

Régulation neuro-humorale de la lipolyse : aspects physiologiques et physiopathologiques

Max Lafontan
Dominique Langin

Le tissu adipeux blanc, grâce à un métabolisme adapté, assure un ajustement permanent des apports et des pertes de métabolites lipidiques nécessaires à l'organisme. Il est l'un des déterminants majeurs de la biodisponibilité des substrats lipidiques circulants. Le tissu adipeux brun, peu développé chez l'homme adulte, joue un rôle essentiel dans le contrôle de la thermogenèse chez les nouveau-nés et les petits mammifères. Bien que présentant des finalités fonctionnelles très différentes, les deux grands types de tissu adipeux sont le siège d'une mobilisation des lipides. Les mécanismes mis en jeu dans le contrôle de la lipolyse ne diffèrent pas notablement entre les deux tissus.

La libération des acides gras non estérifiés (AGNE) est une fonction très spécifique du tissu adipeux; il n'existe pas d'autre tissu capable de fournir des quantités notables d'AGNE. La plupart (> 95 %) des triglycérides stockés dans l'organisme se trouvent dans le tissu adipeux. Les échanges métaboliques entre le tissu adipeux et le sang circulant concernent essentiellement des molécules hydrophobes, plus spécifiquement les triacylglycérols (TAG) et les AGNE. Ces substrats ne sont pas solubles dans le plasma et nécessitent des mécanismes de transport pour être mobilisés ou délivrés aux tissus. Le tissu adipeux est aussi le siège d'interrelations étroites entre méta-

bolisme et débit sanguin local. Bien qu'il y ait eu une étude approfondie, au niveau cellulaire et subcellulaire, des fonctions et des enzymes de l'adipocyte, on possède beaucoup moins de moyens pour étudier l'incidence des changements du débit sanguin local du tissu adipeux sur les régulations métaboliques.

Les AGNE ont une importance biologique essentielle car ils constituent un substrat oxydatif privilégié pour le muscle squelettique, le foie, le rein et le myocarde [1]. Leur utilisation par les tissus permet l'épargne du glucose et limite la mobilisation excessive des protéines au cours de périodes d'utilisation intense des métabolites énergétiques. Les AGNE issus de la lipolyse sont libérés dans

ADRESSES

M. Lafontan : *directeur de recherche à l'Inserm*.
D. Langin : *chargé de recherche au Cnrs*.
Inserm U. 317, Institut Louis-Bugnard, Université Paul-Sabatier, CHU Rangueil, Bâtiment L3, 31403 Toulouse Cedex 4, France.

TIRÉS À PART

M. Lafontan.

le plasma où ils se lient à l'albumine. Certains acides gras polyinsaturés sont directement précurseurs de dérivés actifs tels que les eicosanoïdes. Les AGNE peuvent s'accumuler temporairement dans le foie sous forme de triglycérides stockés dans les lipoprotéines de très faible densité (*very low density lipoproteins*, VLDL) ou être convertis en corps cétoniques.

En dehors de leur contribution essentielle à l'équilibre énergétique de l'organisme, les AGNE peuvent avoir un rôle métabolique particulièrement délétère lorsqu'ils stagnent durablement et en excès dans le plasma. Leur taux plasmatique à jeun est élevé chez la plupart des sujets obèses. Bien que les mécanismes soient encore mal connus, les AGNE sont fortement pressentis comme jouant un rôle dans l'installation de l'insulinorésistance et l'apparition d'un diabète non insulinodépendant chez des patients obèses présentant des prédispositions génétiques pour cette maladie [2, 3]. Ils sont aussi connus pour inhiber la biodisponibilité du glucose *via* le « cycle de Randle »* [4] et perturbent l'expression des effets de l'insuline sur des systèmes *in vitro*. Enfin, plusieurs études *in vitro*, sur des lignées adipocytaires, ont montré que les acides gras peuvent régler l'expression de certains gènes adipocytaires *via* leur interaction avec les récepteurs des activateurs de la prolifération des peroxyosomes (*peroxisome proliferator-activated receptors*, PPAR).

La mobilisation des acides gras et du glycérol est due à la lipolyse, c'est-à-dire à l'hydrolyse des triglycérides stockés dans l'adipocyte par une lipase hormono-sensible. Sommairement, on peut dire que les voies lipolytiques et la mobilisation des lipides sont activées dans des conditions

diverses telles que le jeûne, des situations d'agression (*stress*) de différentes origines (activité physique, exposition au froid, processus infectieux...) ou de diabète insulinodépendant. La mobilisation des lipides est provoquée, à très court terme, par divers agents libérés au cours du *stress* (amines physiologiques, polypeptides lipolytiques), par des molécules à effet autocrine-paracrine (adénosine, prostaglandines) mais également à plus long terme par une baisse ou un déficit en insuline. La mobilisation des lipides est supprimée lorsque l'insuline prédomine, après les repas, en situation postprandiale.

Il est important de tenir compte du contexte physiologique dans lequel se produit la lipomobilisation. Celle-ci dépend de facteurs adipocytaires intrinsèques, étroitement modulés par des messages nerveux, endocriniens et paracrines, et de facteurs impliqués dans le contrôle du débit sanguin local; celui-ci module l'apport des hormones et des métabolites, d'une part, et la sortie des AGNE et du glycérol produits au cours de la lipolyse, d'autre part. L'organisation de l'innervation orthosympathique des tissus adipeux et l'activité locale des terminaisons du système nerveux autonome représentent un volet important de la régulation de ces tissus qui est encore mal connu.

L'hydrolyse des triglycérides est assurée par un ensemble d'enzymes et de récepteurs (*figure 1*). Nous rappellerons quelques données essentielles sur les étapes majeures de la cascade lipolytique avant d'aborder plus précisément les régulations hormonales de la lipolyse et les problèmes physiopathologiques.

Les lipases du tissu adipeux

Deux lipases, la lipase hormono-sensible (LHS) et la lipase des monoglycérides (LMG) sont responsables de l'hydrolyse séquentielle des triglycérides stockés dans le tissu adipeux [5, 6]. *In vivo*, la LHS catalyse l'hydrolyse des triglycérides en diglycérides puis en monoglycérides. L'étape limitante de la lipolyse adipocyttaire est l'hydrolyse de la première liaison. Cette étape dépend de l'état de phosphorylation de l'enzyme. Le passage de

diglycérides en monoglycérides est beaucoup plus rapide et ne dépend pas de l'état de phosphorylation de la LHS. La LHS est également capable d'hydrolyser les esters de cholestérol. Cette activité pourrait être importante dans les tissus stéroïdogéniques dans lesquels l'enzyme est exprimée, mais elle n'a pas été étudiée dans le tissu adipeux. Un nouveau rôle de la LHS a été récemment montré dans l'adipocyte, l'hydrolyse des esters de rétinol. L'adipocyte est un important lieu de stockage des dérivés de la vitamine A, principalement sous forme d'esters de rétinol. Ces esters libérés après hydrolyse sous forme de rétinol dans le plasma peuvent être la source d'acide rétinoïque dans les cellules ou tissus cibles. La LMG assure dans l'adipocyte l'hydrolyse des monoglycérides. L'abondance de l'enzyme et l'absence de contrôle neuro-hormonal direct de son activité conduit à une hydrolyse complète des triglycérides sans accumulation de produits intermédiaires. La LMG hydrolyse également une partie des monoglycérides provenant de l'hydrolyse des chylomicrons et des lipoprotéines de très basse densité par la lipase des lipoprotéines.

L'organisation des domaines fonctionnels de la LHS et de la LMG est en partie connue. La LHS humaine est une enzyme de 775 acides aminés codée par neuf exons (*figure 2*) [7]. Elle comprend deux domaines principaux [8]. Le premier, codé par les quatre premiers exons, couvre la partie amino-terminale de la protéine. Ce domaine serait impliqué dans la liaison de l'enzyme sur la surface lipidique. Le second domaine, qui a été en partie modélisé, comprend la triade catalytique composée, comme c'est le cas de beaucoup de lipases, d'une sérine comme site actif, d'un acide aspartique et d'une histidine distribués dans cet ordre dans la séquence peptidique [9]. Le second domaine possède également un module de régulation qui est spécifique de la LHS. Ce module comprend trois sites de phosphorylation (Ser⁵⁵², Ser⁶⁴⁹ et Ser⁶⁵⁰) par la protéine-kinase dépendante de l'AMPc (PKA) et un site de phosphorylation, appelé site basal (Ser⁵⁵⁴), par la protéine-kinase activée par le 5'AMP. La LMG est une protéine plus courte, de 302 acides aminés, qui présente une

* Selon Randle, l'augmentation de la concentration des AGNE plasmatiques provoque une augmentation de leur utilisation par le muscle (qui se traduit par une augmentation du contenu musculaire en acétyl-CoA et citrate). L'acétyl-CoA inhibe de façon allostérique la pyruvate déshydrogénase, ce qui a pour conséquence de réduire l'oxydation du glucose. Le citrate inhibe la phosphofructokinase I et la glycolyse, ce qui peut réduire le captage du glucose par le muscle. La plupart des études les plus récentes ont confirmé qu'une augmentation des AGNE plasmatiques entraîne une augmentation de l'oxydation des acides gras, qui est associée à une réduction de l'oxydation du glucose par les muscles.

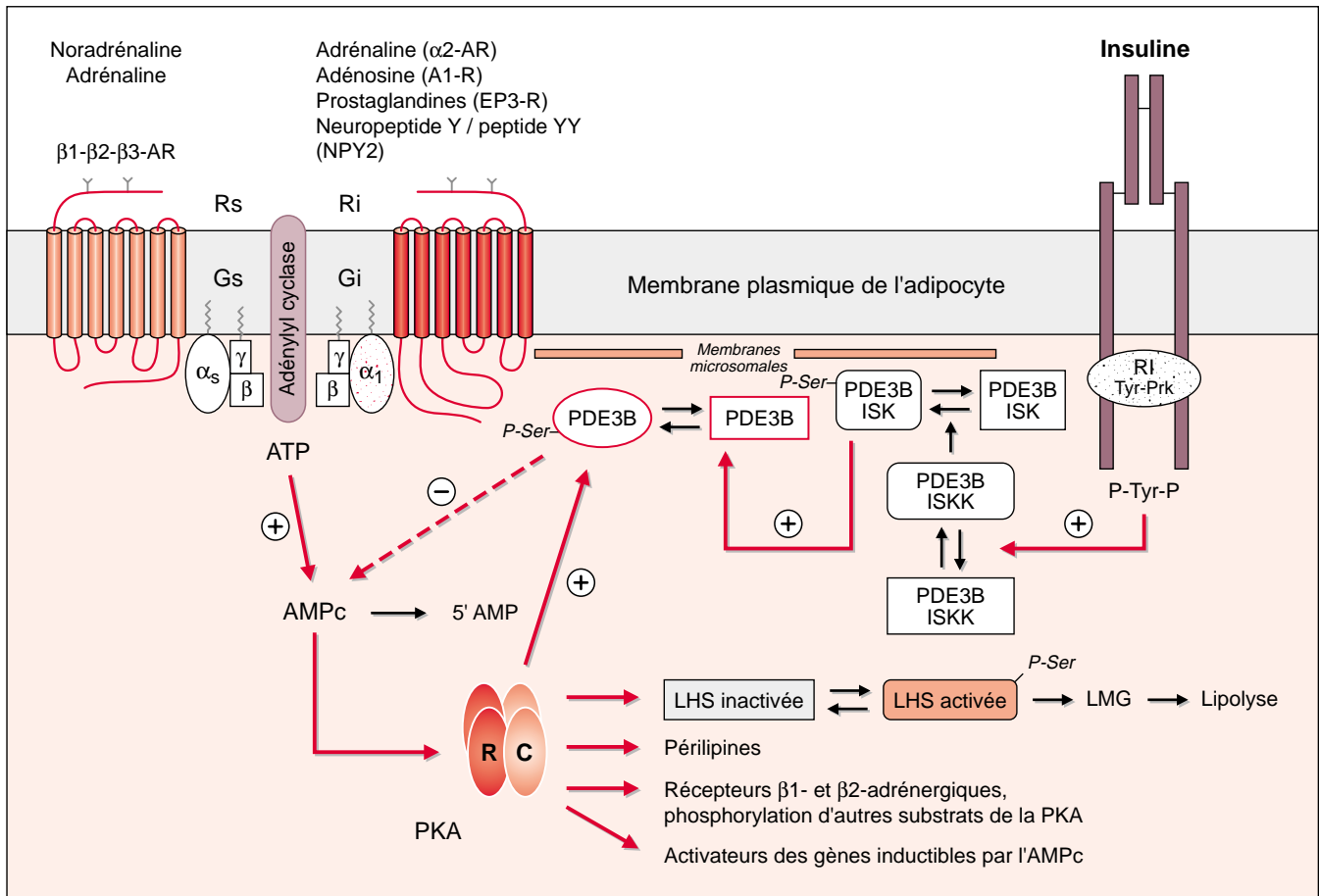


Figure 1. **Caractéristiques des éléments de la membrane plasmique et des systèmes de transduction du signal de l'adipocyte impliqués dans le contrôle de la lipolyse.** Les récepteurs à sept domaines transmembranaires appartiennent à des récepteurs stimulants (Rs) ou inhibiteurs (Ri) de l'activité de l'adénylyl cyclase. Les protéines G hétérotrimériques (Gs et Gi) sont fixées à la membrane plasmique par des lipides associés aux sous-unités α (myristate, palmitate) ou γ (farnésyl, géranyl-géranyl). La stimulation des récepteurs Rs ou Ri active les protéines Gs ou Gi (les sous-unités α libèrent le GDP et fixent le GTP); on observe alors une dissociation du récepteur, de la protéine α -GTP et du complexe $\beta\gamma$ qui peuvent stimuler divers effecteurs. L'AMPc produit par l'activation de l'adénylyl cyclase active la PKA (dissociation des sous-unité régulatrice et catalytiques). L'enzyme va stimuler la phosphorylation de sites spécifiques de la lipase hormono-sensible et de diverses protéines cibles (périlipines, PDE3B, etc.). Les diverses kinases impliquées dans les voies d'activation de la PDE3B par l'insuline sont également représentées dans le diagramme. LHS: lipase hormono-sensible; LMG: lipase des monoglycérides; PDE3B: phosphodiesterase de type 3B; ISK: insulín stimulated kinase, qui pourrait être la phospho-inositol 3-kinase; ISKK: ISK kinase, qui pourrait être la protéine-kinase B; RI: récepteur de l'insuline; Tyr-Prk: tyrosine protéine-kinase; PKA: protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique (AMPc); R: sous-unité régulatrice; C: sous-unité catalytique; β_1 - β_2 - β_3 -AR: récepteurs β -adrénergiques 1, 2 et 3.

structure secondaire caractéristique des lipases [10]. La triade catalytique a également été localisée dans la LMG. Pour les deux enzymes, les éléments structuraux qui confèrent la spécificité de substrat ne sont pas connus.

Une des caractéristiques qui distingue la LHS des autres lipases de triglycérides est le contrôle de son activité par phosphorylation réversible. La phosphorylation des Ser⁶⁴⁹ et Ser⁶⁵⁰ par la PKA entraîne l'acti-

tion de l'enzyme [11]. Le mécanisme conduisant à cette activation n'est pas complètement élucidé. La construction d'un modèle tridimensionnel du domaine catalytique indique que le module contenant les sites de phosphorylation est proche du côté de la molécule qui fait face à la surface de la gouttelette lipidique durant la lipolyse [9]. Les auteurs du modèle suggèrent que les changements conformationnels dans cette région pourraient influencer sur l'inter-

action de l'enzyme avec son substrat. Un autre mécanisme, qui intervient vraisemblablement dans l'activation de la LHS, est la modification de sa localisation subcellulaire après phosphorylation des sites régulateurs [12]. Une translocation du compartiment cytosolique vers la gouttelette lipidique a été montrée dans les adipocytes de rat. La nature de la liaison de l'enzyme à la surface lipidique est inconnue. Les périlipines sont des protéines très abondantes localisées à

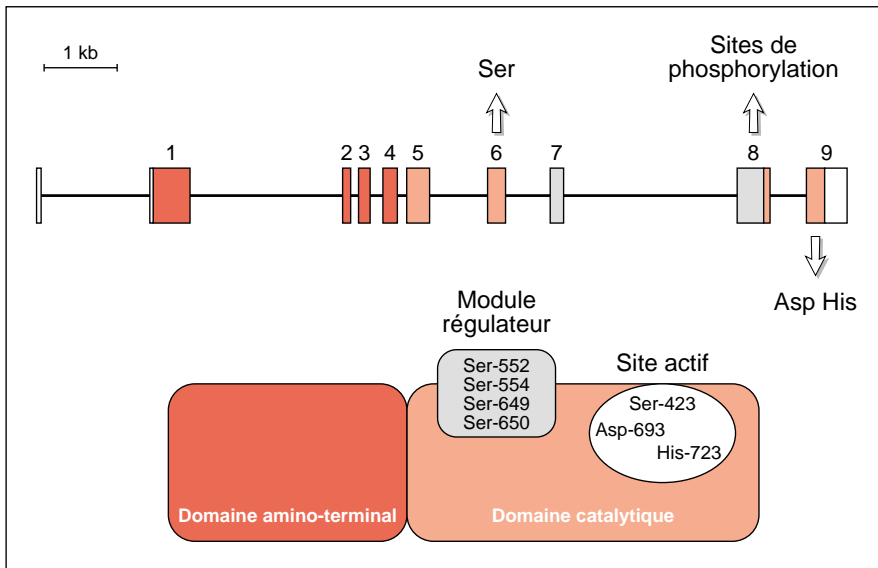


Figure 2. **Structures du gène de la lipase hormono-sensible humaine et des domaines structuraux de la protéine.** Dans l'organisation génomique, les rectangles blancs représentent les régions non codantes. Le domaine amino-terminal codé par les exons 1 à 4 contiendrait des sites de reconnaissance de la gouttelette lipidique. Le domaine catalytique, codé par les exons 5 et 6, une partie de l'exon 8 et l'exon 9, contient la triade catalytique. Un module régulateur contenant les sites de phosphorylation est codé par les exons 7 et 8. La position des acides aminés a été déterminée par comparaison des séquences de l'homme et du rat et conservation des motifs peptidiques.

la surface de la gouttelette [13]. La phosphorylation de ces protéines par la PKA entraînerait une rupture de leur ancrage et pourrait permettre à la LHS d'accéder à la surface lipidique. La modulation de l'activité de la LHS dépend principalement de la concentration intracellulaire d'AMPc. Cependant, un mécanisme de contrôle de lipolyse par phosphorylation du site basal a été proposé [14]. La phosphorylation de ce site empêcherait la phosphorylation des sites régulateurs et n'entraînerait pas d'activation de la LHS. *In vivo*, la protéine-kinase activée par le 5'AMP catalyse la phosphorylation du site basal. Ce mécanisme antilipolytique serait activé lorsque les concentrations d'ATP sont basses et celles d'AMP élevées. Une telle situation se retrouve lors d'un *stress* cellulaire ou lorsque la lipolyse est intense. La mise en place du mécanisme régulateur pourrait être bénéfique afin d'éviter que le taux de lipolyse n'excède celui de libération des acides gras vers l'extérieur de la cellule. Dans un tel cas, en effet, les acides gras sont réincorporés dans les triglycérides créant un cycle futile

consommateur d'ATP. La déphosphorylation de la LHS ne semble pas constituer un mécanisme de régulation de son activité par l'insuline ou les catécholamines, la phosphatase 2A semblant jouer un rôle prédominant dans la déphosphorylation des sites de phosphorylation [15]. Si les mécanismes de régulation à court terme de la LHS par phosphorylation réversible sont connus, il existe peu de données sur les mécanismes de régulation à long terme, qu'ils soient transcriptionnels ou post-transcriptionnels. L'activation des voies de la PKA et de la protéine-kinase C conduit à une diminution de la concentration d'ARNm et de l'activité enzymatique de la LHS dans les adipocytes. Ces deux effets sont indépendants. L'action inhibitrice inattendue de l'AMPc sur l'expression génique de la LHS pourrait représenter une boucle de rétrocontrôle visant à limiter une mobilisation trop importante des triglycérides dans des situations de stimulus catécholaminergique prolongé. L'étude des bases moléculaires de ces mécanismes est importante car, étant donné le caractère limitant de

l'enzyme, toute variation du niveau d'expression de la LHS aura une répercussion sur la capacité lipolytique du tissu adipeux. Le promoteur adipocytaire du gène de la LHS humaine a été localisé et, en partie, caractérisé par des études structurales et fonctionnelles [16]. Les séquences régulatrices responsables de la spécificité adipocytaire d'expression et de la régulation par les hormones et nutriments restent cependant à identifier. Récemment, nous avons mis en évidence l'existence dans le tissu adipeux humain d'un épissage alternatif du pré-ARNm de la LHS [17]. Cet épissage conduit à l'exclusion, sans rupture du cadre de lecture, de l'exon qui code pour la sérine du site actif. La protéine tronquée ne possède pas d'activité lipase et estérase mais est phosphorylée par la PKA. La production de cette nouvelle forme de LHS constitue un mécanisme de régulation potentiel de la lipolyse adipocytaire. Le rôle de la forme tronquée et la régulation de son expression restent cependant à définir.

La protéine-kinase dépendante de l'AMP cyclique

Diverses isoformes de PKA existent dans tous les tissus, leur niveau d'activité est étroitement contrôlé par les taux intracellulaires d'AMPc. En l'absence d'AMPc, l'enzyme existe sous la forme d'un tétramère inactif constitué de l'assemblage de deux sous-unités régulatrices (R) associées à deux sous-unités catalytiques (C). Lorsque deux molécules d'AMPc se lient aux sous-unités R, leur affinité pour les sous-unités C diminue de dix à cent mille fois, le tétramère se dissocie et libère les deux monomères C actifs. La PKA est capable de phosphoryler de très nombreux substrats protéiques (enzymes, récepteurs, facteurs de transcription...). Chez la souris il existe quatre gènes codant pour les sous-unités régulatrices (RI α , RI β , RII α et RII β) et deux gènes codant pour les sous-unités catalytiques (C α et C β). Ces diverses sous-unités sont exprimées de façon différente selon le tissu. L'isoforme RII β est abondante dans le tissu adipeux brun, le tissu adipeux blanc et le cerveau avec une expression beau-

coup plus limitée dans les autres tissus. Dans une étude récente visant à élucider le rôle de la sous-unité RII β , les auteurs ont invalidé le gène codant pour cette sous-unité chez la souris. Les souris obtenues (RII β ^{-/-}) se caractérisent par une nette réduction de la masse grasse consécutive à une activation de la thermogénèse du tissu adipeux brun et à un net accroissement des capacités lipolytiques des adipocytes [18]. Cette activation de la voie lipolytique est due à l'induction compensatrice d'une autre sous-unité régulatrice RI α qui est activée à des concentrations plus faibles d'AMPc que RII β [19].

La phosphodiesterase de type 3B de l'adipocyte et la médiation des effets antilipolytiques de l'insuline

Les phosphodiesterases dépendantes de l'AMPc catalysent l'hydrolyse de la liaison 3'-5' phosphodiester de l'AMPc. Elles jouent un rôle essentiel dans l'ajustement des concentrations intracellulaires d'AMPc. Une revue bibliographique récente récapitule les données essentielles sur l'organisation structurale des phosphodiesterases, les gènes codant pour les différentes isoformes, leurs spécificités d'expression tissulaire et leurs rôles respectifs [20].

Dans l'adipocyte blanc et brun, l'isoforme PDE3B, associée à la fraction particulière de la cellule, est largement exprimée. L'inhibition de l'activité de cette enzyme entraîne une augmentation de la concentration d'AMPc intracellulaire et une stimulation de la lipolyse. Les méthylxanthines (caféine, théophylline et isobutylméthylxanthine) sont des inhibiteurs de l'activité de la PDE3B de l'adipocyte et, par là même, des agents lipolytiques. Retenons également que ces agents sont aussi des antagonistes des récepteurs de l'adénosine inhibiteurs de type A1. Inversement, l'activation de la PDE3B microsomale provoque une baisse de concentrations d'AMPc et une inhibition de la lipolyse; c'est le mécanisme par lequel l'insuline exerce ses effets antilipolytiques. Les inhibiteurs sélectifs de la PDE3B tels que le cilostamide, l'OPC-3911 et le CI-930 bloquent totalement l'action antilipolytique de l'insuline. Par ailleurs, l'insuline

inhibe les effets lipolytiques d'analogues de l'AMPc qui sont des substrats de la PDE3B, tel le dibutyryl AMPc. En diminuant la concentration d'AMPc intracellulaire, l'activation de la PDE3B provoque une réduction d'activité de la PKA dont la conséquence est une moindre phosphorylation de la LHS et une baisse d'activité de l'enzyme. On considère actuellement que l'action antilipolytique de l'insuline dépend majoritairement d'une activation de la PDE3B adipocytaire plutôt que de l'inhibition de l'adénylyl cyclase ou de la stimulation d'une protéine phosphatase.

L'activation de la PDE3B par l'insuline est associée à la phosphorylation d'un résidu sérine (Ser-302) de la protéine. La protéine-kinase B (PKB) est capable de phosphoryler ce site, mais pas les MAP-kinases ni la kinase p70S6. Par ailleurs, la PKB est sous contrôle amont de la phospho-inositol 3-kinase (PI3-K) qui est activée par la stimulation du récepteur de l'insuline. Il reste cependant à démontrer que la PKB est une composante importante de l'action antilipolytique de l'insuline [21, 22]. Les agonistes β -adrénergiques et les agents lipolytiques, qui augmentent l'AMPc et activent la PKA, induisent également une phosphorylation rapide du même résidu Ser-302 et une activation de la PDE3B. En effet, le résidu Ser-302 est contenu dans une séquence consensus pour une phosphorylation par la PKA. On comprend donc comment il peut être phosphorylé en réponse à l'insuline, aux β -agonistes ou à l'association des deux, c'est-à-dire par deux familles d'agents connus pour exercer des effets opposés sur la lipolyse. Un tel dispositif de régulation représente-t-il un avantage adaptatif pour la régulation de la fonction lipolytique adipocytaire? D'une part, la boucle de rétrocontrôle, activée par les agents lipolytiques, permet d'assurer un ajustement rapide de la concentration d'AMPc, régulateur-clé de l'activation de la LHS; d'autre part, l'existence d'un dialogue apparent des voies de transmission du signal de l'insuline et de la PKA, en amont de la PDE3B, suggère que la protéine-kinase A pourrait aussi être impliquée dans la «sensibilisation» des voies de transduction de l'insuline *via* le contrôle du niveau de phosphorylation de la

PDE3B. La PDE3B étant localisée dans les membranes microsomaux adipocytaires dans un compartiment proche d'une protéine d'ancrage de la PKA qui est impliquée dans sa translocation, la PDE3B semble aisément accessible à la PKA.

Le complexe récepteurs membranaires-adénylyl cyclase

La *figure 1* permet d'identifier les différents éléments constitutifs du système membranaire. Nous envisagerons plus en détail les propriétés de certains de ces éléments. Il est possible de se référer aux revues récentes de l'équipe pour avoir plus de précisions sur les points peu développés ici [6, 23].

L'ajustement permanent du niveau d'activation de l'adénylyl cyclase est un des volets essentiels du contrôle de la concentration d'AMPc intracellulaire; cet ajustement est assuré par un ensemble de stimulus activateurs et/ou inhibiteurs de l'activité de l'enzyme. L'enzyme est sous la dépendance constante de signaux d'origine nerveuse, endocrine ou paracrine relayés par la stimulation de récepteurs de la membrane plasmique de l'adipocyte. Deux grandes familles de récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG) sont à distinguer: (1) les récepteurs stimulant l'activité de l'enzyme par l'intermédiaire d'une protéine G de type G_s; (2) les récepteurs réglant négativement l'activité de l'enzyme par l'intermédiaire d'une protéine G de type G_i. La fonction essentielle des RCPG est d'assurer la reconnaissance du signal externe et de catalyser l'échange GDP/GTP au niveau du site nucléotidique des protéines G hétérotrimériques auxquelles ils sont associés pour activer leur dissociation et leur action sur l'adénylyl cyclase [24]. L'adipocyte du rat et de l'homme possèdent la forme longue et la forme courte de G α s ainsi que trois formes de G α i (α i1, α i2 et α i3) identifiables par ADP-ribosylation ou immunodétection. Les isoformes des sous-unités $\beta\gamma$ associées à G α s ou G α i, préférentiellement exprimées dans les adipocytes, n'ont pas fait l'objet d'études particulières à ce jour. Concernant la sous-unité catalytique

de l'adénylyl cyclase des adipocytes, la (les) isoforme(s) exprimée(s) ont été peu étudiées. Les formes identifiées dans le tissu adipeux brun appartiennent aux adénylyl cyclases de type III, IV, V et VI. La cellule adipeuse constitue un modèle de choix pour aborder la régulation bimodale de l'adénylyl cyclase par des agents activateurs ou inhibiteurs. Il faut noter que plusieurs agents régulateurs de l'enzyme adipocytaire (catécholamines, adénosine, prostaglandines...) peuvent exercer des effets soit stimulants ou inhibiteurs selon le niveau d'expression des récepteurs et le type de récepteur recruté (stimulant ou inhibiteur).

Les voies de stimulation de l'adénylyl cyclase et de de la lipolyse

Cette régulation bimodale a été particulièrement bien étudiée pour les catécholamines (adrénaline et noradrénaline). Les catécholamines sont des agents lipolytiques majeurs chez les mammifères. La stimulation de l'adénylyl cyclase et de la lipolyse est relayée par des récepteurs β -adrénergiques couplés à une protéine Gs. Le mécanisme de cette activation, décrit par ailleurs, ne sera pas développé ici [23]. Il est bien établi que trois types de récepteurs β -adrénergiques sont impliqués dans ce contrôle positif de l'adénylyl cyclase de la cellule adipeuse et de la lipolyse (β 1, β 2 et β 3). Le rôle et l'importance relative des divers récepteurs β -adrénergiques de l'adipocyte varie selon la concentration en agonistes et l'espèce animale considérée. Brièvement, le récepteur β 3-adrénergique semble être prépondérant dans l'adipocyte brun et l'adipocyte blanc de nombreux rongeurs et petits mammifères alors que son rôle semble beaucoup plus limité dans l'adipocyte blanc des primates et de l'homme [25, 26]. Les sous-types β 1 et β 2 (majoritaires dans l'adipocyte humain) ont plus d'affinité pour les amines physiologiques que le sous-type β 3. Enfin, ils sont également plus sensibles au processus de désensibilisation que le sous-type β 3 lors d'une stimulation prolongée par un agoniste [27]. Une étude récente de notre équipe suggère que l'adipocyte humain pourrait exprimer un récepteur β -adrénergique additionnel, le récepteur β 4-

adrénergique, dont la nature exacte et l'importance restent à déterminer [28].

Chez certaines espèces animales (rat, lapin, souris), les peptides hypophysaires tels que l'ACTH, la β -lipotropine, l' α - et la β -MSH stimulent l'adénylyl cyclase et la lipolyse alors qu'ils sont totalement inefficaces sur les adipocytes d'homme ou de chien. L'hormone parathyroïdienne et le glucagon sont les seuls peptides lipolytiques ayant une efficacité sur l'adipocyte de l'homme. Les effets du glucagon sont encore mal définis alors que l'hormone a des effets lipolytiques marqués sur l'adipocyte des rongeurs et des oiseaux. Il n'est pas certain que le glucagon soit lipolytique *in vivo* chez l'homme. Retenons qu'en dehors du récepteur membranaire, qui est le discriminant des effets, les étapes en aval de l'activation sont probablement communes à tous ces agonistes peptidiques. L'hormone de croissance (GH) exerce également des effets lipolytiques mais son mécanisme d'action n'a pas encore été élucidé.

Des agents pharmacologiques peuvent exercer des effets lipolytiques sans activer nécessairement un récepteur membranaire. Ainsi, la forskoline et certains de ses dérivés stimulent directement la sous-unité catalytique de l'adénylyl cyclase et la production d'AMPc. Des dérivés de l'AMPc (dibutyryl AMPc, chlorodiphényl-thio-AMPc, 8-bromo-AMPc), capables de franchir la membrane plasmique et non hydrolysables par la PDE3B agissent par stimulation directe de l'activité de la PKA.

Les voies d'inhibition de l'adénylyl cyclase et de la lipolyse

Dans l'adipocyte de l'homme, outre l'insuline, hormone antilipolytique majeure qui agit *via* l'activation de la PDE3B, il existe quatre familles de récepteurs couplés négativement à l'adénylyl cyclase et capables d'engendrer une inhibition de la lipolyse lorsqu'ils sont stimulés par leurs agonistes spécifiques. Ce sont les récepteurs α 2A-adrénergiques, les récepteurs adénosine de type A1, les récepteurs des prostaglandines E de type EP3 et les récepteurs du neuropeptide Y/peptide YY, de type NPY2.

La présence de récepteurs de l'acide nicotinique a été évoquée pour expliquer les puissants effets antilipolytiques de ce composé; ils n'ont pas encore été identifiés.

Les mécanismes moléculaires conduisant à l'activation de Gi, à l'inhibition de l'adénylyl cyclase et aux effets antilipolytiques sont relativement bien compris et semblent identiques pour les quatre grandes familles de récepteurs inhibiteurs. On peut distinguer deux grandes composantes dans l'inhibition de la lipolyse de l'adipocyte blanc : (1) l'une constitutive, retrouvée dans tous les adipocytes, mettant en jeu des effecteurs autocrines-paracrines aux effets antilipolytiques puissants et peu modulables (adénosine et prostaglandines); (2) l'autre régulatrice, beaucoup plus modulable, qui implique des agents neuroendocrines tels que les catécholamines, le neuropeptide Y et le peptide YY [29]. L'efficacité de ces derniers systèmes inhibiteurs est très différente selon les espèces, réduite dans les adipocytes de la plupart des rongeurs, elle est importante dans l'adipocyte humain. Elle est augmentée dans les adipocytes hypertrophiques de l'homme qui expriment un haut niveau de récepteurs α 2-adrénergiques et de récepteurs du neuropeptide Y. Dans les adipocytes humains et de primates, la stimulation de ces récepteurs vient contrecarrer l'intensité des réponses β -adrénergiques. Les récepteurs α 2-adrénergiques présentent des variations notables de leur niveau d'expression selon le site anatomique du tissu adipeux, l'âge, le sexe et le niveau d'hypertrophie adipocytaire [30].

Il est à remarquer que les récepteurs inhibiteurs sont exprimés en quantité notable, dans l'adipocyte différencié alors qu'ils sont exprimés à bas niveau (récepteurs α 2-adrénergiques) ou pas du tout (récepteurs A1 et EP3) dans les préadipocytes. Dans ces cellules, ce sont plutôt des récepteurs activateurs de l'adénylyl cyclase (récepteurs β -adrénergiques, récepteurs de la PGI2 et adénosine de type A2) qui prédominent [31]. La convergence de l'apparition de ces divers récepteurs inhibiteurs de la lipolyse, activables par divers types d'agents endogènes, pourrait contribuer de façon synergique ou séparée au développement de la masse adi-

peuse en exerçant un contrôle négatif sur la lipolyse relayée par les récepteurs stimulants. On sait déjà, du moins pour les récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques et les récepteurs adénosine de type A1, qu'ils sont responsables des altérations des capacités lipolytiques des adipocytes dans certaines situations physiopathologiques.

Au vu de la diversité des systèmes inhibiteurs de la lipolyse par rapport aux systèmes stimulants, on peut se demander si la lipolyse n'est pas sous la dépendance d'une inhibition tonique permanente contrôlée par les divers systèmes inhibiteurs. Ce volet antilipolytique, capable de contrecarrer le volet lipolytique mérite plus d'attention. En fait, une augmentation de la lipolyse peut dépendre d'une activation des récepteurs stimulateurs, sans changement des effets inhibiteurs, sans réduction des effets inhibiteurs, sans changement des effets stimulants, ou encore d'une implication simultanée des deux types de voies. Les études *in vitro*, prèchent pour ce type de double action; les démonstrations *in vivo* ont été moins convaincantes jusqu'ici par manque de protocoles d'explorations physiologiques adaptés. On peut espérer que les techniques de microdialyse *in situ* des tissus adipeux faciliteront ce type d'exploration [32].

La mobilisation préférentielle des acides gras de l'adipocyte

Pendant longtemps, la plupart des expérimentateurs pensaient que chez l'homme et le rat la mobilisation des divers types d'AGNE était proportionnelle à leur contenu dans l'adipocyte. Cependant, les concentrations plasmatiques des divers AGNE diffèrent de celles observées dans le tissu adipeux. L'analyse de la composition en acides gras (de 12 à 22 atomes de carbone) des TAG de l'adipocyte humain a révélé trente-quatre acides gras différents, de longueur de chaîne et de niveau de saturation (de 0 à 6 doubles liaisons) variables [33]. Les études réalisées ces dernières années *in vitro* et *in vivo* chez le rat ont montré que la mobilisation des acides gras adipocytaires est sélective. Un acide gras est

d'autant plus mobilisé qu'il est court, insaturé et que sa (ses) double(s) liaison(s) est(sont) proche(s) du groupement méthyl amino-terminal [34]. Une déplétion des réserves énergétiques induit une diminution relative de certains acides gras fortement poly-insaturés dans le tissu adipeux et l'enrichissement relatif en d'autres acides gras saturés et mono-insaturés à très longues chaînes. La mobilisation relative d'un acide gras dépend donc de sa structure moléculaire. Les mécanismes qui déterminent cette mobilisation différentielle des acides gras ne sont pas bien éclaircis. Ils ne dépendent ni de la nature du dépôt adipeux ni de l'agent lipolytique utilisé pour provoquer la lipolyse. Cette sélectivité ne dépend pas directement de la composition en acides gras du tissu adipeux. La libération sélective des acides gras pourrait être due à une sélectivité de la LHS et/ou à une partition sélective des TAG de l'adipocyte à l'interface lipide/eau de la cellule adipeuse selon leur composition en acides gras [35]. Une sélectivité des lipases pour certaines liaisons ester des TAG impliquant des acides gras spécifiques ne peut être totalement exclue.

Une étude récente sur des adipocytes humains a permis de révéler qu'il existe une régulation préférentielle de la mobilisation de certains acides gras, selon les mêmes règles que chez les rongeurs [33]. Cette étude a été effectuée sur des adipocytes de patients soumis à des conditions nutritionnelles normales, il serait intéressant d'étendre ce type d'approche à des sujets présentant des pratiques nutritionnelles plus différenciées. Une étude récente *in vivo*, fondée sur l'analyse des différences des concentrations artérielles et veineuses des AGNE dans le tissu adipeux sous-cutané, est aussi en faveur d'une mobilisation sélective des acides gras [36]. L'existence d'une telle mobilisation sélective des acides gras a des implications physiologiques. Elle pourrait expliquer la déplétion sélective en C18:3,n-3 et l'enrichissement relatif en C20:1,n-9 mentionnés dans des situations de balance énergétique négative. Il pourrait donc s'avérer nécessaire de compléter un régime en acides

gras spécifiques lors d'une restriction énergétique prolongée. Au vu de ces données récentes, il serait certainement judicieux de mieux prendre en compte les variations de la composition en AGNE plasmatiques lors de manipulations nutritionnelles et de protocoles à visées thérapeutiques. Il est à remarquer que les deux acides gras polyinsaturés les plus mobilisables (C20:5,n-3 et C20:4,n-6) sont des précurseurs d'éicosanoïdes qui pourraient affecter localement la lipolyse, la différenciation adipocytaire ainsi que le débit sanguin local du tissu adipeux. En conclusion, en affectant les concentrations locales et circulantes des acides gras C18:3,n-3, C20:4,n-6 et C20:5,n-3, la libération préférentielle des acides gras du tissu adipeux peut avoir des incidences notables sur de nombreux effets biologiques et physiologiques dont certaines restent encore à répertorier.

Les facteurs vasculaires intervenant dans la régulation de la mobilisation lipidique

Au sein d'un panicule adipeux, le flux sanguin local module l'apport des hormones et de leurs métabolites ainsi que l'efflux des AGNE et du glycérol. Les données expérimentales sur les altérations hémodynamiques au sein du tissu adipeux sont encore assez limitées et les protocoles d'exploration sont difficiles à mettre en œuvre; des études ont été faites chez les rongeurs et le chien [37, 38]. Les variations du débit sanguin local, induites par l'exercice, présentent des différences selon le dépôt adipeux. Chez l'homme, les techniques isotopiques de mesure des débits sanguins locaux (clairance d'un gaz inerte, le ^{133}Xe) ont permis d'acquiescer les premières données attirant l'attention sur la contribution du débit sanguin dans la régulation de la lipomobilisation. Une vasodilatation du lit vasculaire du tissu adipeux permettra un bon efflux des AGNE et du glycérol alors qu'une vasoconstriction, contemporaine de la stimulation lipolytique, limitera l'efflux [39, 40]. La technique de microdialyse *in situ* des dépôts adipeux, d'introduction plus récente, permet d'analyser les réponses vasculaires locales [32, 41, 42].

Régulation de la lipolyse, altérations de la mobilisation des lipides et complications associées à l'obésité

On est en droit de se demander si des altérations des capacités fonctionnelles du système lipolytique de l'adipocyte et du *turnover* des triglycérides du tissu adipeux blanc sont susceptibles de contribuer à l'accumulation de graisse dans les adipocytes et d'expliquer certaines obésités. De nombreuses études conduites chez divers modèles animaux ont révélé des altérations des systèmes lipolytiques chez l'animal obèse [23]. Les résultats ont été beaucoup plus discutés chez l'homme et on a longtemps pensé qu'il n'existait pas de défaut lipolytique majeur susceptible d'expliquer certaines obésités [43]. De plus, à partir de la simple étude *in vitro* des adipocytes de patients obèses et de tests de mobilisation des lipides *in vivo*, il est difficile d'affirmer que les défauts du système lipolytique précédent ou sont secondaires à l'installation de l'état d'obésité. Il est certain que les études

familiales et les études longitudinales pendant l'installation ou après réduction de l'obésité doivent nous apporter des résultats plus probants. Les premiers résultats de ce type d'étude sont très informatifs et suggèrent que des altérations de la régulation de la lipolyse existent chez l'obèse et peuvent être améliorées après traitement. Le clonage des divers gènes codant pour les protéines de la cascade lipolytique, la possibilité de mesurer leur niveau d'expression ainsi que l'apparition de méthodes plus performantes de mesure de la lipolyse *in vitro* et *in vivo* ont conduit à une reconsidération du problème. Le *Tableau I* récapitule les résultats les plus récents. Nous considérerons rapidement les résultats obtenus chez l'homme concernant: (1) la lipolyse de base; (2) les effecteurs lipolytiques; et (3) les mécanismes antilipolytiques.

On ne connaît pas bien les déterminants de la lipolyse de base des adipocytes que l'on peut mesurer *in vitro* et sa signification physiologique est encore mal comprise. Certains effets peuvent être artéfactuels et liés à l'isolement des cellules adipeuses. La lipolyse de base des adipocytes

humains est bien corrélée à la taille cellulaire et l'effet de l'obésité sur la lipolyse de base pourrait être plus apparent que réel car les corrections pour la taille de l'adipocyte supprimant l'effet. Cependant, des études récentes montrent un accroissement de la lipolyse de base consécutive à un régime hypocalorique alors que la taille des adipocytes diminue. De plus, cette augmentation est corrélée au niveau d'expression et d'activité de la LHS [44]. L'augmentation de la lipolyse basale mesurée *in vivo* chez l'obèse ne semble pas devoir être attribuée à une libération accrue du glycérol par cellule mais plutôt à un effet de masse dû à l'augmentation des dépôts adipeux [45]. Selon certains auteurs, la masse adipeuse de la région portale, qui représente 20% de la masse grasse totale dans l'obésité abdominale, pourrait jouer un rôle notable dans les dysfonctionnements de la lipolyse de base et le contrôle des concentrations d'AGNE circulants.

Plusieurs études *in vivo* ont montré une diminution de la réponse lipolytique engendrée par l'administration de catécholamines chez des adultes obèses. Une défaillance de la lipolyse

Tableau I
MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES
DE LA RÉPONSE LIPOLYTIQUE AUX CATÉCHOLAMINES DES ADIPOCYTES HUMAINS

Situations physiologiques et pathologiques	Réponse lipolytique	Niveau de modulation
Période néonatale	Diminuée	Réponse α 2-adrénergique \uparrow
Vieillesse	Diminuée	Activation de la LHS \downarrow
Différence selon le sexe	Variable	Modification de l'équilibre entre les effets α 2- et β -adrénergiques
		Expression de la LHS corrélée positivement à la taille cellulaire
Différences territoriales	Variable	Idem
Régime à basses calories	Augmentée	Expression de la LHS \uparrow
Obésité	Normale ou diminuée	Expression de la LHS et récepteurs β 2-adrénergiques \downarrow
Syndrome de résistance à l'insuline	Diminuée	Activation de la LHS et nombre de récepteurs β 2-adrénergiques \downarrow
Hyperlipidémie familiale combinée	Diminuée	Expression de la LHS \downarrow
Syndrome des ovaires polykystiques	Diminuée	Activation de la LHS et nombre de récepteurs β 2-adrénergiques \downarrow
Hypothyroïdisme	Diminuée	Activation de la LHS \downarrow
Hyperthyroïdisme	Augmentée	Nombre de récepteurs β -adrénergiques \uparrow
Syndrome de Cushing	Diminuée	Inconnu
Phéochromocytome	Diminuée	Inconnu
Diabète de type I	Augmentée	Réponse β -adrénergique \uparrow

LHS: lipase hormono-sensible.

induite par la noradrénaline, due à une diminution des effets β 2-adrénergiques et à une réduction du niveau d'expression de ces récepteurs a été décrite chez des patientes présentant une obésité androïde sans complications métaboliques [46]. Plusieurs altérations du système lipolytique ont été décrites chez des hommes âgés atteints du syndrome métabolique caractérisé par une obésité androïde, une intolérance au glucose, une insulino-résistance et hyperinsulinémie. Elles portent sur une réduction des capacités d'activation de la lipase par l'AMPc et un déficit de la voie β 2-adrénergique [47, 48]. Des altérations affectant les récepteurs et les voies en aval des récepteurs ont été également observées chez des femmes obèses [49, 50]. Les capacités des voies β -adrénergiques lipolytiques sont également affectées chez les personnes âgées [51]. En ce qui concerne les récepteurs β 2-adrénergiques, des mutations ont été décrites dans le gène du récepteur β 2-adrénergique. L'une d'entre elles, Gln27Glu, relativement fréquente dans la population caucasienne, est associée à l'obésité. Les homozygotes pour cette mutation présentent une augmentation du pourcentage de la masse grasse et de la taille des adipocytes [52].

Une étude récente montre que la lipolyse *in vivo* est altérée chez les enfants obèses, à l'état basal ou après stimulation par l'adrénaline [53]. Une résistance aux effets lipolytiques des catécholamines, imputable à la réduction d'au moins 50 % de l'activité de la LHS, a été observée dans des adipocytes de patients jeunes (26-45 ans) présentant une tendance familiale à l'obésité [54]. Cette observation suggère qu'une altération précoce de la fonction de la LHS pourrait être à l'origine des troubles métaboliques de la lipolyse qui conduisent à l'installation d'une obésité chez certains patients, dans la mesure où il n'existe pas d'adaptation compensatrice des capacités d'activation du système sympathique. Pour ce qui concerne les mécanismes antilipolytiques, les effets de l'insuline ont été souvent explorés. Ils ont donné lieu à de nombreux résultats contradictoires selon le protocole expérimental utilisé, tant *in vivo* qu'*in vitro*. Certains auteurs ont

observé une réduction des effets antilipolytiques de l'insuline *in vivo* chez l'obèse. Il est clair, en revanche, qu'il y a une nette réduction des effets de l'insuline sur le transport du glucose dans l'adipocyte de l'obèse. En ce qui concerne les autres systèmes inhibiteurs de la lipolyse, l'altération des capacités lipolytiques de l'adrénaline, observée sur des adipocytes d'hommes jeunes et obèses, a été attribuée à un renforcement de l'effet α 2-adrénergique sans altération notable de la réponse β -adrénergique [55]. Les effets α 2-adrénergiques sont généralement augmentés dans les adipocytes hypertrophiés sous-cutanés des obèses et l'augmentation des effets est généralement corrélée à l'indice de masse corporelle. Les effets antilipolytiques des prostaglandines sont diminués dans les adipocytes de sujets obèses. Les effets antilipolytiques de l'adénosine sont également diminués dans les adipocytes de sujets obèses ainsi que le nombre de récepteurs adénosine de types A1 alors que le contenu en adénosine du tissu adipeux est augmenté; une désensibilisation des récepteurs adénosine de type A1 n'est donc pas à exclure [56]. La perte de poids normalise la réduction des effets antilipolytiques de l'adénosine observée chez les adipocytes de patients obèses. Ces études *in vitro* n'ont pas été suivies de confirmations *in vivo* et le débat reste largement ouvert. L'augmentation des concentrations d'acides gras libres circulants, souvent observée chez les obèses, pourrait s'expliquer, à l'état de repos, par une augmentation de la lipolyse due à une réduction des effets inhibiteurs exercés par les systèmes antilipolytiques (adénosine, prostaglandines et insuline). Le système α 2-adrénergique représentant un cas particulier par le fait qu'il ne contribue peut être pas à l'inhibition tonique de la lipolyse au repos mais plutôt à la modulation de la réponse adrénergique lors de la stimulation du système nerveux sympathique.

En ce qui concerne le déterminisme des complications endocrino-métaboliques et cardiovasculaires associées à l'obésité, le rôle joué par des perturbations de l'activité métabolique du tissu adipeux est incontestable. Les données acquises lors de protocoles d'engraissement ou d'amaigrisse-

ment chez l'animal ou l'homme sont en faveur d'une relation de cause à effet entre obésité et apparition d'une insulino-résistance. L'insulino-résistance est fortement corrélée à l'obésité et la réduction de poids améliore très souvent la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques. Cependant, on ne sait pas encore bien expliquer comment l'obésité engendre l'insulino-résistance. L'un des mécanismes possibles dépendrait du tissu adipeux qui produirait un ou des messagers métaboliques qui, une fois libérés, pourraient contrecarrer les effets de l'insuline sur le muscle et/ou le foie et le tissu adipeux lui-même. Plusieurs arguments suggèrent que les AGNE plasmatiques pourraient être ce messager et représenter le lien important qui existe entre obésité, insulino-résistance et diabète non insulino-dépendant (DNID) [2, 3]. Un excès d'AGNE consécutif à l'administration d'un régime gras induit une insulino-résistance des adipocytes, du muscle et du foie. L'accumulation excessive de graisse (obésité) est souvent associée à des concentrations d'AGNE circulants élevés. Il est tentant de spéculer que des altérations héréditaires ou acquises de la régulation de la mobilisation des lipides du tissu adipeux en général, ou dans certains dépôts adipeux en particulier, pourrait être à l'origine de cette accumulation. Des anomalies du captage des acides gras par l'adipocyte et autres tissus utilisateurs, après action de la lipase des lipoprotéines, pourraient également contribuer à l'augmentation des AGNE plasmatiques.

Plusieurs effets bien identifiés d'une augmentation des AGNE plasmatiques plaident pour un rôle de ces métabolites dans la genèse de l'intolérance au glucose, de l'insulino-résistance et du DNID [4, 57-59]. Les AGNE sont bien connus pour inhiber l'oxydation des glucides par le muscle. Des élévations physiologiques des concentrations d'AGNE inhibent le captage périphérique du glucose de manière dépendante de la dose chez des patients témoins ou atteints de DNID. Les AGNE inhibent sélectivement le captage du glucose induit par l'insuline sans affecter le captage basal (non réglé par l'insuline). Deux mécanismes possibles ont été envisagés: (1) une inhibition du

transport du glucose ou de sa phosphorylation dépendante des AGNE; (2) une diminution de l'activité glyco-gène synthase du muscle. L'interprétation de tels résultats n'est pas aisée car une augmentation des AGNE plasmatiques peut exercer de nombreux effets négatifs, variables selon le tissu cible, et impliquer des signaux compensatoires *in vivo*.

Les AGNE stimulent également la sécrétion d'insuline chez les sujets obèses non diabétiques. Cette libération d'insuline est capable de compenser l'insulinorésistance périphérique induite par ces mêmes AGNE. La production hépatique du glucose reste contrôlée par l'insuline. Chez les sujets obèses génétiquement prédisposés à développer un DNID, les AGNE ne seraient pas capables de produire cette insulinosécrétion, la production hépatique de glucose ne serait plus modulée et conduirait à une hyperglycémie (figure 3).

Pour conclure, les divers aspects du contrôle de la lipolyse, évoqués dans cet article, vont certainement progresser tant par le développement des approches géniques et gé-

tiques que par une meilleure possibilité d'exploration des aspects physiologiques et physiopathologiques. L'étude de l'expression des gènes codant pour les protéines de la cascade lipolytique et les divers éléments impliqués dans la transduction des signaux va renforcer les capacités de recherches. La création de modèles physiologiques nouveaux (souris ayant certains gènes adipocytaires invalidés, souris transgéniques surexprimant des protéines d'intérêt...) va offrir des possibilités nouvelles et très diversifiées, justifiant amplement un renouveau d'intérêt pour les approches physiologiques. L'amélioration des méthodes d'exploration chez l'homme (utilisation des mesures isotopiques, optimisation de la mesure des différences artérioveineuses au sein des dépôts adipeux, microdialyse *in situ* du tissu adipeux...) doit aussi faciliter les études cliniques ■

RÉFÉRENCES

1. Coppack SW, Jensen MD, Miles JM. *In vivo* regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res* 1994; 35: 177-93.

2. Frayn KN, Williams CM, Arner P. Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart diseases and other chronic diseases? *Clin Sci* 1996; 90: 243-53.

3. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.

4. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; i: 785-9.

5. Belfrage P, Fredrikson G, Stralfors P, Tornqvist H. 1984. Adipose tissue lipases. In: Borgström B, Brockman HL, eds. *Lipases*. Amsterdam. Elsevier, 1984.

6. Langin D, Holm C, Lafontan M. Adipocyte hormone-sensitive lipase: a major regulator of lipid metabolism. *Proc Nutr Soc* 1996; 55: 93-109.

7. Langin D, Laurell H, Holt LS, Belfrage P, Holm C. Gene organization and primary structure of human hormone-sensitive lipase: possible significance of a sequence homology with a lipase of *Moraxella* TA144, an antarctic bacterium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4897-901.

8. Osterlund D, Danielsson B, Degerman E, Contreras JA, Edgren G, Davis RC, Schotz MC, Holm C. Domain-structure analysis of recombinant rat hormone-sensitive lipase. *Biochem J* 1996; 319: 411-20.

9. Contreras JA, Karlsson M, Osterlund T, Laurell H, Svensson A, Holm C. Hormone-sensitive lipase is structurally related to acetylcholinesterase, bile salt-stimulated lipase, and several fungal lipases. Building of a three-dimensional model for the catalytic domain of hormone-sensitive lipase. *J Biol Chem* 1996; 271: 31426-30.

10. Karlsson M, Contreras JA, Hellman U, Tornqvist H, Holm C. cDNA cloning, tissue distribution, and identification of the catalytic triad of monoglyceride lipase. Evolutionary relationship to esterases, lysophospholipases and haloperoxidases. *J Biol Chem* 1997; 272: 27218-33.

11. Anthonen MW, Degerman E, Holm C. Partial purification and identification of hormone-sensitive lipase from chicken adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 94-9.

12. Egan JJ, Greenberg AS, Chang MK, Wek SA, MC Moos J, Londos C. Mechanism of hormone-stimulated lipolysis in adipocytes: translocation of hormone-sensitive lipase to the lipid storage droplet. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8537-41.

13. Blanchette-Mackie EJ, Dwyer NK, Barber T, Coxey RA, Takeda T, Rondinone CM, Theodorakis JL, Greenberg AS, Londos C. Perilipin is located on the surface layer of intracellular lipid droplets in adipocytes. *J Lipid Res* 1995; 36: 1211-26.

14. Hardie DG, Carling D. The AMP-activated protein-kinase. Fuel gauge of the mammalian cell? *Eur J Biochem* 1997; 246: 259-73.

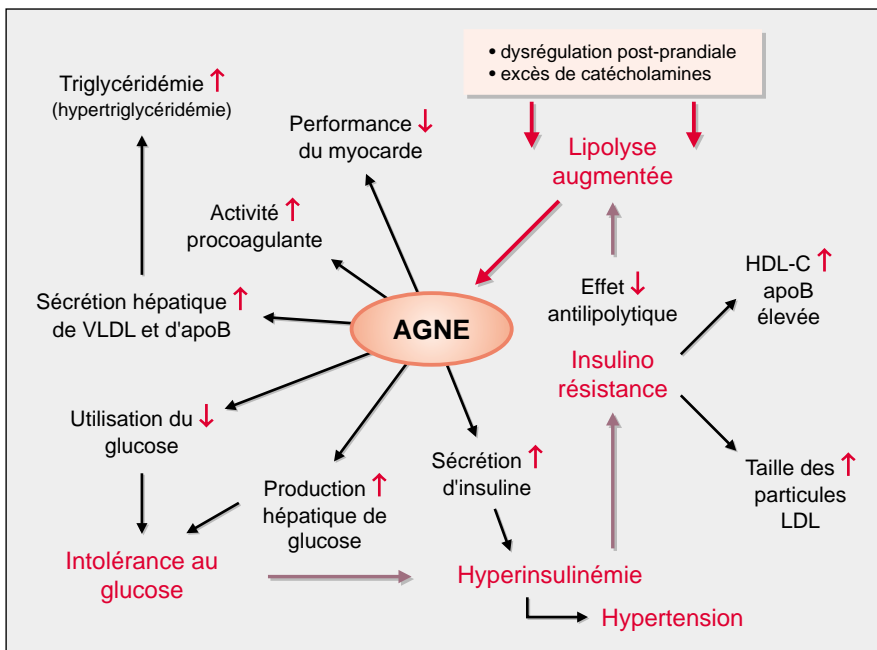


Figure 3. **Diagramme montrant la position centrale que pourraient jouer les AGNE (acides gras non estérifiés) dans le déterminisme du syndrome d'insulinorésistance (syndrome métabolique) et des maladies associées chez l'obèse.** L'insulinorésistance est la résultante de la combinaison de nombreux facteurs incluant la consommation de régimes gras, une obésité viscérale, une sédentarité accrue et la présence de variants dans les gènes de susceptibilité. (D'après Frayn et al. [2].)

RÉFÉRENCES

15. Wood SL, Emmison N, Borthwick AC, Yeaman SJ. The protein phosphatases responsible for dephosphorylation of hormone-sensitive lipase in isolated rat adipocytes. *Biochem J* 1993; 295: 531-5.
16. Grober J, Laurell H, Blaise R, Fabry B, Schaak S, Holm C, Langin D. Characterization of the promoter of human adipocyte hormone-sensitive lipase. *Biochem J* 1997; 328: 453-61.
17. Laurell H, Grober J, Vindis C, Lacombe T, Dauzats M, Holm C, Langin D. Species-specific alternative splicing generates a catalytically inactive form of human hormone-sensitive lipase. *Biochem J* 1997; 328: 137-43.
18. Cummings DE, Brandon EP, Planas JV, Motamed K, Idzerda R, McKnight GS. Genetically lean mice result from targeted disruption of the RII β subunit of protein kinase A. *Nature* 1996; 382: 622-6.
19. Amieux PS, Cummings DE, Motamed K, Brandon EP, Wailes LA, Le K, Idzerda RL, McKnight GS. Compensatory regulation of RI α protein levels in protein kinase A mutant mice. *J Biol Chem* 1997; 272: 3993-8.
20. Degerman E, Belfrage P, Manganiello VC. Structure, localization, and regulation of cGMP-inhibited phosphodiesterase (PDE 3). *J Biol Chem* 1997; 272: 6823-6.
21. Wijkander J, Holst LS, Rahn T, Resjö S, Castan I, Manganiello V, Belfrage P, Degerman E. Regulation of protein kinase B in rat adipocytes by insulin, vanadate and peroxovanadate. Membrane translocation in response to peroxovanadate. *J Biol Chem* 1997; 272: 21520-6.
22. Wijkander J, Landström TR, Manganiello V, Belfrage P, Degerman E. Insulin-induced phosphorylation and activation of phosphodiesterase 3B in rat adipocytes: Possible role for protein kinase B but not mitogen-activated protein kinase or p70S6 kinase. *Endocrinology* 1998; 139: 219-27.
23. Lafontan M, Berlan M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res* 1993; 34: 1057-91.
24. Bockaert J. Les récepteurs à sept domaines transmembranaires : physiologie et pathologie de la transduction. *Med Sci* 1995; 11: 382-94.
25. Lafontan M. Differential recruitment and differential regulation by physiological amines of fat cell β 1-, β 2- and β 3-adrenergic receptors expressed in native fat cells and transfected cell lines. *Cell Signal* 1994; 6: 363-92.
26. Tavernier G, Barbe P, Galitzky J, Berlan M, Caput D, Lafontan M, Langin D. Expression of β 3-adrenoceptors with low lipolytic action in human subcutaneous fat cells. *J Lipid Res* 1996; 37: 87-97.
27. Strosberg DA, Manning BSJ. Le récepteur β 3-adrénérique: un gène de poids. *Med Sci* 1995; 11: 1460-2.
28. Galitzky J, Langin D, Verwaerde P, Monsterc JL, Lafontan M, Berlan M. Lipolytic effects of conventional β 3-adrenoceptor agonists and of CGP12,177 in rat and human fat cells: preliminary pharmacological evidence for a putative β 4-adrenoceptor. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1244-50.
29. Castan I, Valet P, Lafontan M. Le récepteur du PYY: un élément important du système antilipolytique de l'adipocyte. *Med Sci* 1994; 10: 196-201.
30. Lafontan M, Berlan M. Fat cell α 2-adrenoceptors: the regulation of fat cell function and lipolysis. *Endocrine Rev* 1995; 16: 716-38.
31. Vassaux G, Gaillard D, Mari B, Ailhaud G, Negrel R. Differential expression of adenosine A1 and A2 receptors in preadipocytes and adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193: 1123-30.
32. Lafontan M, Arner P. Application of *in situ* microdialysis to mesure metabolic and vascular responses in adipose tissue. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 309-13.
33. Raclot T, Langin D, Lafontan M, Groscolas R. Selective release of human adipocyte fatty acids according to molecular structure. *Biochem J* 1997; 324: 911-5.
34. Raclot T. Selective mobilization of fatty acids from white fat cells: evidence for a relationship to the polarity of triacylglycerols. *Biochem J* 1997; 322: 483-9.
35. Raclot T, Groscolas R. Differential mobilization of white adipose tissue fatty acids according to chain length, unsaturation, and positional isomerism. *J Lipid Res* 1993; 34: 1515-26.
36. Halliwell KJ, Fielding BA, Samra JS, Humphreys SM, Frayn KN. Release of individual fatty acids from human adipose tissue *in vivo* after an overnight fast. *J Lipid Res* 1996; 37: 1842-8.
37. Crandall DL, DiGirolamo M. Hemodynamic and metabolic correlates in adipose tissue: pathophysiologic considerations. *FASEB J* 1990; 4: 141-7.
38. Crandall DL, Haussman GJ, Kral JG. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic and angiogenic perspectives. *Microcirculation* 1997; 4: 211-32.
39. Linde B, Hjelm Dahl P, Freyschuss U, Juhlin-Dannfelt A. Adipose tissue and skeletal muscle blood flow during mental stress. *Am J Physiol* 1981; 256: E12-8.
40. Enoksson S, Nordenström J, Bolinder J, Arner P. Influence of local blood flow on glycerol levels in human adipose tissue. *Int J Obes* 1995; 19: 350-4.
41. Galitzky J, Lafontan M, Nordenström J, Arner P. Role of vascular α 2-adrenoceptors in regulating lipid mobilization from human adipose tissue. *J Clin Invest* 1993; 91: 1997-2003.
42. Arner P, Bülow J. Assessment of adipose tissue metabolism in man: comparison of Fick and microdialysis techniques. *Clin Sci* 1993; 85: 247-56.
43. Arner P. Control of lipolysis and its relevance to development of obesity in man. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 507-15.
44. Stich V, Harant I, Gliszewski ID, Crampes F, Berlan M, Kunesova M, et al. Adipose tissue lipolysis and hormone-sensitive lipase expression during very-low-calorie diet in obese female identical twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 739-44.
45. Jansson PA, Larsson A, Smith U, Lönnroth P. Glycerol production in subcutaneous adipose tissue of lean and obese humans. *J Clin Invest* 1992; 89: 1610-7.
46. Reynisdottir S, Wahrenberg H, Carlström K, Rössner S, Arner P. Catecholamine resistance in fat cells of women with upper body obesity due to decreased expression of beta2-adrenoceptors. *Diabetologia* 1994; 37: 428-35.
47. Lönnqvist F, Wahrenberg H, Hellström L, Reynisdottir S, Arner P. Lipolytic catecholamine resistance due to decreased β 2-adrenoceptor expression in fat cells. *J Clin Invest* 1992; 90: 2175-86.
48. Reynisdottir S, Ellerfeldt, Wahrenberg H, Lithell H, Arner P. Multiple lipolysis defects in the insulin resistance (metabolic) syndrome. *J Clin Invest* 1994; 93: 2590-9.
49. Mauriège P, Prud'homme D, Lemieux S, Tremblay A, Després JP. Regional differences in adipose tissue lipolysis from lean and obese women: existence of postreceptor alterations. *Am J Physiol* 1995; 269: E341-50.
50. Mauriège P, Marette A, Atgié C, Bouchard C, Thériault G, Bukowiecki LK, Marcéau P, Biron S, Nadeau A, Després JP. Regional variation in adipose tissue metabolism of severely obese premenopausal women. *J Lipid Res* 1995; 36: 672-84.
51. Lönnqvist F, Nyberg B, Wahrenberg H, Arner P. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue of the elderly. *J Clin Invest* 1990; 85: 1614-21.
52. Large V, Hellström L, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L, Arne P. Human beta2-adrenoceptor gene polymorphism are highly frequent in obesity and associated with altered adipocyte beta2-adrenoceptor function. *J Clin Invest* 1997; 100: 3005-13.
53. Bognères P, Le Stunff C, Pecqueur C, Pinglier E, Adnot P, Ricquier D. *In vivo* resistance of lipolysis to epinephrine. A new feature of childhood onset obesity. *J Clin Invest* 1997; 99: 2568-73.
54. Hellström L, Langin D, Reynisdottir S, Dauzats M, Arner P. Adipocyte lipolysis in normal weight subjects with obesity among first degree relatives. *Diabetologia* 1996; 39: 921-8.
55. Mauriège P, Després JP, Prud'homme D, Pouliot MC, Marcotte M, Tremblay A, Bouchard C. Regional variation in adipose tissue lipolysis in lean and obese men. *J Lipid Res* 1991; 32: 1625-33.
56. Kaartinen J, Hreniuk S, Martin LF, Ranta S, Lanoue KF, Ohisalo JJ. Attenuated adenosine sensitivity and decreased adenosine receptor number in adipocyte plasma membranes in human obesity. *Biochem J* 1991; 279: 17-22.
57. Kelley DE, Mookan M, Simonneau J-A, Mandarino LJ. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1993; 92: 91-8.
58. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 1994; 93: 2438-46.
59. Roden M, Price TB, Perseghin G, Patterson KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GL. Mechanism of free fatty-acid induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 2859-65.

Summary

Neuro-humoral regulation of lipolysis : physiological and pathological aspects

Lipolysis in white fat cells plays a central role in the regulation of energy balance. Triacylglycerols (TAG) stored in the adipocytes are hydrolysed consecutively to hormone sensitive lipase (HSL) activation during the stimulation of lipolysis. HSL catalyses the hydrolysis of TAG to diacylglycerol and then to monoacylglycerol. The hydrolysis of the monoacylglycerol-fatty acid bond is assured by a monoacylglycerol lipase. HSL is phosphorylated by the cAMP-dependent protein kinase. Genomic organization and functional domains of rodent and human hormone-sensitive lipase have recently been studied. Acute regulation of HSL by catecholamines and insulin is well documented. Non-esterified fatty acids and glycerol released by adipose tissue are taken up by other tissues where they are metabolized. The local blood flow in adipose tissue modulates the mobilization and the re-utilization of fatty acids. Local blood flow and lipolysis are regulated by hormonal factors and influenced by a number of physiological factors such as diets, exercise, aging and sex. Insulin and catecholamines are the major hormonal regulators of lipolysis. Their control of lipolysis is subjected to variations according to the anatomical localization of adipose tissue deposits. In human, lipolysis differs in visceral and subcutaneous deposits. Insulin exerts its antilipolytic action through the stimulation of adipocyte phosphodiesterase 3B. Four adrenoceptor subtypes are involved in the adrenergic regulation of white and brown fat cell lipolysis. The control of adenylyl cyclase activity involves stimulatory beta1-, beta2- and beta3-adrenergic receptors and inhibitory alpha2-adrenoceptors. Many clinical disorders are accompanied by alteration in adipocyte lipolysis. Alteration of hormone-sensitive lipase activity and of catecholamine-induced lipolysis have been reported in obesity, familial combined hyperlipidemia, insulin resistance syndrome and diabetes. Changes in beta- and alpha2-adrenoceptor ratios and function as well as impairment of HSL function have been proposed to explain the lipolytic disturbances.

10^e Cours Francophone de Biologie de la Peau (COBIP) Structure et fonctions Acquisitions récentes 24-25-26 mars 1999 Lyon, France

Le COBIP est un cours francophone de biologie de la peau visant à diffuser régulièrement les acquisitions récentes sur les structures et fonctions de la peau humaine. Il s'adresse aux médecins, pharmaciens, biologistes de toutes spécialités, du secteur public ou privé, aux étudiants.

Contact :

Madame Nathalie Jacquet
Inserm Unité 346, Clinique Dermatologique, Pavillon R,
Hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France.
Tél. : 04 72 11 02 92 – Fax : 04 72 11 02 90

Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire

Colloque du groupe thématique

Phosphorylation des protéines

Arcachon

21-23 septembre 1998

Le colloque couvrira les différents aspects de l'étude des protéine-kinases et des phosphoprotéines phosphatases.

THÈMES ABORDÉS

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Signalisation | <input type="checkbox"/> Interactions cellulaires |
| <input type="checkbox"/> Différenciation | <input type="checkbox"/> Trafic intracellulaire |
| <input type="checkbox"/> Prolifération | <input type="checkbox"/> Études structurales |
| <input type="checkbox"/> Dynamique cellulaire | <input type="checkbox"/> Etc. |

Les présentations auront lieu sous la forme de communications orales brèves ou d'affiches. La participation de jeunes chercheurs est vivement encouragée.

INSCRIPTIONS ET INFORMATIONS

Renseignements
auprès du Pr Bernard Ducommun
IPBS - Cnrs,
205, route de Narbonne
31077 Toulouse Cedex, France
Tél. : 05 61 17 59 31
Fax : 05 61 17 59 05
sfbm98@ipbs.fr

L'accès à Arcachon est simple :
gare SNCF-TGV
à proximité du palais des congrès,
aéroport de Bordeaux-Mérignac à 30 mn.

COMITÉ D'ORGANISATION

Pr Bernard DUCOMMUN (Toulouse),
Dr Michèle CAIZERGUES-FERRER
(Toulouse)
Dr Michel VERON (Paris)