



HAL
open science

Etude du rôle de la voie de signalisation eIF2alpha/ATF4 dans la résistance à l'atrophie musculaire induite par le DHA

Raphaëlle Carpentier

► **To cite this version:**

Raphaëlle Carpentier. Etude du rôle de la voie de signalisation eIF2alpha/ATF4 dans la résistance à l'atrophie musculaire induite par le DHA. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. hal-04213748

HAL Id: hal-04213748

<https://hal.inrae.fr/hal-04213748v1>

Submitted on 21 Sep 2023

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

MASTER **BIOLOGIE SANTE**

Parcours

Nutrition, Santé, Innovation

Option Nutrition Santé Humaine

RAPPORT DE STAGE PRESENTE PAR:

Raphaëlle CARPENTIER

SUJET:

**Etude du rôle de la voie de signalisation eIF2 α /ATF4
dans la résistance à l'atrophie musculaire induite
par le DHA**

Responsable du stage:

Dr. Lydie COMBARET

**UNH - UMR 1019 - Équipe PROTEOSTASIS
Centre INRA Auvergne-Rhône-Alpes
Route de Theix 63122
Saint Genes Champanelle**



Juin 2021

Résumé

Une fonte musculaire caractérise de nombreuses situations physio-pathologiques. Ses conséquences sont très préjudiciables au niveau du corps entier. Malgré les nombreuses études sur les mécanismes responsables de l'atrophie musculaire, le développement de stratégies visant à la limiter reste un enjeu majeur de santé publique. Des données préliminaires indiquent que les effets protecteurs de régimes enrichis en DHA sur la masse musculaire sont associés à l'activation de certains marqueurs de la voie d'adaptation au stress eIF2 α /ATF4. L'objectif a été de définir l'implication de cette voie dans la résistance à l'atrophie induite par le DHA dans le muscle tibialis anterior chez la souris en (i) étudiant sa cinétique d'activation en réponse au DHA et en (ii) inhibant la voie par un inhibiteur pharmacologique (ISRIB). L'augmentation de phospho-eIF2 α en réponse au DHA, et de certains gènes cibles d'ATF4, n'est pas corrélée à une variation des niveaux protéiques d'ATF4 ou de la synthèse protéique musculaire, ne permettant pas la validation fonctionnelle de l'ISRIB. Enfin, la surexpression de gènes impliqués dans les défenses antioxydantes en réponse au DHA suggère que l'accumulation de phospho-eIF2 α pourrait résulter de la présence d'un stress oxydant sans impact délétère sur la masse musculaire, l'expression d'ATF4 ou la synthèse protéique.

Mots-clés : *muscle squelettique, DHA, signalisation eIF2 α /ATF4, ISRIB, synthèse protéique, gènes cibles d'ATF4, stress oxydant*

Abstract

Muscle wasting characterizes many physio-pathological situations. Its consequences are very detrimental at the whole body level. Despite extensive studies on the mechanisms responsible for muscle atrophy, the development of strategies to limit it remains a major public health issue. Preliminary data indicate that the protective effects of DHA-enriched diets on muscle mass were associated with the activation of some markers of the eIF2 α /ATF4 stress adaptation pathway. The objective was to define the involvement of this pathway in the DHA-mediated resistance to atrophy in the tibialis anterior muscle in mice by (i) studying its activation kinetics on response to DHA and (ii) inhibiting the pathway by a pharmacological inhibitor (ISRIB). The increase in phospho-eIF2 α in response to DHA, and in some of the ATF4 target genes, did not correlate with changes in ATF4 protein levels or in protein synthesis in muscle, making functional validation of ISRIB utilization challenging. Finally, the overexpression of genes involved in antioxidant defenses in response to DHA supplementation suggests that the accumulation of phospho-eIF2 α may result from the presence of an oxidative stress without deleterious impact on muscle mass, ATF4 expression or protein synthesis.

Key Words: *skeletal muscle, DHA, eIF2 α /ATF4 signaling, ISRIB, protein synthesis, ATF4 target genes, oxidative stress*