



HAL
open science

La délétion de 4E-BP1 et 4E-BP2 permet le maintien de la masse, de la force et de la synthèse protéique musculaires chez des souris âgées mâles

Kristell Combe, Dominique Dardevet, Lydie Combaret, Jérôme Salles, Christelle Guillet, Carla Domingues-Faria, Yves Boirie, Stephane Walrand, Olivier Le Bacquer

► To cite this version:

Kristell Combe, Dominique Dardevet, Lydie Combaret, Jérôme Salles, Christelle Guillet, et al.. La délétion de 4E-BP1 et 4E-BP2 permet le maintien de la masse, de la force et de la synthèse protéique musculaires chez des souris âgées mâles. JFN 2017, Journées Francophones de Nutrition, Dec 2017, Nantes, France. 2017. hal-02734570

HAL Id: hal-02734570

<https://hal.inrae.fr/hal-02734570>

Submitted on 2 Jun 2020

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

La délétion de 4E-BP1 et 4E-BP2 permet le maintien de la masse, de la force et de la synthèse protéique musculaires chez des souris âgées mâles.

Kristell Combe^{1,2}, Dominique Dardevet^{1,2}, Lydie Combaret^{1,2}, Jérôme Salles^{1,2}, Christelle Guillet^{1,2}, Carla Domingues-Faria^{1,2}, Yves Boirie^{1,2,3}, Stéphane Walrand^{1,2}, Olivier Le Bacquer, PhD^{1,2}

¹ UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, INRA/Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand

² Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, Clermont-Ferrand, France

³ CHU Clermont-Ferrand, Service de Nutrition Clinique, Clermont Ferrand

Introduction : mTOR (mammalian Target of rapamycin) est un nœud métabolique qui en réponse aux nutriments et facteurs de croissance régule de nombreux processus cellulaires. Bien que cette voie de signalisation soit largement étudiée, les cibles de mTOR et leur importance respective dans le contrôle du fonctionnement du muscle squelettique est encore peu connu. Les protéines eIF4E-Binding Proteins (4E-BPs) interviennent dans le contrôle de l'initiation de la traduction par mTOR connectant ainsi l'activité mTOR au métabolisme en général. Chez la souris, la délétion des protéines 4E-BP1 et 4E-BP2 (cibles de mTOR) au niveau du corps entier favorise l'induction de l'obésité, de l'insulinorésistance et l'accumulation ectopique de lipides au niveau musculaire (1,2). A l'inverse, la surexpression de 4E-BP1 protège contre cette obésité (3,4). L'objectif de cette étude était de déterminer l'effet de la délétion de 4E-BP1 et 4E-BP2 sur la fonction musculaire chez des souris âgées.

Matériels et méthodes : La fonction musculaire (grip strength, wire screen holding time) a été évaluée chez des souris sauvages (WT) et invalidées pour les protéines 4E-BP1 et 2 (4E-BP1/2 Double KO, DKO) âgées de 24 mois. Le poids des muscles des pattes arrière a été mesuré après sacrifice. La synthèse protéique a été mesurée ex-vivo sur muscle EDL par incorporation de L-[U-¹⁴C] Phenylalanine en présence ou absence de leucine/insuline, et la protéolyse par relargage de tyrosine dans le milieu d'incubation. Les résultats ont été analysés par le test de student (t-test) ou ANOVA à 2 voies, et exprimés en moyenne±sem.

Résultats : la survie des souris WT et DKO est identique. Chez les mâles, la délétion de 4E-BP1 et 4E-BP2 entraîne une augmentation de la masse maigre (foie et muscle squelettique, p<0.01). L'augmentation de la masse musculaire chez les souris DKO est associée à une augmentation de la force de préhension moyenne (100.0±6.1g vs. 66.6±4.8g, p<0.01) et maximale (128.9±8.5g vs. 95.2±11.7g, p=0.06). La synthèse protéique musculaire est plus élevée en condition basale (0.251±0.021nmol/mg prot/h vs. 0.124±0.021nmol/mg prot/h, p<0.05) et stimulée (0.313±0.011 nmol/mg prot/h vs. 0.189±0.053nmol/mg prot/h, p<0.05) chez les souris DKO. Aucune différence en termes de composition corporelle, de masse/force musculaire et de synthèse protéique n'a été observée chez les souris DKO femelles comparées aux souris WT.

Conclusion : Ces résultats démontrent que la délétion des protéines 4E-BPs au niveau du corps entier à un effet bénéfique sur le maintien de la force et de la masse musculaire chez des souris âgées. Ils suggèrent également que les protéines 4E-BPs sont des modulateurs sexe-spécifiques de l'homéostasie musculaire.

1. Le Bacquer O. (2007) *The Journal of clinical investigation* **117**, 387-396

2. Le Bacquer O. (2017) *Molecular Nutrition and Food Research*

3. Tsai, S. (2015) *The Journal of clinical investigation* **125**, 2952-2964

4. Tsai, S. (2016) *Cell reports* **16**, 1903-1914