



HAL
open science

Stimuler les tissus adipeux bruns et beiges : un levier thérapeutique ?

Damien Lagarde, Rémi Montané, Isabelle Ader, Louis Casteilla, Audrey Carrière

► To cite this version:

Damien Lagarde, Rémi Montané, Isabelle Ader, Louis Casteilla, Audrey Carrière. Stimuler les tissus adipeux bruns et beiges : un levier thérapeutique ?. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2021, 15 (8), pp.753-762. 10.1016/j.mmm.2021.10.017 . hal-04500480

HAL Id: hal-04500480

<https://hal.science/hal-04500480>

Submitted on 12 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Stimuler les tissus adipeux bruns et beiges : un levier thérapeutique ?

Stimulating brown and beige adipose tissues : a therapeutic tool ?

Damien Lagarde^{1,2}, Rémi Montané³, Isabelle Ader³, Louis Casteilla³, Audrey Carrière^{3#}

¹ Rosalind and Morris Goodman Cancer Institute, McGill University, Montreal, QC, Canada

² Department of Biochemistry, McGill University, Montreal, QC, Canada

³ Institut RESTORE, UMR 1301 INSERM, 5070 CNRS, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

Correspondance : audrey.carriere-pazat@inserm.fr

Mots clés

Tissu adipeux brun, tissu adipeux beige, plasticité, hétérogénéité, protéine découplante UCP1, maladies métaboliques, vieillissement

Keywords

Brown adipose tissue, beige adipose tissue, plasticity, uncoupling protein 1, metabolic diseases, aging

Résumé (800 signes = 8 lignes)

La découverte de tissus adipeux bruns et beiges métaboliquement actifs chez l'homme adulte a généré un nombre considérable de travaux pour mieux comprendre leur biologie et déterminer si leur activation pouvait avoir des conséquences bénéfiques sur le métabolisme global de l'individu. Leur forte capacité oxydative et la dissipation de l'énergie sous forme de chaleur leur confère un rôle important dans la régulation de la température corporelle. Cependant, des études récentes suggèrent que ces tissus sont très complexes, plastiques et hétérogènes, avec une activité sécrétoire importante, et qu'ils pourraient assurer d'autres fonctions importantes notamment dans l'adaptation à différents stress métaboliques. Etant donné la faible quantité de tissu adipeux brun, stimuler la conversion des tissus adipeux blancs en tissus adipeux beiges est une stratégie envisagée pour améliorer le profil métabolique de personnes en situation d'obésité ou au cours du vieillissement.

Abstract

The discovery of metabolically active brown and beige adipose tissues in adult humans has generated a considerable amount of studies to better understand their biology and to determine if their activation could have beneficial consequences on the overall metabolism of the individual. Their high oxidative capacity and energy dissipation in the form of heat gives them an important role in the regulation of body temperature. However, recent studies suggest that these tissues are very complex, plastic and heterogeneous, with an important secretory activity, and that they could ensure several other functions, notably in the adaptation to different metabolic stresses. Given the small amount of brown adipose tissue, stimulating the conversion of white into beige adipose tissue is a strategy being considered to improve the metabolic profile of obese or aged people.

Introduction

Parmi les différents organes qui coopèrent pour maintenir l'homéostasie énergétique de l'organisme [1], les tissus adipeux, dont la complexité cellulaire, l'hétérogénéité et la plasticité sont aujourd'hui de mieux en mieux décrits, jouent un rôle essentiel [2]. Les tissus adipeux blancs participent à la régulation du métabolisme énergétique via le stockage et la libération de l'énergie selon le contexte métabolique de l'organisme ainsi que par leur activité sécrétoire importante. Les tissus adipeux bruns et les tissus adipeux beiges, ces derniers résultant de la conversion des certains tissus adipeux blancs en tissus adipeux de type brun en réponse à certains stress métaboliques, jouent aussi un rôle important dans l'homéostasie énergétique [2]. Contrairement aux tissus adipeux blancs qui agissent comme un réservoir d'énergie, les tissus adipeux bruns et beiges brûlent l'énergie et la dissipent sous forme de chaleur. Ils participent ainsi à la régulation de la température corporelle par le processus de thermogénèse de non frisson. Ceci est permis par la richesse en mitochondries des adipocytes bruns et par la présence de la protéine mitochondriale découplante UCP1 (uncoupling protein-1) [3]. Le tissu adipeux brun sécrète aussi des molécules dénommées batokines qui peuvent agir localement ou à distance sur différents types cellulaires et différents organes. Ces molécules soutiennent un large éventail de dialogues inter-cellulaires et inter-tissulaires par lesquels les tissus adipeux bruns et beiges pourraient jouer un rôle majeur dans la physiologie et l'homéostasie énergétique de l'organisme entier [4].

Très présent chez le rongeur mais longtemps perçu comme inexistant chez l'homme adulte mis à part dans quelques rares exceptions, le tissu adipeux brun a longtemps été mis de côté par la communauté scientifique. La découverte de tissus adipeux de type brun actifs chez l'homme adulte sain en 2009, par des techniques d'imagerie médicale, a suscité un immense regain d'intérêt pour l'étude de ces tissus. De nombreux laboratoires ont œuvré pour mieux comprendre leur hétérogénéité et leur incroyable plasticité cellulaire et métabolique. Leur

dysfonctionnement chez des patients en situation d'obésité ou lors du vieillissement a poussé les équipes de recherche à déterminer si leur activation pouvait améliorer les profils métaboliques chez l'homme [5]. L'objectif de cette revue est de faire un état des lieux de nos connaissances sur ces tissus et de leur rôle dans l'homéostasie énergétique, plus de 10 années après leur (re)découverte chez l'homme adulte.

I. Les tissus adipeux bruns et beiges : plasticité, hétérogénéité et fonctions

I.1 Tissu adipeux brun et thermogénèse

I.1.a. Anatomie et composition cellulaire

Le tissu adipeux brun a été très étudié chez les rongeurs chez lequel il est présent en grande quantité, et où son rôle dans la régulation de la température corporelle et dans le maintien de l'homéostasie énergétique a été très bien démontré [3]. Chez le rongeur, le tissu adipeux brun se situe majoritairement au niveau inter-scapulaire, cervical, médiastinal et périrénal. Il est très richement vascularisé ce qui permet une distribution efficace des substrats et de l'oxygène aux adipocytes bruns et la diffusion de la chaleur produite par le tissu au reste de l'organisme. Le tissu adipeux brun est aussi richement innervé notamment par le système nerveux sympathique [6], qui joue un rôle majeur dans son activation lors d'une exposition au froid [3].

Alors que longtemps perçu comme un tissu relativement homogène, le tissu adipeux brun est, comme les autres types de tissus adipeux, un tissu complexe et hétérogène. La fraction stroma vasculaire contient des cellules progénitrices des adipocytes (cellules stromales mésenchymateuses), des cellules endothéliales et des cellules immunitaires qui forment avec les adipocytes bruns un écosystème cellulaire complexe qui joue un rôle important dans la l'activation du tissu [7]. Cependant, les adipocytes bruns sont les principales cellules responsables de l'activité thermogénique du tissu. Ils ont une taille comprise entre 15 et 60 μm

de diamètre, sont de forme polygonale et sont composés d'une multitude de petites gouttelettes lipidiques. Ils possèdent un très grand nombre de mitochondries qui forment un réseau complexe et dynamique. La particularité des mitochondries des adipocytes bruns réside dans l'expression de la protéine découplante UCP1, localisée au niveau de la membrane interne mitochondriale [8]. Des études récentes chez la souris basées sur du traçage cellulaire et de séquençage en cellules uniques ont montré qu'il existe plusieurs sous-populations d'adipocytes bruns au sein du tissu adipeux brun [9, 10], qui présentent des activités métaboliques différentes, des sensibilités différentes à la régulation par l'environnement et qui sont impactées de manière spécifique lors du vieillissement par exemple.

1.1.b. Propriétés oxydatives des adipocytes bruns : mitochondries, UCP1 et autres

Suite à une exposition au froid, la diminution de la température cutanée est perçue par des thermorécepteurs, l'information est véhiculée au niveau de l'hypothalamus, qui intègre le signal et déclenche entre autres l'activation du système nerveux sympathique et la libération de noradrénaline qui stimule la thermogenèse au niveau du tissu adipeux brun par des effets métaboliques, transcriptionnels et trophiques. L'activation du tissu adipeux brun et de la protéine UCP1 joue un rôle essentiel dans le maintien de la température corporelle [3, 11], parmi d'autres mécanismes comme la vasoconstriction, la pilo-érection et le frisson musculaire. Parmi les spécificités métaboliques des adipocytes bruns, la richesse en mitochondries et l'expression de la protéine découplante UCP1 au niveau de la membrane interne mitochondriale sont déterminantes pour leurs capacités oxydatives. L'activité de la protéine UCP1, qui agit comme un canal à protons, dépend de la balance entre des signaux activateurs et inhibiteurs. Alors que les nucléotides pyrimidiques (GTP, GDP, ATP, ADP) ont un effet inhibiteur et maintiennent la protéine inactive à l'état basal, les acides gras sont de puissants activateurs de la protéine UCP1 [12, 13] et représentent des cofacteurs indispensables au transport des protons

par UCP1. L'exposition au froid augmente non seulement l'expression de l'ARNm et de la protéine UCP1 mais active aussi le mécanisme de découplage dépendant d'UCP1, *via* les acides gras libérés suite à l'activation de la lipolyse par le système nerveux sympathique [3] (**Figure 1**). L'activation d'UCP1 permet alors de découpler le fonctionnement de la chaîne respiratoire de celui de l'ATP synthase. La levée de ce frein stimule le fonctionnement de la chaîne respiratoire ce qui entraîne une forte consommation de substrats énergétiques, dont les acides gras libérés par la lipolyse, et l'emballement des réactions cataboliques est associé à une production de chaleur, au détriment de la synthèse d'ATP [14, 15] (**Figure 2**). D'autres activateurs de la protéine UCP1 ont été récemment identifiés comme les espèces actives de l'oxygène produites par la chaîne respiratoire mitochondriale, dont la production augmente lors d'une exposition au froid [16]. Etant donné que l'activité d'UCP1 diminue la production d'espèces actives de l'oxygène [17, 18], ces résultats suggèrent une boucle de rétrocontrôle et un rôle majeur de l'activité d'UCP1 dans la régulation de l'homéostasie redox [19, 20]. Après ces réponses initiales rapides, un effet trophique au niveau tissulaire est observé après plusieurs jours d'exposition au froid : le nombre d'adipocytes bruns matures est augmenté par le phénomène d'hyperplasie, suite à la prolifération et à la différenciation des progéniteurs adipocytaires. Une étude propose aussi que les adipocytes bruns matures pourraient eux même proliférer [21].

Récemment, plusieurs études ont révélé l'existence de mécanismes thermogéniques indépendants d'UCP1 qui soutiennent les capacités oxydatives importantes des adipocytes bruns (**Figure 2**). Ces travaux ont identifié des cycles consommateurs d'ATP, qui favorisent la consommation d'énergie par la dissipation de protons associée à l'activation de l'ATP synthase. Ces mécanismes correspondent entre autres à des cycles de lipolyse et de ré-estérification des acides gras, des cycles du transport du calcium et des processus de phosphorylation-déphosphorylation de la créatine [22]. Dans les adipocytes bruns, la créatine kinase B utilise

l'ATP mitochondrial pour phosphoryler une molécule de créatine et générer de la phosphocréatine. La phosphocréatine est ensuite hydrolysée pour régénérer la créatine par la phosphatase alcaline non spécifique des tissus. Ainsi, la créatine subit un cycle de phosphorylation/dé-phosphorylation qui consomme de l'ATP et augmente la respiration et ainsi la dépense énergétique et la thermogénèse [23].

Le tissu adipeux brun joue aussi un rôle dans le maintien de l'homéostasie énergétique suite à une prise alimentaire (« diet-induced thermogenesis ») [24]. La sécrétine libérée par le tube digestif suite à la prise alimentaire active la thermogénèse au niveau du tissu adipeux brun ce qui réduit la prise alimentaire, sans que le mécanisme ne soit cependant parfaitement compris [25].

D'autres adipocytes dits « thermogéniques » existent. Ces adipocytes apparaissent dans certains tissus adipeux blancs en situation de stress métabolique, on les appelle les adipocytes beiges.

I.2. Conversion du tissu adipeux blanc en tissu adipeux beige : une réponse adaptative à différents stress métaboliques ?

Certains tissus adipeux blancs peuvent se convertir en tissu adipeux de type brun par le phénomène de brunissement ou « beiging » lors de différents stress, comme lors d'une exposition au froid [26-28]. Ce processus correspond à l'apparition d'adipocytes beiges qui présentent un phénotype et des propriétés métaboliques très proches des adipocytes bruns classiques, dont la richesse en mitochondries et l'expression d'UCP1. Cependant, des signatures moléculaires différentes et des origines développementales différentes les distinguent des adipocytes bruns [29, 30]. Une des différences majeures réside aussi dans le caractère inductible des adipocytes beiges, la présence des adipocytes bruns dans le tissu adipeux brun étant constitutive. Il existe une hétérogénéité structurelle et une régionalisation du brunissement, comme montré dans le tissu adipeux sous cutané chez la souris par notre

laboratoire. Les adipocytes beiges apparaissent en effet dans des régions spécifiques, notamment au sein de lobules proches du ganglion [31, 32], ce qui renforce le rôle important des cellules du système immunitaire dans le développement des adipocytes beiges [7]. Les mécanismes cellulaires à l'origine de l'apparition des adipocytes beiges sont le recrutement et la différenciation de progéniteurs adipocytaires beiges spécifiques et/ou la conversion d'adipocytes « blancs » uniloculaires (ou pauciloculaires) en adipocytes beiges multiloculaires et exprimant UCP1 [33-37]. De manière remarquable, ce processus de brunissement est réversible : lorsque l'exposition au froid cesse par exemple, l'expression d'UCP1 diminue fortement, les adipocytes beiges ré-acquièrent un phénotype blanc et seront à nouveau recrutés lors d'une nouvelle stimulation [33]. En plus de cette plasticité, il existe une hétérogénéité au sein des adipocytes beiges, et plusieurs sous populations présentant des spécificités métaboliques bien définies coexistent au sein des tissus adipeux blancs [38, 39] [40].

Bien que l'exposition au froid soit la condition physiologique la mieux décrite pour stimuler l'apparition des adipocytes beiges, plusieurs autres stimuli ont été récemment mis en évidence, tels que l'exercice physique [41, 42], la cachexie associée au cancer [43-45], les brûlures massives [46, 47], le jeûne intermittent [48] ou encore la lésion chirurgicale [49]. Cependant, un rôle thermogénique des adipocytes beiges dans ces conditions semble contre-intuitif, ce qui soulève l'hypothèse selon laquelle ces cellules puissent assumer d'autres fonctions. En plus du rôle important de la voie noradrénergique dans l'apparition des adipocytes beiges, d'autres signaux de stress tels que des modifications du métabolisme redox sont aussi de puissants inducteurs de l'expression d'UCP1. Le métabolisme redox correspond à un réseau finement contrôlé de transferts d'électrons sur lequel repose le fonctionnement du métabolisme énergétique. Parmi différentes molécules, le lactate joue un rôle primordial pour le maintien de l'homéostasie redox [19]. Nos travaux montrent que le lactate, produit en grande quantité dans de nombreuses conditions de stress métaboliques, est un puissant inducteur du processus de

brunissement par un mécanisme redox dépendant [50, 51], cette voie de régulation existant dans différents contextes physiopathologiques [48, 52-55]. L'augmentation de l'expression d'UCP1 et des capacités oxydatives des adipocytes en réponse au lactate pourrait constituer un mécanisme de rétrocontrôle permettant de dissiper de fortes pressions redox [19, 20, 56], ce qui permettrait de maintenir l'homéostasie redox en condition de stress. Le fait que la protéine UCP1 soit présente chez les organismes ectothermes (qui ne produisent pas ou peu de chaleur) renforce le fait que la fonction première de cette protéine et par extension des tissus adipeux bruns et beiges puisse être autre que la régulation de la température corporelle [57]. Alors que l'on connaît aujourd'hui un large éventail de molécules activant les tissus adipeux beiges [58], l'enjeu reste de mieux comprendre le rôle et les fonctions non canoniques des adipocytes beiges qui apparaissent dans différents contextes indépendants du stress thermique, parmi lesquelles la gestion de stress redox pourrait jouer un rôle majeur [19, 20, 56, 59].

I.3. Chez l'homme : du brun ou du beige ?

Chez l'homme, alors que l'on a longtemps pensé que le tissu adipeux brun était uniquement présent chez le nouveau-né, en position inter-scapulaire majoritairement, et disparaissait à l'âge adulte (sauf chez des patients atteints de phéochromocytome ou chez des travailleurs exposés à de faibles températures extérieures [60, 61]), des études d'histologie [62] et plus récemment d'imagerie [63-65] ont montré que le tissu adipeux brun persiste chez l'homme adulte sain. L'injection de glucose non métabolisable couplé à un atome de fluor-18 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}FDG), couplée à une imagerie de type TEP-SCAN (tomographie par émission de positrons combinée à un scanner à rayon X) a permis de mettre en évidence la présence de tissu adipeux brun activable chez l'homme adulte. En effet, la consommation de glucose est stimulée par une exposition au froid au niveau de différentes régions contenant du tissu adipeux brun, l'identité du tissu ayant été confirmée par des analyses histologiques. Le

tissu adipeux brun est situé au niveau de la glande thyroïde, des régions trachéales, médiastinales, para-cervicales, supra-claviculaires, para-thoraciques et supra/péri-rénal [66, 67]. La quantité de tissu adipeux brun est inversement corrélée à l'âge et à l'indice de masse corporelle, un dimorphisme sexuel ayant été évoqué (plus de tissu adipeux brun chez les femmes que chez les hommes mais ceci est controversé).

Chez l'homme, des expositions au froid répétées pendant 10 jours consécutifs [68] ou l'utilisation d'agonistes des récepteurs β_3 adrénergiques tels que le mirabégron [69] augmentent la quantité et l'activité du tissu adipeux brun. De manière très intéressante, cette molécule induit aussi le brunissement des tissus adipeux blancs [70]. Comme chez la souris, des brûlures sévères entraînent l'apparition d'adipocytes exprimant UCP1 au sein du tissu adipeux blanc sous cutané humain [47]. Des sous populations d'adipocytes présentant des signatures moléculaires proches des adipocytes bruns ou proches des adipocytes beiges murins ont été identifiés chez l'homme [71], dans des régions distinctes comme montré au niveau du cou [72].

I.4. Dysfonctionnement des tissus adipeux bruns et beiges

L'obésité et le vieillissement sont associés à une perte de fonctionnalité des tissus adipeux bruns et beiges, ce qui est caractérisé par une augmentation de la taille des gouttelettes lipidiques, une dysfonction mitochondriale et une diminution de l'expression des gènes thermogéniques [5]. Une diminution de la perfusion sanguine et une raréfaction du réseau vasculaire sont impliqués dans la perte de fonctionnalité du tissu adipeux brun au cours de l'obésité [73] et une inflammation chronique à bas bruit, un déclin dans le recrutement et le potentiel de différenciation des progéniteurs adipocytaires et la sénescence des progéniteurs [74] ou de cellules de la fraction stroma vasculaire [75] sont impliqués dans la perte de fonctionnalité du tissu adipeux brun au cours du vieillissement. Chez l'homme, la masse et la

fonction du tissu adipeux brun sont maximales chez le nouveau-né et décroissent progressivement tout au long de la vie [76].

La capacité des tissus adipeux bruns et beiges à dissiper l'énergie sous forme de chaleur est associée à une forte consommation de substrats énergétiques. Certains auteurs les qualifient de puits à substrats [77], un terme évoquant leur rôle potentiellement bénéfique pour lutter contre les désordres métaboliques.

II. Activité métabolique des tissus adipeux bruns et beiges : des répercussions bénéfiques à l'échelle de l'organisme ?

II.2. Tissus adipeux bruns et beiges : de forts consommateurs de glucose et d'acides gras

Chez les rongeurs, en plus de métabolites récemment identifiés comme le succinate [78] et les acides aminés branchés [79], le tissu adipeux brun consomme de grandes quantités d'acides gras et de glucose [80] (**Figure 3**). Ces acides gras ont deux origines : circulants (liés à l'albumine ou sous forme de triglycérides véhiculés par les lipoprotéines) ou provenant des triglycérides contenus dans les gouttelettes lipidiques des adipocytes et libérés lors de la lipolyse. Cependant, l'utilisation de différents modèles de souris génétiquement modifiés a permis de montrer récemment que l'utilisation des lipides intracellulaires stockés dans les adipocytes bruns n'est pas essentielle à la thermogénèse. En revanche, les acides gras circulants provenant de la lipolyse des tissus adipeux blancs jouent un rôle crucial [81, 82]. L'utilisation des acides gras circulants par le tissu adipeux brun a été confirmée chez l'homme. En effet, une clairance de lipoprotéines existe au sein du tissu adipeux brun et augmente lors d'une exposition au froid [83, 84].

Outre les lipides, le tissu adipeux brun consomme aussi des quantités importantes de glucose. Néanmoins, alors que le tissu adipeux brun est un tissu aux capacités oxydatives très

importantes, la majorité du glucose n'alimente pas son métabolisme oxydatif. En effet, une part importante du glucose consommé est transformé en lactate qui est exporté par les adipocytes bruns et beiges, cette activité glycolytique étant accentuée lors d'une stimulation noradrénergique [51, 80, 85]. Le lactate peut aussi être consommé par les adipocytes bruns et beiges (qui expriment de forts niveaux du transporteur au lactate MCT1 (monocarboxylate transporter-1)), ce qui alimente leur métabolisme oxydatif [51]. L'utilisation du glucose par les adipocytes bruns participerait à la synthèse de glycogène, à l'alimentation de la voie des pentoses phosphates, à la formation de glycérol et à la lipogénèse de novo [86].

Ces tissus sont donc de forts consommateurs de substrats et dissipent l'énergie sous forme de chaleur. Mais est-ce que leur activité impacte le métabolisme global de l'organisme ?

II.3. Contribution des tissus adipeux bruns et beiges à la dépense énergétique globale

Chez les rongeurs, l'activité métabolique du tissu adipeux brun a des répercussions bénéfiques sur le métabolisme systémique global. De nombreuses études ont montré que les tissus adipeux bruns et beiges permettent d'améliorer l'homéostasie du glucose et des acides gras au niveau systémique et d'augmenter la sensibilité à l'insuline. La première observation selon laquelle le tissu adipeux brun était impliqué dans la régulation du métabolisme énergétique systémique date de 1983, avec l'observation d'une augmentation de 18% de la masse grasse suite à l'ablation du tissu adipeux brun chez la souris [87]. Par ailleurs, la délétion génétique d'UCP1 grâce à des modèles d'inactivation inductible [88] ou constitutive [11, 89] entraîne le développement d'une obésité et une perte de l'homéostasie glucidique et lipidique. A l'opposé, un traitement chronique avec un agoniste β_3 protège les souris contre l'obésité induite par un régime riche en graisse et diminue la glycémie et l'insulinémie [90]. Des expériences de transplantation de tissu adipeux brun murins et humain chez la souris confirment son effet bénéfique [91-95].

Chez l'homme présentant du tissu adipeux brun détectable par ^{18}F FDG-TEP-SCAN, son activation par une exposition au froid est associée à une amélioration des paramètres métaboliques (diminution de la glycémie, amélioration de la sensibilité à l'insuline, clairance des acides gras plasmatiques), ce qui n'est pas le cas chez des patients où le tissu adipeux brun est indétectable [96, 97]. Cependant, la contribution globale du tissu adipeux brun pour la clairance globale du glucose reste minime (1%), comparé à celle des muscles (50%) [98, 99]. Par ailleurs, l'utilisation des acides gras circulants par le tissu adipeux brun contribue à hauteur de 1% de la clairance des acides gras circulants [98, 99]. Il faut toutefois noter que la contribution des tissus adipeux bruns au métabolisme systémique global est calculée en prenant en considération sa masse, qui est estimée à entre 50 et 150 g chez un homme de 80 kg en moyenne. Le rapport masse du tissu adipeux brun/poids corporel est donc beaucoup plus faible chez l'homme que chez la souris (60 mg environ chez une souris de 20 grammes). La masse du tissu adipeux brun est estimée chez l'homme à partir des signaux obtenus en ^{18}F FDG/TEP-SCAN. Or ce système de quantification présente des limites et pourrait sous-estimer la masse réelle des tissus adipeux bruns/beiges, d'autant plus chez des patients obèses et diabétiques, et des méthodes de quantification plus précises permettrait de revoir éventuellement à la hausse la contribution réelle des tissus adipeux bruns et beiges au métabolisme global de l'individu. Par ailleurs, le tissu adipeux brun reste un tissu particulièrement efficace : pour un gramme de tissu, le tissu adipeux brun contribue à la clairance de 0,015% du glucose global contre 0,0016% pour les muscles [98, 99].

L'activation du tissu adipeux brun par un traitement chronique (4 semaines) avec du mirabégron active le tissu adipeux brun et ceci est associé à une augmentation de la dépense énergétique basale, sans modification du poids ni de la composition corporelle [69]. Une augmentation des niveaux plasmatiques des HDL et de l'adiponectine (connue pour ses effets anti-diabétiques et anti-inflammatoires), et une amélioration de la sensibilité à l'insuline et de la tolérance au

glucose ont aussi été observés. Récemment, ces mêmes effets bénéfiques du mirabégron ont été observés chez des patients en situation d'obésité, le brunissement des tissus adipeux blancs contribuant aux effets métaboliques systémiques observés [100]. Ces résultats encourageants sont toutefois à prendre avec précaution car le mirabégron peut avoir des conséquences délétères sur le système cardiovasculaire.

Une très belle étude rétrospective d'une cohorte de plus de 50000 patients a récemment mis en évidence que les individus possédant du tissu adipeux brun avaient des prévalences plus faibles de maladies métaboliques et que la présence de tissu adipeux brun était un facteur indépendant corrélé à une probabilité plus faible de développer des désordres tels que diabète de type 2, dyslipidémie, maladie cérébro-vasculaire, insuffisance cardiaque et hypertension [101]. Il est donc peu probable que ce tissu soit juste rudimentaire. Outre son impact direct via la consommation de substrats, il pourrait fortement influencer le métabolisme énergétique de l'organisme par son interaction avec les autres organes, notamment via la sécrétion des batokines.

II.4. Dialogue inter-organes : le rôle des batokines

Le tissu adipeux brun sécrète des messagers chimiques appelés batokines qui sont impliqués dans la régulation du métabolisme local et systémique, par des effets autocrines, paracrines et endocrines (**Figure 3**). Il interagit ainsi avec de multiples tissus comme le système nerveux central, le foie, l'intestin ou encore le muscle [4, 102]. Le NGF (nerve growth factor), le VEGFA (vascular endothelial growth factor-A) ou des facteurs appartenant à la famille des bone morphogenetic proteins favorisent l'hypertrophie et l'hyperplasie du tissu lui-même, son innervation et sa vascularisation. D'autres batokines peuvent agir sur des organes à distance comme par exemple le fibroblast growth factor-21, l'interleukine 6 et la neuréguline 4, et qui ont des effets bénéfiques sur le métabolisme hépatique ou cardiaque [4].

Conclusion

Le dynamisme de la littérature actuelle et notamment des études épidémiologiques sur de très larges cohortes humaines ont confirmé que les tissus adipeux beiges et bruns étaient corrélés à des profils métaboliques sains et que les stimuler représentait une piste thérapeutique d'intérêt pour améliorer les fonctions métaboliques de l'organisme. Cependant, de nombreux travaux complémentaires restent nécessaires pour mieux comprendre l'ensemble des fonctions assurées par ces tissus et leurs rôles dans le maintien de l'homéostasie énergétique et la gestion dynamique des flux de substrats.

Points Clés

- Les tissus adipeux thermogéniques bruns et beiges métaboliquement actifs sont présents chez l'homme adulte et peuvent être activés de manière pharmacologique.
- La quantité limitée de tissu adipeux brun chez l'homme adulte rend son utilisation dans la lutte contre les maladies métaboliques liées à l'obésité et au vieillissement complexe alors que la conversion du tissu adipeux blanc, disponible en grande quantité, en tissu adipeux beige représente une cible majeure.
- L'apparition des adipocytes beiges dans des situations de stress métaboliques indépendants de la température extérieure suggère que ces tissus puissent assurer d'autres fonctions que le maintien de l'homéothermie.

Remerciements

Les auteurs souhaitent adresser leurs remerciements aux membres du laboratoire RESTORE ainsi qu'à nos tutelles, l'Université Paul Sabatier (UPS), le Centre National de la recherche scientifique (CNRS), l'Établissement français du sang (EFS), l'École nationale vétérinaire de Toulouse (ENVT), et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Ils remercient la Société française de nutrition et l'ANR pour leur support financier.

Déclaration de liens d'intérêts

Damien Lagarde est un ancien doctorant financé par une bourse du ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Rémi Montané est un doctorant financé par une bourse du ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Castillo-Armengol, J., L. Fajas, and I.C. Lopez-Mejia, *Inter-organ communication: a gatekeeper for metabolic health*. EMBO Rep, 2019. **20**(9): p. e47903.
2. Chouchani, E.T. and S. Kajimura, *Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue*. Nat Metab, 2019. **1**(2): p. 189-200.
3. Cannon, B. and J. Nedergaard, *Brown adipose tissue: function and physiological significance*. Physiol Rev, 2004. **84**(1): p. 277-359.
4. Villarroya, F., et al., *The Lives and Times of Brown Adipokines*. Trends Endocrinol Metab, 2017. **28**(12): p. 855-867.
5. Zoico, E., et al., *Brown and Beige Adipose Tissue and Aging*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 368.
6. Giordano, A., A. Frontini, and S. Cinti, *Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity*. Nat Rev Drug Discov, 2016. **15**(6): p. 405-24.
7. Villarroya, F., et al., *Toward an Understanding of How Immune Cells Control Brown and Beige Adipobiology*. Cell Metab, 2018. **27**(5): p. 954-961.
8. Ricquier, D., *Uncoupling protein 1 of brown adipocytes, the only uncoupler: a historical perspective*. Front Endocrinol (Lausanne), 2011. **2**: p. 85.
9. Song, A., et al., *Low- and high-thermogenic brown adipocyte subpopulations coexist in murine adipose tissue*. J Clin Invest, 2020. **130**(1): p. 247-257.
10. Sun, W., et al., *snRNA-seq reveals a subpopulation of adipocytes that regulates thermogenesis*. Nature, 2020. **587**(7832): p. 98-102.
11. Enerback, S., et al., *Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese*. Nature, 1997. **387**(6628): p. 90-4.
12. Bertholet, A.M. and Y. Kirichok, *UCP1: A transporter for H(+) and fatty acid anions*. Biochimie, 2017. **134**: p. 28-34.
13. Fedorenko, A., P.V. Lishko, and Y. Kirichok, *Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria*. Cell, 2012. **151**(2): p. 400-13.
14. Nicholls, D.G. and R.M. Locke, *Thermogenic mechanisms in brown fat*. Physiol Rev, 1984. **64**(1): p. 1-64.
15. Himms-Hagen, J., *Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies*. FASEB J, 1990. **4**(11): p. 2890-8.
16. Chouchani, E.T., et al., *Mitochondrial ROS regulate thermogenic energy expenditure and sulfenylation of UCP1*. Nature, 2016. **532**(7597): p. 112-6.
17. Chouchani, E.T., L. Kazak, and B.M. Spiegelman, *Mitochondrial reactive oxygen species and adipose tissue thermogenesis: Bridging physiology and mechanisms*. J Biol Chem, 2017. **292**(41): p. 16810-16816.
18. Jastroch, M., *Uncoupling protein 1 controls reactive oxygen species in brown adipose tissue*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(30): p. 7744-7746.
19. Lagarde, D., et al., *Lactate Fluxes and Plasticity of Adipose Tissues: A Redox Perspective*. Front Physiol, 2021. **12**: p. 689747.

20. Jeanson, Y., A. Carriere, and L. Casteilla, *A New Role for Browning as a Redox and Stress Adaptive Mechanism?* Front Endocrinol (Lausanne), 2015. **6**: p. 158.
21. Fukano, K., et al., *Cold Exposure Induces Proliferation of Mature Brown Adipocyte in a α 3-Adrenergic Receptor-Mediated Pathway.* PLoS One, 2016. **11**(11): p. e0166579.
22. Roesler, A. and L. Kazak, *UCP1-independent thermogenesis.* Biochem J, 2020. **477**(3): p. 709-725.
23. Rahbani, J.F., et al., *Creatine kinase B controls futile creatine cycling in thermogenic fat.* Nature, 2021. **590**(7846): p. 480-485.
24. Rothwell, N.J. and M.J. Stock, *A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis.* Nature, 1979. **281**(5726): p. 31-5.
25. Li, Y., et al., *Secretin-Activated Brown Fat Mediates Prandial Thermogenesis to Induce Satiety.* Cell, 2018. **175**(6): p. 1561-1574 e12.
26. Cousin, B., et al., *Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization.* J Cell Sci, 1992. **103** p. 931-42.
27. Loncar, D., *Convertible adipose tissue in mice.* Cell Tissue Res, 1991. **266**(1): p. 149-61.
28. Young, P., J.R. Arch, and M. Ashwell, *Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse.* FEBS Lett, 1984. **167**(1): p. 10-4.
29. Wu, J., et al., *Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human.* Cell, 2012. **150**(2): p. 366-76.
30. Sanchez-Gurmaches, J. and D.A. Guertin, *Adipocytes arise from multiple lineages that are heterogeneously and dynamically distributed.* Nat Commun, 2014. **5**: p. 4099.
31. Barreau, C., et al., *Regionalization of browning revealed by whole subcutaneous adipose tissue imaging.* Obesity (Silver Spring), 2016. **24**(5): p. 1081-9.
32. Dichamp, J., et al., *3D analysis of the whole subcutaneous adipose tissue reveals a complex spatial network of interconnected lobules with heterogeneous browning ability.* Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 6684.
33. Rosenwald, M., et al., *Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes.* Nat Cell Biol, 2013. **15**(6): p. 659-67.
34. Barbatelli, G., et al., *The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. **298**(6): p. E1244-53.
35. Lee, Y.H., et al., *In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by beta3-adrenoceptor activation and high-fat feeding.* Cell Metab, 2012. **15**(4): p. 480-91.
36. Wang, Q.A., et al., *Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration.* Nat Med, 2013. **19**(10): p. 1338-44.
37. Park, J., et al., *Progenitor-like characteristics in a subgroup of UCP1+ cells within white adipose tissue.* Dev Cell, 2021.
38. Chen, Y., et al., *Thermal stress induces glycolytic beige fat formation via a myogenic state.* Nature, 2019. **565**(7738): p. 180-185.
39. Lee, Y.H., et al., *Metabolic heterogeneity of activated beige/brite adipocytes in inguinal adipose tissue.* Sci Rep, 2017. **7**: p. 39794.
40. Lee, K.Y., et al., *Tbx15 Defines a Glycolytic Subpopulation and White Adipocyte Heterogeneity.* Diabetes, 2017. **66**(11): p. 2822-2829.
41. Bostrom, P., et al., *A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis.* Nature, 2012. **481**(7382): p. 463-8.
42. Dewal, R.S. and K.I. Stanford, *Effects of exercise on brown and beige adipocytes.* Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2019. **1864**(1): p. 71-78.
43. Kir, S., et al., *Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia.* Nature, 2014. **513**(7516): p. 100-4.
44. Petruzzelli, M., et al., *A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia.* Cell Metab, 2014. **20**(3): p. 433-47.

45. Han, J., et al., *Interleukin-6 induces fat loss in cancer cachexia by promoting white adipose tissue lipolysis and browning*. *Lipids Health Dis*, 2018. **17**(1): p. 14.
46. Porter, C., et al., *Severe Burn Injury Induces Thermogenically Functional Mitochondria in Murine White Adipose Tissue*. *Shock*, 2015. **44**(3): p. 258-64.
47. Sidossis, L.S., et al., *Browning of Subcutaneous White Adipose Tissue in Humans after Severe Adrenergic Stress*. *Cell Metab*, 2015. **22**(2): p. 219-27.
48. Li, G., et al., *Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota*. *Cell Metab*, 2017. **26**(5): p. 801.
49. Longchamp, A., et al., *Surgical injury induces local and distant adipose tissue browning*. *Adipocyte*, 2016. **5**(2): p. 163-74.
50. Carriere, A., et al., *Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure*. *Diabetes*, 2014. **63**(10): p. 3253-65.
51. Lagarde, D., et al., *Lactate fluxes mediated by the monocarboxylate transporter-1 are key determinants of the metabolic activity of beige adipocytes*. *J Biol Chem*, 2021. **296**: p. 100137.
52. Yan, S., et al., *IRF3 reduces adipose thermogenesis via ISG15-mediated reprogramming of glycolysis*. *J Clin Invest*, 2021. **131**(7).
53. Bai, Y., et al., *Pdcd4 restrains the self-renewal and white-to-beige transdifferentiation of adipose-derived stem cells*. *Cell Death Dis*, 2016. **7**: p. e2169.
54. Kim, N., et al., *Piperine regulates UCP1 through the AMPK pathway by generating intracellular lactate production in muscle cells*. *Sci Rep*, 2017. **7**: p. 41066.
55. Wang, H.J., et al., *Adaptive thermogenesis enhances the life-threatening response to heat in mice with an Ryr1 mutation*. *Nat Commun*, 2020. **11**(1): p. 5099.
56. Carriere, A., et al., *The emerging roles of lactate as a redox substrate and signaling molecule in adipose tissues*. *J Physiol Biochem*, 2020. **76**(2): p. 241-250.
57. Klingenspor, M., et al., *An ancient look at UCP1*. *Biochim Biophys Acta*, 2008. **1777**(7-8): p. 637-41.
58. Mukherjee, J., A. Baranwal, and K.N. Schade, *Classification of Therapeutic and Experimental Drugs for Brown Adipose Tissue Activation: Potential Treatment Strategies for Diabetes and Obesity*. *Curr Diabetes Rev*, 2016. **12**(4): p. 414-428.
59. Pan, R. and Y. Chen, *Management of Oxidative Stress: Crosstalk Between Brown/Beige Adipose Tissues and Skeletal Muscles*. *Front Physiol*, 2021. **12**: p. 712372.
60. Ricquier, D., M. Nechad, and G. Mory, *Ultrastructural and biochemical characterization of human brown adipose tissue in pheochromocytoma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982. **54**(4): p. 803-7.
61. Bouillaud, F., et al., *Detection of brown adipose tissue uncoupling protein mRNA in adult patients by a human genomic probe*. *Clin Sci (Lond)*, 1988. **75**(1): p. 21-7.
62. Heaton, J.M., *The distribution of brown adipose tissue in the human*. *J Anat*, 1972. **112**(Pt 1): p. 35-9.
63. Virtanen, K.A., et al., *Functional brown adipose tissue in healthy adults*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(15): p. 1518-25.
64. Cypess, A.M., et al., *Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(15): p. 1509-17.
65. van Marken Lichtenbelt, W.D., et al., *Cold-activated brown adipose tissue in healthy men*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(15): p. 1500-8.
66. Jespersen, N.Z., et al., *Heterogeneity in the perirenal region of humans suggests presence of dormant brown adipose tissue that contains brown fat precursor cells*. *Mol Metab*, 2019. **24**: p. 30-43.
67. Enerback, S., *Human brown adipose tissue*. *Cell Metab*, 2010. **11**(4): p. 248-52.
68. van der Lans, A.A., et al., *Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis*. *J Clin Invest*, 2013. **123**(8): p. 3395-403.
69. O'Mara, A.E., et al., *Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity*. *J Clin Invest*, 2020. **130**(5): p. 2209-2219.

70. Finlin, B.S., et al., *Human adipose beiging in response to cold and mirabegron*. JCI Insight, 2018. **3**(15).
71. Ikeda, K., P. Maretich, and S. Kajimura, *The Common and Distinct Features of Brown and Beige Adipocytes*. Trends Endocrinol Metab, 2018. **29**(3): p. 191-200.
72. Nedergaard, J. and B. Cannon, *How brown is brown fat? It depends where you look*. Nat Med, 2013. **19**(5): p. 540-1.
73. Shimizu, I., et al., *Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity*. J Clin Invest, 2014. **124**(5): p. 2099-112.
74. Berry, D.C., et al., *Cellular Aging Contributes to Failure of Cold-Induced Beige Adipocyte Formation in Old Mice and Humans*. Cell Metab, 2017. **25**(2): p. 481.
75. Pan, X.X., et al., *Senescent T Cell Induces Brown Adipose Tissue "Whitening" Via Secreting IFN-gamma*. Front Cell Dev Biol, 2021. **9**: p. 637424.
76. Rogers, N.H., *Brown adipose tissue during puberty and with aging*. Ann Med, 2015. **47**(2): p. 142-9.
77. Kajimura, S., B.M. Spiegelman, and P. Seale, *Brown and Beige Fat: Physiological Roles beyond Heat Generation*. Cell Metab, 2015. **22**(4): p. 546-59.
78. Mills, E.L., et al., *Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis*. Nature, 2018. **560**(7716): p. 102-106.
79. Yoneshiro, T., et al., *BCAA catabolism in brown fat controls energy homeostasis through SLC25A44*. Nature, 2019. **572**(7771): p. 614-619.
80. Ma, S.W. and D.O. Foster, *Uptake of glucose and release of fatty acids and glycerol by rat brown adipose tissue in vivo*. Can J Physiol Pharmacol, 1986. **64**(5): p. 609-14.
81. Schreiber, R., et al., *Cold-Induced Thermogenesis Depends on ATGL-Mediated Lipolysis in Cardiac Muscle, but Not Brown Adipose Tissue*. Cell Metab, 2017. **26**(5): p. 753-763 e7.
82. Shin, H., et al., *Lipolysis in Brown Adipocytes Is Not Essential for Cold-Induced Thermogenesis in Mice*. Cell Metab, 2017. **26**(5): p. 764-777 e5.
83. Khedoe, P.P., et al., *Brown adipose tissue takes up plasma triglycerides mostly after lipolysis*. J Lipid Res, 2015. **56**(1): p. 51-9.
84. Bartelt, A., et al., *Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance*. Nat Med, 2011. **17**(2): p. 200-5.
85. Schweizer, S., et al., *Substrate fluxes in brown adipocytes upon adrenergic stimulation and uncoupling protein 1 ablation*. Life Sci Alliance, 2018. **1**(6): p. e201800136.
86. Hankir, M.K. and M. Klingenspor, *Brown adipocyte glucose metabolism: a heated subject*. EMBO Rep, 2018. **19**(9).
87. Dulloo, A.G. and D.S. Miller, *Energy balance following sympathetic denervation of brown adipose tissue*. Can J Physiol Pharmacol, 1984. **62**(2): p. 235-40.
88. Lowell, B.B., et al., *Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue*. Nature, 1993. **366**(6457): p. 740-2.
89. Feldmann, H.M., et al., *UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality*. Cell Metab, 2009. **9**(2): p. 203-9.
90. Collins, S., et al., *Strain-specific response to beta 3-adrenergic receptor agonist treatment of diet-induced obesity in mice*. Endocrinology, 1997. **138**(1): p. 405-13.
91. Liu, X., et al., *Brown Adipose Tissue Transplantation Reverses Obesity in Ob/Ob Mice*. Endocrinology, 2015. **156**(7): p. 2461-9.
92. Stanford, K.I., et al., *Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity*. J Clin Invest, 2013. **123**(1): p. 215-23.
93. White, J.D., R.S. Dewal, and K.I. Stanford, *The beneficial effects of brown adipose tissue transplantation*. Mol Aspects Med, 2019. **68**: p. 74-81.
94. Min, S.Y., et al., *Human 'brite/beige' adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice*. Nat Med, 2016. **22**(3): p. 312-8.

95. Dani, V., X. Yao, and C. Dani, *Transplantation of fat tissues and iPSC-derived energy expenditure adipocytes to counteract obesity-driven metabolic disorders: Current strategies and future perspectives*. Rev Endocr Metab Disord, 2021.
96. Chondronikola, M., et al., *Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans*. Diabetes, 2014. **63**(12): p. 4089-99.
97. Chondronikola, M., et al., *Brown Adipose Tissue Activation Is Linked to Distinct Systemic Effects on Lipid Metabolism in Humans*. Cell Metab, 2016. **23**(6): p. 1200-1206.
98. Carpentier, A.C., et al., *Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans*. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. **9**: p. 447.
99. Blondin, D.P., et al., *Contributions of white and brown adipose tissues and skeletal muscles to acute cold-induced metabolic responses in healthy men*. J Physiol, 2015. **593**(3): p. 701-14.
100. Finlin, B.S., et al., *The beta3-adrenergic receptor agonist mirabegron improves glucose homeostasis in obese humans*. J Clin Invest, 2020. **130**(5): p. 2319-2331.
101. Becher, T., et al., *Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health*. Nat Med, 2021. **27**(1): p. 58-65.
102. Scheele, C. and C. Wolfrum, *Brown Adipose Crosstalk in Tissue Plasticity and Human Metabolism*. Endocr Rev, 2020. **41**(1).

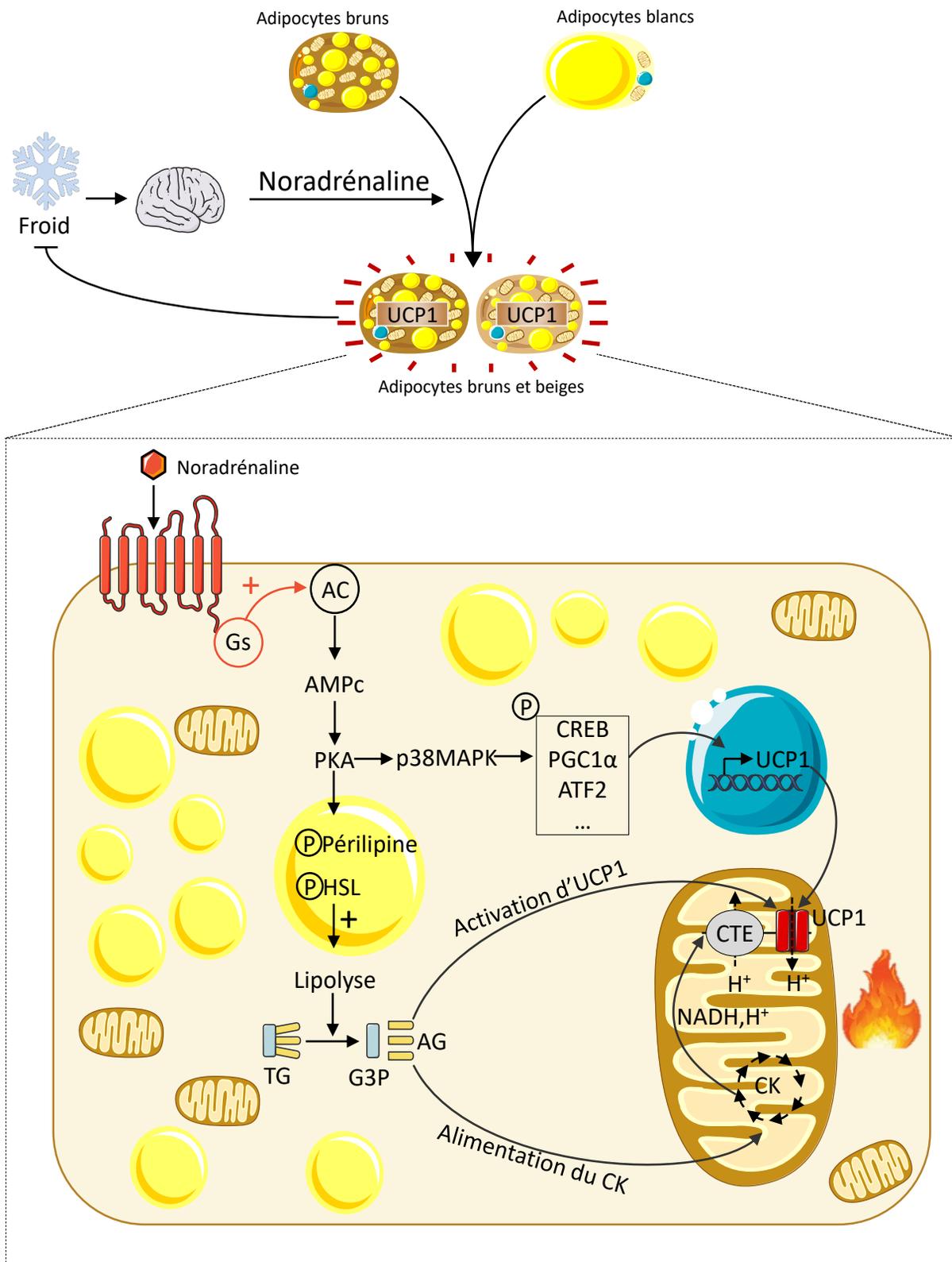


Figure 1. Mécanisme d'activation des adipocytes bruns et beiges. L'activation des adipocytes bruns et beiges par la noradrénaline suite à une exposition au froid induit une activation transcriptionnelle et métabolique d'UCP1.

AC: Adénylate cyclase; AG: Acides gras; AMPc: Adénosine monophosphate cyclique; ATF2: Activating transcription factor-2; CK: Cycle de Krebs; CREB: C-AMP Response Element-binding protein; CTE: Chaîne de transport des électrons; G3P: Glycérol 3 phosphates; Gs: G proteins subunit s; HSL: Hormone-sensitive lipase; PGC1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; PKA: Protéine kinase A; p38MAPK : P38 mitogen-activated protein kinase; TG: Triglycérides; UCP1: Uncoupling protein 1

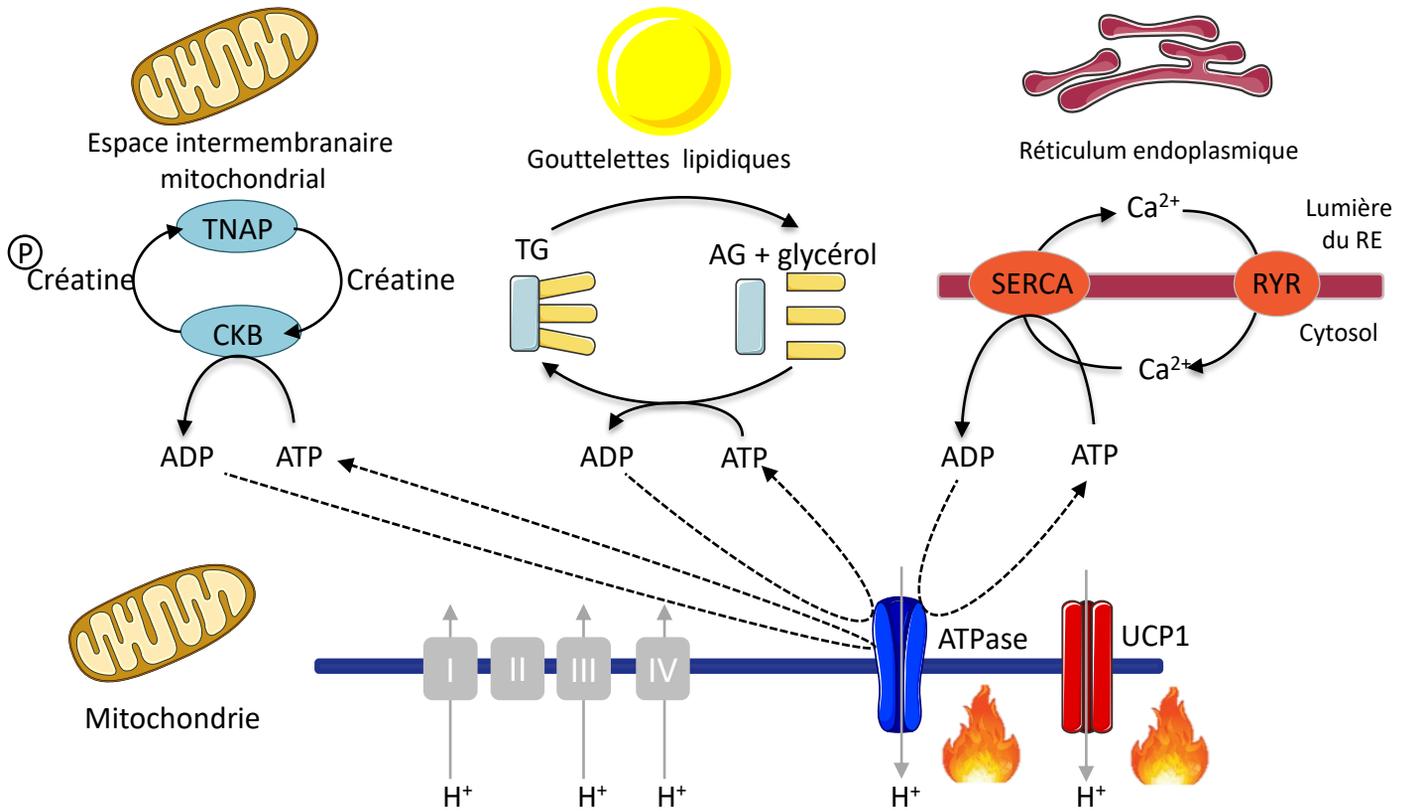


Figure 2. Mécanismes thermogéniques des adipocytes beiges et bruns. La dissipation du gradient de protons par la protéine mitochondriale UCP1 et divers mécanismes de consommation de l'ATP comme phosphorylation/déphosphorylation de la créatine, lipolyse/ré-estérification des acides gras et cycle du calcium augmentent le fonctionnement de la chaîne respiratoire et les réactions cataboliques en amont, ceci étant accompagné d'une production de chaleur.

AAC: ATP/ADP carrier; ADP: Adénosine diphosphate; AG: Acides gras; ATP: Adénosine triphosphate; ATPase: ATP synthase; Cr: Creatine; IMS: Intermembrane space; CKB: Creatine Kinase B; TNAP: Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase; RE: Réticulum endoplasmique; RYR: Ryanodine receptors; SERCA: Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase; TG: Triglycerides; UCP1: Uncoupling protein 1;

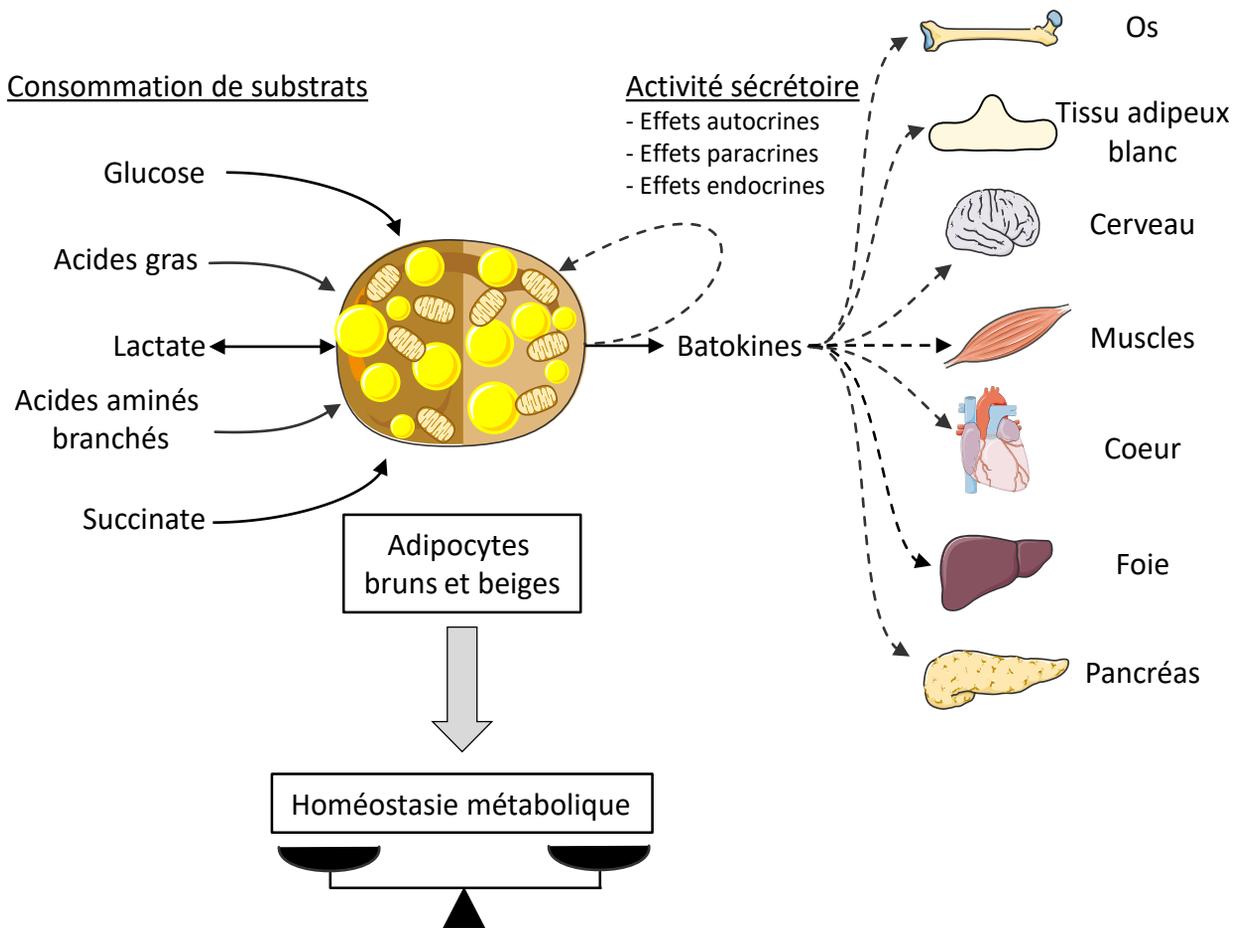


Figure 3. Contribution des tissus adipeux beiges et bruns à l'homéostasie énergétique. Les tissus adipeux beiges et bruns, lorsqu'ils sont activés, consomment de grandes quantités de substrats énergétiques. Ces tissus sécrètent aussi des messagers chimiques, les batokines, qui participent à la régulation du métabolisme local (par un effet autocrine et paracrine) et systémique (par un effet endocrine).