



HAL
open science

Voies protéolytiques du muscle : oeuvres solistes ou ensemble orchestré ?

Lydie Combaret, Daniel Béchet, Daniel Taillandier, Cécile Polge, Didier
Attaix

► To cite this version:

Lydie Combaret, Daniel Béchet, Daniel Taillandier, Cécile Polge, Didier Attaix. Voies protéolytiques du muscle : oeuvres solistes ou ensemble orchestré ?. Les Cahiers de Myologie, 2011, 4, pp.10-12. hal-03318545

HAL Id: hal-03318545

<https://hal.inrae.fr/hal-03318545v1>

Submitted on 27 Sep 2021

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.

Voies protéolytiques du muscle : œuvres solistes ou ensemble orchestré ?

LYDIE COMBARET, DANIEL BÉCHET, DANIEL TAILLANDIER, CÉCILE POLGE, DIDIER ATTAIX

Le muscle squelettique est un tissu plastique dont les protéines sont en constant renouvellement. La taille du compartiment protéique musculaire dépend de l'intensité respective des vitesses de synthèse et de dégradation des protéines. De nombreuses situations physiopathologiques (maladies neuro-dégénératives, cancers, vieillissement...) sont caractérisées par une atrophie musculaire survenant lorsque la protéolyse devient supérieure à la protéosynthèse. Parmi les différents systèmes impliqués dans la protéolyse musculaire, l'attention sera focalisée sur la voie ubiquitine-protéasome dépendante (UPS) et la voie lysosomale (autophagie). Cependant, la coopération d'autres systèmes semble nécessaire pour la dégradation des protéines contractiles majeures.

Système ubiquitine-protéasome dépendant et protéolyse musculaire

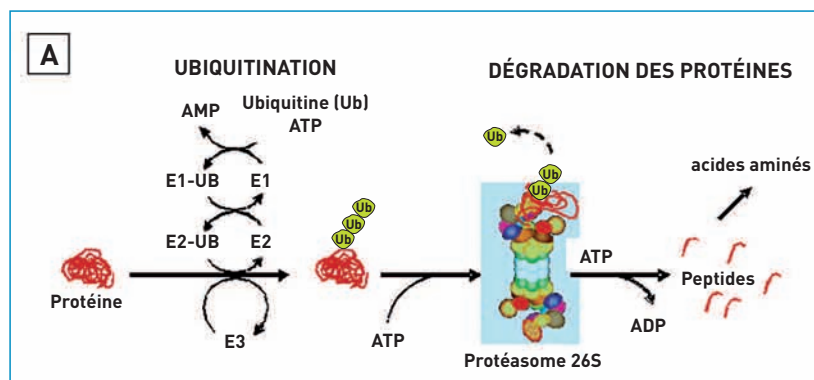
Les protéines myofibrillaires constituant plus de 80% du volume de la fibre musculaire (Hoppeler, 1986), leur dégradation conditionne majoritairement la taille du compartiment protéique. La voie ubiquitine-protéasome dépendante (UPS) semble majoritairement responsable de la dégradation des protéines contractiles, seuls les inhibiteurs du protéasome étant capables de bloquer leur dégradation *in vitro* (Attaix *et al.*, 2008).

de la protéine cible. L'Ub suivante se fixe généralement sur la lysine 48 de l'Ub déjà liée au substrat pour former une chaîne de poly-Ub comprenant au moins quatre Ub. Il existe d'autres types de chaînes de poly-Ub, notamment par élongation de la chaîne via les lysines 6, 11, 29 et 63. Généralement, les protéines marquées par des chaînes de poly-Ub en lysine 48 sont ensuite reconnues et dégradées par le protéasome 26S. Celui-ci est formé d'une unité catalytique, le protéasome 20S et de deux complexes régulateurs 19S. Les complexes 19S reconnaissent

les chaînes de poly-Ub, déplient la protéine à dégrader après dissociation de la chaîne de poly-Ub, injectent la protéine dans la chambre catalytique du protéasome 20S et fournissent l'énergie nécessaire à l'hydrolyse de la protéine en peptides par le protéasome 20S.

Il s'agit d'un système hautement hiérarchisé puisqu'il est dénombré 2 isoformes de l'enzyme E1, quelques dizaines d'enzymes E2s et plusieurs centaines d'enzymes E3s. Le couple d'enzyme E2/E3 conditionne le devenir d'une protéine donnée. En effet, les enzymes E2s catalysent le type d'ubiquitination (en lysine 48 ou 63 par exemple), tandis que les enzymes E3s conditionnent entre autres l'identité de l'enzyme E2 recrutée et la spécificité du substrat (David *et al.*, 2010). La diversité d'enzymes E2s et E3s préserve donc de l'existence de combinaisons multiples permettant de répondre à des voies de signalisation

Représentation schématique du système protéolytique ubiquitine-protéasome dépendant



Dans cette voie protéolytique, les protéines sont d'abord marquées par une chaîne de poly-ubiquitine et ensuite dégradées par le protéasome. La conjugaison de l'ubiquitine (Ub) aux substrats est réalisée par des enzymes d'ubiquitination : E1, E2s et E3s (figure A). Brièvement, l'Ub est tout d'abord activée par une enzyme E1 en présence d'ATP, puis transférée sur une enzyme E2 qui, en présence ou en l'absence d'une enzyme E3, transfère l'Ub activée sur le substrat protéique en formant une liaison iso-peptidique entre le groupement carboxyl terminal de l'Ub et le groupement alpha-NH2 d'une lysine

Lydie Combaret
Daniel Béchet
Daniel Taillandier
Cécile Polge
Didier Attaix

Clermont Université,
Université d'Auvergne,
Unité de Nutrition
Humaine,
Inra, UMR1019, UNH,
CRNH Auvergne,
Clermont-Ferrand
Contact
Lydie.Combaret@
clermont.inra.fr

variées (Pickart et Eddins, 2004), plusieurs enzymes E2s pouvant interagir avec plus d'une enzyme E3s et *vice versa*. Certaines E3s comme MuRF1 et MAFbx (Bodine *et al*, 2001 ; Gomes *et al*, 2001) sont spécifiques du muscle squelettique et jouent un rôle clé dans les atrophies musculaires.

Effectivement, des souris déficientes pour l'une de ces deux E3s deviennent partiellement résistantes à l'induction de l'atrophie par dénervation (Bodine *et al*, 2001). Plus récemment, l'identification des substrats de ces enzymes a permis de montrer qu'elles contrôlaient de façon coordonnée la protéolyse et la protéosynthèse musculaire.

Ainsi, l'enzyme E3 MuRF1 est impliquée dans l'ubiquitination de nombreuses protéines contractiles majeures, exemple MyBP-C, MyLC1 et MyLC2 (Clarke *et al*, 2007 ; Cohen *et al*, 2009).

A l'inverse, MAFbx ubiquitine des substrats plus spécifiquement impliqués dans les processus de régénération (MyoD) (Lagrand-Cantaloube *et al*, 2009) et dans l'initiation de la synthèse protéique (eIF3f) (Csibi *et al*, 2010).

Système autophagie-lysosome et protéolyse musculaire

Ce système nécessite la formation de vésicules cytosoliques à double membrane, les autophagosomes, qui séquestrent des zones de cytoplasme et des organites cellulaires.

L'autophagosome fusionne avec le lysosome pour que son contenu soit dégradé par les protéases lysosomales, les cathepsines. Les mécanismes d'activation de la formation des autophagosomes impliquent des protéines Atg (*autophagy-related genes*) et sont similaires aux processus d'ubiquitination. L'initiation de la séquestration autophagique nécessite l'activation d'Atg 12 (*ubiquitin-like*) par Atg 7 (E1-like) et son transfert sur la protéine Atg 5 par Atg 10 (E2-like). La formation de l'autophagosome implique ensuite l'activation de LC3 (*ubiquitin-like*) par Atg 7 et son transfert sur un lipide membranaire par Atg 3 (E2-like) (figure B).

L'autophagie est impliquée dans les processus d'atrophie musculaire, mais également dans le maintien de la masse musculaire. L'activation de l'autophagie dans le muscle squelettique aggrave la fonte musculaire lors de situations cataboliques (jeûne, dénervation). De plus, il a été récemment mis en évidence que l'autophagie et le système UPS sont régulés de façon coordonnée au cours des atrophies musculaires (Mammucari *et al*, 2009 ; Zhao *et al*, 2007 ; Attaix et Béchet, 2007). En effet, les enzymes E3s MuRF1 et MAFbx, ainsi que certaines Atg sont régulés par un facteur de transcription commun, FOXO3. L'activation de ce dernier est nécessaire et suffisante pour induire la protéolyse lysosomale. Tout ceci suggère fortement que, tout comme l'induction excessive de la protéolyse UPS, l'activation de l'autophagie contribue à la fonte musculaire.

Cependant, inhiber l'autophagie n'est pas bénéfique et au contraire conduit à une atrophie musculaire, à un affaiblissement et à des altérations caractéristiques des myopathies. L'inactivation de l'induction de l'autophagie provoque l'accumulation d'agrégats protéiques, l'apparition de mitochondries anormales et l'induction d'un stress oxydant (Masiero *et al*, 2009). Une accumulation de protéines poly-Ub apparaît dans les muscles déficients pour l'autophagie, alors que l'activité du protéasome n'est pas affectée. Ceci souligne l'interconnexion entre le système UPS et l'autophagie, une partie des protéines poly-ubiquitinées (notamment en lysine 63) étant dirigées préférentiellement vers les lysosomes pour leur dégradation.

L'altération des processus de l'autophagie pourrait donc être un mécanisme pathogénique, car ce système permet notamment de renouveler les organites déficients et donc de préserver la fonctionnalité musculaire (Béchet *et al*, 2005 ; Sandri, 2010).

Coopération entre les systèmes protéolytiques

S'il est communément admis que le système UPS dégrade les protéines contractiles majeures, des travaux plus anciens suggéraient que des interactions

spécifiques entre les protéines myofibrillaires les protègent de la dégradation (Solomon et Goldberg, 1996). Dans ce contexte, l'étape limitante dans leur dégradation serait leur dissociation des myofibrilles. Ceci implique que d'autres protéases ou systèmes

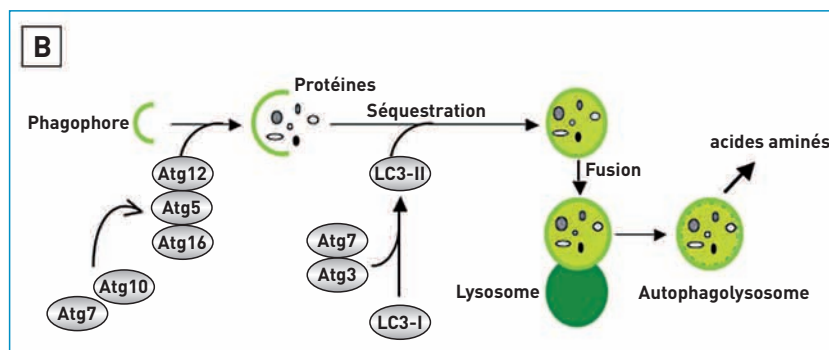
NOTES

MuRF1 (*Muscle RING-Finger protein-1*) et **MAFbx** (*Muscle Atrophy F-box*) : gènes codant des enzymes, les ubiquitine ligases, qui se fixent aux protéines des myofibrilles et permettent leur ubiquitinylation puis leur dégradation lors de l'atrophie musculaire.

MyBP-C (*Myosin-binding protein C* ou protéine C liant la myosine), **MyLC1** et **MyLC2** (*myosin light chains 1 et 2* ou chaînes légères de myosine 1 et 2) : constituants des filaments épais du sarcomère.

FOXO3 (*Forkhead box O3*) : facteur de transcription susceptible d'être dérégulé lors de la tumorigénèse.

Représentation schématique des processus autophagiques



protéolytiques pourraient jouer un rôle clé dans la protéolyse myofibrillaire.

La cathepsine L est une protéase lysosomale dont l'expression est systématiquement augmentée lors de situations de fonte musculaire, par exemple dénervation, cancers, sepsis, jeûne, acidose, diabète... [Deval *et al*, 2001 ; Lecker *et al*, 2004]. Ce marqueur précoce de l'atrophie musculaire pourrait donc participer au désassemblage de la structure myofibrillaire.

D'autres systèmes impliquant les calpaines ou les caspases conduisent à l'hydrolyse ménagée de leurs substrats, modifiant ainsi leur fonction, leur localisation ou leur activité.

Les substrats des calpaines ubiquitaires (calpaines 1 et 2) incluent par exemple de nombreuses protéines du cytosquelette, suggérant un rôle dans le remodelage du sarcolemme. Ces calpaines sont activées dans de nombreuses situations de fonte musculaire et l'inhibition de la m-calpain stabilise la nébuline [Huang et Forsberg, 1998]. L'inactivation de la calpain 3 a permis de démontrer que cette protéase spécifique du muscle squelettique pouvait participer au remodelage des sarcomères en agissant en amont du système UPS [Kramerova *et al*, 2005]. Les calpaines pourraient donc être des protéases essentielles dans les étapes précoces de la protéolyse myofibrillaire. Cependant, leur expression ou leur activité n'est pas systématiquement augmentée lors de situations cataboliques et les inhibiteurs des calpaines ne bloquent pas la dégradation des protéines myofibrillaires.

L'activation de la caspase-3 pourrait aussi être une étape initiale de la dégradation des protéines myofibrillaires. En effet, la caspase-3 permet de dégrader partiellement l'actomyosine et de générer des fragments pouvant ensuite être pris en charge par le système UPS [Du *et al*, 2004]. Mais là encore, l'activation de la caspase-3 n'est pas systématiquement présente lors de fonte musculaire.

Conclusion

L'ensemble de ces observations indique bien l'importance des systèmes protéolytiques UPS et lysosomal dans le contrôle de la masse musculaire. Il demeure néanmoins évident que les différents systèmes protéolytiques (incluant les caspases et les calpaines) sont souvent régulés de façon coordonnée au cours des fontes protéiques musculaires, notamment lorsqu'elles s'installent de façon intense et rapide.

A l'heure actuelle, le modèle proposé pour la dégradation des protéines myofibrillaires implique une action séquentielle des divers systèmes protéolytiques, permettant d'abord le désassemblage des protéines contractiles majeures. Les situations de fonte musculaire mettent en jeu des voies de signalisation diverses. Il est donc envisageable que les candidats potentiels au désassemblage des myofibrilles ne soient pas les mêmes selon la situation catabolique et selon la voie de signalisation impliquée.

Il reste encore à définir plus précisément les relations fonctionnelles entre les différents systèmes protéolytiques. Un des moyens d'y parvenir consistera à identifier de façon claire les substrats de chacun de ces systèmes, ainsi que leur chronologie d'activation. Cependant, ces substrats pourraient différer selon la situation physiologique ou pathologique considérée. De plus, la plasticité de la structure myofibrillaire est rarement prise en compte.

Les recherches futures devront concilier les informations sur la structure de la fibre musculaire dans une situation particulière avec les données précises de l'activation des différentes voies protéolytiques.

REFERENCES

Attaix D. *et al*, *Curr Opin Support Palliat Care*, 2008, 2 : 262-6
 Attaix D. et Béchet D., *Cell Metabol*, 2007, 6 : 425-7
 Béchet D. *et al*, *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37 : 2098-114
 Bodine S.C. *et al*, *Nat Cell Biol*, 2001, 3 : 1014-19
 Clarke B.A. *et al*, *Cell Metab*, 2007, 6 : 376-85
 Cohen S. *et al*, *J Cell Biol*, 2009, 185 : 1083-95
 Csibi A. *et al*, *PLoS One*, 2010, 5 : e8994
 David Y. *et al*, *J Biol Chem*, 2010, 12 : 8595-604
 Deval C. *et al*, *Biochem J*, 2001, 360 : 143-50
 Du J. *et al*, *J Clin Invest*, 2004, 113 : 115-23
 Gomes M.D. *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 298 : R1659-66

Hoppeler H. *et al*, *Int J Sport Med*, 1986, 7 : 187-204
 Huang J. et Forsberg N.E., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95 : 12100-5
 Kramerova I. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2005, 14 : 2125-34
 Lagirand-Cantaloube J. *et al*, *PLoS One*, 2009, 4 : e4973
 Lecker S.H. *et al*, *FASEB J*, 2004, 18 : 39-51
 Mammucari C. *et al*, *Autophagy*, 2008, 4 : 524-6
 Masiero E. *et al*, *Cell Metab*, 2009, 10 : 507-15
 Pickart C.M. et Eddins M.J., *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1695 : 55-72
 Sandri M., *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298 : C1291-7
 Solomon V. et Goldberg A.L., *J Biol Chem*, 1996, 271 : 26690-7
 Zhao J. *et al*, *Cell Metab*, 2007, 6 : 472-83