



## Daniel Ricquier

Élu Membre le 19 novembre 2002, dans la section de Biologie Intégrative

Vice-Président Délégué aux Relations Internationales depuis janvier 2012

---

Daniel Ricquier, né en 1949, docteur ès sciences en 1979, a été assistant puis maître-assistant à l'Université Pierre et Marie Curie (1972-1985), puis directeur de recherche au CNRS (1985-2003). Il est Professeur et Praticien Hospitalier de Classe Exceptionnelle à l'Université et à la Faculté de Médecine Paris Descartes et à l'Hôpital Necker-Enfants Malades depuis 2003. Il a dirigé le «Centre de recherche sur l'endocrinologie moléculaire et le développement» du CNRS à Meudon de 1997 à 2002, puis l'Unité CNRS «Biologie des Transporteurs mitochondriaux et métabolisme » de 2002 à 2008 à la Faculté de Médecine Necker Paris Descartes et à l'Institut de Recherches Necker-Enfants Malades. Il dirige le Service de Biochimie métabolique de l'Hôpital Necker-Enfants Malades depuis 2003 et est Chef de Service à l'AP-HP depuis 2007.

## Œuvre scientifique

Daniel Ricquier s'est spécialisé dans la physiologie et la biochimie des mitochondries, des tissus adipeux et des mécanismes thermogéniques.

Les premiers travaux de Daniel Ricquier ont concerné la biologie du tissu adipeux brun des mammifères, organe essentiel de la thermogénèse des nouveau-nés, des animaux adaptés au froid, ainsi que des animaux hibernants lors du réveil. Daniel Ricquier a décrit en 1976 une protéine membranaire mitochondriale spécifique des adipocytes bruns, plus tard nommée UCP (uncoupling protein) et identifiée comme étant la protéine responsable de la dissipation d'énergie sous forme de chaleur. Ayant isolé des anticorps spécifiques de cette protéine, il a mis en évidence des adipocytes bruns chez les enfants nouveau-nés et chez des patients adultes et démontré que le système nerveux sympathique contrôlait le développement du tissu adipeux brun et la synthèse d'UCP chez les animaux et chez l'homme. Avec Frédéric Bouillaud, en 1984 et en collaboration avec Jean Weissenbach, il a isolé et séquencé l'ADN complémentaire de l'UCP et le gène UCP. Il a alors analysé les mécanismes de contrôle de la transcription tissu-spécifique du gène UCP. Par ailleurs, utilisant la mutagenèse dirigée et l'expression chez les levures, il a étudié l'organisation fonctionnelle de la protéine.

Après avoir constaté que la protéine UCP appartenait à la famille des transporteurs membranaires mitochondriaux, Daniel Ricquier a identifié et caractérisé en 1997 une deuxième protéine UCP nommée UCP2. Il a également identifié un nouveau transporteur mitochondrial cérébral (BMCP1), une UCP aviaire et un transporteur mitochondrial rénal KMCP1. Il a aussi contribué à l'identification de la première protéine UCP végétale. Il a réussi à obtenir des souris dépourvues du gène UCP2 et démontré le rôle essentiel de ce gène dans la limitation du taux de radicaux libres, en particulier dans

les macrophages (collaboration avec Denis Richard, Université Laval). Cette fonction d'UCP2 a été confirmée par la démonstration d'un rôle protecteur d'UCP2 contre l'athérosclérose.

Les travaux de Daniel Ricquier ont grandement contribué à l'identification d'une famille de protéines impliquées dans le contrôle de la respiration mitochondriale, le rendement en ATP, la production de chaleur et le contrôle mitochondrial du niveau de radicaux libres oxygénés cellulaires. Leurs applications concernent notamment les maladies métaboliques (obésité, diabète), la nutrition, les maladies dégénératives et les maladies auto-immunes impliquant les radicaux libres oxygénés (athérosclérose, neuro-dégénérescence) de type sclérose en plaques. Récemment, il a décrit un rôle protecteur d'UCP2 contre le diabète auto-immun.

Mots clés : thermogénèse, mitochondrie, découplage respiratoire, adipocyte, maladies métaboliques

## **Prix et distinctions**

Prix Paul Langevin de l'Académie des sciences (1988)

Médaille d'argent du CNRS (1989)

Médaille Friedrich Wasserman de l'European Association for the Study of Obesity (1995)

Grand Prix des industries agro-alimentaires de l'Académie des sciences (2000)

Médaille Wertheimer de l'International Association of Study on Obesity (2002)

## **Publications les plus représentatives**

RICQUIER D., KADER J.C.

Mitochondrial protein alteration in active brown fat. A sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoretic study

Biochem. Biophys. Res. Commun. (1976) 73, 577-583

RICQUIER D., NÉCHAD M., MORY G.

Ultrastructural and biochemical characterization of human brown adipose tissue in pheochromocytoma

J. Clin. Endocrinol. Metab. (1982) 54, 805-807

BOUILLAUD F., RICQUIER D., THIBAUT J., WEISSENBACH J.

Molecular approach to thermogenesis in brown adipose tissue : cDNA cloning of the mitochondrial uncoupling protein

Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1985) 82, 445-448

CHAMPIGNY O., RICQUIER D., BLONDEL O., MAYERS R.M., BRISCOE M.G.,  
HOLLOWAY B.R.

$\beta$ 3-adrenoceptor stimulation restores message and expression of brown-fat  
mitochondrial uncoupling protein in adult dogs

Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991) 88, 10774-10777

CASSARD-DOULCIER A.M., GELLY C., FOX N., SCHREMENTI J., RAIMBAULT S.,  
KLAUS S., FOREST C., BOUILLAUD F., RICQUIER D.

Tissue-specific and  $\beta$ -adrenergic regulation of the mitochondrial uncoupling protein  
gene - Control by cis-acting elements in the 5'-flanking region

Mol. Endocrinol. (1993) 7: 497-506

MIROUX B., FROSSARD V., RAIMBAULT S., RICQUIER D., BOUILLAUD F. The  
topology of the brown adipose tissue mitochondrial uncoupling protein determined  
with antibodies against its antigenic sites revealed by a library of fusion proteins..

EMBO J. (1993) 12, 3739-3745

KRIEF S., LÖNNQVIST F., RAIMBAULT S., BAUDE B., VANSPRONSEN A., ARNER  
P., STROSBERG A.D., RICQUIER D., EMORINE L.J.

Tissue distribution of  $\beta$ 3-adrenergic receptor mRNA in man.

J. Clin. Invest. (1993) 91, 344-349

CASSARD-DOULCIER A.M., LAROSE M., MATAMALA J.C., CHAMPIGNY O.,  
BOUILLAUD F., RICQUIER D.

In vitro interactions between nuclear proteins and uncoupling protein gene promoter  
reveal several putative trans-activating factors including Ets1, Retinoid X Receptor,  
Thyroid hormone Receptor and a CACCC box-binding protein.

J. Biol. Chem. (1994) 269, 24335-24342

BOUILLAUD F., ARECHAGA I., PETIT P.X., LEVI-MEYRUEIS C., CASTEILLA L.,  
LAURENT M., RIAL E., RICQUIER D.

A sequence related to a DNA recognition element is essential for the inhibition by  
nucleotides of the proton transport through the mitochondrial uncoupling protein

EMBO J. (1994) 13, 1990-1997

BOUGNÈRES P.F., LE STUNFF C., PECQUEUR C., PINGLIER E., ADNOT P,  
RICQUIER D.

In vivo resistance of lipolysis to epinephrine: a new feature of juvenile obesity.  
J. Clin. Invest. (1997) 11, 2568-2573

FLEURY C., NEVEROVA M., COLLINS S., RAIMBAULT S., CHAMPIGNY O., LEVI-  
MEYRUEIS C., BOUILLAUD F., SELDIN MF, SURWITT RS, RICQUIER D.,  
WARDEN CH.

Uncoupling Protein-2 : a new thermogenic protein and a new gene linked to obesity  
and hyperinsulism

Nature Genetics, (1997) 15, 269-272

LALOI M., KLEIN M., RIESMEIER J.W., FLEURY C, BOUILLAUD F., RICQUIER D.

A plant cold-induced uncoupling protein

Nature (1997) 389, 135-136

SANCHIS D., FLEURY C., CHOMIKI N., GOUBERN M., HUANG Q., NEVEROVA M.,  
GRÉGOIRE F., EASLICK J., RAIMBAULT S., LÉVI-MEYRUEIS C., MIROUX B.,  
COLLINS S., SELDIN M., RICHARD D., WARDEN C., BOUILLAUD F., RICQUIER D.

BMCP1, a novel mitochondrial carrier with high expression in the central nervous  
system of humans and rodents, and respiration uncoupling activity in recombinant  
yeast

J. Biol. Chem. (1998) 273, 34611-34615

ARSENIJEVIC D., ONUMA H., PECQUEUR C., RAIMBAULT S., MANNING B.,  
MIROUX B., GOUBERN M., ALVES-GUERRA M-C., COUPLAN E., SURWIT R.,  
BOUILLAUD F., RICHARD D., COLLINS S. AND RICQUIER D.

Mice lacking uncoupling protein-2 survive to *Toxoplasma gondii* infection. A link with  
reactive oxygen species production and immunity

Nature Genet. (2000) 26, 435-439

TIRABY C, TAVERNIER G, LEFORT C, LARROUY D, BOUILLAUD F, RICQUIER D,  
LANGIN D

Acquirement of brown fat cell features by human white adipocytes.

J Biol Chem. (2003) 278, 33370-33376

HAGUENAUER A, RAIMBAULT S, MASSCHELEYN S, GONZALEZ-BARROSO MDEL M, CRISCUOLO F, PLAMONDON J, MIROUX B, RICQUIER D, RICHARD D, BOUILLAUD F, PECQUEUR C.

A new renal mitochondrial carrier, KMCP1, is up-regulated during tubular cell regeneration and induction of antioxidant enzymes. J. Biol. Chem. (2005) 280, 22036-22043

VOGLER S, PAHNKE J, ROUSSET S, RICQUIER D, MOCH H, MIROUX B, IBRAHIM SM. Uncoupling protein 2 has protective function during experimental autoimmune encephalomyelitis.

Am J Pathol. (2006 ) 168, 1570-5157

COPPOLA A, LIU ZW, ANDREWS ZB, PARADIS E, ROY MC, FRIEDMAN JM, RICQUIER D, RICHARD D, HORVATH TL, GAO XB, DIANO S.

A central thermogenic-like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2.

Cell Metab. (2007) 5, 21-33

EMRE Y., HURTAUD C., KARACA M., NÜBEL T., ZAVALA F., RICQUIER D. Role of uncoupling protein UCP2 in cell-mediated immunity: how macrophage-mediated insulinitis is accelerated in a model of autoimmune diabetes.

Proc Natl Acad Sci-USA, (2007) 104, 19085-19090.

GONZALEZ-BARROSO MM, GIURGEA I, BOUILLAUD F, ANEDDA A, BELLANNE-CHANTELOT C, HUBERT L, DE KEYZER Y, DE LONLAY P, RICQUIER D. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. PLoS One (2008) e3850.

STAVRU F, BOUILLAUD F, SARTORI A, RICQUIER D, COSSART P.

Listeria monocytogenes transiently alters mitochondrial dynamics during infection.

Proc Natl Acad Sci U S A. (2011) 108, 3612-3617.

## Ouvrage

A. BASDEVANT ET D. RICQUIER

Obésité : Clinique et recherche

Ed. Elsevier - Annales de l'Institut Pasteur, 2003

Janvier 2012