

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Monsieur Florian BEIGNON

candidat au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisé à soutenir publiquement sa thèse

le 08/07/2022 à 14h00

Institut de Cancérologie de l'Ouest

Amphithéâtre

15, rue André Boquel

49055 ANGERS

sur le sujet suivant :

Identification et caractérisation d'une isoforme mitochondriale du canal TRPV1 humain

Directeur de thèse : **Monsieur Guy LENAERS**

Composition du jury :

Monsieur François CASAS, Directeur de Recherche INRAE INRAE Montpellier, Examinateur

Monsieur Bruno CONSTANTIN, Directeur de Recherche CNRS Université de Poitiers, Rapporteur

Madame Sylvie DUCREUX, Maître de Conférences Université Claude Bernard Lyon 1, Examinateur

Monsieur Christian LEGROS, Professeur des Universités Université d'Angers, Examinateur

Monsieur Guy LENAERS, Directeur de Recherche CNRS Université d'Angers, Directeur de thèse

Madame Alexandra MALGOYRE, Médecin chercheur Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Examinateur

Monsieur César MATTEI, Maître de Conférence Université d'Angers, Co-encadrant

Monsieur Damien ROUSSEL, Maître de Conférences HDR Université Claude Bernard Lyon 1, Rapporteur



Résumé de la thèse

Le rôle de la mitochondrie dans la production d'énergie cellulaire est universellement connu, mais son implication dans la thermogénèse cellulaire reste peu considérée et étudiée. Néanmoins, de récentes données indiquent que la température mitochondriale serait largement supérieure à celle de son environnement cellulaire et qu'elle pourrait atteindre 50°C. Dans l'optique de caractériser un thermostat mitochondrial, nous avons identifié un acteur moléculaire qui pourrait être impliqué dans la régulation de la thermogénèse mitochondriale: le canal TRPV1. En effet, TRPV1 est sensible à des températures élevées (>43°C) et son activité permet de générer des flux d'ions Ca^{2+} , connu pour être un régulateur important de la fonction mitochondriale. Dans ce sens, nous avons identifié TRPV1mito, un variant du canal TRPV1 humain présentant une séquence d'adressage mitochondriale. Après avoir validé son adressage à la mitochondrie, nous avons montré que TRPV1mito est impliqué dans la régulation de l'homéostasie calcique cellulaire et mitochondriale. Nos résultats suggèrent également que TRPV1mito est responsable d'une augmentation de la fuite de protons à travers la membrane interne mitochondriale et d'une diminution de son potentiel de membrane. De fait, l'identification et la caractérisation de TRPV1mito renforcent notre hypothèse d'un rôle dans la régulation de la thermogénèse mitochondriale, même si cela reste à démontrer. De plus, nos prédictions *in silico* indiquent que TRPV1mito serait présent uniquement chez les mammifères placentaires homéothermes, et constituerait un élément clé dans la compréhension des mécanismes évolutifs ayant abouti à l'homéothermie. Ces données permettent d'envisager une meilleure compréhension des mécanismes défailants du contrôle de la thermogénèse cellulaire, responsables de l'hyperthermie maligne et du coup de chaleur à l'exercice.