



NOUVELLE

Quand une lipase sort du cytosol

La lipase hormono-sensible, nouvelle actrice dans le noyau des adipocytes

Jérémy Dufau¹ , Dominique Langin² 

¹Karolinska Institutet, Département de biologie cellulaire et moléculaire, Stockholm, Suède.

²Université de Toulouse, Inserm, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC), Toulouse, France.

jeremy.dufau@ki.se

dominique.langin@inserm.fr

Une lipase pas comme les autres

La lipase hormono-sensible est une enzyme clé de la lipolyse [1, 2]. Localisée dans le cytosol des adipocytes, elle hydrolyse les triacylglycérols stockés dans les gouttelettes lipidiques sous l'effet d'hormones et de neurotransmetteurs tels que les catécholamines. L'activation de cette lipase par phosphorylation induite par la protéine kinase A libère les acides gras nécessaires à la production d'énergie pendant le jeûne. Cependant, les souris et les hommes déficients en lipase hormono-sensible ne sont pas obèses comme on pourrait l'attendre de l'absence d'une enzyme qui participe à la mobilisation des graisses. Ces individus développent au contraire une lipodystrophie¹, caractérisée par un défaut de tissu adipeux [3, 4]. Ce paradoxe a conduit à s'interroger sur l'existence d'activités non enzymatiques de la lipase hormono-sensible.

La lipase hormono-sensible nucléaire : une protéine de maintenance du tissu adipeux

Nous avons montré que la lipase hormono-sensible n'est pas uniquement présente dans le cytosol. Une fraction de l'enzyme se trouve dans le noyau des adipocytes, où elle interagit avec des protéines impliquées dans la transcription des gènes et la maturation des ARN pré-messagers, telles que l'ARN polymérase II, le facteur d'épissage riche en proline et en glutamine SFPQ, et la protéine NONO (*non-POU domain-containing octamer-binding*) [5]. Pour comprendre la signification physiologique de cette localisation inattendue, nous avons créé des modèles de souris par édition du gène *Lipe*, qui code la lipase hormono-sensible (Figure 1). Le premier modèle est une souris dépourvue de toutes formes de cette lipase. Cette souris présente, comme attendu, une réduction marquée de la masse adipeuse. Le second modèle est une souris qui possède la même quantité de la lipase dans le noyau des adipocytes que les souris de génotype « sauvage », mais qui

est dépourvue de cette protéine dans le cytosol. Le résultat est sans équivoque : malgré l'absence de la lipase cytosolique, cette souris a une masse grasse et un tissu adipeux normaux. La présence de la lipase uniquement dans le noyau permet donc le développement normal du tissu adipeux, alors que l'absence totale de la protéine conduit à une lipodystrophie.

La lipase hormono-sensible : un régulateur de la transcription de gènes dans l'adipocyte

Afin de comprendre l'action de la lipase hormono-sensible nucléaire, nous avons réduit l'expression du gène *LIPE* dans des adipocytes humains différenciés *in vitro*. Les analyses du transcriptome ont révélé une modulation opposée de deux grands programmes cellulaires : d'une part, une activation de gènes codant des protéines mitochondriales, une régulation sous le contrôle du coactivateur transcriptionnel PGC-1 α , impliqué dans la biogénèse mitochondriale [6], et d'autre part, une répression des gènes codant des protéines de la matrice extracellulaire,

¹ Anomalie de la répartition du tissu adipeux, qui peut être localement présent en quantité insuffisante ou au contraire en excès.

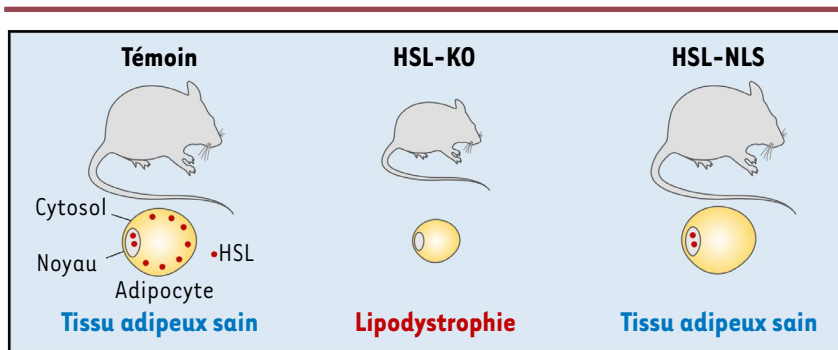


Figure 1. La lipase hormono-sensible des adipocytes : une protéine cytosolique et nucléaire indispensable au maintien du tissu adipeux. Dans les adipocytes des souris de génotype « sauvage », la lipase hormono-sensible (*hormone-sensitive lipase*, HSL) se répartit entre cytosol et noyau cellulaire. Des souris génétiquement déficientes en HSL (HSL-KO) ont un tissu adipeux atrophié et dysfonctionnel (lipodystrophie). Chez des souris génétiquement modifiées qui ne conservent HSL que dans le noyau des adipocytes (HSL-NLS), le développement du tissu adipeux est normal.

sous contrôle de la voie de signalisation du TGF- β (*transforming growth factor β*) [7]. La lipase hormono-sensible agit donc comme un frein de la respiration mitochondriale et comme un stimulateur de la production de matrice extracellulaire. Ces effets persistent lorsque l'activité enzymatique de la protéine est inhibée, indiquant qu'ils reposent sur une activité non catalytique. Chez la souris, la surexpression d'une forme nucléaire de la protéine dépourvue d'activité enzymatique entraîne une diminution de l'expression des protéines mitochondriales dans le tissu adipeux, ainsi que certains effets métaboliques, comme une intolérance au glucose et une hyperinsulinémie. Cela confirme que la localisation nucléaire de la lipase hormono-sensible influence directement le métabolisme énergétique et l'action de l'insuline.

La lipase hormono-sensible contribue à la signalisation par le TGF- β dans l'adipocyte

Les études cellulaires ont révélé un partenaire clé de la lipase hormono-sensible nucléaire : SMAD3 (*mothers against Decapentaplegic 3*), médiateur intracellulaire de la signalisation par le TGF- β [8]. SMAD3 forme avec la lipase hormono-sensible cytosolique un com-

plexe moléculaire qui migre vers le noyau, où il module l'expression de gènes liés à la matrice extracellulaire et au métabolisme mitochondrial. Lorsque l'expression de SMAD3 est diminuée expérimentalement, la lipase hormono-sensible ne s'accumule plus dans le noyau cellulaire, et la réponse transcriptionnelle est altérée. Au contraire, la stimulation par le TGF- β augmente la formation de complexes lipase hormono-sensible/SMAD3 et leur translocation nucléaire. Ces résultats indiquent que cette lipase participe à une branche non canonique, spécifique de l'adipocyte, de la voie de signalisation du TGF- β .

Un va-et-vient entre le noyau et la gouttelette lipidique dans l'adipocyte

La lipase hormono-sensible ne se cantonne donc pas à un seul compartiment de l'adipocyte : elle circule activement entre le noyau, le cytosol et la gouttelette lipidique (Figure 2). Ce trafic est contrôlé par la phosphorylation de la protéine. Lors d'une stimulation des adipocytes par les catécholamines, par exemple en situation de jeûne, la phosphorylation de la lipase par la protéine kinase A provoque son exportation du noyau vers le cytosol et la gouttelette lipidique pour participer à la lipolyse. Inversement, la signalisation par le

TGF- β , via la phosphorylation de SMAD3, favorise l'importation de la lipase dans le noyau de l'adipocyte. Cette dynamique de localisation subcellulaire de la lipase hormono-sensible oppose ainsi deux états métaboliques : le mode catabolique du jeûne, dominé par la lipolyse et l'oxydation des acides gras ; et le mode anabolique de l'excès nutritionnel, où la lipase nucléaire freine l'activité mitochondriale d'oxydation des acides gras dans l'adipocyte et stimule le remodelage du tissu adipeux.

Une nouvelle lecture du fonctionnement du tissu adipeux

La lipase hormono-sensible peut donc être considérée comme un rhéostat de l'adipocyte permettant son fonctionnement optimal. À la croisée de la voie de signalisation des catécholamines (impliquant la protéine kinase A) et de celle du TGF- β (impliquant SMAD3), elle coordonne lipolyse, activité mitochondriale, et production de la matrice extracellulaire. Dans l'obésité, où la production de TGF- β augmente et la sensibilité aux catécholamines diminue [9, 10], une accumulation de lipase hormono-sensible dans le noyau des adipocytes pourrait contribuer à l'accumulation excessive de matrice extracellulaire conduisant à la fibrose du tissu adipeux et à la baisse de l'oxydation des acides gras, deux caractéristiques d'un tissu adipeux dysfonctionnel.

Perspectives

La découverte de la présence de la lipase hormono-sensible dans le noyau des adipocytes transforme notre compréhension du rôle de cette enzyme emblématique du métabolisme lipidique. Loin d'être une simple hydrolase, la lipase hormono-sensible apparaît comme un acteur nucléaire de l'homéostasie adipocytaire, capable de coupler activité métabolique et expression génique. Cette conclusion illustre la complexité du tissu adipeux, dont la fonction ne se réduit pas au stockage d'énergie. La lipase hormono-sensible, jadis symbole

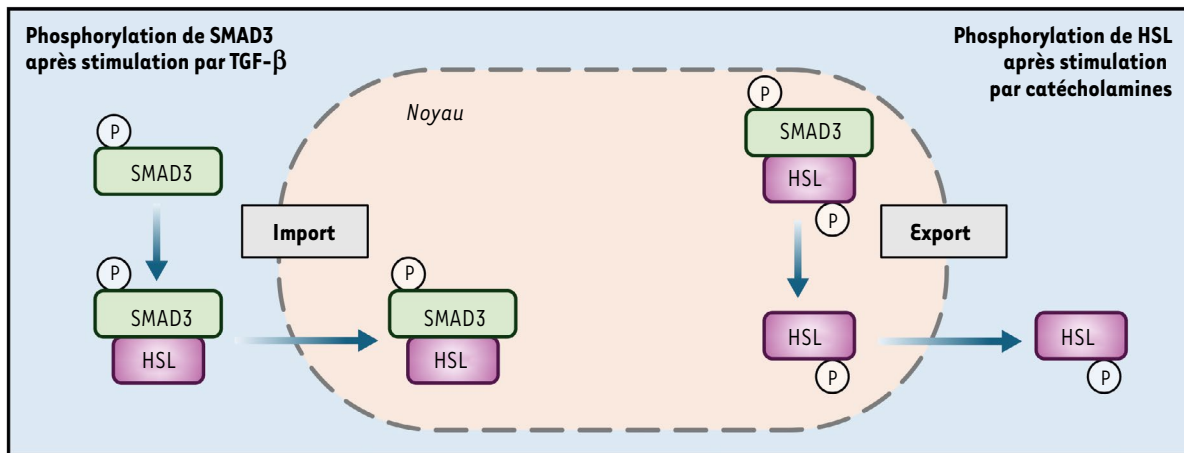


Figure 2. Un va-et-vient de la lipase hormono-sensible entre noyau cellulaire et gouttelette lipidique. La lipase hormono-sensible (HSL) interagit physiquement avec la protéine SMAD3, un médiateur de la voie de signalisation du TGF- β . Lors de l'activation de cette voie, SMAD3 est phosphorylée, ce qui favorise son interaction avec la lipase et permet la translocation de ce complexe moléculaire du cytosol vers le noyau de l'adipocyte. Dans le noyau, SMAD3 active la transcription des gènes cibles du TGF- β . Au contraire, lorsque HSL est phosphorylée par la protéine kinase A (PKA) en conséquence d'une stimulation par les catécholamines, elle se sépare de SMAD3 et migre vers le cytosol pour participer à la lipolyse.

de la lipolyse, s'impose désormais comme une interface dynamique entre signalisation hormonale et régulation transcriptionnelle, un véritable pivot de la physiologie adipocytaire. Les questions en suspens sont multiples. Sur le plan évolutif, la lipase hormono-sensible se distingue des autres lipases de mammifères par une organisation unique de ses domaines structuraux. Alors que le site catalytique est connu depuis longtemps, il reste à identifier les domaines engagés dans les interactions avec ses partenaires protéiques et le trafic intracellulaire sus-mentionnés. Bien que la lipase hormono-sensible interagisse avec des protéines nucléaires impliquées dans la régulation de l'expression des gènes, nous ne pouvons cependant pas exclure qu'elle contribue au maintien de la masse

grasse par son activité enzymatique dans le noyau des adipocytes. Dans un contexte physiopathologique, il reste à montrer qu'une augmentation de la concentration nucléaire de la lipase hormono-sensible en situation d'obésité contribue au dysfonctionnement du tissu adipeux. \diamond

When a lipase steps out of the cytosol: hormone-sensitive lipase, a new player in the nucleus of adipocytes

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Morigny P, Boucher J, Arner P, Langin D. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat Rev Endocrinol* 2021 ; 17 : 276-95.
2. Recazens E, Mouisel E, Langin D. Hormone-sensitive lipase: sixty years later. *Prog Lipid Res* 2020 ; 82 : 101084.

3. Albert JS, Yerges-Armstrong LM, Horenstein RB, et al. Null mutation in hormone-sensitive lipase gene and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 2307-15.
4. Osuga J, Ishibashi S, Oka T, et al. Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 787-92.
5. Dufau J, Recazens E, Bottin L, et al. Nuclear hormone-sensitive lipase regulates adipose tissue mass and adipocyte metabolism. *Cell Metab* 2025 ; 37 : 2250-63.
6. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev* 2003 ; 24 : 78-90.
7. Henegar C, Tordjman J, Achard V, et al. Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. *Genome Biol* 2008 ; 9 : R14.
8. Massague J. TGF β signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012 ; 13 : 616-30.
9. Alessi MC, Bastelica D, Morange P, et al. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor- β 1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes* 2000 ; 49 : 1374-80.
10. Arner P, Langin D. Lipolysis in lipid turnover, cancer cachexia, and obesity-induced insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2014 ; 25 : 255-62.



Tarifs d'abonnement m/s - 2026
**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

