



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **31 mars 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame ALVES Anaïs**

Titre de la thèse : « *Régulation nutritionnelle des points de contacts mitochondrie-réticulum endoplasmique (MAMs) dans le foie* »



Résumé

La proportion de personnes atteintes de maladies métaboliques associées à l'obésité, comme le diabète de type 2, est en constante augmentation dans le monde. Les désordres métaboliques hépatiques jouent un rôle clé dans la progression de ces maladies. Les contacts entre la mitochondrie et le réticulum endoplasmique, appelés *Mitochondria associated membranes* ou MAMs, ont été décrits récemment comme des plateformes centrales dans la régulation du métabolisme cellulaire. Ainsi au niveau hépatique, les MAMs contribuent au contrôle de la sensibilité à l'insuline et de l'homéostasie glucidique. Or, la structure et la fonction des MAMs dans le foie est altérée dans l'obésité. De manière intéressante, ces altérations sont réversibles. Par ailleurs, ces points de contact peuvent être régulés par différents facteurs, notamment certains acides aminés. De façon intéressante, les niveaux plasmatiques et hépatiques en glycine, un acide aminé non essentiel, et en son précurseur triméthylé, la bétaine, sont diminués dans les maladies métaboliques associées à l'obésité. La diminution de leur concentration circulante est corrélée à la sévérité de l'insulino-résistance et de la stéatose hépatique. Dans ce contexte, nous nous sommes interrogés sur le rôle potentiel de ces métabolites dans la régulation de l'intégrité des MAMs dans le foie et sur l'intérêt de restaurer leur disponibilité dans les maladies métaboliques afin de prévenir ou reverser l'insulino-résistance hépatique associée à l'obésité. Ainsi, l'objectif de ma thèse était de déterminer *in vitro* et *in vivo* si la glycine et la bétaine, au-delà d'être des « biomarqueurs » des

maladies métaboliques associées à l'obésité, contribuent à améliorer la réponse à l'insuline en modulant l'intégrité des MAMs dans le foie.

Mes travaux ont démontré *in vitro*, sur des hépatocytes primaires de rat, que la glycine améliore l'intégrité des MAMs et la réponse à l'insuline. Cependant, dans un modèle d'obésité murin induit par un régime riche en gras et en sucrose, une supplémentation en glycine restaure partiellement les concentrations hépatiques de l'acide aminé mais induit la néoglucogenèse hépatique et exacerbe l'hyperglycémie à jeun, augmentant de ce fait le risque de développer un diabète de type 2. A l'inverse, nos travaux sur les mêmes modèles montrent que la bétaine a un impact positif sur l'intégrité des MAMs et par ce biais, améliore la réponse à l'insuline *in vitro* et *in vivo*. Par ailleurs *in vivo*, la supplémentation en bétaine améliore la tolérance au glucose et prévient la stéatose hépatique chez les souris obèses.

Ainsi, nos résultats soutiennent l'intérêt de la bétaine pour prévenir la déstructuration des MAMs dans le foie au cours de l'obésité et encouragent à poursuivre la compréhension des mécanismes associés. Ces connaissances pourront peut-être contribuer à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir ou traiter les complications hépatiques au cours de l'obésité. Nos résultats mettent cependant en garde quant au recours à la supplémentation en glycine dans l'obésité, qui, de par son impact sur la néoglucogenèse hépatique, pourrait sur le long terme augmenter le risque de diabète de type 2.