DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 4 décembre 2019

Prénom et nom de famille de l'auteur : **Arthur BASSOT**

Titre de la thèse : *« Rôle des points de contact Réticulum Endoplasmique-Mitochondrie (MAMs) dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique du foie et importance du Monoxyde d'Azote (NO) »*

Résumé

Le **réticulum endoplasmique** et la **mitochondrie** sont deux organites majeurs impliqués dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique. Ces structures interagissent au niveau de points de contact étroits appelés *Mitochondria-Associated Endoplasmique Reticulum Membranes* (**MAMs**). Les MAMs sont une zone de communication et d'échanges, de lipides et de calcium entre autre, indispensables à l'activité des deux organites et au maintien de l'homéostasie cellulaire. Des connexions physiques sont assurées par l'interaction de protéines complémentaires, comme le canal anionique voltage-dépendant **(VDAC)-1**, la protéine chaperonne **(Grp)-75** et le récepteur de l'inositol 1,4,5-triphosphate **(IP3R)-1**, constituant un complexe impliqué dans le transfert de calcium. D'autres acteurs comme les mitofusines 1 et 2 **(MFN1/2)** assurent également un rapprochement entre les deux organites et semblent jouer un rôle dans les échanges des lipides.

Récemment, les MAMs sont apparues comme un nouveau carrefour de la **signalisation de l'insuline** dans le **foie**. Le **monoxyde d'azote (NO)** participe également au contrôle de la réponse à l'insuline hépatique et a une action spécifique sur la mitochondrie. Mes travaux de thèse ont montré que le NO à des concentrations physiologiques module les interactions entre le RE et la mitochondrie dans le foie et que son action sur les MAMs implique la voie de signalisation sGC/cGMP/PKG. J'ai également démontré que la modulation des MAMs par le NO semble jouer un rôle clé dans la régulation de la voie de signalisation à l'insuline (**projet1**).

Par ailleurs, j'ai exploré l'importance des MAMs dans la régulation du **métabolisme lipidique**. Pour cela, j'ai modulé l'expression protéique de **Grp75** et **Mfn2** sur un modèle d'hépatocarcinome humain (**Huh7**). Mes résultats ont montré qu'une surexpression des deux protéines améliore les MAMs et la β-oxydation mitochondriale mais conduit à une accumulation intracellulaire de lipides. Ceci serait dû à un défaut de sécrétion des lipides dans les lipoprotéines VLDL et pourrait impliquer l'apparition d'un stress mitochondrial et une altération des échanges de phospholipides entre les deux organites (**projet 2**).

Par conséquence mon travail confirme le rôle physiologique des MAMs et éclaire les mécanismes d'actions de cette plateforme cellulaire dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique hépatique. A plus long terme ces connaissances participeront peut-être à l'identification de potentielles cibles thérapeutiques afin de prévenir la **stéatose** et la **résistance à l'insuline** hépatiques et leurs complications.

Mots clefs : Foie, Réticulum endoplasmique, Mitochondrie, MAMs, Monoxyde d'azote (NO), Grp75, Mfn2, voie de signalisation de l'insuline, sécrétion des lipoprotéines VLDL, Métabolisme Glucido-lipidique, Stéatose, diabète de type 2.