

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE NANTES

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : *Biologie - Physiopathologie*

Par

Yoann COMBOT

Étude des fonctions de la seipine dans l'adipocyte mature

Rôles dans l'homéostasie calcique, l'activité mitochondriale et le profil lipidique

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le Vendredi 19 Novembre 2021

Unité de recherche : L'institut du thorax, INSERM UMR 1087 / CNRS UMR 6291

Rapporteurs avant soutenance :

Marthe MOLDES
Cédric MORO

Chargée de recherche, HDR, INSERM, U938 – CRSA, Paris
Directeur de recherche, INSERM, U1297 – I2MC, Toulouse

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (à préciser après la soutenance)

Examineurs : Bénédicte GABORIT
Jennifer RIEUSSET

Professeur d'Université – Praticien Hospitalier, APHM, Marseille
Directrice de Recherche, INSERM, U1060 – CarMeN, Lyon 1

Dir. de thèse : Xavier PRIEUR

Maitre de conférences, HDR, Univ. de Nantes, U1087 – ITX, Nantes

Titre : Étude des fonctions de la seipine dans l'adipocyte mature : rôles dans l'homéostasie calcique, l'activité mitochondriale et le profil lipidique

Mots clés : seipine, adipocyte mature, calcium, mitochondrie, MAMs, flexibilité métabolique

Résumé : La lipodystrophie congénitale de Berardinelli-Seip (BSCL) est une pathologie caractérisée principalement par une perte quasi-totale de tissu adipeux, associée à des troubles métaboliques importants. La moitié des cas diagnostiqués est due à la mutation du gène *BSCL2*, codant la seipine, protéine dont les fonctions sont encore mal connues.

Dans ce travail, nous mettons en évidence que les cellules de patients *BSCL2* présentent des anomalies mitochondriales. Des analyses *in vitro* nous ont permis de localiser la seipine dans les zones du réticulum endoplasmique (RE) associées aux mitochondries (appelées MAMs), en interaction avec des protéines de la régulation calcique comme SERCA2, IP₃R et VDAC. La présence de la seipine dans cette région du RE est favorisée par le jeûne, alors qu'elle est en contact de la gouttelette lipidique pendant un chargement en lipides.

L'absence de la seipine *in vitro* induit une altération du calcium mitochondrial ainsi que de la production des métabolites du cycle de Krebs et de l'ATP. Chez les souris, la délétion adipo-spécifique de la seipine (iATSKO) entraîne des complications métaboliques en plus de la dysfonction mitochondriale. Par ailleurs, le nombre de MAMs est fortement réduit, même pendant le jeûne, suggérant le développement d'une inflexibilité métabolique. La fraction des mitochondries et MAMs du tissu adipeux des iATSKO présente aussi une modification de la composition en lipides, caractérisée notamment par une diminution du ratio des phospholipides, suggérant une altération de la fluidité membranaire. Ces résultats suggèrent ainsi que la seipine contrôle le métabolisme calcique et mitochondrial via sa présence dans les MAMs, dont les propriétés sont finement régulées dans l'adipocyte mature.

Title : Study of the seipin functions in mature adipocyte : roles in calcium homeostasis, mitochondrial activity and lipid profil

Keywords : seipin, mature adipocyte, calcium, mitochondria, MAMs, metabolic flexibility

Abstract : Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy (BSCL) is a disease characterized by an almost total loss of adipose tissue, associated with metabolic complications. In 50% of the cases, BSCL is due to the mutation of the *BSCL2* gene, encoding seipin, a protein whose functions are still poorly understood.

In this work, we have shown that *BSCL2* patient cells display mitochondrial abnormalities. *In vitro* studies allowed us to localize seipin in areas of the endoplasmic reticulum (ER) associated with the mitochondrias (called MAMs), in interactions with calcium regulation proteins such as SERCA2, IP₃R et VDAC. Seipin is enriched at the MAMs during fasting, while seipin location at ER-lipid droplet contact sites is promoted by lipid loading.

The absence of seipin *in vitro* induces an alteration of mitochondrial calcium as well as the production of Krebs cycle metabolites and ATP. In mice, the adipo-specific deletion of seipin (iATSKO) causes metabolic complications associated with mitochondrial dysfunctions. Furthermore, the number of MAMs is strongly reduced, even during fasting, suggesting the development of metabolic inflexibility. The mitochondria and MAMs fraction of the adipose tissue of iATSKO also exhibits a modification of the lipid composition, characterized in particular by a decrease in the ratio of phospholipids, suggesting an alteration in membrane fluidity. These results suggest that seipin controls calcium and mitochondrial metabolism via its presence in MAMs, and the properties of which are finely regulated in the mature adipocyte.