

Insulinorésistance et fonction mitochondriale

Une preuve moléculaire de la controverse

Rémy Burcelin

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale,
Inserm, U858, Toulouse, France.

Université Toulouse III Paul-Sabatier, Institut de Médecine
Moléculaire de Rangueil, Équipe n°2, IFR31, I2MR,
Hôpital de Rangueil, BP 84225, 31432 Toulouse, France.
burcelin@toulouse.inserm.fr



L'hypothèse : dysfonctionnement mitochondrial cause de l'insulinorésistance ?

Plus de 6 millions de diabétiques sont découverts chaque année dans le monde. Cette épidémie représente un défi économique et social croissant que les stratégies thérapeutiques, pharmacologiques, nutritionnelles, et de prises en charge des patients tentent d'enrayer. L'ensemble de la planète est concerné, mais les causes et les caractéristiques étiologiques diffèrent en fonction des pays. Ainsi, en Europe de l'Ouest et aux États-Unis d'Amérique le diabète est associé à un excès de poids, dont l'origine est le changement de régime nutritionnel et la sédentarité. Cependant, quels que soient les cas, une constante fonctionnelle est l'insulinorésistance. L'origine moléculaire de ce trait commun entre les diabétiques, qui se caractérise par une diminution de l'action de l'insuline endogène (concerne la plupart des diabétiques de type 2) ou exogène (concerne l'ensemble des diabétiques de type 1 [1]), n'est pas connue [2]. Un rôle pourrait être attribué à la mitochondrie. En effet, un défaut de fonctionnement de cette centrale énergétique de la cellule [3] pourrait être intuitivement impliqué dans les mécanismes d'utilisation du glucose et des lipides. Chez l'homme, une série de données récentes ont impliqué un dysfonctionnement de l'activité de phosphorylation oxydative (production d'ATP) de la mitochondrie au cours de l'insulinorésistance [4-6]. Des analyses par *microarray* ont montré la diminution coordonnée de gènes impliqués dans l'action de l'insuline et dans le fonctionnement mitochondrial. Elles mettaient en évidence

le rôle potentiel de l'activateur de proliférateur de peroxisome PGC-1 et du facteur de respiration nucléaire NRF-1 [5, 7, 8]. Cependant, la relation de cause à effet n'a jamais été établie sur le plan moléculaire.

Un paradoxe inattendu : hypersensibilité à l'insuline lors d'un défaut de phosphorylation oxydative mitochondriale

Les travaux précédents du laboratoire de J. Penninger en Autriche ont montré que la délétion génique d'une protéine mitochondriale impliquée dans le contrôle de l'apoptose, AIF (*apoptosis inducing factor*), induisait la réduction progressive des capacités de phosphorylation oxydative de la mitochondrie chez la souris [9, 10]. Ainsi, en collaboration avec A. Pospisilik de son laboratoire, nous avons utilisé cette caractéristique pour démontrer la causalité moléculaire et fonctionnelle du rôle de la phosphorylation oxydative mitochondriale dans le développement de l'insulino-résistance [11]. Dans un premier temps, nous avons montré que la délétion de AIF dans le foie ou le muscle (*AIF KO*) induisait une réduction marquée de l'expression des gènes codant pour un large spectre de protéines impliquées dans la phosphorylation oxydative, notamment les complexes I et IV de la chaîne respiratoire, comme on l'observe au cours de l'insulinorésistance. Cependant, ce défaut mitochondrial n'affectait ni la production d'espèces réactives de l'oxygène, généralement produites en cas de ralentissement des électrons dans la chaîne respiratoire, ni la production de cytokines inflammatoires qui sont, par ailleurs, susceptibles d'induire une insulinorésistance.

Inactivation d'AIF dans le muscle

Compte tenu de ces premiers résultats contraires à notre hypothèse initiale, nous avons caractérisé précisément le métabolisme glucidique chez des souris *AIF KO* pour la forme musculaire. La tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline étaient en effet nettement améliorées malgré le déficit fonctionnel de la mitochondrie. Le fait marquant était que cette hypersensibilité à l'insuline était conservée lors du traitement des souris par un régime diabétogène riche en gras [12]. L'utilisation normale du glucose par les muscles de l'organisme en réponse à l'insuline était maintenue au cours du diabète chez les souris dont le gène *AIF* était muté dans le muscle, mais également dans le foie. De même, la prise de poids et l'accumulation des lipides dans le tissu adipeux étaient réduites chez les souris mutantes malgré l'agression nutritionnelle que représente un régime gras. Cet effet physiologique était accompagné d'évidences moléculaires concernant la voie de signalisation de l'action de l'insuline car l'état de phosphorylation des protéines GSK3B et AKT était augmenté, témoignant de l'hypersensibilité à l'insuline.

Inactivation d'AIF dans le foie

Au cours de l'étiologie du diabète, le développement de l'hyperglycémie à jeun est principalement dû à une production excessive de glucose qui, lors d'un repas, n'est que peu inhibée par l'insuline, l'hyperglycémie, et le système nerveux. De manière similaire au défaut musculaire de phosphorylation oxydative, un dysfonctionnement hépatique est associé au diabète de type 2 [13]. Sa causalité n'avait pu être montrée. Ainsi, il nous avait semblé particulièrement

relevant d'étudier les effets de l'altération de la fonction mitochondriale sur le métabolisme hépatique et ses conséquences sur la physiologie générale chez des souris dont la mutation d'AIF était spécifiquement réalisée dans le foie (LAIF-KO). Les résultats montrent également que les souris LAIF-KO étaient plus sensibles à l'insuline avec une augmentation de l'activité glycolytique générale. Cela était également observé en réponse à un stress nutritionnel tel qu'un régime riche en graisse. Ces résultats traduisaient la présence d'un métabolisme anaérobie particulièrement efficace. Cette conclusion était en accord avec le déficit oxydatif mitochondrial. Une caractéristique majeure relative au déficit de fonction mitochondriale induit par la délétion de AIF et causale de l'hypersensibilité à l'insuline est sa réversibilité. A. Pospisilik *et al.* ont utilisé un adénovirus exprimant la recombinase CRE ce qui permet d'induire une délétion du gène AIF spécifiquement dans le foie de souris adultes. Ces souris étaient plus tolérantes au glucose. L'expérience inverse a ensuite été réalisée au cours de laquelle un adénovirus permettant l'expression de AIF a été injecté aux souris LAIF-KO ce qui a normalisé le phénotype de sensibilité à l'insuline. Ces résultats démontrent donc la relation de cause à effet entre l'activité mitochondriale de phosphorylation oxydative et la sensibilité à l'insuline. Cependant, c'est la relation inverse à l'hypothèse de travail que démontrent nos résultats : l'insulinorésistance n'est pas due à une diminution de l'activité mitochondriale.

Conclusion : le défaut mitochondrial est une conséquence, et non la cause de l'insulinorésistance


Pour tester l'hypothèse selon laquelle un déficit mitochondrial de phosphorylation oxydative pouvait être à l'origine de l'insulino-

résistance, nous avons utilisé plusieurs modèles animaux de délétion ou réexpression génique de la protéine AIF dans le foie, le muscle, dans l'ensemble, ou partiellement dans l'organisme. Nos résultats montrent sans équivoque que cette hypothèse est fautive. Cela suggère qu'un défaut mitochondrial est probablement un mécanisme acquis consécutivement, mais non causatif de l'insulinorésistance. Les origines du dysfonctionnement de l'action de l'insuline au cours des maladies métaboliques sont à rapprocher des événements moléculaires impliquant les acides gras en excès (lipotoxicité), le glucose (glucotoxicité), et les cytokines inflammatoires. Une anomalie fonctionnelle mitochondriale a été montrée sur les cellules β du pancréas affectant ainsi la sécrétion d'insuline [14]. Cependant, il est important de considérer que la mitochondrie représente un processus évolué de l'utilisation des substrats pour en former de l'énergie. La production ancestrale d'énergie utilisait une voie glycolytique imparfaite mais rapide fondée sur le modèle bactérien. Ainsi, l'hypersensibilité à l'insuline, paradoxale en présence d'une dysfonction mitochondriale, pourrait être la résultante de la mise en évidence d'un processus de sauvetage profondément ancré dans nos gènes et ainsi dévoilé lors d'une faiblesse du système mitochondrial. Le diabète et l'insulinorésistance affectant des mécanismes moléculaires très intégrés, il est ainsi parfaitement concevable que l'altération coordonnée des voies lytique et oxydative de l'utilisation des substrats soit responsable de l'hyperglycémie. \diamond

Mitochondrial dysfunction and insulin-resistance: no causal link

RÉFÉRENCES

1. Burcelin RG, Eddouks M, Beylot M, *et al.* Hypersensitivity to insulin during remissions in cyclosporin-treated IDDM patients. *Diabetes Care* 1993; 16 : 881-8.
2. Capeau J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Med Sci (Paris)* 2003; 19 : 834-9.
3. Rustin P, Jacobs H, Dietrich A, *et al.* Adresser du matériel allogène dans le compartiment mitochondrial : un défi pour comprendre la physiologie mitochondriale et une perspective pour la thérapie. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 519-25.
4. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005; 307 : 384-7.
5. Rabol R, Boushel R, Dela F. Mitochondrial oxidative function and type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006; 31 : 675-83.
6. Wisloff U, Najjar SM, Ellingsen O, *et al.* Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science* 2005; 307 : 418-20.
7. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, *et al.* PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet* 2003; 34 : 267-73.
8. Tiraby C, Langin D. PGC-1 α , un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. *Med Sci (Paris)* 2005; 21 : 49-54.
9. Joza N, Oudit GY, Brown D, *et al.* Muscle-specific loss of apoptosis-inducing factor leads to mitochondrial dysfunction, skeletal muscle atrophy, and dilated cardiomyopathy. *Mol Cell Biol* 2005; 25 : 10261-72.
10. Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, *et al.* Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature* 1999; 397 : 441-6.
11. Pospisilik JA, Knauf C, Joza N, *et al.* Targeted deletion of AIF decreases mitochondrial oxidative phosphorylation and protects from obesity and diabetes. *Cell* 2007; 131 : 476-491.
12. Burcelin R, Crivelli V, Dacosta A, *et al.* Heterogeneous metabolic adaptation of C57BL/6j mice to high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282 : E834-42.
13. Misu H, Takamura T, Matsuzawa N, *et al.* Genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately upregulated with fasting hyperglycaemia in livers of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50 : 268-77.
14. Chan CB, Saleh MC, Koshkin V, Wheeler MB. Uncoupling protein 2 and islet function. *Diabetes* 2004; 53 (suppl 1) : S136-42.



Tarifs d'abonnement M/S - 2008

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 204 dans ce numéro de m/s

