

Perturbateurs endocriniens et métaboliques

Patrick Balaguer

▶ **To cite this version:**

Patrick Balaguer. Perturbateurs endocriniens et métaboliques : Modulateurs environnementaux de l'activité de l'hétérodimère RXR-PPAR gamma. Étude de leur mécanisme d'action en lien avec les effets endocrines, de leur métabolisme et de leur présence dans des matrices environnementales et alimentaires. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2012, Les perturbateurs endocriniens, 1, pp.19-20. anses-01676286

HAL Id: anses-01676286

https://anses.hal.science/anses-01676286

Submitted on 5 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Perturbateurs endocriniens et métaboliques

Modulateurs environnementaux de l'activité de l'hétérodimère RXR-PPAR gamma. Étude de leur mécanisme d'action en lien avec les effets endocrines, de leur métabolisme et de leur présence dans des matrices environnementales et alimentaires.

Patrick BALAGUER

Le contexte

La formation de tissu adipeux (masse grasse corporelle) dans l'organisme humain est le mécanisme principal par lequel celui-ci constitue une réserve énergétique sous forme de lipides. C'est ainsi que sont stockés des excédents de l'alimentation : aliments gras, sucrés ou féculents.

Des études récentes suggèrent que certains perturbateurs endocriniens pourraient également exercer le rôle de perturbateur métabolique, notamment en modifiant le contrôle de la production de tissus adipeux et de la balance énergétique. Parmi les polluants suspectés de jouer un tel rôle, les **phtalates**, les **organoétains**, les composés **perfluorés**, le **bisphénol** A et ses dérivés halogénés.

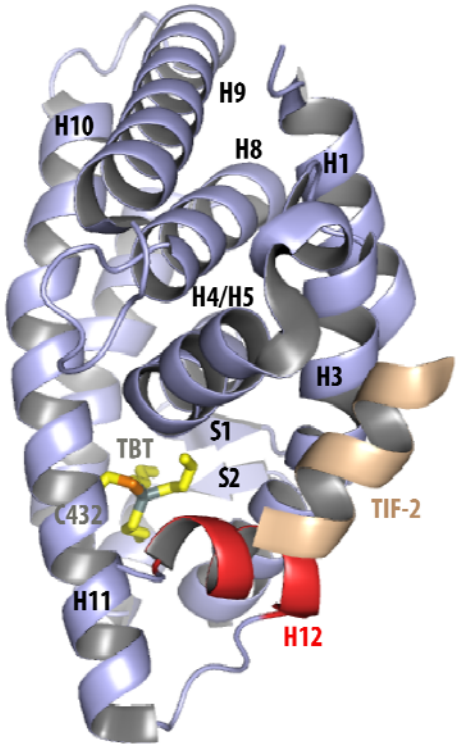
Comment agiraient-ils ? En se liant à des protéines de la famille des **récepteurs nucléaires**, nommées PPARγ, RXRα et ERα qui, une fois « activés » déclenchent une cascade d'évènements qui influence la machinerie qui commande l'expression de nos gènes, en quelque sorte la programmation de la cellule.

Ces perturbateurs métaboliques facilitent l'activation de ces **récepteurs nucléaires** ou au contraire la bloquent.

Les objectifs

L'objectif du projet est en trois volets :

- Etudier le mécanisme d'activation des récepteurs nucléaires PPARγ, RXRα et ERα par diverses molécules ;
- Rechercher et identifier la présence de ces molécules ou de produits issus de leur transformation dans des échantillons environnementaux, alimentaires et biologiques ;
- Etudier de façon détaillée la manière dont ces molécules se lient aux récepteurs nucléaires PPARγ, RXRα et ERα.



Structure du domaine de liaison au ligand (LBD) de RXRα (en bleu, l'hélice d'activation H12 est colorée en rouge) en complexe avec le tributylétain (TBT, en jaune) et un fragment du coactivateur TIF-2 (en beige). La liaison covalente entre le TBT et la cystéine 432 est montrée.
(source : William Bourguet)

Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM)
Inserm U896, UM1, CRLC Val d'Aurelle, Montpellier

La méthodologie

Pour cela, l'équipe de recherche de Patrick Balaguer (INSERM Montpellier) modifie des cellules pour leur conférer la particularité de devenir lumineuses, lorsque PPARγ, RXRα et ERα sont activés. Cela permet de suivre de manière très simple le taux d'activation de ces récepteurs. Les travaux consistent ensuite à observer les modifications induites par différents polluants sur le comportement des récepteurs nucléaires.



Un autre volet du projet consiste à étudier à l'échelle moléculaire comment les perturbateurs métaboliques (et en particulier, le tributylétain (peinture anti salissures), le tétrabromo bisphénol A (retardateur de flamme), le MEHP (phtalate) et le PFOA (composé perfluoré présent dans les revêtements de poêles) se lient à RXRα, PPARγ ou ERα. Pour cela, les chercheurs ont collaboré avec l'équipe de William Bourguet (INSERM, Montpellier) qui a réalisé des cristaux des complexes récepteurs - perturbateurs métaboliques et analysé aux rayons X leur structure avec une résolution atomique.

Les effets observés

- Observation de l'effet de certaines molécules environnementales sur les récepteurs RXRα, PPARγ et ERα (donc mise en évidence de leur capacité à interagir sur le métabolisme) ;
- Détermination de la manière dont ces molécules interagissent avec les récepteurs nucléaires au niveau moléculaire.

Les conclusions

Ces travaux montrent la façon dont plusieurs molécules présentes dans l'environnement interagissent avec certains récepteurs nucléaires et ouvrent la voie à la compréhension du mécanisme par lequel des polluants peuvent perturber le métabolisme. Il s'agit d'études de base visant à mettre en évidence des mécanismes d'action, et celles-ci doivent être complétées par d'autres études mettant en relation des maladies métaboliques avec la présence de ces polluants.

Les partenaires :

Patrick Balaguer
Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM) – Inserm U896, UM1, CRLC Val d'Aurelle, Montpellier
Daniel Zalko
Inra, Toulouse
Barbara Demeneix
MHN-CNRS, Paris

Durée : 3 ans

Soutien : 26416 €

Contact :
patrick.balaguer@montpellier.unicancer.fr