

Académie des sciences

Séance solennelle de réception des Membres élus en 2002

17 juin 2003

Adipocytes, thermogenèse, mitochondries et protéines découplantes Daniel Ricquier

Vous avez devant vous une personne étonnée de se trouver invitée à rejoindre votre Compagnie. Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour l'honneur que vous me faites.

Le titre de cet exposé sur mes activités de recherche est une courte énumération des systèmes biologiques à la compréhension desquels j'ai essayé de contribuer : les adipocytes, la thermogenèse, les mitochondries, les protéines découplantes. Mon désir de travailler dans le domaine de l'endocrinologie m'a conduit à entrer dans le laboratoire d'Alfred Jost à une époque où l'enseignement magistral de la physiologie à la faculté des sciences de Paris était fait par lui-même, François Morel et Pierre Buser. M. Jost a été mon Maître et a marqué cette maison en tant que Secrétaire Perpétuel hélas trop tôt disparu, et je suis désormais le Confrère de François Morel et Pierre Buser.

A mon arrivée dans le laboratoire du Professeur Jost, Philippe Hémon m'a indiqué que je travaillerai sur le tissu adipeux brun et j'ai découvert un organe et un ensemble de questions scientifiques que je n'ai plus quittés.

Les adipocytes sont les cellules animales caractérisées par une teneur élevée en lipides. Ces cellules ont été longtemps victimes d'un manque d'intérêt, car elles ont abusivement été considérées comme de simples réservoirs de graisses et bizarrement accusées d'être les responsables de l'obésité et de porter ainsi atteinte à l'image de notre corps. Les cellules adipeuses sont en fait des cellules très importantes et les nombreuses études qui ont maintenant été faites ont mis en évidence leurs propriétés particulières. Nous savons maintenant qu'il existe plusieurs types d'adipocytes et en particulier les adipocytes dits « blancs » et les adipocytes dits « bruns ». Les premiers stockent les triglycérides. Ces cellules ne font pas que modifier notre silhouette, elle jouent un rôle essentiel dans la survie des individus à la famine, et produisent aussi des hormones. Les adipocytes bruns sont abondants chez les nouveau-nés, les rongeurs et les animaux hibernants. La fonction de ces cellules fut identifiée dans les années 1960 : elles produisent de la chaleur en brûlant les graisses.

La thermogenèse correspond à divers processus assurant le maintien de la température corporelle à un niveau élevé, l'homéothermie des nouveau-nés, la résistance à des conditions climatiques difficiles, je pense au manchot empereur si bien étudié par Yvon Le Maho, et aussi l'élévation de température chez l'animal hibernant au réveil. La thermogenèse cellulaire est assurée par les nombreuses réactions chimiques, les réactions exergoniques l'emportant sur les réactions endergoniques. En particulier, les réactions d'oxydation des molécules carbonées sont thermogéniques.

Chez les mammifères, les adipocytes bruns jouent un rôle essentiel dans la thermogenèse et la survie de nombreuses espèces exposées à des températures basses. Ces cellules possèdent une capacité exceptionnelle de combustion des graisses. Elles permettent au nouveau-né humain, qui ne naît pas toujours dans une maternité chauffée, à maintenir sa température corporelle à 37°C. Ce sont aussi les adipocytes bruns qui accroissent rapidement la température corporelle de 3 à 35°C en 1 ou 2 heures chez les hibernants lors du réveil. Il est évidemment tentant

d'opposer les adipocytes blancs et les adipocytes bruns, les premiers qui stockent l'énergie sous forme de graisses et les seconds qui brûlent les graisses. On a même parlé, de manière caricaturale, de bonne et de mauvaise graisse ! Les travaux sur les adipocytes bruns ont suscité de nombreux travaux dans le domaine de la recherche sur les obésités, les chercheurs et les compagnies pharmaceutiques espérant identifier des stratégies favorisant le tissu adipeux oxydatif et destructeur de triglycérides au détriment du tissu adipeux stockeur de graisses.

Comme Lavoisier l'avait démontré, la respiration de nos cellules est une combustion (une oxydation) de molécules carbonées. Cette respiration se déroule dans des organites cellulaires particuliers : les mitochondries. La respiration mitochondriale est un processus exergonique se traduisant par un accroissement de l'énergie libre disponible. Si cette énergie libre n'était pas utilisée, la respiration se traduirait par une simple production de chaleur. En fait, la respiration mitochondriale est contrôlée par la phosphorylation de l'ADP et utilisée pour la synthèse d'ATP, molécule donneur d'énergie essentielle pour la vie et le travail des cellules. On dit que la respiration est couplée à la synthèse de l'ATP. Dans ces conditions, une grande partie de l'énergie des oxydations est récupérée sous forme d'énergie chimique. Les mitochondries des adipocytes bruns possèdent une particularité expliquant leur activité thermogénique considérable : elles sont exceptionnellement capables d'oxyder des substrats sans être obligées de phosphoryler l'ADP, dans ces conditions l'énergie des oxydations est dissipée sous forme de chaleur. Leur respiration est découplée de la synthèse d'ATP.

J'ai commencé un travail sur le tissu adipeux brun alors que des chercheurs suédois, américains et anglais avaient décrit ce découplage respiratoire et proposé, en accord avec les travaux de P. Mitchell, qu'il soit dû à une voie particulière de conductance aux protons. J'ai alors eu la chance de décrire, avec Jean-Claude Kader, une protéine membranaire mitochondriale abondante dans les adipocytes bruns et absente des autres types cellulaires. Divers travaux démontrèrent que cette protéine, par la suite baptisée UCP (uncoupling protein, ou protéine découplante), était un transporteur de protons activé par les acides gras capable de découpler la respiration et induire la production de chaleur. Voulant étudier le tissu adipeux brun humain, Pierre Corvol m'a indiqué le chemin de plusieurs blocs opératoires et, à la sortie de l'un d'entre eux, j'y ai rencontré Jean Thibault, chercheur du laboratoire de François Gros, qui m'initia à l'étude des ARN messagers. L'étape suivante fut l'obtention d'anticorps puis le clonage de l'ADN complémentaire de la protéine, grâce à mon premier collaborateur, Frédéric Bouillaud, et l'aide de Jean Weissenbach alors dans le laboratoire de Pierre Tiollais. La suite du travail fut l'étude des mécanismes de contrôle de la transcription du gène, l'analyse détaillée de la protéine et de ses propriétés physiologiques chez l'animal et chez l'homme. Plus récemment, nous avons identifié une seconde UCP animale, identifié d'autres protéines apparentées, et aidé à caractériser la première UCP végétale. Une famille de protéines découplantes existe donc dans le monde vivant. Cette famille appartient d'ailleurs à la grande famille des transporteurs membranaires mitochondriaux.

Ainsi, l'UCP des adipocytes bruns est un transporteur mitochondrial de protons détournant l'énergie de la respiration vers la production de chaleur. Cette UCP qui n'existe que chez les mammifères est sans doute une protéine apparue récemment alors que les autres UCPs sont probablement beaucoup plus anciennes et modulent l'efficacité de la chaîne respiratoire tout en abaissant le potentiel membranaire mitochondrial et s'opposant ainsi à la production des espèces réactives de l'oxygène.

Ce travail fut effectué avec une équipe et en particulier Frédéric Bouillaud, Anne-Marie Cassard-Doulier, Bruno Miroux, Corinne Lévi-Meyrueis, Serge Raimbault, Chantal Gelly, Odette Champigny, plusieurs doctorants et post-doctorants. Il a aussi bénéficié de

collaborations avec de nombreux collègues français et étrangers. A tous j'exprime mon admiration et ma reconnaissance. J'ai cité les noms de plusieurs personnes qui m'ont aidé au cours de ce travail ou de personnes rencontrées en chemin. Je veux ajouter les noms de Pierre Joliot, Yves Laporte, Pierre Dejours, et aussi Robert Naquet, Jean Girard et Roger Monnier qui m'ont permis d'entrer au Centre national de la recherche scientifique J'ai l'honneur de parler après Miroslav Radman et Alain Fischer, mes nouveaux Confrères au sein de cette Compagnie et à la faculté Necker que je rejoins cette année et dont je remercie les responsables Patrick Berche, Francis Brunelle et Paul Kelly.

La recherche de la connaissance ne peut être programmée. Elle est basée sur l'observation, la formulation de vraies questions et une démarche expérimentale se jouant des limites artificielles que voyaient certains entre les disciplines et les sous-disciplines. Un chercheur n'est jamais rassasié, mais il lui arrive d'être heureux, comme cela est le cas aujourd'hui et comme demain quand de nouveaux résultats arriveront.