

**Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :**

- Élisabeth Bursaux**  
**Claudine Grépin** <sup>(1)</sup>  
**Philippe Crine** <sup>(2)</sup>  
**Jean-Claude Dreyfus**  
**Jacques Drouin** <sup>(3)</sup>  
**Bruno Fève** <sup>(4)</sup>  
**Hélène Gilgenkrantz** <sup>(3)</sup>  
**Jean-Pierre Grünfeld**  
**Michèle Guerre-Millo** <sup>(6)</sup>  
**Axel Kahn**  
**Dominique Labie** <sup>(5)</sup>  
**Vincent Lotteau**  
**Sylvain Méloche** <sup>(7)</sup>  
**Jacques Pairault** <sup>(4)</sup>  
**Marc Peschanski**  
**Christian de Rouffignac** <sup>(8)</sup>  
**Arnaud Trébuq** <sup>(9)</sup>

(1) Laboratoire de développement et différenciation cardiaques, Institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins ouest, Montréal QC H2W 1R7 Canada.  
 (2) Département de biochimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville, Montréal QC H3C 3J7 Canada.  
 (3) Institut de recherches cliniques de Montréal, laboratoire de biologie des eucaryotes, 110, avenue des Pins-Ouest, Montréal (Québec) H2W 1R7 Canada.  
 (4) Inserm U. 282, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-Tassigny, 94010 Créteil, France.  
 (5) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
 (6) Inserm U. 177, Institut bio-médical des Cordeliers, 10, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France.  
 (7) Centre de recherche, Hôtel-Dieu de Montréal, 3850, rue Saint-Urbain, Montréal QC H2W 1T8 Canada.  
 (8) Département de biologie cellulaire et moléculaire, centre d'études de Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette, France.  
 (9) Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 68, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France.

**SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES**

GATA-4, régulateur potentiel de la différenciation cardiaque (p. 1041).  
 Les effets suppresseurs des lymphocytes T anergiques (p. 1047).  
 La localisation chromosomique du locus de la paralysie périodique hypokaliémique (p. 1047).  
 Mais à quoi sert LNGFR ? (p. 1049)  
 Thermodynamique des associations de polypeptides membranaires (p. 1049).  
 Activité tyrosinekinase du récepteur de l'insuline et translocation de GLUT4 (p. 1051).  
 Le CNTF joue-t-il un rôle physiologique ? (p. 1051)  
 Le récepteur AT<sub>2</sub> de l'angiotensine II : un membre atypique de la superfamille des récepteurs à sept segments transmembranaires (p. 1052).  
 JAK3, une nouvelle Janus kinase, relais de transmission du signal d'IL2 et IL4 (p. 1052).  
 La « barrière hémato-encéphalique » n'est pas une barrière, c'est un filtre ! (p. 1052).  
 Isodisomie du chromosome 6 avec acidémie méthylmalonique et diabète (p. 1053).  
 Structure tridimensionnelle du principal site neutralisant du VIH (p. 1053).  
 Synthèse d'immunoglobulines auto-réactives chez les souris sans récepteur d'antigène (p. 1054).  
 Rôle des cellules dérivées de la moelle osseuse dans la présentation des antigènes tumoraux (p. 1054).  
 Parthénogenèse chez les souris déficientes en Mos (p. 1054).  
 Anaphylaxie en l'absence d'IgE (p. 1055).  
 Le récepteur nucléaire SF-1 : transcription et développement des surrénales et des gonades (p. 1055).  
 Une protéine cytosolique du virus Herpes simplex bloque la présentation des antigènes aux lymphocytes T CD8 (p. 1056).  
 Localisation du gène de la sclérose latérale amyotrophique récessive sur le chromosome 2 (p. 1056).  
 Quand l'image est malade... (p. 1058)  
 Homologie du gène *eyeless* de la drosophile avec les homéogènes *Pax-6* murin et humain, aux mutations responsables des phénotypes *Small eye* de la souris et *Aniridia* de l'homme (p. 1058).  
 Fécondation d'ovocytes murins par des spermatozoïdes (p. 1059).  
 Association des transporteurs de peptides avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (p. 1059).  
 Syndrome de Miller-Dieker et PAF-hydrolase (p. 1059).  
 Rôle de la protéine Rb et de p53 dans l'équilibre entre prolifération et apoptose de la rétine et du cristallin (p. 1061).

**Modulation hétérologue du récepteur  $\beta_3$ -adrénergique adipocytaire**

La réalisation du clonage moléculaire du gène humain d'un troisième sous-type de récepteur  $\beta$ -adrénergique (ainsi nommé  $\beta_3$ -AR) [1, 2] a définitivement résolu la controverse sur la nature exacte des  $\beta$ -AR de l'adipocyte, mais a remis en question l'analyse de la modulation de la sensibilité adrénergique adipocytaire. Les propriétés pharmacologiques du  $\beta_3$ -AR humain, analysées après introduction du gène correspondant dans des cellules ovariennes de hamster (CHO), ressemblent très étroitement à celles de son homologue murin sauvage spontanément expri-

mé dans les cultures d'adipocytes 3T3-F442A [3]. Les caractéristiques intrinsèques du  $\beta_3$ -AR peuvent se résumer ainsi : faible affinité pour les catécholamines endogènes et pour les antagonistes conventionnels des  $\beta_1$ - et  $\beta_2$ -AR ; faible index de stéréosélectivité envers les (-)- et (+)-énantiomères des agonistes ou antagonistes ; forte efficacité de la nouvelle classe de substances sélectives dites « lipolytiques » ou « thermogéniques » dont le chef de file est le BRL 37344 ; enfin activité agoniste paradoxale de composés ayant des propriétés antagonistes des  $\beta_1$ - et  $\beta_2$ -

AR, tels que le CGP 12177 et les dérivés du pindolol. L'expression du  $\beta_3$ -AR paraît limitée aux tissus adipeux blanc et brun ainsi qu'au tractus digestif, y compris chez l'homme [4]. Le développement de la sensibilité  $\beta$ -adrénergique au cours de la différenciation adipocytaire des cellules 3T3-F442A s'accompagne de profondes modifications du phénotype des  $\beta$ -AR. Le préadipocyte possède exclusivement une faible population de  $\beta_1$ -AR, et la différenciation adipocytaire est marquée par l'induction précoce et modérée de ce sous-type. La conversion est également assortie de l'apparition conditionnelle de quelques  $\beta_3$ -AR, mais surtout elle met en jeu l'émergence d'une population considérable de  $\beta_3$ -AR (plus de 90 % du nombre total des  $\beta$ -AR de l'adipocyte mûr) [3, 5]. Dans un travail récent (manuscrit en préparation), la contribution exacte des différents sous-types de  $\beta$ -AR à la production d'AMPc en réponse aux catécholamines a été évaluée. Tandis que le  $\beta_1$ -AR est le seul sous-type impliqué dans la sensibilité aux catécholamines des jeunes adipocytes, le  $\beta_3$ -AR assure l'essentiel de cette réponse dans la cellule mûre. Ces données éclairent le rôle déterminant du  $\beta_3$ -AR dans le contrôle noradrénergique de la lipolyse, mais également de l'antilipogénèse et de la thermogénèse. La place essentielle de ce récepteur dans la physiologie adipocytaire souligne l'intérêt d'en étudier la régulation hétérologue par les facteurs environnementaux. Dans les adipocytes en culture, la dexaméthasone, puissant glucocorticoïde de synthèse, réprime fortement la transcription du  $\beta_1$ -AR et du  $\beta_3$ -AR, tandis qu'elle induit celle du  $\beta_2$ -AR qui devient le sous-type majoritaire [5, 6]. Au total, les glucocorticoïdes entraînent *in vitro* une réduction importante de l'activité intrinsèque de l'adénylyl cyclase activée par les catécholamines. Ce mécanisme est très vraisemblablement à l'origine de l'inhibition de la réponse thermogénique aux catécholamines du tissu adipeux brun observée chez les rongeurs traités par les glucocorticoïdes. Quant à la régulation positive du  $\beta_2$ -AR par les glucocorticoïdes, elle intervient probable-

ment dans l'augmentation de la sensibilité vis-à-vis de l'adrénaline avec, comme corollaire physiologique, le privilège d'une régulation de type systémique de la lipolyse. Ces mécanismes de régulation génique pourraient intervenir en compensation, en synergie et/ou en complémentarité avec ceux de désensibilisation homologue.

Il est connu depuis fort longtemps que l'insuline inhibe la réponse lipolytique aux catécholamines, mais par des mécanismes encore incomplètement élucidés. Il vient d'être démontré [7] qu'une exposition chronique à l'insuline des adipocytes 3T3-F442A était capable de réprimer par un mécanisme transcriptionnel l'expression du gène du  $\beta_3$ -AR, entraînant une baisse de l'activité adénylyl cyclasique stimulée par les catécholamines. L'effet est spécifique du sous-type  $\beta_3$  puisque ni la densité, ni le contenu en ARNm des  $\beta_1$ - et  $\beta_2$ -AR ne sont modifiés par l'insuline. Ce travail constitue la première démonstration de la régulation génique d'un  $\beta$ -AR par l'insuline et permet de proposer un nouveau mécanisme de contrôle indirect par cette hormone de tous les processus adipocytaires dépendant des catécholamines et de l'AMPc. Ce phénomène interviendrait non seulement dans l'action antilipolytique de l'insuline, mais également dans la régulation génique des voies de la lipogénèse et de la thermogénèse. Ainsi la diminution de la production d'AMPc, secondaire à la régulation négative du  $\beta_3$ -AR induite par l'insuline, serait capable de lever le tonus inhibiteur des catécholamines sur l'expression de gènes contrôlant la lipogénèse ou le transport du glucose. De la même manière, la chute de la sensibilité  $\beta_3$ -adrénergique provoquée par l'insuline limite potentiellement le contrôle noradrénergique de la thermogénèse. Cette régulation pourrait participer à la constitution ou au maintien d'un déséquilibre énergétique dans les situations d'hypo- ou d'hyperinsulinémie. Certains facteurs nutritionnels ou métaboliques sont également capables de régler l'expression du système  $\beta$ -adrénergique adipocytaire. Ainsi le butyrate, un acide gras vola-

tile produit par la fermentation colique des hydrates de carbone, est capable d'activer la transcription des gènes des  $\beta_1$ - et  $\beta_2$ -AR dans les adipocytes 3T3-F442A, tandis qu'il inhibe puissamment celle du gène du  $\beta_3$ -AR [8].

Dans l'adipocyte, la production d'AMPc en réponse aux catécholamines correspond à la présence redondante d'au moins trois sous-types de  $\beta$ -AR inégalement représentés. La régulation propre de ces différents récepteurs par les facteurs hormonaux ou nutritionnels contribue ainsi à la finesse du contrôle noradrénergique des processus cellulaires dépendant de l'AMPc. La prépondérance et la grande malléabilité de régulation génique du  $\beta_3$ -AR mettent en exergue la position clé de ce récepteur dans le contrôle de l'équilibre énergétique de l'organisme.

**B.F.  
J.P.**

1. Emorine L, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C, Strosberg AD. Molecular characterization of the human  $\beta_3$ -adrenergic receptor. *Science* 1989; 245 : 1118-21.
2. Emorine L, Strosberg D. Structure et fonction du récepteur  $\beta_3$ -adrénergique. *médecine/sciences* 1993; 9 : 1228-35.
3. Fève B, Emorine LJ, Lasnier F, Blin N, Baude B, Nahmias C, Strosberg AD, Pairault J. Atypical  $\beta$ -adrenergic receptors in 3T3F442A adipocytes: pharmacological and molecular relationship with the human  $\beta_3$ -adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1991; 266 : 20329-36.
4. Krief S, Lonnqvist F, Raimbault S, Baude B, van Spronsen A, Arner P, Strosberg AD, Ricquier D, Emorine LJ. Tissue distribution of  $\beta_3$ -adrenergic receptors mRNA in man. *J Clin Invest* 1993; 91 : 344-9.
5. Fève B, Emorine LJ, Briend-Sutren MM, Lasnier F, Strosberg AD, Pairault J. Differential regulation of  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenergic receptor protein and mRNA levels by glucocorticoids during 3T3-F442A adipose differentiation. *J Biol Chem* 1990; 265 : 16343-9.
6. Fève B, Baude B, Krief S, Strosberg AD, Pairault J, Emorine LJ. Inhibition by dexamethasone of  $\beta_3$ -adrenergic receptor responsiveness in 3T3-F442A adipocytes: evidence for a transcriptional mechanism. *J Biol Chem* 1992; 267 : 15909-15.
7. Fève B, Elhadri K, Quignard-Boulangé A, Pairault J. Transcriptional down-regulation by insulin of the  $\beta_3$ -adrenergic receptor expression in 3T3-F442A adipocytes: a mechanism for repressing the cAMP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 : 5677-81.
8. Krief S, Fève B, Baude B, Zilberfarb V, Strosberg AD, Pairault J, Emorine LJ. Transcriptional modulation by  $n$ -butyric acid of  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , and  $\beta_3$ -adrenergic receptor balance in 3T3-F442A adipocytes. *J Biol Chem* 1994; 265 : 6664-70.