

O103- Rôle de PGC-1 α dans les altérations de la biogénèse mitochondriale au sein du tissu musculaire âgé

Frederic Derbre^{1, 2}, *Mari Carmen Gomez-Cabrera*¹, *Ana L Nascimento*¹, *Fabian Sanchis-Gomar*¹, *Vladimir E Martinez-Bello*¹, *Jesus A.F. Tresguerres*³, *Arlette Gratas-Delamarche*²,
*Maria Monsalve*⁴ and *Jose Viña*¹

¹Department of Physiology. University of Valencia. Espagne

²Laboratory "Movement Sport and health Sciences", University Rennes. France

³Department of Physiology. University Complutense of Madrid. Espagne

⁴Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, Espagne
frederic.derbre@uhb.fr

Le but de cette étude est de déterminer dans quelles mesures moduler l'expression de PGC-1 α par l'activité physique pourrait constituer un moyen de stimuler la biogénèse mitochondriale dans le muscle âgé. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur les réponses à l'exercice de rats âgés et de souris KO de PGC-1 α . Nous observons qu'un entraînement en endurance active la biogénèse mitochondriale aussi bien chez les rats jeunes et que les souris wild-type, mais n'a aucun effet sur les rats âgés et les souris KO de PGC-1 α . D'autres conditions comme l'exposition au froid et les hormones thyroïdiennes (reconnues comme stimulant PGC-1 α) sont efficaces dans le muscle jeune mais pas dans le muscle âgé. Ces résultats suggèrent donc que les altérations de la biogénèse mitochondriale liées à l'âge pourraient donc être dues à une perte de réactivité de PGC-1 α .

Keywords : sarcopénie, exercice, stress oxydant, vieillissement, cytochrome c

INTRODUCTION

Il est désormais clairement établi que le vieillissement est associé à une progressive diminution de la masse et de la force musculaire (Iannuzzi-Sucich et al. 2002; Doherty 2003). Ce syndrome gériatrique, appelé sarcopénie (Rosenberg 1997), est également associé à des perturbations métaboliques comme notamment une réduction du contenu et du fonctionnement mitochondrial (Coggan et al. 1992; Chabi et al. 2008). Les mécanismes spécifiques conduisant aux modifications des capacités mitochondriales dans le tissu musculaire âgé sont encore mal connus. L'accumulation des dommages oxydatifs et l'exacerbation du phénomène d'apoptose semblent néanmoins grandement impliqués dans ces altérations (Bua et al. 2002; Chabi et al. 2008). Il est désormais reconnu que le peroxisome proliferator activated receptor-coactivator (PGC-1 α) joue un rôle central dans la régulation de la biogénèse mitochondriale (Puigserver and Spiegelman 2003; Hood et al. 2006). En s'appuyant sur des modèles transgéniques surexprimant PGC-1 α dans le muscle squelettique, il a été également montré que PGC-1 α prévenait en partie la sarcopénie en réduisant les activités apoptotiques, autophagiques et protéolytiques (Wenz et al. 2009). Ces travaux suggèrent donc que la modulation du contenu de PGC-1 α dans le tissu musculaire constituerait une stratégie efficace pour la prévention de certaines dysfonctions musculaires observées durant le vieillissement. Dans la mesure où l'entraînement en endurance est reconnu comme stimulant l'expression de PGC-1 α dans le tissu musculaire jeune (Gomez-Cabrera et al. 2008), l'une des stratégies de traitement pourrait s'appuyer sur cette modalité d'exercice pour traiter certaines dysfonctions musculaires observées avec le vieillissement. Le but de notre étude est donc ici de déterminer dans quelles mesures moduler l'expression de PGC-1 α par l'activité physique pourrait constituer un moyen de stimuler la biogénèse mitochondriale dans le tissu musculaire âgé.

RESULTATS

En s'appuyant sur des souris KO PGC-1 α et wild-type jeunes (3 mois), nous avons observé dans un premier temps qu'un entraînement en endurance ne stimulait pas la biogénèse mitochondriale lorsque PGC-1 α n'est pas exprimé dans le tissu musculaire. En effet, nous observons que le contenu protéique du facteur de transcription NRF-1 (régulé par PGC-1 α) et du cytochrome c (un marqueur du contenu mitochondrial) ne sont pas augmentés dans le muscle de souris KO PGC-1 α au contraire de leurs homologues wild type. Cela se traduit fonctionnellement par une capacité d'endurance (temps de course jusqu'à épuisement) d'environ 70% inférieur chez les

souris KO PGC-1 α . Le même constat est observé entre des rats Wistar jeunes (3 mois) et âgés (24 mois) soumis à un protocole d'entraînement semblable. Ainsi, nous observons qu'un entraînement en endurance induit une augmentation de l'expression de PGC-1 α , NRF-1 et cytochrome c dans le tissu musculaire jeune, alors qu'aucune modification n'est observée dans le tissu musculaire âgé. Similairement aux souris KO, la capacité d'endurance des rats âgés est 63% inférieur à celles des jeunes rats.

Il est reconnu que l'expression de PGC-1 α peut être également stimulé dans le muscle squelettique par une exposition prolongée au froid ou par l'hormone thyroïdienne (T3) (Puigserver et al. 1998; Irrcher et al. 2003). Dans notre étude, nous confirmons qu'une exposition de 24h à 4°C ou une injection de T3 (0.4 mg kg⁻¹) stimulent l'expression de PGC-1 α dans le tissu musculaire de rats jeunes. Néanmoins, ces mêmes conditions ne modifient pas l'expression de PGC-1 α dans le tissu musculaire de rats âgés.

CONCLUSION

L'ensemble de ces résultats montrent que le vieillissement induit une perte de réactivité de PGC-1 α en réponse à l'activité physique et à d'autres stimuli reconnus comme stimulant son expression (Froid, T3). Cette étude souligne donc l'importance de maintenir la réactivité de PGC-1 α en réponse à l'activité contractile dans le but de maintenir un fonctionnement musculaire normal.

REFERENCES

- Bua, EA, McKiernan, SH, et al. (2002). Mitochondrial abnormalities are more frequent in muscles undergoing sarcopenia. *J Appl Physiol*, 92 (6), 2617-2624.
- Chabi, B, Ljubcic, V, et al. (2008). Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging Cell*, 7 (1), 2-12.
- Coggan, AR, Spina, RJ, et al. (1992). Histochemical and enzymatic comparison of the gastrocnemius muscle of young and elderly men and women. *J Gerontol*, 47 (3), B71-76.
- Doherty, TJ (2003). Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*, 95 (4), 1717-1727.
- Gomez-Cabrera, MC, Domenech, E, et al. (2008). Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *Am J Clin Nutr*, 87 (1), 142-149.
- Hood, DA, Irrcher, I, et al. (2006). Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle. *J Exp Biol*, 209 (Pt 12), 2265-2275.
- Iannuzzi-Sucich, M, Prestwood, KM, et al. (2002). Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 57 (12), M772-777.
- Irrcher, I, Adhietty, PJ, et al. (2003). PPARgamma coactivator-1alpha expression during thyroid hormone- and contractile activity-induced mitochondrial adaptations. *Am J Physiol Cell Physiol*, 284 (6), C1669-1677.
- Puigserver, P and Spiegelman, BM (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev*, 24 (1), 78-90.
- Puigserver, P, Wu, Z, et al. (1998). A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 92 (6), 829-839.
- Rosenberg, IH (1997). Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*, 127 (5 Suppl), 990S-991S.
- Wenz, T, Rossi, SG, et al. (2009). Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106 (48), 20405-20410.