



HAL
open science

Physiopathologie du diabète de type 2 : une histoire de communication entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie

Agathe Beulant, J. Rieusset

► To cite this version:

Agathe Beulant, J. Rieusset. Physiopathologie du diabète de type 2 : une histoire de communication entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie. Médecine des Maladies Métaboliques, 2022, 10.1016/j.mmm.2022.01.006 . hal-03580041

HAL Id: hal-03580041

<https://hal.inrae.fr/hal-03580041v1>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**Physiopathologie du diabète de type 2 : une histoire de communication
entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie**

*Pathophysiology of type 2 diabetes: A story of communication between
endoplasmic reticulum and mitochondria*

Agathe Beulant, Jennifer Rieusset

Université Lyon 1, Hôpital Lyon-Sud, Laboratoire CarMeN, UMR INSERM U1060/INRA
U1397, Pierre-Bénite, France.

Correspondance

Jennifer Rieusset

Hôpital Lyon-Sud, Laboratoire CarMeN, Bâtiment CENS-ELIS-secteur 2D, 165 chemin du
grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France.

jennifer.rieusset@univ-lyon1.fr

1. Qu'est-ce que les MAMs ? (*figure 1*)

Les MAMs (Mitochondria-Associated Membranes) se définissent comme des points de contacts entre le réticulum endoplasmique (RE) et la mitochondrie permettant des échanges de phospholipides et de calcium et jouant un rôle clé dans le contrôle de la signalisation cellulaire et de la bioénergétique mitochondriale. Ces contacts ne se font pas par fusion membranaire des deux organites, mais par la juxtaposition de leurs membranes permettant l'interaction de protéines de part et d'autre de ces organites. Actuellement, on estime qu'environ 20 % de la surface des mitochondries est en contact avec le RE. Cette plateforme subcellulaire se veut ubiquitaire et complexe puisque plusieurs études protéomiques des MAMs s'accordent sur la richesse et sur une spécificité tissulaire de ces contacts, avec plus de 1000 protéines présentes sur cette interface. Cependant, il n'existe aucune protéine spécifique des MAMs, puisque celles-ci, de par leur localisation subcellulaire (mitochondrie, RE, ou autres compartiments), interviennent également dans d'autres fonctions cellulaires. D'autre part, les MAMs représentent une plateforme dynamique et hétérogène, puisque la distance inter-organite semble s'adapter aux fonctions des MAMs. Ainsi, les échanges de lipides entre le RE et la mitochondrie nécessitent des contacts étroits (10 nm) et la mise en place de pont protéiques hydrophobes essentiels lors de la synthèse et du transfert des différentes classes de lipides. Des contacts un peu plus large (20 nm) sont nécessaires pour la bonne mise en conformation du canal calcique IP3R-Grp75-VDACpr (phosphoinositide 3 kinase/glucose-regulated protein 75/voltage-dependent anion channel) nécessaire aux échanges calciques. Enfin, des contacts plus larges (> 30 nm) pourraient réguler la fission mitochondriale. Ainsi, en contrôlant l'homéostasie calcique et lipidique, ainsi que de nombreuses voies de signalisation, les MAMs ont des fonctions cellulaires pléiotropes, telles que la régulation de la dynamique mitochondriale, du stress du RE, de l'apoptose, de l'autophagie, des réponses immunitaires et du métabolisme [1].

2. Rôle des MAMs dans le contrôle de l'homéostasie glucidique (figure 2)

Si l'homéostasie et la bonne fonctionnalité du RE et de la mitochondrie sont connus depuis longtemps pour réguler l'action et la sécrétion de l'insuline, ce n'est que très récemment qu'un nouveau rôle de la communication entre ces deux organites a émergé dans le contrôle de l'homéostasie glucidique.

2.1. Contrôle de l'action de l'insuline par les MAMs

L'insuline exerce ses effets métaboliques dans ses tissus cibles via la liaison de l'hormone à son récepteur et l'activation d'une voie de signalisation impliquant principalement la voie canonique IRS-PI3K-PKB/Akt (insulin receptor substrate-PI3K-protéine kinase B). Néanmoins, plusieurs acteurs de cette voie ont été retrouvés dans les MAMs, tels que les protéines Akt, mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2), phosphatase and tensin homolog (PTEN), glycogène synthase kinase 3 β (GSK3 β), et protéine phosphatase 2A (PP2A), faisant des MAMs un potentiel acteur clé de la signalisation de l'insuline (figure 1) [1]. Néanmoins, rien n'avait encore été démontré, et ce rôle potentiel était simplement conforté par des modèles murins d'inactivation de protéines représentatives des MAMs qui développaient des troubles de l'homéostasie glucidique [2].

Les travaux de notre équipe ont par la suite confirmé le rôle clé des MAMs dans le contrôle de l'action de l'insuline dans différents tissus cibles, le foie, le muscle squelettique, et le cœur. En effet, l'altération structurale des MAMs par l'inhibition génétique ou pharmacologique de différentes protéines des MAMs altère la signalisation et l'action de l'insuline, tandis que l'induction des MAMs via la surexpression de ces acteurs l'améliore, que ce soit dans le foie ou le muscle squelettique [3,4]. Néanmoins, comme aucune protéine des MAMs n'est spécifique de ce compartiment, on ne peut exclure que ces effets sur la signalisation de l'insuline puissent être liés à d'autres fonctions de ces protéines en dehors des

MAMs. Les désaccords dans la littérature en fonction des protéines impliquées confirment cet écueil, puisque l'inactivation de la mitofusine 2 (Mfn2) [2], de Grp75 [3], ou de la cyclophiline D [5] altère la signalisation de l'insuline, tandis que l'inactivation de PACS2 (phosphofurin acidic cluster sorting protein 2) ou d'IP3R la potentialise [6]. Par conséquent, c'est la multiplicité des candidats modulés dans les MAMs et la confirmation des effets dans différents tissus cibles qui va conforter le rôle des MAMs dans le contrôle de la signalisation de l'insuline. Ainsi, l'ensemble de nos travaux au cours des dix dernières années confirme le rôle clé de l'intégrité des MAMs dans le contrôle de l'action de l'insuline puisque des effets similaires ont été observés lors de la modulation de différentes protéines des MAMs (par exemple : Grp75, Mfn2, cyclophiline D) et dans différents tissus (foie, muscle squelettique et cœur). Une façon de contourner ce problème est de moduler les MAMs via des espaceurs et connecteurs non exprimés de manière endogène. Ainsi, nous avons démontré que la surexpression de l'espaceur FATE1 altère la signalisation de l'insuline *in vitro* dans des myotubes humains et *in vivo* dans le muscle de souris [4], confirmant le rôle clé de l'intégrité des MAMs dans l'action de l'insuline. En accord avec ces données, nous avons [3], comme d'autres équipes [7], démontré que les altérations de la signalisation de l'insuline induite par le palmitate étaient associées à une déstructuration des MAMs. Ce rôle des MAMs dans l'action de l'hormone pourrait impliquer les transferts calciques puisqu'un défaut de transfert calcique participe aux altérations de l'action de l'insuline dans le foie de souris invalidées pour la cyclophiline D. En accord avec ces données, une perturbation de l'entrée du Ca^{2+} dans la mitochondrie altère la signalisation de l'insuline dans les cardiomyocytes hypertrophiques. De manière intéressante, nous avons également mis en évidence un défaut de communication entre le RE et la mitochondrie dans le foie [3], le muscle squelettique [4], et le cœur [8] dans plusieurs modèles murins (génétiques et nutritionnels) d'obésité et de diabète de type 2 (DT2) et/ou chez l'homme. De même, ce défaut structural des MAMs est précoce et précède les

altérations mitochondriales et l'insulino-résistance induite dans le muscle squelettique de souris par un régime obésogène [4]. De plus, l'altération des contacts mitochondrie-RE via l'invalidation de protéines clés des MAMs chez la souris (par exemple : cyclophiline D, Mfn2) est suffisante pour induire une insulino-résistance et une stéatose hépatique [5,9]. Dans le muscle, la surexpression de l'espaceur FATE1 augmente la signalisation de l'insuline *in vivo* [4]. À l'inverse, l'induction des MAMs via la surexpression de différentes protéines des MAMs restaure l'action de l'insuline dans les hépatocytes de souris obèses en culture primaire [3]. En accord, le rapprochement des deux organites, via un connecteur artificiel dans le cœur de souris sous régime obésogène, restaure les contacts et échanges de calcium entre le RE et la mitochondrie et améliore les fonctions contractiles. De manière intéressante, une altération des MAMs est retrouvée dans les myotubes de patients obèses et/ou DT2 [4], suggérant un rôle crucial des MAMs dans les défauts d'action et de sécrétion d'insuline chez l'homme. Néanmoins, des résultats opposés ont été retrouvés dans le foie [6] et le muscle squelettique [10] de souris obèses par d'autres équipes. Ces résultats divergents n'épargnent également pas d'autres tissus, puisqu'une altération des MAMs a été décrite dans le rein et les neurones à proopiomélanocortine (POMC) de souris obèses, alors qu'une augmentation des MAMs a été rapportée dans les oocytes de souris obèses. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour trancher cette controverse.

2.2. Contrôle de la sécrétion d'insuline par les MAMs

La sécrétion d'insuline en réponse au glucose nécessite une cascade de signalisation, impliquant notamment une augmentation du rapport adénosine triphosphate/adénosine diphosphate (ATP/ADP), une inhibition des canaux membranaires potassiques ATP-dépendants, une dépolarisation membranaire activant les canaux calciques voltage-dépendant et l'augmentation du Ca^{2+} cytosolique. Étant donné le rôle des MAMs dans le contrôle de la bioénergétique mitochondriale et de l'homéostasie calcique, leur participation à la fonction

sécrétrice des cellules β s'est très vite imposée. Ainsi, notre équipe a démontré que les contacts mitochondrie-RE étaient induits au cours d'une stimulation aiguë par le glucose menant à une sécrétion d'insuline dans les cellules INS-1E [11]. D'autre part, l'intégrité des MAMs semble nécessaire à la sécrétion d'insuline induite par le glucose, puisque la déstructuration des MAMs via l'inactivation de Grp75 dans des cellules INS-1E diminue les transferts calciques du RE vers la mitochondrie et bloque la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose. Ainsi, le transfert de calcium du RE à la mitochondrie au niveau des MAMs contrôle la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. En accord avec ces observations, une diminution du transfert de calcium dans la mitochondrie via l'inactivation génétique de MCU (mitochondrial calcium uniporter) ou de MICU (mitochondrial calcium uptake), deux protéines nécessaires au passage du calcium au niveau de la membrane interne, bloque la sécrétion d'insuline induite par le glucose *in vitro* dans les cellules INS-1E [12] ou *in vivo* chez la souris [13], validant le rôle crucial de l'homéostasie calcique mitochondriale pour la fonction de la cellule β .

La glucotoxicité et la lipotoxicité sont connues pour altérer la fonction sécrétrice des cellules β -pancréatiques. De manière intéressante, nous avons mis en évidence une déstructuration des MAMs dans les cellules Min6B1 incubées en présence de palmitate [14]. En accord avec ces observations, nous avons également identifié une altération des échanges de calcium entre le RE et la mitochondrie dans des cellules INS-1E incubées en présence de fortes concentrations de glucose [11]. Ces observations sont confirmées par le constat que les MAMs sont altérés dans les cellules β de patients DT2 [14].

3. Les MAMs une plateforme d'intégration des signaux nutritionnels

Il est admis que le RE et les mitochondries sont des senseurs nutritionnels capables d'ajuster leurs fonctions au métabolisme cellulaire. De manière intéressante, la communication entre

ces deux organites n'échapperait pas à cette régulation nutritionnelle. En effet, nous [15] et d'autres équipes [16] avons démontré que les interactions mitochondrie-RE étaient contrôlées par le statut nutritionnel dans le foie des souris, avec une réduction des MAMs dans le foie des souris nourries comparées aux souris à jeun. De manière intéressante, cette régulation nutritionnelle des MAMs est également retrouvée dans le foie des souris suite à une consommation de glucose, ainsi qu'*in vitro* dans des cellules HuH7 (cellules hépatiques dérivées d'un hépatocarcinome humain), où de fortes concentrations de glucose diminuent les interactions et les échanges de Ca^{2+} entre le RE et la mitochondrie, pointant le glucose comme un régulateur clé des MAMs dans le foie à l'état postprandial [15]. Enfin, cette régulation des MAMs par le glucose permet d'adapter la dynamique et la fonction des mitochondries aux besoins de la cellule, suggérant un rôle clé des MAMs dans la régulation de la flexibilité métabolique [17]. En accord avec nos données, une étude récente a également retrouvé une régulation des MAMs par le glucose sur des cellules endothéliales rétiniennes, avec une diminution des MAMs lors de traitements à de forte concentration de glucose.

En plus du glucose, les MAMs sont également contrôlées par les acides gras, puisque le palmitate diminue la communication entre le RE et la mitochondrie dans les cellules hépatiques [3], musculaires [4] et β -pancréatiques [14]. D'autre part, les MAMs sont également régulés par l'oxyde nitrique (NO), puisque l'augmentation de la synthèse de NO par l'oxyde nitrique synthase (eNOS) augmente les MAMs, tandis qu'une inhibition de la production de NO diminue les MAMs dans les cellules hépatiques [18]. Le NO contrôlerait l'intégrité des MAMs par la voie sGC/cGMP/PKG (soluble guanylyl cyclase/guanosine monophosphate cyclique/cGMP-dependent protein kinase) et impacterait la signalisation à l'insuline.

4. Cibler les MAMs pour améliorer le contrôle glycémique

L'altération des MAMs dans de nombreux tissus clés du contrôle de l'homéostasie glucidique, tel que nous l'avons énoncé précédemment, suggèrent que cibler les MAMs pourrait constituer une nouvelle stratégie pour prévenir et/ou traiter le DT2. Cependant, très peu de régulateurs physiologiques des MAMs sont connus, empêchant de valider cette hypothèse. Quelques études apportent des éléments indirects à cette hypothèse, puisque des agents antidiabétiques, tels que la metformine et la rosiglitazone qui améliorent la sensibilité à l'insuline, augmentent les interactions mitochondrie-RE dans le foie de souris diabétiques [3]. En effet, le sulforaphane, présent dans des légumes crucifères, tels que les brocolis ou les choux, augmente les interactions entre le RE et la mitochondrie et améliore la sensibilité à l'insuline, *in vitro* dans des cellules hépatiques, et *in vivo* dans le foie de souris obèses et diabétiques [19]. Néanmoins, toutes ces études ne sont qu'associatives, et il n'est pas clair à l'heure actuelle si l'amélioration des MAMs est impliquée dans les effets bénéfiques de toutes ces molécules antidiabétiques. Les recherches doivent donc être poursuivies afin d'identifier des régulateurs positifs des MAMs, confirmer leurs effets sur l'homéostasie glucidique en modèles précliniques, et les valider ensuite en recherche clinique. Les MAMs étant des senseurs nutritionnels, des stratégies nutritionnelles pourraient être de bons candidats pour moduler les MAMs et améliorer le contrôle de l'homéostasie glucidique des patients diabétiques.

Conclusion

Les recherches de cette dernière décennie démontrent un rôle clé de la communication entre le RE et la mitochondrie dans le contrôle de la flexibilité métabolique et de l'homéostasie glucidique. En effet, plusieurs études pointent une altération des MAMs dans de nombreux tissus métaboliques et différents modèles murins de DT2, et quelque fois chez l'homme. Néanmoins, les MAMs étant contrôlées de manière très dynamique, quelques données

controversés sont exposées dans la littérature suggérant que des études complémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser le rôle des MAMs dans le DT2. Néanmoins, de par le rôle clé des MAMs dans le contrôle de nombreuses voies de signalisation et dans la régulation de la bioénergétique mitochondriale, il est clair que les thérapies visant à augmenter les MAMs en période postprandiale devraient permettre d'améliorer l'action et la sécrétion d'insuline, et ainsi de lutter contre le DT2. Les recherches doivent donc être poursuivies pour identifier de nouvelles stratégies nutritionnelles et/ou pharmacologiques permettant d'améliorer l'homéostasie glucidiques via les MAMs chez les patients diabétiques.

Les points essentiels

- Les MAMs (Mitochondria-associated membranes) sont des plateformes d'intégration des signaux nutritionnels et hormonaux contrôlant la flexibilité métabolique et l'homéostasie glucidique.
- Les interactions entre le réticulum endoplasmique (RE) et la mitochondrie sont altérées dans les tissus cibles et sécréteur d'insuline, jouant un rôle clé dans la pathologie du diabète de type 2 (DT2).
- Identifier des stratégies pour restaurer la communication entre le RE et la mitochondrie, devrait permettre à l'avenir d'améliorer la flexibilité métabolique, l'action et la sécrétion d'insuline et de lutter contre le DT2.

Remerciements

Les auteurs remercient la Société francophone du diabète (SFD) pour son soutien financier accordé à des projets de l'équipe (2016 et 2019).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Tubbs E, Rieusset J. Metabolic signaling functions of ER–mitochondria contact sites: role in metabolic diseases. *J Mol Endocrinol* 2017; 58:R87-R106.
2. Sebastián D, Hernández-Alvarez MI, Segalés J, et al. Mitofusin 2 (Mfn2) links mitochondrial and endoplasmic reticulum function with insulin signaling and is essential for normal glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:5523-8.
3. Tubbs E, Theurey P, Vial G, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) integrity is required for insulin signaling and is implicated in hepatic insulin resistance. *Diabetes* 2014; 63:3279-94.
4. Tubbs E, Chanon S, Robert M, et al. Disruption of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAM) integrity contributes to muscle insulin resistance in mice and humans. *Diabetes* 2018; 67:636-50.
5. Rieusset J, Fauconnier J, Paillard M, et al. Disruption of calcium transfer from ER to mitochondria links alterations of mitochondria-associated ER membrane integrity to hepatic insulin resistance. *Diabetologia* 2016; 59:614-23.
6. Arruda AP, Pers BM, Parlakgöl G, et al. Chronic enrichment of hepatic endoplasmic reticulum-mitochondria contact leads to mitochondrial dysfunction in obesity. *Nat Med* 2014; 20:1427-35.
7. Shinjo S, Jiang S, Nameta M, et al. Disruption of the mitochondria-associated ER membrane (MAM) plays a central role in palmitic acid–induced insulin resistance. *Exp Cell Res* 2017; 359:86-93.
8. Dia M, Gomez L, Thibault H, et al. Reduced reticulum–mitochondria Ca^{2+} transfer is an early and reversible trigger of mitochondrial dysfunctions in diabetic

- cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2020; 115:74.
9. Hernández-Alvarez MI, Sebastián D, Vives S, et al. Deficient endoplasmic reticulum-mitochondrial phosphatidylserine transfer causes liver disease. *Cell* 2019; 177:881-95.e17.
 10. Thoudam T, Ha CM, Leem J, et al. PDK4 augments ER-mitochondria contact to dampen skeletal muscle insulin signaling during obesity. *Diabetes* 2019; 68:571-86.
 11. Dingreville F, Panthu B, Thivolet C, et al. Differential effect of glucose on ER-mitochondria Ca^{2+} exchange participates in insulin secretion and glucotoxicity-mediated dysfunction of β -cells. *Diabetes* 2019; 68:1778-94.
 12. Rizwan Alam M, Groschner LN, Parichatikanond W, et al. Mitochondrial Ca^{2+} uptake 1 (MICU1) and mitochondrial Ca^{2+} uniporter (MCU) contribute to metabolism-secretion coupling in clonal pancreatic β -cells. *J Biol Chem* 2012; 287:34445-54.
 13. Rutter GA, Georgiadou E, Martinez-Sanchez A, Pullen TJ. Metabolic and functional specialisations of the pancreatic beta cell: gene disallowance, mitochondrial metabolism and intercellular connectivity. *Diabetologia* 2020; 63:1990-8.
 14. Thivolet C, Vial G, Cassel R, et al. Reduction of endoplasmic reticulum- mitochondria interactions in beta cells from patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2017; 12:e0182027.
 15. Theurey P, Tubbs E, Vial G, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes allow adaptation of mitochondrial metabolism to glucose availability in the liver. *J Mol Cell Biol* 2016; 8:129-43.
 16. Sood A, Jeyaraju DV, Prudent J, et al. A Mitofusin-2-dependent inactivating cleavage of Opa1 links changes in mitochondria *cristae* and ER contacts in the postprandial liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111:16017-22.
 17. Theurey P, Rieusset J. Mitochondria-associated membranes response to nutrient

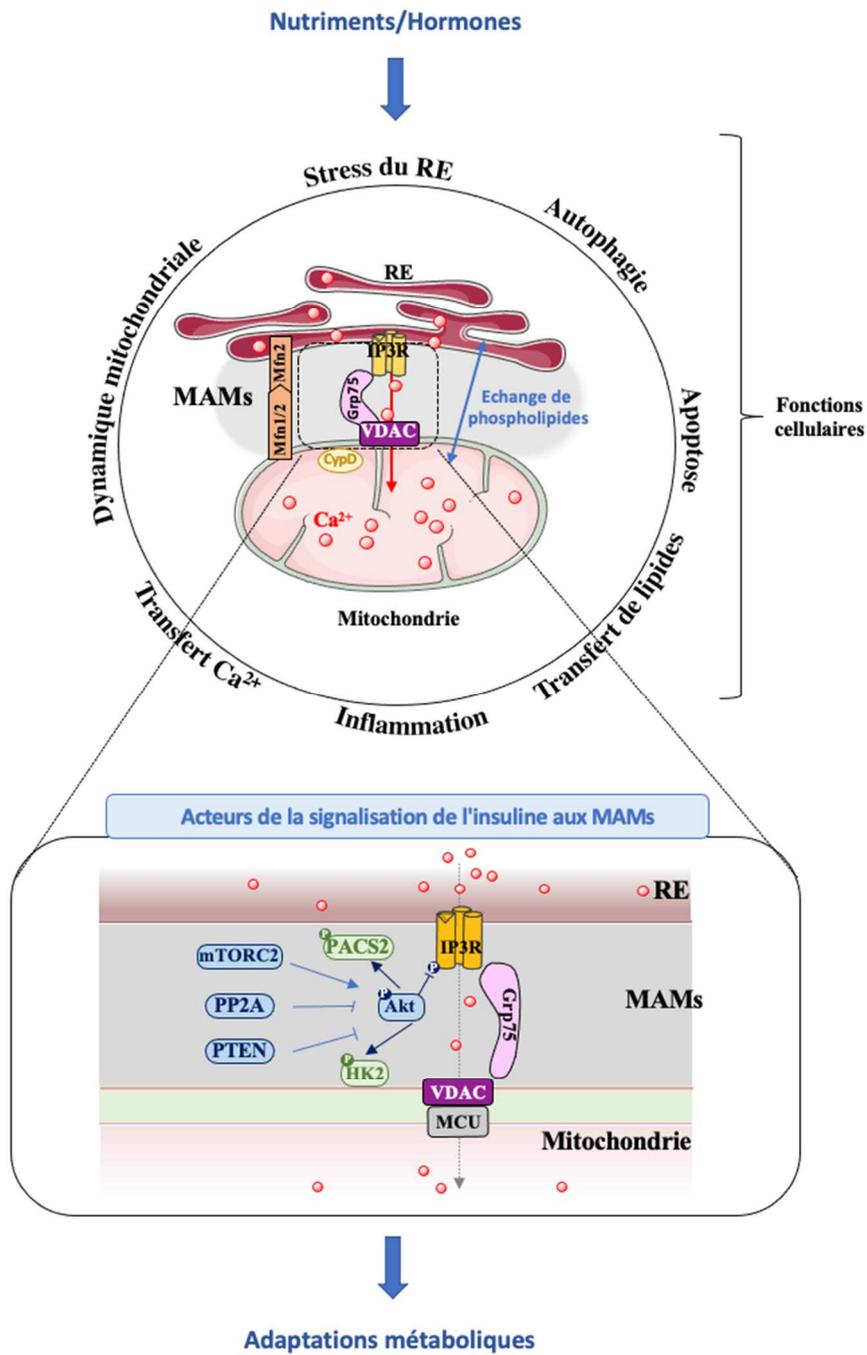
- availability and role in metabolic diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28:32-45.
18. Bassot A, Chauvin MA, Bendridi N, et al. Regulation of mitochondria-associated membranes (MAMs) by NO/sGC/PKG participates in the control of hepatic insulin response. *Cells* 2019; 8:1319.
19. Tubbs E, Axelsson AS, Vial G, et al. Sulforaphane improves disrupted ER-mitochondria interactions and suppresses exaggerated hepatic glucose production. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 461:205-14.

Figure 1. Structure et fonction des Mitochondria-Associated Membranes (MAMs).

Le réticulum endoplasmique (RE) et la mitochondrie interagissent au niveau de sites de contact appelés MAMs. Cette interaction est assurée via des ponts protéiques impliquant différentes protéines et permettent essentiellement d'échanger des phospholipides et du calcium. Plusieurs protéines de la signalisation de l'insuline sont retrouvées aux MAMs (zoom). De par leur rôle dans l'homéostasie calcique et lipidique, les MAMs contrôlent différentes fonctions cellulaires et régulent le métabolisme. Les MAMs permettent à la cellule d'adapter leur métabolisme aux

conditions

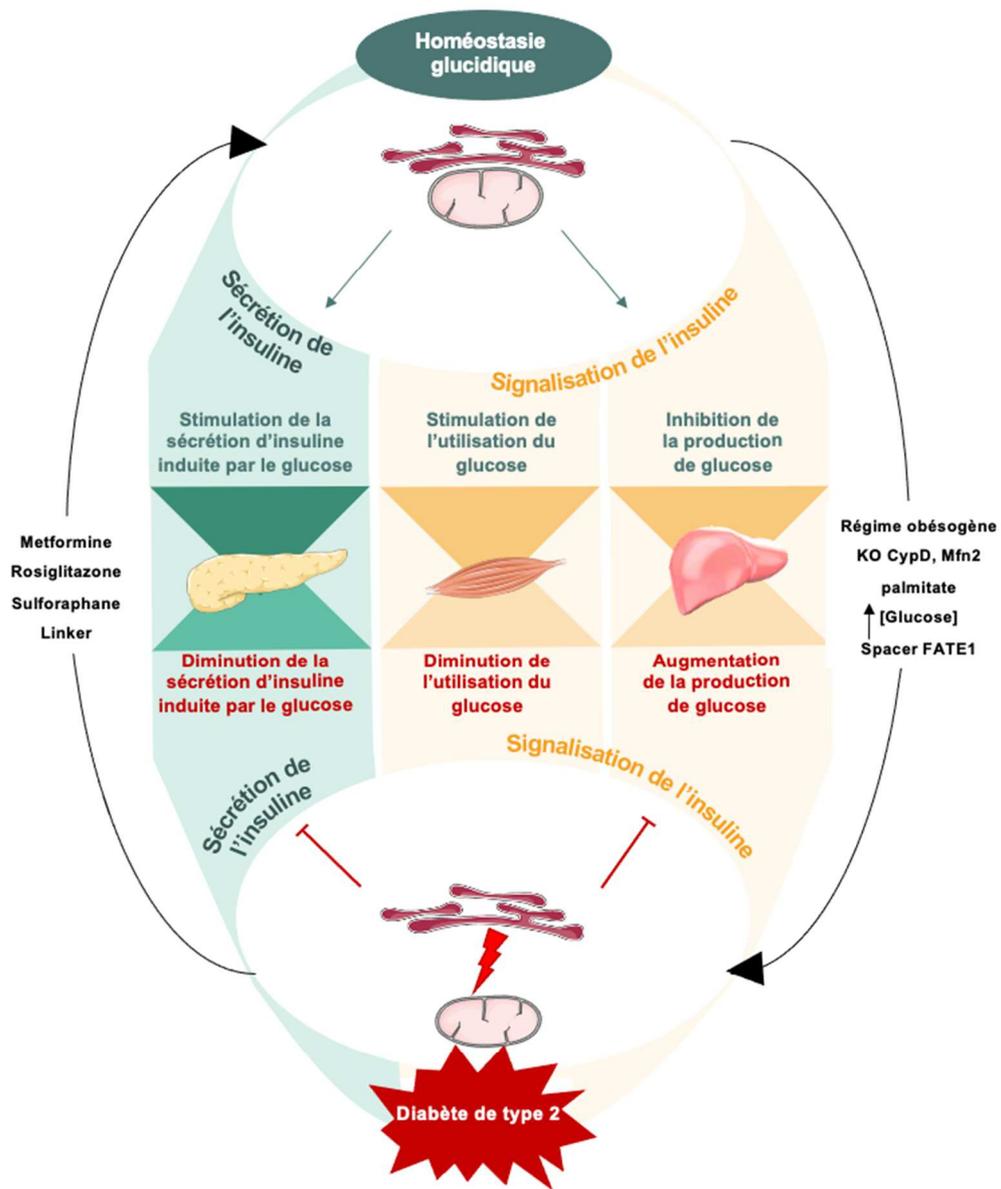
nutritionnelles.



VDAC : Voltage-dependent anion channel ; mTORC2 : Mammalian target of rapamycin complex 2 ; PP2A : protéine phosphatase 2A ; PTEN : phosphatase and tensin homolog ; PACS2 : phosphofurin acidic cluster sorting protein 2 ; Akt : protéine kinase B ; HK2 : hexokinase 2 ; MCU : mitochondrial calcium uniporter.

Figure 2. Contrôle de l'homéostasie glucidique par les Mitochondria-Associated Membranes (MAMs).

Une communication optimale entre le réticulum endoplasmique (RE) et la mitochondrie est nécessaire au bon contrôle de l'action et de la sécrétion d'insuline, permettant ainsi un bon contrôle glycémique. Un défaut de communication entre le RE et la mitochondrie est associé à une insulino-résistance hépatique et musculaire et à un défaut de sécrétion d'insuline, conduisant à l'hyperglycémie observée au cours du diabète de type 2. Les traitements antidiabétiques restaurent la communication entre les deux organites et améliorent la sensibilité à l'insuline, mais on ne connaît pas à l'heure actuelle la relation de cause à effet entre les deux évènements.



CypD : cyclophiline D ; Mfn2 : mitofusine 2 ; FATE1 : espaceur FATE1.