

## O102- Mécanismes moléculaires impliqués dans le contrôle de la croissance musculaire

Chaillou T.<sup>1</sup>, Koulmann N.<sup>1</sup>, Beaudry M.<sup>2</sup>, Bigard X.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de Recherches Biomédicales des Armées, antenne de La Tronche, BP87, 38702 La Tronche, France

<sup>2</sup> Laboratoire « Réponses cellulaires et fonctionnelles à l'hypoxie », Université Paris13, EA2363, 93017 Bobigny, France  
[th.chaillou@gmail.com](mailto:th.chaillou@gmail.com)

L'objectif était d'approfondir les mécanismes moléculaires impliqués dans deux situations de croissance musculaire: l'hypertrophie et la régénération musculaires. La voie Akt/mTOR, contrôlant la protéosynthèse, est fortement activée dans ces conditions. En revanche, seule la régénération musculaire semble altérer le système de dégradation protéique. Enfin, nous montrons que les deux régulateurs négatifs de la masse musculaire, REDD1 et BNIP-3, connus pour être activés en hypoxie, sont fortement réprimés au cours de la régénération musculaire, tandis que seule l'expression de REDD1 est diminuée durant l'hypertrophie. Ces résultats laissent entrevoir de nouvelles perspectives dans la recherche thérapeutique.

**Mots clefs** : voie intracellulaire Akt/mTOR, hypertrophie, régénération, régulateurs de mTOR

### INTRODUCTION

Les exercices de résistance, caractérisés par une activité contractile de haute intensité, sont très pratiqués dans les activités sportives recherchant un gain de masse musculaire (hypertrophie musculaire) et de force. Cette pratique est par ailleurs préconisée afin de limiter la fonte musculaire liée au vieillissement. Outre l'hypertrophie musculaire, la régénération musculaire constitue une autre situation de croissance musculaire. Elle est mise en œuvre à la suite d'une blessure ou d'un traumatisme sportif, et conduit à une récupération progressive de la masse musculaire. Elle s'intègre également dans un processus complexe de dégénérescence-régénération musculaire, caractéristique de certaines maladies neurodégénératives (maladies de Duchenne...). Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la croissance musculaire est nécessaire pour développer de nouvelles méthodes d'entraînement et des outils thérapeutiques efficaces.

La masse musculaire dépend d'une balance entre la synthèse et la dégradation protéiques. La synthèse protéique est principalement gouvernée par la voie de signalisation intracellulaire Akt/mTOR. La dégradation protéique est pour sa part majoritairement médiée par le système ubiquitine-protéasome dépendant (SUP) dans le muscle squelettique. Depuis peu, d'autres régulateurs négatifs de la masse musculaire, agissant sur l'activité de mTOR, ont été identifiés dans des situations potentiellement atrophiants: l'AMPK est fortement activée au cours d'un stress métabolique (exercice d'endurance), tandis que REDD1 et BNIP-3 ont été mis en évidence dans des conditions de faible disponibilité en O<sub>2</sub> (hypoxie) (Favier *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2007). Ainsi, l'objectif de l'étude était d'approfondir les mécanismes moléculaires impliqués dans deux situations de croissance musculaire : l'hypertrophie et la régénération musculaires.

### MATERIEL ET METHODES

Le plantaris de rates a été soumis à une surcharge fonctionnelle (overload) par l'ablation bilatérale de ses muscles agonistes durant 5, 12 et 56 jours (J) (n=6/8 par groupes). Par ailleurs, le soléaire gauche de rates, dégénéré par une injection de notexine, a été prélevé après 3, 7, 14 et 28 jours de récupération (n=8 par groupe). Nous avons mesuré la masse musculaire et évalué par western-blot la voie Akt-mTOR (Akt<sup>Thr308</sup>, p70S6K<sup>Thr389</sup> et 4E-BP1<sup>Thr70</sup>) et deux régulateurs négatifs de mTOR (AMPK<sup>Thr172</sup> et REDD1). Nous avons analysé par RT-qPCR les niveaux d'ARNm de deux marqueurs du SUP, MURF1 et MAFbx, ainsi que le facteur de mort cellulaire BNIP-3.

## RESULTATS

L'injection de notexine provoque une amyotrophie marquée à J7 (Fig. 1A). Il s'ensuit une récupération progressive de la masse musculaire (+26% entre J7 et J28,  $P < 0,05$ ) mais des différences de masse persistent entre les muscles intacts et régénérés à J28 ( $P < 0,05$ ). L'overload induit une hypertrophie musculaire dès J5, qui s'accroît avec le temps (Fig. 1B). Une forte activation de la voie Akt/mTOR est observée précocement dans ces deux situations. Elle reste transitoire et est maintenue plus longtemps dans la situation d'hypertrophie comparativement à la situation de régénération (J3-7 vs J12, respectivement). L'activité de l'AMPK (rapport entre la forme phosphorylée et totale) est augmentée précocement dans ces deux modèles, tandis que le niveau protéique de REDD1, diminué en overload est totalement réprimé dans les phases précoces de régénération musculaire. Les niveaux d'ARNm de BNIP-3, MURF1 et MAFbx sont affectés négativement au cours de la régénération musculaire, alors qu'ils ne sont pas modulés durant l'hypertrophie musculaire.

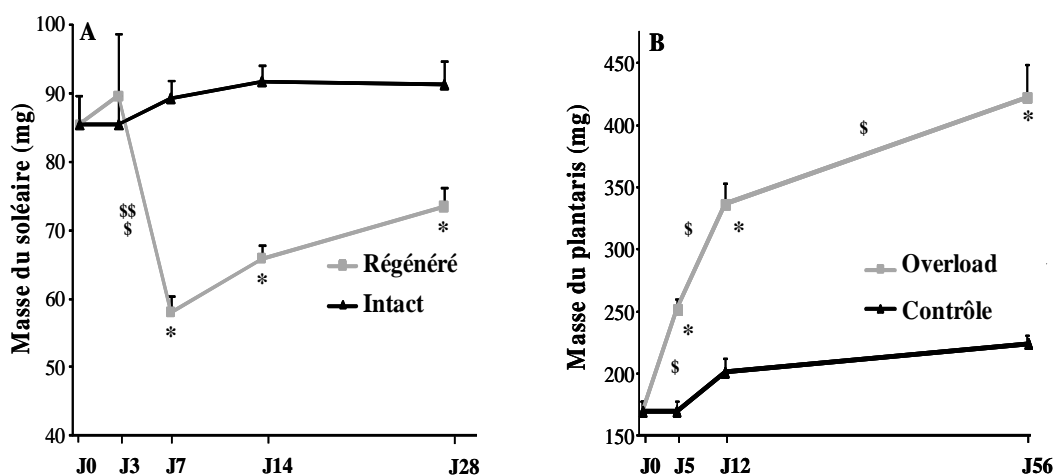


Fig. 1. Masse musculaire évaluée dans une situation de régénération (A) et d'hypertrophie (B) musculaires. Les valeurs sont moyennées  $\pm$  ESM. \* Significativement différent du groupe intact (A) et contrôle (B) ( $P < 0,05$ ). \$ Significativement différent du temps expérimental précédent pour le même groupe ( $P < 0,05$ ).

## CONCLUSION

La protéosynthèse est fortement activée dans ces situations de croissance musculaire. En revanche, la dégradation protéique, évaluée à partir de l'expression de deux atrogènes (MURF1 et MAFbx) et du facteur de mort cellulaire BNIP-3, ne serait inhibée qu'au cours de la régénération musculaire. L'activation de l'AMPK observée dans ces situations de remodelage tissulaire ne permet pas d'empêcher la croissance musculaire. Enfin, nous montrons pour la première fois une altération de l'expression de REDD1 (dans ces deux modèles) et de BNIP-3 (uniquement dans le modèle de régénération), deux facteurs atrophiques dans des situations hypoxiques. Ceci pourrait constituer un nouveau mécanisme de régulation de la croissance musculaire. Ces résultats laissent entrevoir de nouvelles perspectives dans la recherche de cibles thérapeutiques cherchant à limiter l'amyotrophie.

## BIBLIOGRAPHIE

Favier FB., Costes F., Defour A., Bonnefoy R., Lefai E., Bauge S., Peinnequin A., Benoit H., Freyssenet D. (2010). Downregulation of Akt/mammalian target of rapamycin pathway in skeletal muscle is associated with increased REDD1 expression in response to chronic hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298, R1659-1666.

Li Y., Wang Y., Kim E., Beemiller P., Wang CY., Swanson J., You M., Guan KL. (2007). Bnip3 mediates the hypoxia-induced inhibition on mammalian target of rapamycin by interacting with Rheb. *J Biol Chem* 282, 35803-35813.