

Les protéines découplantes mitochondriales

Daniel Ricquier
Frédéric Bouillaud

La respiration cellulaire est couplée à la phosphorylation de l'ATP. Cependant, ce couplage est partiel. Cela est particulièrement évident dans les mitochondries des adipocytes bruns qui disposent d'un mécanisme qui leur permet de dissiper la plus grande partie de l'énergie des oxydations sous forme de chaleur. Dans les adipocytes bruns, le mécanisme de découplage de la respiration est dû à la présence spécifique d'une protéine de la membrane interne mitochondriale appelée UCP1 (*uncoupling protein 1*). L'inactivation du gène murin *Ucp1* a confirmé son rôle essentiel dans le maintien de la température corporelle lors de l'exposition au froid. Des analyses génétiques ont permis de mettre en évidence une faible contribution du gène *UCP1* dans le contrôle du poids corporel chez l'homme. Le gène *UCP2* s'exprime dans la plupart des tissus et types cellulaires, alors que le gène *UCP3* est exprimé principalement dans les muscles squelettiques. Il reste cependant à élucider les activités biochimiques et les rôles biologiques exacts de ces nouvelles UCP qui constituent des cibles pour le développement de molécules modulant l'oxydation des substrats et le poids corporel.

Le poids corporel dépend de la différence entre les apports et les dépenses énergétiques. Les dépenses énergétiques comprennent le métabolisme basal, la thermogénèse adaptative (aussi appelée thermogénèse régulatrice) et la thermogénèse provoquée par l'exercice. La thermogénèse adaptative est la dépense énergétique provoquée par des modifications de l'environnement tels que le froid, un excès de prise alimentaire, une infection microbienne ou virale. La thermogénèse est effectuée par un certain nombre de processus biochimiques dont les bases

moléculaires et génétiques ont été peu analysées. Alors que les rôles du tissu adipeux brun et de la protéine découplante mitochondriale UCP dans la thermogénèse induite par le froid chez les rongeurs ont été parfaitement démontrés depuis plusieurs années [1], la découverte, en 1997, de nouvelles protéines de découplage de la respiration permet de réexaminer les mécanismes moléculaires de la thermogénèse, leur éventuelle contribution à la genèse des obésités et surtout leur intérêt pour développer une nouvelle stratégie de recherche de médicaments contre ce type de maladie.

ADRESSES

D. Ricquier: docteur ès sciences, directeur de recherches au Cnrs, directeur de l'UPR Cnrs 9078. F. Bouillaud: docteur d'université, directeur de recherches à l'Inserm. Cnrs, Centre de recherche sur l'endocrinologie moléculaire et le développement, CEREMOD/UPR 9078, 9, rue Jules-Hetzl, 92190 Meudon, France.

Importance de la thermogenèse dans l'équilibre énergétique

Pour les espèces homéothermes (aussi appelées endothermes), la régulation de la température corporelle est essentielle. Cette régulation se fait par la mise en jeu de mécanismes de thermolyse ou de thermogenèse. La détection d'une variation de la température externe ou interne déclenche la mise en marche de ces mécanismes de régulation. Cependant, en dehors de l'exposition au froid ou au chaud, et de l'hibernation (réservée à certaines espèces), il existe de nombreuses situations physiopathologiques qui tendent à modifier la température corporelle et mettent en jeu des processus de thermorégulation. Ces situations sont le jeûne, la prise alimentaire, l'exercice physique, les hypothyroïdies et les hyperthyroïdies, la prise d'alcool, la présence d'agents infectieux, l'existence de phéochromocytome ou de tumeurs malignes, le syndrome d'hypermétabolisme de Luft*, l'hyperthermie maligne.

La thermogenèse n'est pas seulement un processus activé ou inhibé selon la situation dans laquelle se trouve l'organisme, c'est aussi une caractéristique des cellules des animaux endothermiques qui explique pourquoi leur température corporelle est spontanément proche de la valeur de 37 °C même si le corps est exposé à une température basse. Lorsqu'un mammifère est exposé à la température de neutralité thermique (18-20 °C chez l'homme), la chaleur produite correspond au métabolisme de base. La valeur de ce métabolisme standard peut être mesurée directement par la chaleur produite, ou à partir de la consommation d'oxygène.

Mécanismes cellulaires et moléculaires de la thermogenèse : importance des mitochondries

L'ensemble du métabolisme cellulaire engendre de la chaleur. Chez un individu adulte au repos, qui n'est

pas en période de reproduction ou de lactation, toute l'énergie des aliments est perdue sous forme de chaleur *via* les réactions métaboliques cellulaires [2]. Chez les animaux, l'énergie libre provient de l'oxydation des molécules alimentaires : sucres, graisses et protéines. L'oxydation de ces molécules est couplée à la réduction du NAD en NADH. L'oxydation du NADH par la chaîne mitochondriale de transport d'électrons est couplée à l'établissement d'un gradient de protons de part et d'autre de la membrane interne mitochondriale (théorie chimio-osmotique de Mitchell). La synthèse d'ATP par les mitochondries est couplée au retour de ces protons vers la matrice mitochondriale à travers l'ATP-synthase mitochondriale. La théorie de Mitchell prédit que les fuites de protons membranaires mitochondriales non couplées à la phosphorylation de l'ADP accroissent la dissipation d'énergie sous forme de chaleur. Par ailleurs, des processus tels que la synthèse des protéines, le maintien des gradients membranaires de sodium et de potassium, la contraction musculaire sont couplés à l'hydrolyse de l'ATP et sont des processus thermogéniques. On a

longtemps pensé que le métabolisme énergétique était totalement couplé à la production d'ATP. En fait, il est maintenant admis que, d'une part, toute la consommation d'oxygène n'est pas mitochondriale, et que, d'autre part, une proportion significative de la respiration mitochondriale n'est pas couplée à la synthèse de l'ATP (figure 1).

Le cas du tissu adipeux brun et de la protéine découplante UCP1

Le frisson thermique engendre de la chaleur mais empêche les déplacements et mouvements du corps. La thermogenèse sans frisson (aussi nommée thermogenèse métabolique) produit de la chaleur tout en permettant à l'individu d'utiliser normalement ses muscles. Une grande partie de la thermogenèse sans frisson chez les mammifères de petite taille est faite dans le tissu adipeux brun. Cet organe est localisé dans des régions particulières de l'organisme, à proximité de gros vaisseaux sanguins. Le tissu adipeux brun est un organe thermogénique particulièrement actif chez les mammifères nouveau-nés, les rongeurs non hiber-

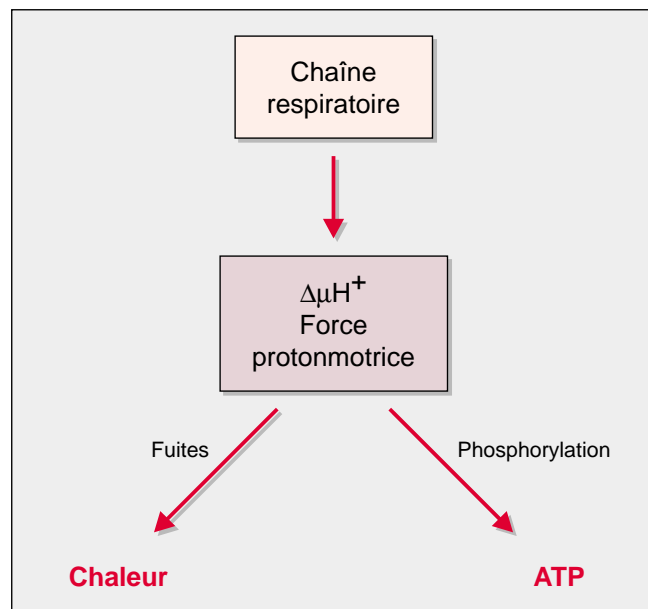


Figure 1. **Relation entre chaîne respiratoire, production d'ATP et thermogenèse mitochondriale.** L'activité des chaînes respiratoires génère un gradient électrochimique de protons de part et d'autre de la membrane interne mitochondriale (théorie chimio-osmotique de Peter Mitchell). L'énergie correspondant à ce gradient ou force protonmotrice, est utilisée pour

la phosphorylation de l'ADP. Cependant, une partie de l'énergie libre est dissipée via des fuites de protons présentes au sein de la membrane interne mitochondriale. De telles fuites provoquent la dissipation d'une partie de l'énergie sous forme de chaleur.

* Syndrome de Luft: défaut de couplage entre respiration et phosphorylation.

nants exposés au froid, ainsi que chez les animaux hibernants lors du réveil. Le tissu adipeux brun est présent chez tous les mammifères de petite taille et chez les nouveau-nés des mammifères de grande taille comme l'homme. Ce tissu devient très discret chez les mammifères de grande taille à l'âge adulte, son rôle étant alors faible [3, 4].

Le tissu adipeux brun est constitué d'adipocytes particuliers, distincts morphologiquement et fonctionnellement des adipocytes blancs. Les adipocytes bruns contiennent plusieurs gouttelettes de triglycérides et de très nombreuses mitochondries, elles-mêmes caractérisées par une membrane interne très développée. La morphologie des adipocytes bruns indique que ces cellules ont une capacité oxydative élevée. Des travaux effectués dans les années 1960 ont montré que le tissu adipeux brun produit de la chaleur qui est évacuée par la circulation vers les régions cérébrale et cardiaque. L'activation de la thermogenèse dans le tissu adipeux brun est observée chez les nouveau-nés, les rongeurs exposés au froid, et chez les hibernants lors du réveil. L'activation du tissu adipeux brun est commandée par le système nerveux central et les fibres orthosympathiques innervant chaque adipocyte brun. La noradrénaline libérée par ces fibres se lie à plusieurs types de récepteurs adrénergiques présents à la surface des adipocytes bruns. Les étapes ultérieures de l'activation de la thermogenèse dans les adipocytes bruns sont la production d'AMP cyclique, l'activation de la lipolyse et l'oxydation des acides gras par les nombreuses mitochondries.

La libération des acides gras stimule la respiration des adipocytes bruns et la production de chaleur. En fait, dans toute cellule, l'accroissement de la vitesse respiratoire se traduit par une surproduction de chaleur. En accord avec la théorie chimio-osmotique de Mitchell, les fuites de protons au sein de la membrane mitochondriale contrôlent la vitesse de la respiration; si ces fuites de protons sont activées par un signal (les acides gras libres dans le cas des mitochondries des adipocytes bruns), cela se traduit par une stimulation de la vitesse de respiration et une augmentation de la quantité de chaleur dégagée par unité de temps.

Si, en plus, les fuites de protons activées sont indépendantes de la phosphorylation de l'ADP, la respiration est découplée de la synthèse d'ATP et l'énergie des oxydations est dissipée sous forme de chaleur. Ce mécanisme peut être comparé à l'action d'un agent découplant. Pour expliquer le comportement thermogénique des adipocytes bruns, on pouvait donc proposer l'existence, au sein de leur membrane interne mitochondriale, d'une voie réglable de passage des protons. Précisément, les mitochondries des adipocytes bruns sont caractérisées par une conductance aux protons activée par les acides gras libres et inhibée par les nucléotides puriques [3]. La protéine responsable de la fuite de protons au sein de la membrane interne mitochondriale et responsable du découplage respiratoire a été identifiée en 1976-1977, purifiée en 1982, et son ADNc cloné en 1984 [pour revues, voir 3-5]. Cette protéine a été appelée protéine découplante ou UCP (*uncoupling protein*). Il s'agit d'une protéine de poids moléculaire apparent 33 000, active sous forme de dimère. Cette UCP, appelée maintenant UCP1 depuis la découverte d'UCP2 en 1997 (*m/s n° 4, vol. 13, p. 607*) [6], est présente en

grande quantité dans la membrane interne des mitochondries des adipocytes bruns et est spécifique de ces cellules. L'expression d'UCP1 dans des levures ou des lignées de cellules de mammifères induit un découplage partiel de la respiration [7]. La protéine UCP1 lie les nucléotides puriques. L'activité protonophorique d'UCP1 a été reconstituée dans des liposomes. Elle est neutralisable par des nucléotides et activée par les acides gras libres. Il existe actuellement un débat quant au mécanisme d'action de l'UCP1: certains pensent que UCP1 est réellement un transporteur de protons, d'autres qu'elle permet le retour vers l'espace intermembranaire des acides gras sous forme anionique, après qu'ils ont traversé la membrane sous forme protonée. UCP1 est, après le translocateur ADP/ATP, le deuxième transporteur mitochondrial dont la séquence en acides aminés a été identifiée. Ces deux protéines présentent d'ailleurs une similitude structurale et dérivent du même gène ancestral, comme les quatre autres membres de la famille des transporteurs mitochondriaux séquencés depuis (les transporteurs de phosphate, d' α -cétoglutarate, de citrate, d'acylcarnitine).

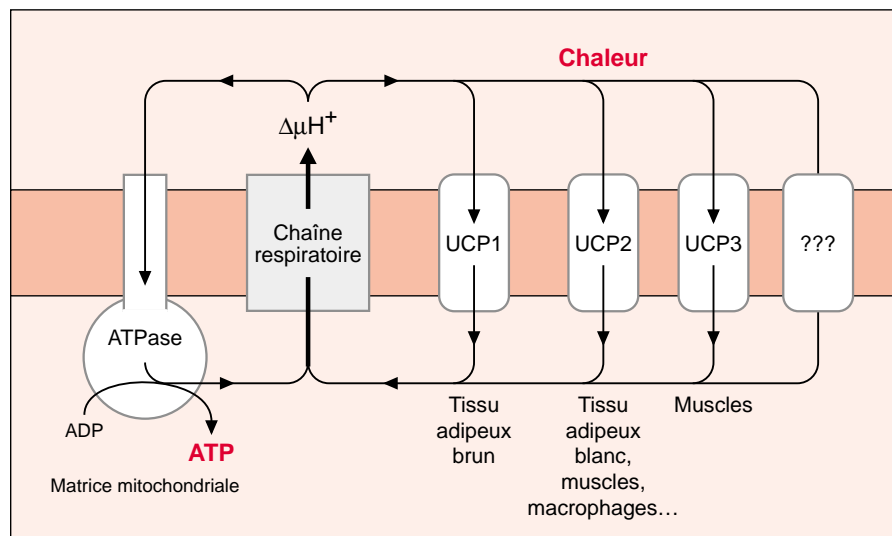


Figure 2. **Représentation schématique des diverses UCP au sein de la membrane interne des mitochondries.** Dans toutes les mitochondries le retour des protons vers la matrice se fait via l'ATP synthase en catalysant la phosphorylation de l'ADP. Les diverses UCP constituent d'autres voies de retour des protons non couplées à un système catalysant la synthèse d'ATP. UCP1 est spécifique des adipocytes bruns, UCP2 est détectée dans de nombreux tissus, UCP3 est principalement présente dans les muscles squelettiques. Il est possible qu'il existe d'autres protéines ayant une activité de découplage de la respiration (points d'interrogation).

Ainsi, la production de chaleur par les adipocytes bruns résulte de l'activation et du découplage réglé de la respiration, découplage dû à l'activation par les acides gras libres produits par la lipolyse d'UCP1, une protéine membranaire spécifique (figure 2).

Il existe une famille de protéines découplantes

Étant donné le rôle spécifique du tissu adipeux brun dans la thermogénèse, il a toujours semblé logique que ces cellules soient équipées d'un mécanisme original, le découplage partiel respiratoire, mis en jeu par une protéine spécifique représentant une fuite de protons, UCP1. Le corollaire de ces considérations était que le gène *UCP1* ne pouvait pas s'exprimer dans des cellules autres que les adipocytes bruns, ce qui a été vérifié. Un deuxième corollaire était que les mécanismes de thermogénèse dans les autres cellules n'étaient pas associés à des systèmes de découplage respiratoire. Nous savons maintenant que cette affirmation était fausse.

En fait, il restait à trouver une explication des mécanismes générateurs de chaleur dans les tissus autres que le tissu adipeux brun. L'ensemble des réactions du métabolisme produit de la chaleur. Cependant, il était connu (voir plus haut) que toute respiration mitochondriale était accompagnée d'une certaine production de chaleur puisque la respiration des cellules n'est pas couplée parfaitement à la phosphorylation de l'ADP : la respiration de toutes les cellules n'est en fait que partiellement couplée, dans le cas particulier des adipocytes bruns activés la respiration étant quasiment totalement découplée. Pour expliquer ce couplage partiel de la respiration et le mécanisme de perte d'énergie, les tenants d'un « patinage » (*slippage*) des chaînes respiratoires se sont opposés aux tenants des fuites de protons (*proton leaks*). Des auteurs ont démontré qu'il existe des fuites de protons au niveau de la membrane interne des mitochondries des hépatocytes et des myocytes [2]. Ces auteurs ont calculé que de telles fuites de protons pouvaient expliquer 26 % de la consommation d'oxygène du foie et 50 % de la consommation d'oxygène des

muscles squelettiques, soit environ 20 % du métabolisme standard de l'organisme. Les mêmes auteurs ont proposé que ces fuites de protons mitochondriales correspondraient aux propriétés intrinsèques de la membrane et seraient principalement dues aux phospholipides membranaires.

UCP2 : un gène transcrit dans de nombreux tissus

Sachant que l'UCP des adipocytes bruns a une activité de transport de protons au sein des mitochondries, nous avons fait l'hypothèse que les fuites de protons membranaires mitochondriales étaient dues à des protéines homologues. En criblant une banque d'ADN complémentaires de muscle squelettique de souris avec l'ADNc de l'UCP de graisse brune, nous avons isolé un clone correspondant à la séquence d'une protéine identique pour 59 % à l'UCP de graisse brune (figures 2 et 3). Cette nouvelle UCP, nommée UCP2 (l'UCP du tissu adipeux brun devenant UCP1), a été identifiée aussi chez l'homme (*m/s n° 4, vol. 13, p. 607*) [6, 8]. Une différence majeure entre les deux UCP est que l'ARN messager d'UCP2 est présent dans un très grand nombre de tissus et de types cellulaires tels que les tissus adipeux, les muscles, le cœur, les reins, le tube digestif, le cerveau, la rate, le thymus, les adipocytes, les myocytes, les lymphocytes, les macrophages ([6, 8], *Tableau I*). Chez l'homme, la quantité de messenger UCP2 musculaire est importante ; mais un des tissus les plus riches en

ARN messager UCP2 est le tissu adipeux blanc [8, 9]. Exprimée dans les levures, l'UCP2 de souris abaisse le potentiel de membrane mitochondriale, accroît la vitesse de respiration et diminue la sensibilité aux découplants : UCP2 a donc une activité de découplage de la respiration et est une deuxième protéine découplante mitochondriale [6].

Le gène *Ucp2* est localisé sur le chromosome 7 de la souris et le chromosome 11 humain, à proximité d'une région liée au diabète et à l'obésité [6]. Pour rechercher un éventuel rôle physiologique d'UCP2 dans le métabolisme et le contrôle du poids corporel, on a mesuré le niveau d'expression du messenger UCP2 chez des souris développant une obésité ou bien résistant à l'obésité lorsqu'elles sont soumises à un régime hyperlipidique : les souris résistantes à la prise de poids surexpriment l'ARN messager UCP2 dans leur tissu adipeux en réponse au régime hyperlipidique. Ces résultats, associés à la fonction de la protéine et à la localisation chromosomique du gène, ont conduit à proposer un rôle d'UCP2 dans la thermogénèse induite par l'alimentation [6].

UCP3 : un gène transcrit principalement dans les muscles squelettiques

Peu de temps après la découverte d'UCP2, d'autres ADNc correspondant à UCP3, une autre protéine homologue d'UCP1 et UCP2, furent clonés [10-12]. La séquence de la

Tableau I			
DISTRIBUTION TISSULAIRE DES ARN MESSAGERS DES DIVERSES UCP			
	UCP1	UCP2	UCP3
Rongeurs	Tissu adipeux brun	Tous les organes	Muscles squelettiques Tissu adipeux brun Cœur Tissu adipeux blanc
Homme	Tissu adipeux brun	Tous les organes	Muscles squelettiques Cœur (traces)

Dans le cas de l'ARN messager UCP3, les niveaux sont donnés de la plus forte à la plus faible expression, du haut vers le bas. Dans le cas d'UCP2, les tissus les plus riches en ARN messager sont les tissus riches en macrophages et lymphocytes, puis les muscles, le cœur et les tissus adipeux.

protéine UCP3 est identique pour 73 % à celle d'UCP2 et 57 % à celle d'UCP1 (figures 2 et 3). UCP3 semble être également capable de moduler le niveau de couplage de la respiration [12]. Le messenger UCP3 est principalement exprimé dans les muscles squelettiques des rongeurs et de l'homme. Chez la souris, outre les muscles, le messenger UCP3 est abondant dans le tissu adipeux brun ainsi que dans le tissu adipeux blanc et le cœur (Tableau 1). Quelques traces de l'ARN messenger UCP3 sont décelables dans le cœur humain. La localisation de plusieurs EST sur les chromosomes humains montre que les gènes *UCP2* et *UCP3* sont très proches [13]. Des travaux récents montrent qu'en fait les gènes *UCP2* et *UCP3*, humains ou murins, sont adjacents et distants de quelques kilobases [14]. Ces deux gènes proviennent vraisemblablement d'une duplication et ont une organisation proche de celle du gène *UCP1* [13-15].

Ainsi, la plupart des tissus des mammifères possèdent probablement une ou plusieurs protéines découplantes mitochondriales, impliquées, *a priori*, dans la production de chaleur spontanée ou régulatrice (figures 2 et 3).

Les protéines découplantes mitochondriales existent aussi dans le règne végétal

Des auteurs avaient proposé l'existence d'une protéine mitochondriale

de découplage chez les plantes. Un ADNc d'une protéine de ce type a été isolé à partir d'une banque de pomme de terre [16]. La séquence de cette protéine appelée *stUCP*, a un degré d'identité de 44 % par rapport à la séquence d'UCP1, et de 47 % par rapport à la séquence d'UCP2, la séquence de la protéine *stUCP* possédant les motifs caractéristiques des membres de la famille des transporteurs mitochondriaux. L'ARN messenger *stUCP* est présent dans la plupart des organes de la plante. Le résultat le plus surprenant fut l'observation d'une forte induction de l'ARN messenger *stUCP2* dans les feuilles de la plante exposée à une température de 4 °C [16]. Ainsi le froid induit *stUCP*, comme il induit *UCP1* dans le tissu adipeux brun des animaux. Le système de signalisation contrôlant l'induction de *stUCP* par le froid n'a pas été identifié. Il est possible que les UCP de plantes et celles des animaux aient des fonctions différentes.

Une nouvelle compréhension de la biochimie mitochondriale et des aspects moléculaires de la thermogénèse

La découverte des nouvelles UCP est en faveur de l'existence de fuites de protons dans les mitochondries. Ces résultats ne sont d'ailleurs pas en désaccord avec l'existence de mécanismes de « patinage » des chaînes respiratoires. La découverte des UCP per-

met cependant d'identifier des protéines de contrôle de l'activité mitochondriale dans la plupart des tissus. La découverte des UCP de plante nous apprend que l'existence de ces protéines est sans doute universelle. Biochimiquement, il semble que la fonction de ces protéines soit une modulation de la vitesse de la respiration (*via* une modulation de la valeur du potentiel membranaire mitochondrial), et peut-être un système de contrôle de la quantité d'ATP produite par la respiration. Dans certains cas, comme celui d'UCP1 dans le tissu adipeux brun, le découplage respiratoire a une fonction thermogénique évidente. Dans le cas d'UCP2 et UCP3, les rôles biologiques sont peut-être la thermogénèse alimentaire ou la fièvre, mais cela doit être analysé en détail. Il est possible que les UCP, ou certaines d'entre elles, aient d'autres fonctions telles que la modulation du taux d'ions superoxyde [17]. De nombreuses questions subsistent comme celles concernant l'activité catalytique exacte de chacune des UCP, la nature des ligands endogènes d'UCP2 et UCP3, les mécanismes de contrôle transcriptionnel des gènes *UCP2* et *UCP3*.

Situations physiologiques ou pathologiques modifiant le niveau d'expression des UCP chez les animaux et l'homme

Malgré la découverte très récente des nouvelles UCP, il existe déjà

UCP1	MGGLTAS-DVHPTLGVQLF-SAP IAACLADVITFPLDTAKVRLQVQG---ECPTSSVIRYKGVLTGITAVVVKTEGRMKLYSGLPAGLQRISSASLRIGLYDTV-QEFL
UCP2	MVGFKAT-DVPPTATVK-FLGAGTAACIADLITFPLDTAKVRLQIQGESQGPVRATASAQYRGVMTILTMVVRTEGPRSLYNGLVAGLQIQMSFASVIRIGLYDSVKQFY-
UCP3	MVGLKPS-DVPPTMAVK-FLGAGTAACFADLVTFPLDTAKVRLQIQGENQ-AVQTARLVQYRGVLTGITLTMVVRTEGPCSPYNGLVAGLQIQMSFASIRIGLYDSVKQVYT
	* *
UCP1	TAGKETAPSLGSKILAGLTTGGVAVFIGQPTEVVKVRLQAQSHLH-G- IKPRYGTYNAYRI IATTEGLTGWLKGTTPNLMRSVI INCTELVTVYDLKMEAFVKN
UCP2	TKGSE-HASIGSRLLAGSTTGALAVAVAQPTEVVKVRFQAQARAG-G-G-RRYQSTVNAVYKTIAREEGFRGLWKGTPSNVARNAI VNCAELVTVYDLIKDALLKA
UCP3	PKGAD-NSSLTRILAGCTTGAMAVTCAQPTEVVKVRFQAS IHLGPSRSDRYSGTMDAYRTIAREEGVRLWKGTLNIMRINAIVNCAEVVTVYDILKELLDY
	* *
UCP1	NIL-ADDVPCHLVSAL IAGFCATAMSSPVDVVKTRF INSPPGQYKSVNPNAMKVFTNEGPTAFFKGLVPSFLRLGSWNVIMVFCFEQLKRELSKSRQTMDCAT
UCP2	-NLMTDDLPCHF I SAFGAGFCTTVIASPVDVVKTRYMNSALGQYSSAGHCALTMLQKEGPRAFYKGFMPFLRLGSWNVVMFVTEQLKRALMAACTSREAPF
UCP3	-HLLTDNFPCHFVS AF GAGFCATVVASPVDVVKTRYMNSPPGQYFSP LDCMIKVAQEGPTAFYKGFPTFLRLGSWNVVMFVTEQLKRALMKVQMLRESFP
	* *

Figure 3. Alignements des séquences en acides aminés des protéines UCP1, UCP2 et UCP3 humaines. Les séquences données correspondent aux tiers N-terminaux, centraux et C-terminaux des protéines (du haut vers le bas), la structure de chaque UCP étant tripliquée. Les étoiles identifient les résidus conservés. Les trois domaines (rectangles gris) correspondent à des « signatures » caractéristiques des transporteurs membranaires mitochondriaux. Les résultats proviennent des références [6, 10, 15]. Code à une lettre des acides aminés: A: Ala; C: Cys; D: Asp; E: Glu; F: Phe; G: Gly; H: His; I: Ile; K: Lys; L: Leu; M: Met; N: Asn; P: Pro; Q: Gln; R: Arg; S: Ser; T: Thr; V: Val; W: Trp; Y: Tyr.

Tableau II

MODIFICATIONS DES NIVEAUX D'EXPRESSION DES ARN MESSAGERS DES DIVERSES UCP DANS DIVERSES SITUATIONS PHYSIOLOGIQUES OU PATHOLOGIQUES

	UCP1 TA Brun	UCP2 Muscles	UCP2 TA Blanc	UCP3 TA Brun	UCP3 Muscles
Froid	+	0/+	0	+	0
Jeûne	-	+	nd	-	+
Lipides	+	0	+	0	0
Exercice	0	-	nd	0	-
Fièvre	nd	0/+	nd	nd	+
Obésité	-	+	+	-	-

+: augmentation du niveau d'ARN messenger; 0: pas de variation; -: diminution.

Ces résultats proviennent d'études effectuées dans les laboratoires des auteurs, de S. Collins et R. Surwit (Duke University), de J.P. Giacobino (Genève), de L. Tartaglia (Cambridge, MA), de B. Lowell (Boston), de D. Langin (Toulouse) et H. Vidal et M. Laville (Lyon).

TA: tissu adipeux; nd: non déterminé.

quelques données sur les variations d'expression de ces gènes dans diverses situations physiologiques, pharmacologiques ou pathologiques (Tableau II). En accord avec le rôle connu du tissu adipeux brun dans la thermogénèse induite par le froid et le maintien de la température corporelle des rongeurs, plusieurs études ont montré que le gène *Ucp1* est activé en réponse à l'exposition au froid. La démonstration du rôle du gène *Ucp1* dans le maintien de la température corporelle dans une ambiance froide, a été faite par l'étude de souris chez lesquelles le gène *Ucp1* a été invalidé (*m/s n° 8-9, vol. 13, p. 1061*) [18]. Chez ces souris, d'ailleurs, la surexpression du gène *Ucp2* suggère une compensation et un rôle de ce gène dans la thermogénèse induite par le froid. Une augmentation du niveau d'ARN messenger *Ucp2* a d'ailleurs été décrite chez des rats exposés au froid pendant 48 heures [19], alors que cette augmentation n'a pas été détectée chez des souris exposées à 4°C pendant 20 heures. Le jeûne chez l'animal [19, 20], ou la restriction calorique chez l'homme [9], accroissent les niveaux de messenger *Ucp2* et *Ucp3* dans les muscles squelettiques. Le jeûne augmente aussi le niveau de messenger *Ucp2* dans le foie de souris ou de rats (S. Weigle, communication personnelle). Une restriction calorique provoquant une perte de poids corporel de 10 % chez l'homme est associée à une augmentation de la quantité de protéine

UCP2 dans les muscles squelettiques (J.A. Simoneau et C. Warden, communication personnelle). Ces résultats semblent être paradoxaux puisque une diminution d'expression de gènes de dépense énergétique était attendue lors du jeûne. Il est possible que la surexpression des gènes *UCP2* et *UCP3* dans les muscles après le jeûne, corresponde à une augmentation de la thermogénèse empêchant une diminution de la température corporelle; il peut aussi s'agir d'une régulation en réponse à la variation de certains paramètres (flux d'acides gras libres, niveau d'ions superoxydes...) causée par le jeûne. Un régime hyperlipidique stimule l'expression du gène *Ucp2* dans le tissu adipeux de souris, et en particulier dans des souches de souris résistantes à l'obésité induite par un tel régime [6, 14]. Ces résultats sont en faveur d'un rôle du gène *UCP2* dans la thermogénèse induite par l'alimentation. Les résultats de S. Weigle montrant une augmentation du niveau des ARN messagers *Ucp2* et *Ucp3* dans les muscles squelettiques de rongeurs nourris mais dont la teneur plasmatique en acides gras libres a été artificiellement accrue, sont en faveur d'un effet des acides gras libres, car ce traitement accroît fortement leur utilisation par le muscle. Après un entraînement physique, l'expression des ARN messagers *Ucp2* et *Ucp3* dans les muscles est diminuée [21]. Ces résultats peuvent être interprétés comme une régulation provoquée par une

augmentation de la température corporelle et un accroissement du métabolisme (et donc de la température) des cellules musculaires. Enfin, des résultats préliminaires indiquent que l'injection de substances pyrétiques à des rats est accompagnée de l'induction de l'ARN messenger *Ucp3*; ces résultats suggèrent que *UCP3* est un effecteur de la fièvre (B. Lowell, communication personnelle). Ainsi, toutes les situations physiologiques correspondant à des variations notables de l'équilibre énergétique (jeûne, suralimentation, exercice physique, exposition au froid, infection), induisent des modifications de l'expression des gènes *UCP1*, *UCP2* ou *UCP3*. Ces observations sont en accord avec un rôle des UCP dans la dépense énergétique.

Facteurs hormonaux modulant l'expression des UCP

Sachant que de nombreuses hormones ou neuromédiateurs tels que les catécholamines, les hormones thyroïdiennes, la leptine, ont des actions sur le métabolisme et la dépense énergétique, leurs effets sur les diverses UCP ont été analysés. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau III.

La transcription du gène *Ucp1* est très fortement activée par les catécholamines, les rétinoïdes et les hormones thyroïdiennes [4]. Il s'agit d'effets directs sur les adipocytes bruns. L'injection de catécholamines à des rats élève le niveau d'ARN messenger *Ucp3* dans les muscles squelettiques (O. Boss, communication personnelle) et le tissu adipeux blanc des rats [12]. Les acides gras libres et les ligands des PPAR (*peroxisome proliferation activated receptor*) stimulent la transcription des gènes *Ucp1* [22] et *Ucp2* [23] dans les adipocytes en culture. L'administration d'hormones thyroïdiennes à des rats induit très fortement l'expression de l'ARN messenger *Ucp3* dans les muscles squelettiques [12]. Un effet positif de la T3 sur le niveau d'ARN messenger *Ucp2* du cœur de rat a aussi été décrit [24]. La corticostérone abaisse le niveau d'UCP1 dans le tissu adipeux brun. La surrénalectomie diminue fortement l'expression du messenger *Ucp2* dans le tissu adipeux blanc,

Tableau III

MODIFICATION DES NIVEAUX D'EXPRESSION DES ARN MESSAGERS DES DIVERS UCP SOUS L'EFFET DIRECT OU INDIRECT DE FACTEURS MÉTABOLIQUES OU HORMONAUX

	UCP1 adipocytes bruns	UCP2	UCP3 muscles
β-AR agoniste	+	0	+
AGL	+	+ adipocytes blancs	+
Rexinoïdes	+	+ adipocytes blancs	nd
Rétinoïdes	+	nd	nd
T3	+	+ cœur	+
Corticoïdes	-	+ adipocytes blancs	+
Leptine	+	+/0 graisse blanche + îlots pancréatiques + foie	+
LPS	nd	+ muscles graisse blanche foie	+

β-AR : récepteurs β adrénergiques ; TA : tissu adipeux blanc ou brun ; AGL : acides gras libres ; LPS : lipopolysaccharides ou endotoxines ; + : augmentation du niveau d'ARN messenger ; 0 : pas de variation ; - : diminution ; nd : non déterminé.

Ces résultats proviennent d'études effectuées sur des rongeurs ou des cultures de cellules de rongeurs dans les laboratoires des auteurs (Meudon), de G. Ailhaud (Nice), de S. Collins et R. Surwit (Duke University), de J.P. Giacobino (Genève), de F. Gaglia (Naples), de R. Graves (Chicago), C. Grunfeld (San Francisco), de B. Lowell (Boston), de M. Reitman (Bethesda), de D. Richard (Québec), de F. Rohner-Jeanrenaud (Genève), de P. Scarpace (Gainesville), de L. Tartaglia (Cambridge, MA), de R. Unger (Dallas), de F. Villarroya (Barcelone), de S. Weigle (Seattle).

bien que l'administration aiguë de dexaméthasone ne modifie pas le niveau de messenger *Ucp2* (A. Swick, communication personnelle). La dexaméthasone est un inducteur de l'ARN messenger *Ucp3* dans le muscle des rats (B. Lowell communication personnelle). L'administration chronique de leptine à des rats augmente respectivement d'un facteur 10 et 6 le niveau d'expression du messenger *Ucp2*, dans les îlots pancréatiques et dans le tissu adipeux [25]. Ces effets sont accompagnés d'une forte stimulation de l'expression des enzymes d'oxydation des acides gras dans les îlots du pancréas [25]. La leptine augmente l'expression du messenger *Ucp1* dans le tissu adipeux brun, l'expression du messenger *Ucp2* dans le foie, le tissu adipeux blanc, ainsi que l'expression du messenger *Ucp3* dans les muscles des rats ou des souris *ob/ob* [12, 26, 27]. Les inductions des diverses UCP par la leptine sont probablement secondaires à son action centrale et dépendent des effets de la leptine sur la prise alimentaire. Elles pourraient expliquer les effets thermogéniques de la leptine. Enfin, l'administration de lipopolysaccharides à des rats ou des souris élève fortement le niveau de messa-

ger *Ucp3* musculaire (B. Lowell, communication personnelle) ainsi que le niveau de messenger *Ucp2* dans le foie, les muscles et le tissu adipeux. Ainsi la plupart des hormones connues pour contrôler le métabolisme énergétique modulent l'expression des diverses UCP. Cette constatation est en accord avec un rôle de ces gènes dans l'équilibre énergétique.

Le locus UCP2/UCP3 est associé au déterminisme de la valeur du métabolisme de base

L'analyse de marqueurs anonymes situés à proximité du gène *UCP2* humain a révélé que ce locus était très fortement lié ($p < 0,00002$) à la valeur du métabolisme de base chez l'homme [28]. Ces résultats sont totalement en faveur du rôle de ce locus dans la dépense énergétique ; ils ne permettent pas cependant, d'identifier avec exactitude le (ou les) gène(s) concernés. Nous savons maintenant que les gènes *UCP2* et *UCP3*, chez l'homme, comme chez la souris sont très proches l'un de l'autre, l'un provenant probablement

de la duplication de l'autre [12-14]. Il est possible que le gène le plus important quant à la valeur du métabolisme de base, soit le gène *UCP3*, étant donné son expression principalement musculaire et la masse de muscles dans l'organisme.

La famille des UCP et les obésités

La dépense énergétique est une composante importante de la régulation du poids corporel. De nombreux travaux ont démontré qu'une faible thermogénèse du tissu adipeux brun des rongeurs était associée à la prise de poids et à l'engraissement. La sur-expression du messenger *Ucp1* dans le tissu adipeux brun, et du messenger *Ucp2* dans le tissu adipeux blanc chez les souris A/J, résistantes à l'engraissement induit par un régime hyperlipidique suggère un rôle de ces deux UCP dans la thermogénèse nutritionnelle et la résistance à l'obésité [6, 14]. Plusieurs travaux effectués chez l'homme par les groupes d'E. Jéquier, E. Ravussin et R. Leibel, ont d'ailleurs montré qu'une diminution de la thermogénèse postprandiale était associée à certaines obésités, et qu'une diminution de la thermogénèse était un élément prédictif de la prise de poids [29, 30]. L'identification de trois UCP, protéines potentiellement thermogéniques, suscite actuellement des travaux cherchant à démontrer que leur niveau d'expression est modifié chez les animaux et humains obèses. Des études d'association et de liaison génétiques ont également été entreprises.

Des dosages des niveaux des ARN messagers *Ucp2* et *Ucp3* dans le tissu adipeux et les muscles squelettiques ont été effectués chez des humains : les résultats obtenus démontrent qu'il y a une corrélation positive entre le niveau de messenger *Ucp2* dans le tissu adipeux et l'indice de poids corporel (cet indice, utilisé pour apprécier le niveau d'obésité, correspond au rapport entre le poids et le carré de la hauteur) [9]. L'obésité est donc accompagnée d'une sur-expression du messenger *Ucp2* dans le tissu adipeux comme cela a été décrit chez les rongeurs [8]. Le dosage de la protéine UCP2 dans le muscle squelettique humain confirme ces résultats. Chez des humains soumis à

un régime hypocalorique, le niveau de messenger d'*Ucp2* est doublé dans le tissu adipeux et le muscle, le niveau de messenger *Ucp3* est lui aussi doublé dans le muscle squelettique, et les effets sont les mêmes chez les individus minces ou obèses [9]. L'ensemble de ces résultats n'est pas en faveur d'un rôle des gènes *UCP2* et *UCP3* dans le déterminisme de l'obésité humaine.

On a décrit l'association d'un polymorphisme du gène *UCP1* humain à la prise de graisse ou de poids au cours du temps, ainsi qu'à la résistance à la perte de poids en présence d'un régime hypocalorique [31-33]. En ce qui concerne les études d'association des polymorphismes du gène *UCP2*, les résultats sont variés. Des études fondées sur le calcul de la fréquence de plusieurs variants du gène n'ont révélé aucune association très significative chez les patients présentant une obésité morbide souvent associée à un diabète de type 2 [34-36], à l'exception d'une association faible avec la dépense énergétique nocturne chez les indiens obèses Pima (R. Norman et E. Ravussin, communication personnelle). En revanche, une autre étude en cours suggère que l'un des variants du gène *UCP2* est associé à l'obésité, cette association n'étant pas observée chez les patients diabétiques de type 2. Les analyses d'association de certains variants du gène *UCP3* sont en cours. Il n'est pas certain qu'un rôle réel des gènes *UCP2* et *UCP3* dans le déterminisme de l'obésité humaine sera démontré, mais il faut encore attendre les résultats des analyses concernant les variants des promoteurs de ces gènes. Il reste aussi à faire des études d'association ou de liaison à certains paramètres métaboliques précis tels que la dépense énergétique liée aux repas ou le gain de graisse corporelle au cours du temps. En ce qui concerne les études de liaison génétique, le résultat le plus spectaculaire et sans doute la forte liaison du locus *Ucp2/Ucp3* à la valeur du métabolisme de base humain.

Conclusions et perspectives : les UCP en tant que cibles d'agents anti-obésité ?

L'existence de la famille des UCP suggère que la plupart des cellules possèdent une ou plusieurs UCP dans leurs mitochondries. Il reste cependant à mieux caractériser les protéines UCP2 et UCP3 et évaluer leur quantité dans les différents tissus. Les rôles biologiques exacts et les fonctions biochimiques précises des protéines UCP2 et UCP3 devront être étudiés. Il semble, en particulier, que le niveau d'expression de ces deux UCP soit lié au métabolisme lipidique ; les relations entre les acides gras libres et les UCP devront être précisées, ainsi que l'éventuel rôle des UCP dans le métabolisme des ions superoxydes. Les UCP expliquent probablement une grande partie des fuites de protons mitochondriales : en abaissant la valeur du potentiel de membrane mitochondrial, elles activent la respiration, modulent le niveau de couplage des chaînes respiratoires, c'est-à-dire le rendement métabolique, et constituent des systèmes thermogéniques. La connaissance des UCP, et en particulier des nouvelles UCP, UCP2 et UCP3, amène à prendre en considération ces gènes et ces protéines comme cibles de nouveaux agents facilitant l'oxydation des graisses et la dépense énergétique. Ce type de recherche permettra peut-être d'identifier de nouvelles molécules activant des cycles futiles* qui abaissent l'efficacité métabolique. De telles molécules pourraient aider à soigner l'obésité ■

RÉFÉRENCES

- Ricquier D. Thermogenèse et obésité. Mécanismes moléculaires. *Med Sci* 1985; 1: 147-53.
- Rolfé DFS, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev* 1997; 77: 731-58.
- Nicholls DG, Locke RM. Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiol Rev* 1984; 64: 1-64.
- Himms-Hagen J, Ricquier D. Brown adipose tissue. In: Bray G, Bouchard C, James WPT, eds. Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker, 1997: 415-41.

5. Klingenberg M. Mechanism and evolution of the uncoupling protein of brown adipose tissue. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 108-12.

6. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, Bouillaud F, Seldin MF, Surwit RS, Ricquier D, Warden CH. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; 15: 269-72.

7. Bouillaud F, Arechaga I, Petit PX, 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: 1990-7.

8. Gimeno R, Dembski M, Weng X, Deng N, Shyjan A, Gimeno C, Iris F, Ellis S, Woolf E, Tartaglia L. Cloning and characterization of an uncoupling protein homolog. A potential modulator of human thermogenesis. *Diabetes* 1997; 46: 900-6.

9. Millet L, Vidal H, Andrealli F, Larrouy D, Riou JP, Ricquier D, Laville M, Langin D. Increased uncoupling protein-2 and uncoupling protein-3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans. *J Clin Invest* 1997; 100: 2665-70.

10. Boss O, Samec S, Paoloni GA, Rossier C, Dulloo A, Seydoux J, Muzzin P, Giacobino JP. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett* 1997; 408: 39-42.

11. Vidal-Puig A, Solanes G, Grujic D, Flier JS, Lowell BB. UCP3: an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 79-82.

12. Dong DW, He Y, Karas M, Reitman M. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, β_3 -adrenergic agonist, and leptin. *J Biol Chem* 1997; 272: 34129-32.

13. Solanes G, Vidal-Puig A, Grujic D, Flier JS, Lowell BB. The human uncoupling protein-3 gene: genomic structure, chromosomal localization and genetic basis for short and long transcripts. *J Biol Chem* 1997; 272: 25433-6.

14. Surwit RS, Wang S, Petro AE, Sanchis D, Raimbault S, Ricquier D, Collins S. Diet-induced changes in uncoupling proteins in obesity-prone and obesity-resistant mouse strains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4061-5.

15. Cassard AM, Bouillaud F, Mattei MG, Hentz E, Raimbault S, Thomas M, Ricquier D. Human uncoupling protein gene: structure, comparison with rat gene, and assignment to the long arm of chromosome 4. *J Cell Biochem* 1990; 43: 255-64.

16. Laloi M, Klein M, Riesmeier JW, Fleury C, Bouillaud F, Ricquier D. A plant cold-induced uncoupling protein. *Nature* 1997; 389: 135-6.

17. Nègre-Salvayre A, Hirtz C, Carrera G, Cazenave R, Tröly M, Salvayre R, Pénicaud L, Casteilla L. A role for uncoupling protein-2 as a regulator of mitochondrial hydrogen peroxide generation. *FASEB J* 1997; 11: 809-15.

* Cycles de réduction, inefficaces en terme énergétique. De tels cycles dissipent plutôt l'énergie.

RÉFÉRENCES

18. Enerbäck S, Jacobsson A, Simpson E, Guerra M, Yamashita H, Harper M, Kozak LP. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature* 1997; 387: 90-4.
19. Boss O, Samec S, Dulloo A, Seydoux J, Muzzin P, Giacobino JP. Tissue-dependent upregulation of rat uncoupling protein-2 in response to fasting or cold. *FEBS Lett* 1997; 412: 111-4.
20. Ricquier D, Fleury, Larose M, Sanchis D, Pecqueur P, Raimbault S, Gelly C, Vacher D, Cassard-Doulcier AM, Lévi-Meyrueis C, Champigny O, Miroux B, Bouillaud F. Contributions of studies on uncoupling proteins to research on metabolic diseases. *J Intern Med* 1998 (sous presse).
21. Boss O, Samec S, Desplanches D, Mayet MH, Seydoux J, Muzzin P, Giacobino JP. Effect of endurance training on the expressions of the uncoupling proteins 1, 2 and 3 in rat. *FASEB J* 1998; 12: 335-9.
22. Sears IB, MacGinnitie MA, Kovacs LG, Graves R. Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Mol Cell Biol* 1996; 16: 3410-9.
23. Aubert J, Champigny O, Saint-Marc P, Négrel R, Collins R, Ricquier D, Ailhaud G. Up-regulation of UCP-2 gene expression by PPAR agonists in preadipose and adipose cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 606-11.
24. Lanni A, De Felice M, Lombardi A, Moreno A, Fleury C, Ricquier D, Goglia F. Induction of UCP2 mRNA in rat heart by thyroid hormones. *FEBS Lett* 1998; 418: 171-4.
25. Zhou T, Shimabukuro M, Koyama K, Lee Y, Wang M, Trieu F, Newgard C, Unger R. Induction by leptin of uncoupling protein-2 and enzymes of fatty acid oxidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6386-90.
26. Scarpace PJ, Matheny M, Pollock BH, Tumer N. Leptin increases uncoupling protein gene expression and energy expenditure. *Am J Physiol* 1997; 36: E226-30.
27. Cusin I, Zakrzewska KE, Boss O, Muzzin P, Giacobino JP, Ricquier D, Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. Chronic central leptin infusion enhances insulin-stimulated glucose metabolism and favors the expression of uncoupling proteins. *Diabetes* 1998 (sous presse).
28. Bouchard C, Pérusse L, Chagnon YC, Warden C, Ricquier D. Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in humans. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1887-19.
29. Ravussin E, Lillioja S, Knowler W, Christin L, Howard B, Bogardus C. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1988; 318: 467-72.
30. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995; 332: 621-8.
31. Oppert JM, Vohl MC, Chagnon M, Dionne FT, Cassard DA, Ricquier D, Pérusse L, Bouchard C. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 526-31.
32. Clément K, Ruiz J, Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, Ricquier D, Basdevant A, Guy GB, Froguel P. Additive effect of A \rightarrow G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 1062-6.
33. Fumeron F, Durack-Brown I, Betoulle D, Cassard-Doulcier AM, Tuzet S, Bouillaud F, Melchior JC, Ricquier D, Apfelbaum M. Polymorphisms of the uncoupling protein (UCP) and $\beta 3$ adrenoceptor genes in obese people submitted to a low calory diet. *Int J Obes* 1996; 20: 1051-4.
34. Urhammer SA, Dalgaard LT, Sørensen TLA, Møller AM, Andersen T, Tybjaerg-Hansen A, Hansen T, Clausen JO, Vestergaard H, Pedersen O. Mutational analysis of the coding region of the uncoupling protein 2 gene in obese NIDDM patients: Impact of a common amino acid polymorphism on juvenile and maturity onset forms of obesity and insulin resistance. *Diabetologia* 1997; 40: 1227-30.
35. Elbein SC, Leppert M, Hasstedt S. Uncoupling protein 2 region on chromosome 11q13 is not linked to markers of obesity in familial type 2 diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 2105-7.
36. Otabe S, Clément K, Rich N, Warden C, Pecqueur C, Raimbault S, Guy-Grand B, Ricquier D, Froguel P, Vasseur F. Mutation screening of the human UCP 2 gene in normoglycemic and NIDDM morbidly obese patients. Lack of association between new UCP 2 polymorphisms and obesity in French Caucasians. *Diabetes* 1998 (sous presse).

TIRÉS À PART

D. Ricquier.

Summary

The mitochondrial uncoupling proteins

The coupling of oxygen consumption to ADP phosphorylation in mitochondria is rather partial. This is particularly obvious in brown adipocyte mitochondria which use a regulated uncoupling mechanism generating heat production from substrate oxidation. In brown adipose tissue, the uncoupling mechanism is related to a specific protein in the inner mitochondrial membrane referred to as uncoupling protein 1 or UCP1. *Ucp1* gene disruption in mice confirmed its role in cold-induced thermogenesis. Genetic analysis of various human cohorts suggested a weak contribution of UCP1 to control of fat content and body weight. The recent cloning of UCP2 and UCP3, two homologues of UCP1, has renewed the field of research on the importance of respiration control in metabolic processes, metabolic diseases and energy balance. *Ucp2* is widely expressed in organs whereas *Ucp3* is mainly present in skeletal muscles. The chromosomal localization of UCP2 as well as *Ucp2* mRNA induction by hyperlipidic diet in mice resistant to obesity led to propose a role for UCP2 in diet-induced thermogenesis. A strong linkage between markers in the vicinity of human UCP2 and UCP3 (which are adjacent genes) and resting metabolic rate was calculated. Although the family of UCPs participates to basal and regulatory thermogenesis, the exact biochemical and physiological functions of known and novel UCPs, remain to be demonstrated. The UCPs represent new targets for drugs modulating substrate oxidation and body weight.

CONFÉRENCES JACQUES MONOD 1998 PLASTICITÉ ET ADAPTATION DE LA MOTRICITÉ : Ontogenèse, apprentissage moteur et restauration fonctionnelle

AUSSOIS (France) - 21-25 septembre 1998

- Président : MASSION Jean. CNRS, Laboratoire de Neurobiologie et Mouvements, 31, chemin Joseph-Aiguier, F-13402 Marseille Cedex 20, France. Phone - Téléphone : +33 4 91 16 41 50 - Fax - Télécopie : +33 4 91 77 50 84. E-mail - Courrier électronique : massion@Inf.cnrs-mrs.fr
- Conférenciers : Armand J., Assaïante C., Berthoz A., Champagnat J., Clarac F., Dietz V., Forsberg H., Freund H.-J., Gauthier G., Gauthier P., Glover J., Gramsberger A., Graybiel A., Hallett M., Hullborn H., Ioffe M., Jeannerod M., Kawato M., Latash M., Massion J., Nieoullon A., Nudo R., Pettersson L.-G., Rispal-Padel L., Rossignol S., Sillar K., Simmers J., Thelen E., Wiesendanger M.