



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 décembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **DINGREVILLE Florian**

Titre de la thèse : « *Rôle des interactions entre la mitochondrie et le réticulum endoplasmique dans les défauts de sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques au cours du diabète de type 2* »



Résumé

La **mitochondrie** et le **réticulum endoplasmique (RE)** forment un réseau dans les cellules qui contrôle la fonction et le destin cellulaire. La mitochondrie de la cellule β pancréatique joue un rôle central dans la **sécrétion d'insuline** en réponse au glucose de par sa capacité à produire de l'ATP. Le RE lui prend en charge la mise en conformation de l'insuline et joue le rôle de stock calcique. Ces 2 organites se rejoignent au niveau de points de contact appelés **Mitochondria Associated endoplasmic reticulum Membranes (MAMs)**. Les MAMs sont le siège d'**échanges calciques** et lipidiques entre les 2 organites. Les altérations de la mitochondrie et du RE ont été montrées comme des facteurs contribuant au développement du **diabète de type 2**. L'implication des MAMs n'a cependant jamais été étudiée dans la cellule β .

La **glucotoxicité** provoquée par une exposition chronique à des concentrations élevées de glucose, est un facteur clé de la dysfonction β pancréatique au cours du diabète de type 2. J'ai pu démontrer que la glucotoxicité augmentait la fission mitochondriale et le nombre de MAMs dans les cellules bêta humaines et INS-1E mais que ces MAMs présentaient des défauts d'échanges calciques, pouvant ainsi contribuer au défaut de la sécrétion d'insuline. J'ai ensuite modulé les MAMs soit via une stimulation aigue au glucose soit par l'utilisation d'un siRNA qui rompt partiellement les contacts entre le RE et la mitochondrie ou par l'utilisation d'un linker qui artificiellement force ces contacts. La stimulation aigue au glucose augmente les MAMs et le transfert de calcium du RE vers la mitochondrie alors que la rupture des contacts diminue la sécrétion d'insuline. Enfin le linker en forçant les rapprochements RE-mitochondrie mime les effets de la glucotoxicité.

Ce travail, constitue la première étude structurelle et fonctionnelle des MAMs dans la cellule β pancréatique, éclairant leur rôle dans la dysfonction β pancréatique lors du développement du diabète de type 2.

Mots Clés : Mitochondrie, RE, MAMs, Diabète de type 2, Glucotoxicité, Sécrétion d'insuline, Calcium.