouttelette lipidique (GL) et la membrane du réticulum endoplasmique (RE). Les deux gouttelettes lipidiques au centre de ces coupes montrent que, même dans des conditions de proximité extrême, la fusion ne semble pas se produire entre deux gouttelettes. De la même manière, des investigations en imagerie cellulaire sur cellules vivantes ont montré la très faible fréquence de fusion des gouttelettes [23, 29]. La barre d'échelle sur toutes les photographies représente 0,5 μm .

une organisation dans une bicouche de phospholipides, et il paraît difficile d'imaginer qu'ils puissent s'incorporer dans une monocouche de phospholipides entourant un environnement très hydrophobe [24]. Il est plus vraisemblable que ces protéines sont présentes dans des régions spécialisées du réticulum associées à la base des gouttelettes, et qu'elles restent associées aux gouttelettes au cours du fractionnement cellulaire nécessaire à la purification de ces dernières [24].

Croissance des gouttelettes lipidiques

La taille des gouttelettes peut varier considérablement, allant d'un diamètre de seulement 50 à 100 nm jusqu'à un diamètre de 100 µm pour l'unique gouttelette contenue dans un adipocyte. Il semble qu'une gouttelette peut croître en taille un peu à l'image d'un ballon qui se gonfle. Si elle reste physiquement attachée au réticulum, il est facile de comprendre comment des protéines et des lipides, en diffusant latéralement, contribuent à son expansion. Si elle était complètement détachée du réticulum, en revanche, son expansion serait plus difficile à modéliser. Des protéines et des lipides pourraient y participer, mais devraient y être transportés par trafic vésiculaire, et se poserait encore le problème de la fusion entre la bicouche de phospholipides de la vésicule et la simple monocouche de phospholipides de la gouttelette. Une alternative serait la production locale de lipides neutres à l'intérieur même de la gouttelette, *via* des enzymes présentes à la surface des gouttelettes [25]. La présence de la DGAT2 (diacylglycéról acétyltransférase 2), une enzyme clé de la synthèse des triglycérides, à la surface des gouttelettes, plaide en faveur d'un tel mécanisme [26]. Cependant, toute augmentation du volume d'une gouttelette devrait s'accompagner d'une augmentation de la monocouche de phospholipides entourant cette gouttelette. La fusion de plusieurs petites gouttelettes en une gouttelette plus grosse pourrait également contribuer à leur croissance [26], et des modèles impliquant les protéines SNARE (*soluble N-ethylmaleimide [NEM]-sensitive factor attachment protein receptor*) ont été proposés [27, 28]. Cependant, la très faible fréquence d'observation d'une fusion de gouttelettes par des techniques d'imagerie cellulaire fragilise cette hypothèse [23, 29, 30]. Même dans des situations où les gouttelettes sont en forte densité et pressées les unes contre les autres, leur fusion semble rarissime [29] (Figure 2). Toutefois, des études récentes portant sur les adipocytes ont révélé un mode de fusion atypique : les gouttelettes peuvent fusionner au niveau de points de contacts bien particuliers, riches en une protéine appelée Fsp27 (*fat-specific protein of 27 kDa*). Ces points de fusion permettraient le flux de triglycérides d'une petite gouttelette vers une gouttelette plus grosse et favoriserait la formation d'une gouttelette géante dans l'adipocyte [31]. L'existence de mécanismes similaires dans d'autres types cellulaires n'est pas avérée, mais Fsp27 pourrait être impliquée dans certaines formes de stéatose hépatique.

À l'inverse de cette croissance, les gouttelettes peuvent aussi rétrécir par un mécanisme appelé lipolyse. Les triglycérides ne sont pas transportés dans la cellule mais convertis en produits solubles (acides gras et monoacylglycéról) par l'action de deux lipases présentes à la surface des gouttelettes : l'ATGL (*adipose triglyceride lipase*) et la HSL

(*hormone-sensitive lipase*) [32]. Cette lipolyse est sous la dépendance de stimulus externes qui déclenchent, *via* la PKA (*protein kinase A*), la phosphorylation de protéines de la famille PLIN. Ceci induit le recrutement dynamique de l'ATGL, de son cofacteur CGI-58 (*comparative gene identification 58*) et de la HSL à la surface des gouttelettes. Dans les adipocytes, il a été suggéré que les grosses gouttelettes puissent se fragmenter en plus petites, contribuant à augmenter la surface des gouttelettes pour favoriser l'accès des lipases au cœur des gouttelettes [33]. Cependant, ce mécanisme reste hypothétique, car cette augmentation de volume devrait inévitablement s'accompagner d'une augmentation de la quantité de phospholipides constituant la monocouche de surface des gouttelettes. Pour toutes ces raisons, il est possible que les gouttelettes connaissent des cycles de croissance et de décroissance de leur volume tout en restant associées au feuillet externe de la membrane du réticulum. Deux études récentes ont d'ailleurs montré que la croissance et la régression des gouttelettes se font sans intervention des acteurs du trafic vésiculaire. Ces données donnent du poids au modèle proposant que les gouttelettes restent continuellement associées au réticulum [34, 35].

Mouvement intracellulaire des gouttelettes

La distribution intracellulaire des gouttelettes peut changer de façon spectaculaire en quelques heures [36]. Certaines études ont suggéré que ce mouvement fait intervenir un déplacement de ces organites le long des microtubules. Cette hypothèse a été confortée par le fait que la perturbation pharmacologique des microtubules ou de la dynéine, un moteur moléculaire qui est impliqué dans ce type de trafic, bloque le mouvement des gouttelettes [36]. Toutefois, comme l'organisation spatiale du réticulum est très dépendante des microtubules, la perturbation de ces derniers peut induire un dysfonctionnement du réticulum. Par ailleurs, une étude a montré que la dynéine est un cofacteur essentiel à la morphogenèse d'une gouttelette, et elle pourrait donc intervenir par d'autres mécanismes que ceux liés au trafic le long des microtubules [37]. Ainsi, les gouttelettes pourraient non pas se déplacer comme des unités indépendantes, mais régresser dans certains domaines du réticulum et être régénérées dans d'autres [36]. Récemment, un modèle viral a apporté des arguments en faveur d'un tel mécanisme. Le virus de l'hépatite C (VHC) entretient des relations très étroites avec le métabolisme lipidique, en s'associant avec les VLDL (*very low-density lipoproteins*), notamment les apolipoprotéines B et E. Dans la cellule

infectée, la protéine de capsid du virus se comporte comme une PLIN et induit la redistribution en zone périnucléaire de la quasi-totalité des gouttelettes de la cellule [38]. Cette protéine interagit avec une enzyme de synthèse des triglycérides, la DGAT1 (diacylglycérol acétyl-transférase 1), pour former des gouttelettes entourées de la protéine de capsid. Cette stratégie est essentielle pour la formation des particules virales infectieuses, parce qu'elle favorise la rencontre entre la protéine de capsid du virus, la surface des gouttelettes et l'ARN viral présent au niveau des membranes cellulaires remaniées (*membranous web*, un réseau membranaire dérivé du réticulum hébergeant les complexes de réplication du virus) [39]. L'ARN viral néosynthétisé au niveau du *membranous web* recrute ainsi la protéine de capsid en surface des gouttelettes attachées au réticulum pour former une nucléocapsid bourgeonnante (à l'inverse de la gouttelette) vers la lumière du réticulum. Cette nucléocapsid et la membrane dérivée du réticulum qui l'entoure forment alors une particule virale qui s'associe à des VLDL pour être sécrétée hors de la cellule infectée. Les gouttelettes constituent donc de véritables plateformes d'assemblage des virions. Une étude a montré qu'elles se forment dans des domaines du réticulum riches en protéine de capsid virale et en dehors des points de convergence des microtubules, ce qui renforce l'hypothèse d'un mouvement des gouttelettes par régression et régénération à partir des membranes du réticulum [22, 40].

Gouttelettes lipidiques et pathologies

La perturbation de la dynamique des gouttelettes pourrait jouer un rôle dans différentes pathologies comme l'obésité, le diabète ou certaines cardiopathies. Ainsi, un polymorphisme du gène codant pour la périlipine est associé à un risque d'obésité dans certains groupes ethniques [41]. Cette association n'est toutefois pas retrouvée dans d'autres populations. En revanche, des pathologies comme des syndromes d'accumulation des lipides neutres et des lipodystrophies semblent avoir un lien plus direct avec les fonctions des gouttelettes. Ainsi, des mutations inactivatrices de la périlipine altèrent les fonctions de l'unique gouttelette des adipocytes et sont responsables chez l'homme de syndromes lipodystrophiques avec diabète et hypertriglycéridémie [42]. Une forme très sévère de lipodystrophie humaine est aussi liée à des mutations de la seipine, un des acteurs moléculaires qui participent à la formation des gouttelettes [43]. Cette protéine, dont on ne connaît pas encore bien le rôle, interviendrait dans la morphogenèse des gouttelettes en formant un collier entre le réticulum et la base de la gouttelette. Des anomalies de la fonction des gouttelettes et/ou des protéines qui y sont associées sont également observées dans certaines maladies neurodégénératives. Ainsi, une mutation du gène codant pour la spartine, une protéine associée aux gouttelettes, est responsable du syndrome de Troyer, une forme de paraplégie spastique familiale. La spartine recrute au niveau des gouttelettes une ubiquitine ligase qui intervient dans le renouvellement de ces dernières en ubiquitinant l'ADRP (*adipose differentiation-related protein*) [44]. En absence de spartine, ou en présence d'une spartine défectueuse, les gouttelettes s'accumulent dans les neurones et induisent leur dégénération [45].

Certains pathogènes exploitent les gouttelettes à leur profit au cours de leur cycle infectieux. Ainsi, la bactérie intracellulaire *Chlamydia trachomatis* produit une protéine qui se comporte comme une PLIN. Cette protéine remplace l'ADRP à la surface des gouttelettes, induisant leur relocalisation dans une vacuole où elles sont entièrement dédiées au métabolisme de cette bactérie pathogène [46]. Ce même type de stratégie est aussi mis en place par le VHC, comme cela a été évoqué ci-dessus. Toutefois, dans le cas du VHC, cette redistribution intracellulaire des gouttelettes s'accompagne d'une augmentation très importante de leur nombre et/ou de leur volume. Le VHC utilise en effet de multiples mécanismes pour induire une accumulation des triglycérides dans l'hépatocyte qu'il infecte, incluant : (1) l'inhibition de la MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*), une enzyme du réticulum impliquée dans la synthèse et l'exportation des VLDL ; (2) l'inhibition de la transcription du gène codant pour le PPAR α (*peroxisome proliferator activating receptor α*), un facteur nucléaire régulant négativement la synthèse d'enzymes impliquées dans la β -oxydation des acides gras ; et (3) l'activation de SREBP-1c (*sterol regulatory element-binding protein 1c*), un facteur de transcription contrôlant l'expression de gènes codant pour des enzymes impliquées dans la synthèse des acides gras [47]. L'accumulation de ces gouttelettes dans la cellule infectée est orchestrée par le virus qui les utilise comme des plateformes pour son assemblage, ce qui explique la fréquence d'une stéatose hépatique chez les porteurs chroniques de ce virus. Cette situation n'est pas sans conséquence, car cette stéatose favorise le développement d'une fibrose hépatique [47].

Conclusion

Au vu d'études récentes, les gouttelettes ne « méritent » peut-être pas qu'on leur attribue un véritable statut d'organites, dans la mesure où elles représentent vraisemblablement des domaines spécialisés du réticulum endoplasmique plutôt que des structures autonomes. Cependant, il n'est pas complètement exclu qu'une petite partie d'entre elles se détachent complètement du réticulum. Quoi qu'il en soit, ces structures méritent véritablement l'intérêt qu'on leur porte actuellement, pour mieux comprendre leur biologie complexe et leurs différentes fonctions au sein de la cellule. Celles-ci vont en effet bien au-delà de l'homéostasie lipidique cellulaire, puisqu'elles concernent également des mécanismes comme le renouvellement membranaire ou le stockage temporaire de protéines en surface des gouttelettes. ♦

SUMMARY

The lipid droplet: a new organelle?

Lipid droplets (LD) are depots of neutral lipids that exist virtually in all cells. Until recently, they were considered to be in the same category as glycogen granules, simple inert storage sites for energy. There is now increasing evidence that LD interact dynamically with different organelles, probably as means of providing these organelles with lipids for their membrane expansion. However, most of the mechanisms driving LD biogenesis, growth and intracellular movement remain unknown. Recent data suggest that LD remain functionally connected to the endoplasmic reticulum (ER) membrane and represent specialized ER domains rather than independent organelles. Nevertheless, they represent important cellular structures for which dysfunctions may lead to human diseases such as lipodystrophies or neurodegenerative diseases. ♦

REMERCIEMENTS

Les travaux réalisés dans mon laboratoire sur l'interaction entre le virus de l'hépatite C et les gouttelettes lipidiques ont été soutenus par un programme Inserm-DHOS et par la Ligue contre le cancer (comités du Loir-et-Cher et d'Île-et-Vilaine). Les images de microscopie électronique ont été obtenues avec l'assistance de la plateforme RIO de microscopie électronique de l'université François Rabelais à Tours.

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Martin S, Parton RG. Lipid droplets: a unified view of a dynamic organelle. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7 : 373-8.
2. Murphy S, Martin S, Parton RG. Lipid droplet-organelle interactions; sharing the fats. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791 : 441-7.
3. Welte MA. Proteins under new management: lipid droplets deliver. *Trends Cell Biol* 2007; 17 : 363-9.
4. Singh R, Cuervo AM. Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism. *Int J Cell Biol* 2012; 282041.
5. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular biology of the cell*, 5th edition. New York : Garland Science, 2008 : 1601 p.
6. Murphy DJ, Vance J. Mechanisms of lipid-body formation. *Trends Biochem Sci* 1999; 24 : 109-15.
7. Sztalryd C, Xu G, Dorward H, et al. Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation. *J Cell Biol* 2003; 161 : 1093-103.
8. Pauloin A, Ollivier-Bousquet M, Chanat E. Le double jeu de la protéine Tip47. *Med Sci (Paris)* 2004; 20 : 1020-5.
9. Kimmel AR, Brasaemle DL, McAndrew-Hill M, et al. Adoption of perilipin as a unifying nomenclature for the mammalian PAT-family of intracellular lipid storage droplet proteins. *J Lipid Res* 2010; 51 : 468-71.
10. Goodman, JM. The gregarious lipid droplet. *J Biol Chem* 2008; 283 : 28005-9.
11. Wolins NE, Brasaemle DL, Bickel PE. A proposed model of fat packaging by exchangeable lipid droplet proteins. *FEBS Lett* 2006; 580 : 5484-91.
12. Bickel PE, Tansey JT, Welte MA. PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791 : 419-40.
13. Brasaemle DL. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J Lipid Res* 2007; 48 : 2547-59.
14. Digel M, Ehehalt R, Füllekrug J. Lipid droplets lighting up: insights from live microscopy. *FEBS Lett* 2010; 584 : 2168-75.
15. Hodges BDM, Wu CC. Proteomic insights into an expanded cellular role for cytoplasmic lipid droplets. *J Lipid Res* 2010; 51 : 262-73.
16. Zehmer JK, Huang Y, Peng G, et al. A role for lipid droplets in inter-membrane lipid traffic. *Proteomics* 2009; 9 : 914-21.
17. Brasaemle DL, 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 : 46835-42.
18. Wan H, Melo RCN, Jin Z, et al. Roles and origins of leukocyte lipid bodies: proteomic and ultrastructural studies. *FASEB J* 2007; 21 : 167-78.
19. Robenek H, Buers I, Hofnagel O, et al. Compartmentalization of proteins in lipid droplet biogenesis. *Biochem Biophys Acta* 2009; 1791 : 408-418.
20. Blanchette-Mackie E J, Dwyer NK, Barber T, et al. Perilipin is located on the surface layer of intracellular lipid droplets in adipocytes. *J Lipid Res* 1995; 36 : 1211-26.
21. Roingeard P, Hourieux C, Blanchard E, Prensier G. Hepatitis C virus budding at lipid droplet-associated ER membrane visualized by 3D electron microscopy. *Histochem Cell Biol* 2008; 130 : 561-6.
22. Roingeard P, Depla M. The birth and life of lipid droplets: learning from the hepatitis C virus. *Biol Cell* 2001; 103 : 223-31.
23. Farese RV, Walther TC. Lipid droplets finally get a little R-E-S-P-E-C-T. *Cell* 2009; 139 : 855-60.
24. Goodman, JM. Demonstrated and inferred metabolism associated with cytosolic lipid droplets. *J Lipid Res* 2009; 50 : 2148-56.
25. Kuerschner L, Moessinger C, Thiele C. Imaging of lipid biosynthesis: how a neutral lipid enters lipid droplets. *Traffic* 2008; 9 : 338-52.
26. Guo Y, Walther TC, Rao M, et al. Functional genomic screen reveals genes involved in lipid-droplet formation and utilization. *Nature* 2008; 453 : 657-61.
27. Boström P, Andersson L, Rutberg M, et al. SNARE proteins mediate fusion between cytosolic lipid droplets and are implicated in insulin sensitivity. *Nat Cell Biol* 2007; 9 : 1286-93.
28. Ducharme NA, Bickel PE. Lipid droplets in lipogenesis and lipolysis. *Endocrinology* 2008; 149 : 942-9.
29. Thiele C, Spandl J. Cell biology of lipid droplets. *Curr Opin Cell Biol* 2008; 20 : 378-85.
30. Cheng J, Fujita A, Ohsaki Y, et al. Quantitative electron microscopy shows improved incorporation of triglycerides into existing lipid droplets. *Histochem Cell Biol* 2009; 132 : 281-91.
31. Murphy S, Martin S, Parton RG. Quantitative analysis of lipid droplets fusion: inefficient steady state fusion but rapid stimulation by chemical fusogens. *PLoS One* 2010; 5 : e15030.
32. Yang H, Galea A, Sytnyk V, Crossley M. Controlling the size of lipid droplets: lipid and protein factors. *Curr Opin Cell Biol* 2012; 24 : 509-16.
33. Marcinkiewicz A, Gauthier D, Garcia A, Brasaemle D.L. The phosphorylation of serine 492 of perilipin A direct lipid droplet fragmentation and dispersion. *J Biol Chem* 2006; 281 : 11901-9.
34. Zehmer JK, Bartz R, Bisel B, et al. Targeting sequences of UBXD8 and AAM-B reveal that the ER has a direct role in the emergence and regression of lipid droplets. *J Cell Sci* 2009; 122 : 3694-702.
35. Jacquier N, Choudhary V, Mari M, et al. Lipid droplets are functionally connected to the endoplasmic reticulum in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Cell Sci* 2011; 124 : 2424-37.
36. Welte MA. Fat on the move: intracellular motion of lipid droplets. *Biochem Soc Trans* 2009; 37 : 991-6.
37. Andersson L, Boström P, Ericson, J, et al. PLD1 and ERK2 regulate cytosolic lipid droplet formation. *J Cell Sci* 2006; 119 : 2246-57.
38. Roingeard P, Hourieux C. Virus de l'hépatite C et gouttelettes lipidiques. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 461-4.
39. Miyazawa Y, Atsuzawa K, Usuda N, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol* 2007; 9 : 1089-97.
40. Depla M, Uzbekov R, Hourieux C, et al. Ultrastructural and quantitative analysis of the lipid droplet clustering induced by hepatitis C virus core protein. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67 : 3151-61.
41. Tai ES, Ordoval JM. The role of perilipin in human obesity and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18 : 152-6.
42. Gandrota S, Le dour C, Bottomley W, et al. Perilipin deficiency and autosomal dominant partial lipodystrophy. *N Engl J Med* 2011; 364 : 740-8.
43. Garg A, Agarwal AK. Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791 : 507-13.
44. Hooper C, Puttamadappa SS, Loring Z, et al. Spartin activates atrophin-1-interacting protein 4 (AIP4) E3 ubiquitin ligase and promotes ubiquitination of adipophilin on lipid droplets. *BMC Biol* 2010; 8 : 72.
45. Alberts P, Rotin D. Regulation of lipid droplets by ubiquitin ligases. *BMC Biol* 2010; 8 : 94.
46. Cocchiari, JL, Kumar Y, Fisher ER, et al. Cytoplasmic lipid droplets are translocated into the lumen of the *Chlamydia trachomatis* parasitophorous vacuole. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 : 9379-84.
47. Roingeard P, Hourieux C. Hepatitis C virus core protein, lipid droplets and steatosis. *J Viral Hepat* 2008; 15 : 157-64.

TIRÉS À PART

P. Roingeard