



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **MORTZ Mathieu**

Titre de la thèse : « *Flexibilités bioénergétique et génomique mitochondriales chez l'oiseau* »



### Résumé

Les oiseaux sont des organismes endothermes faisant preuve d'une flexibilité métabolique remarquable en réponse aux contraintes énergétiques inhérentes à leur mode de vie. Cette flexibilité est notamment stimulée lors de transitions nutritionnelles pour adapter leur intensité métabolique selon les ressources énergétiques disponibles, est déterminante pour la survie chez ces animaux. Les mitochondries constituant le principal carrefour métabolique, en permettant l'essentiel de la production d'ATP cellulaire, sont largement impliquées dans les modulations observées au cours d'un jeûne et lors de la réalimentation. Le but de cette thèse était d'étudier la flexibilité de la fonction mitochondriale face à un jeûne alimentaire et lors de la réalimentation chez le canard de Barbarie. Plusieurs aspects allant de la bioénergétique, à l'organisation anatomique jusqu'à la génomique et l'évolution des espèces ont été analysés pour mieux comprendre les modulations impliquées et leurs interrelations potentielles pour ajuster le fonctionnement mitochondrial aux contraintes énergétiques.

Une 1<sup>ère</sup> étude a décrit la cinétique de l'installation d'un hypométabolisme musculaire associé à l'augmentation de l'efficacité bioénergétique mitochondriale en réponse au jeûne, avec une acclimatation maximale après 3 jours. L'étude en parallèle du remodelage des réseaux grâce à une double approche par anticorps et microscopie confocale a montré une flexibilité bidirectionnelle de l'organisation des réseaux de mitochondries musculaires, avec une fusion accrue au tout début du jeûne précédant une fragmentation accrue après 4 jours.

Une 2<sup>ème</sup> étude a montré l'implication potentielle de l'activité de la monoxyde d'azote synthase (NOS) mitochondriale dans les modulations de la bioénergétique mitochondriale induites par le jeûne alimentaire. L'activité de la NOS mitochondriale est accrue par le jeûne et sa modulation *in vitro* reproduit de façon rapidement réversible sur des mitochondries musculaires d'oiseaux nourris les effets induits par le jeûne alimentaire.

Une 3<sup>ème</sup> étude a exploré la flexibilité du génome mitochondrial pour détecter la présence de cadres ouverts de lecture (ORF) codant pour des peptides bioactifs, similaires à ceux qui chez les mammifères sont codés par les gènes 12S et 16S et sont métaboliquement actifs. Les analyses génétiques ont mis en évidence chez les oiseaux la présence d'ORFs incorporés dans le gène codant pour l'ARNr 16S et dont l'évolution moléculaire est similaire à celle des gènes mitochondriaux codant pour des sous-unités de la chaîne respiratoire. Parmi les ORFs détectés, certains correspondent à ceux décrits chez les mammifères (humanine, SHLP6).

Une 4<sup>ème</sup> étude a montré que la très forte conservation chez les mammifères, les oiseaux et les ectothermes terrestres, des ORFs situés sur le gène 16S ne peut être un artéfact lié à une contrainte imposée par la structure de l'ARNr codé, n'étant pas retrouvée sur des simulations de séquences générées en tenant compte de la structure secondaire et tertiaire. Chez les 3

groupes de vertébrés étudiés, l'ORF codant pour l'humanine, un peptide identifié chez l'homme, a subi au cours de l'évolution une pression de sélection purifiante maintenant sa composition en acides aminés.

Ce travail souligne la remarquable flexibilité bioénergétique et génomique des mitochondries chez les oiseaux qui peut contribuer aux ajustements de l'activité énergétique lors des transitions nutritionnelles. Les résultats obtenus ont ouvert un nouveau champ d'investigations sur les nouveaux peptides codés par le génome mitochondrial et dont les rôles biologiques restent à explorer.