



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 juillet 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BEAULANT Agathe**

Titre de la thèse : Rôle des interactions entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline et la stéatose hépatique

Résumé



L'obésité, le diabète de type 2 et la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) sont des pathologies en pleine expansion depuis ces dernières années, et se trouvent intimement liées avec l'insulino-résistance hépatique et la stéatose, pourtant les mécanismes moléculaires de ces atteintes métaboliques sont mal compris. Récemment, notre équipe a identifié un nouveau rôle des contacts entre la mitochondrie et le réticulum-endoplasmique (RE) (appelés MAMs : mitochondria-associated reticulum endoplasmic membranes) dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline et de l'homéostasie glucidique, et a démontré que les MAMs étaient altérées dans le foie de souris obèses et insulino-résistantes. Cependant, la présence de controverses dans la littérature, quant à la dynamique des MAMs dans l'obésité chronique, freine les nouvelles investigations ciblant les MAMs pour améliorer le métabolisme hépatique. Dans ce contexte, il était crucial de redéfinir le rôle des MAMs dans l'insulino-résistance et la stéatose hépatique, et de caractériser le plus finement la dynamique des MAMs au cours du développement de l'insulino-résistance associée à l'obésité.

Le but de ma thèse a été d'étudier si les régulations structurales et fonctionnelles des MAMs évoluaient en fonction du temps lors d'une diète obésogène, et également de statuer quant au rôle causal des MAMs dans l'insulino-résistance et la stéatose hépatique, en modulant les MAMs via la surexpression adénovirale d'un spacer et d'un linker, non exprimé de manière endogène. Mes travaux ont démontré que l'altération structurale et fonctionnelle des MAMs dans le foie est un phénomène très précoce qui précède l'insulino-résistance et la stéatose hépatique induites par un régime obésogène. De plus, cette altération des MAMs, en contexte d'obésité, a été retrouvée dans des modèles génétiques d'obésité et de fond génétique différents, prouvant la robustesse de nos données. De manière intéressante, le retour à un régime standard, des animaux obèses, améliore à la fois les MAMs, la sensibilité à l'insuline et la stéatose des souris, prouvant le caractère réversible de ces dysfonctions. Aussi, l'utilisation de protéines exogènes modulatrices des MAMs,

spacer et linker, nous a permis de moduler les MAMs, indépendamment de toutes autres fonctions cellulaires. Ainsi, l'altération des MAMs médiée par la spacer FATE1 dans le foie de souris est suffisante pour altérer le métabolisme glucidique et lipidique des souris saines, tandis que l'induction de MAMs via le linker prévient l'altération du métabolisme glucidique induit par une diète obésogène. L'ensemble de ces données prouvent que l'altération des MAMs est un phénomène précoce, causal et réversible dans l'insulino-résistance et la stéatose hépatique, suggérant que les MAMs pourrait être une nouvelle cible pour améliorer l'homéostasie glucidique et lipidique dans les maladies métaboliques.

Mots clefs : Mitochondria-associated membranes (MAMs), insulino-résistance hépatique, stéatose hépatique, obésité, diabète de type 2, signalisation calcique, mitochondrie.