

TITRE

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

RESUME

Les perturbations endocriniennes et métaboliques sont fortement soupçonnées de trouver leur origine dans l'exposition à des xénobiotiques présents dans l'environnement et l'alimentation. Des études récentes suggèrent que certains perturbateurs endocriniens majeurs (en termes d'exposition humaine) pourraient également exercer le rôle de perturbateur métabolique, en particulier en étant des ligands du récepteur activé par les proliférateurs du peroxyosome gamma (PPAR gamma), perturbant le contrôle de l'adipogénèse et de la balance énergétique. Les phthalates, les organoétains, les composés perfluorés représentent des polluants organiques persistants actifs sur la forme active de PPAR gamma : l'hétérodimère avec un récepteur X des rétinoïdes (RXR-PPAR gamma). Dans le cadre de ce projet, nous nous proposons d'étudier le mécanisme d'activation des trois isotypes de RXR (alpha, bêta et gamma) et de PPAR (alpha, delta et gamma) par ces différents composés. Nous rechercherons également l'effet sur ces récepteurs du bisphénol A et de ses dérivés halogénés, puisque de nouveaux travaux suggèrent un lien possible entre exposition au bisphénol et obésité, et démontrent l'exposition humaine à ses analogues chlorés et bromés, dont certains sont des ligands de PPAR gamma. Nous mettrons les résultats obtenus en perspective avec l'identification des contaminants chimiques activateurs de l'hétérodimère RXR-PPAR gamma isolés à partir de différents échantillons environnementaux et alimentaires, en nous appuyant sur le développement de colonnes d'affinité PPAR gamma, et rechercherons les déterminants structuraux influençant l'activation des récepteurs PPAR (composés parentaux vs métabolites humains ; test *in silico* et *in vivo*)

MOTS CLES

Organoétains, phthalates, Tetrabromobisphénol A, Bisphénol A, bisphenols, devenir métabolique, récepteurs X des rétinoïdes, récepteurs activés par les proliférateurs du peroxyosome, adipogénèse, syndrome métabolique