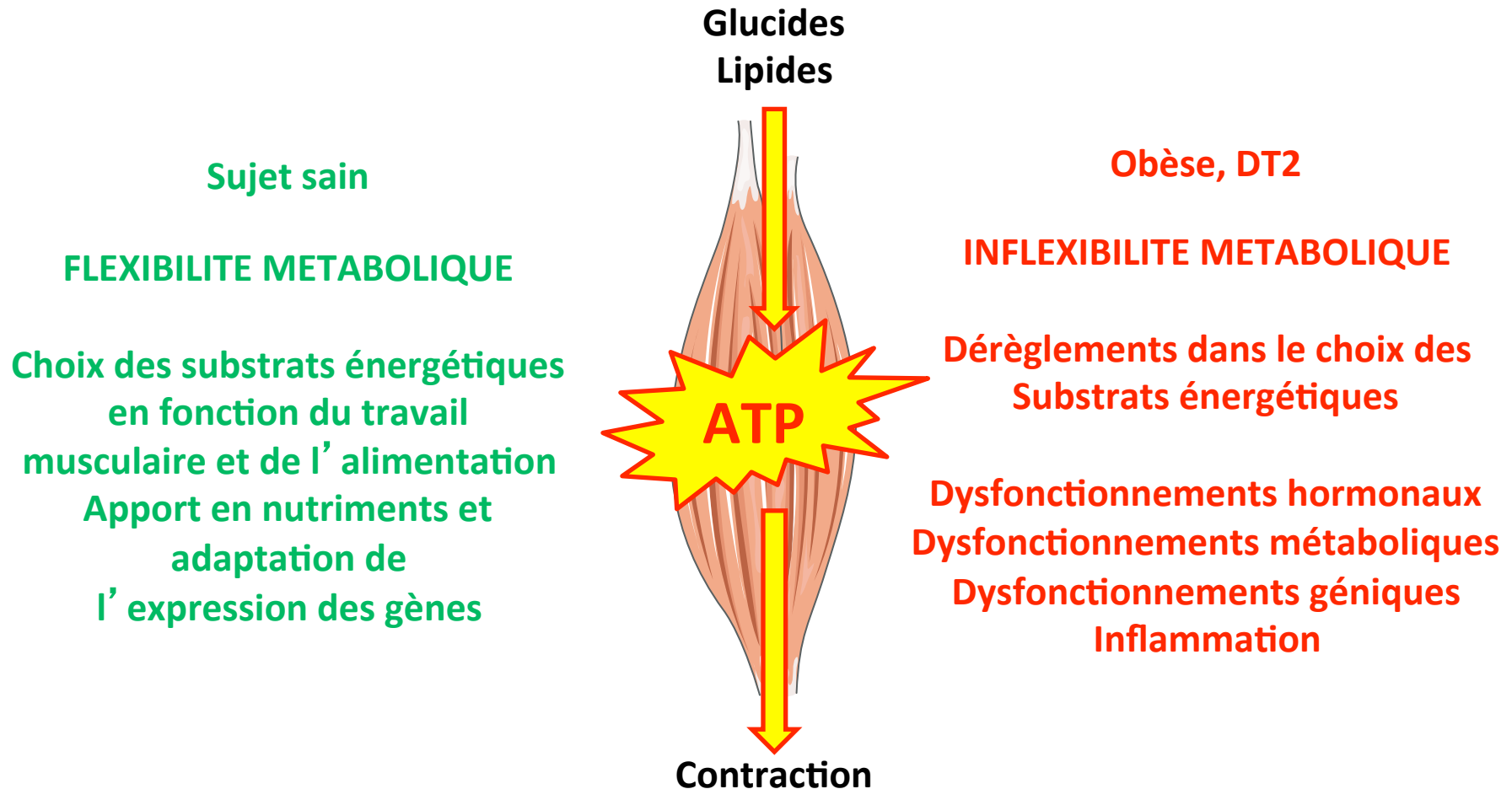
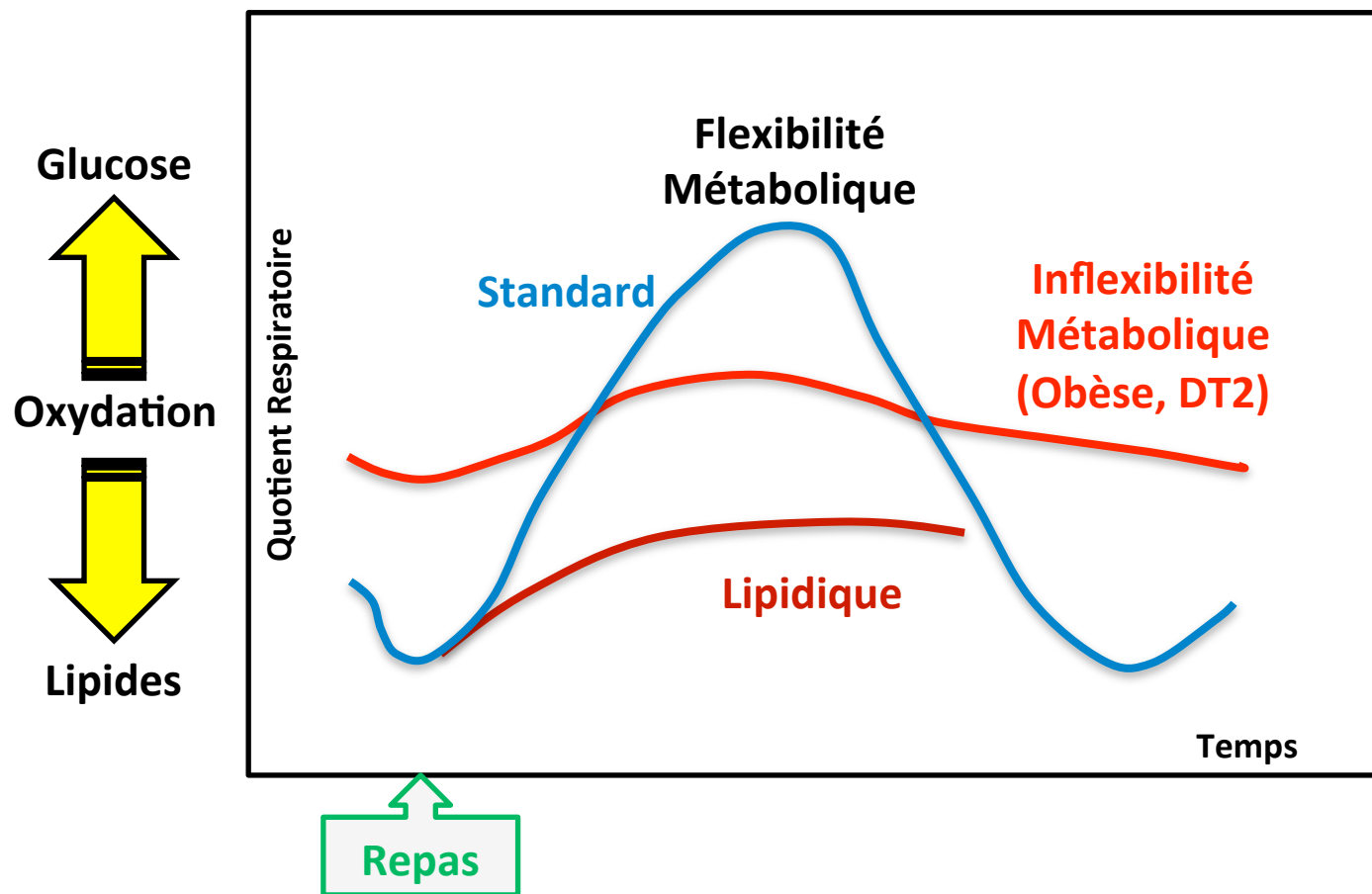


LES LIPIDES DANS LA PHYSIOLOGIE ET LES PATHOLOGIES DU MUSCLE SQUELETTIQUE

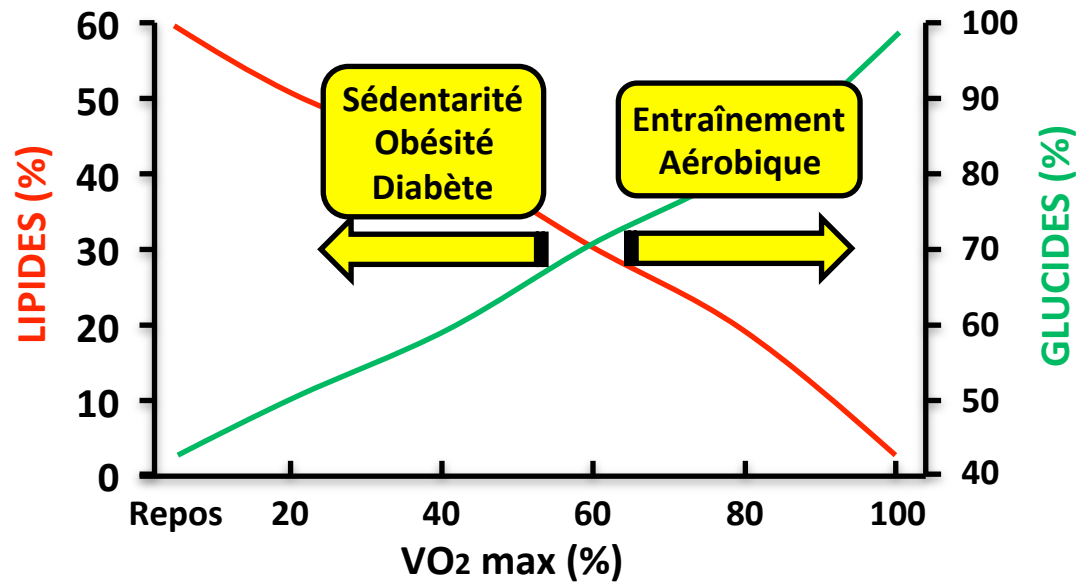
Paul GRIMALDI, UMR 907 Inserm/UNS, Faculté de Médecine Nice



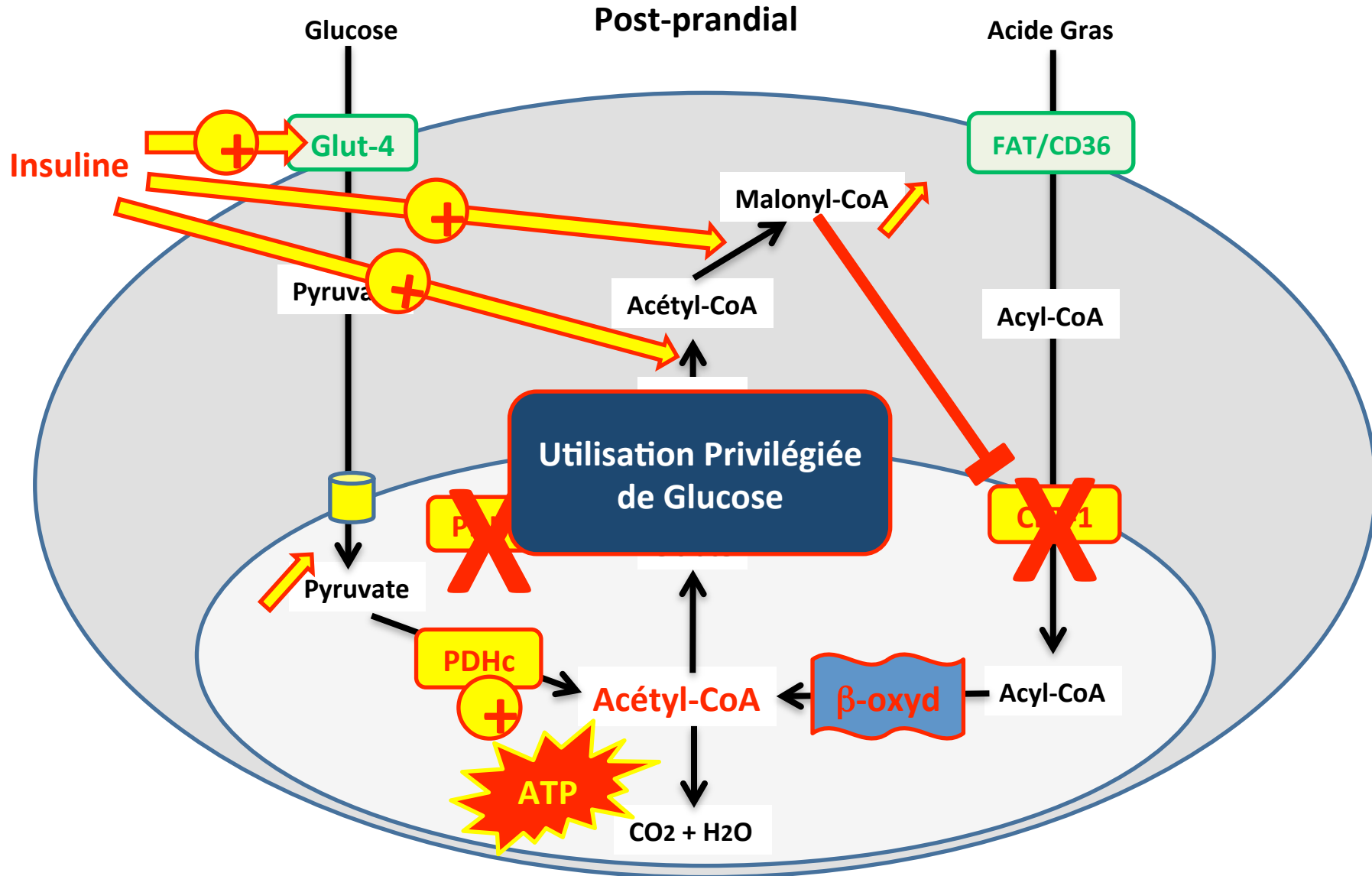
ADAPTABILITE DU METABOLISME MUSCULAIRE
CHOIX DES SUBSTRATS ENERGETIQUES EN FONCTION DU STATUT NUTRITIONNEL
UN CHALLENGE QUOTIDIEN



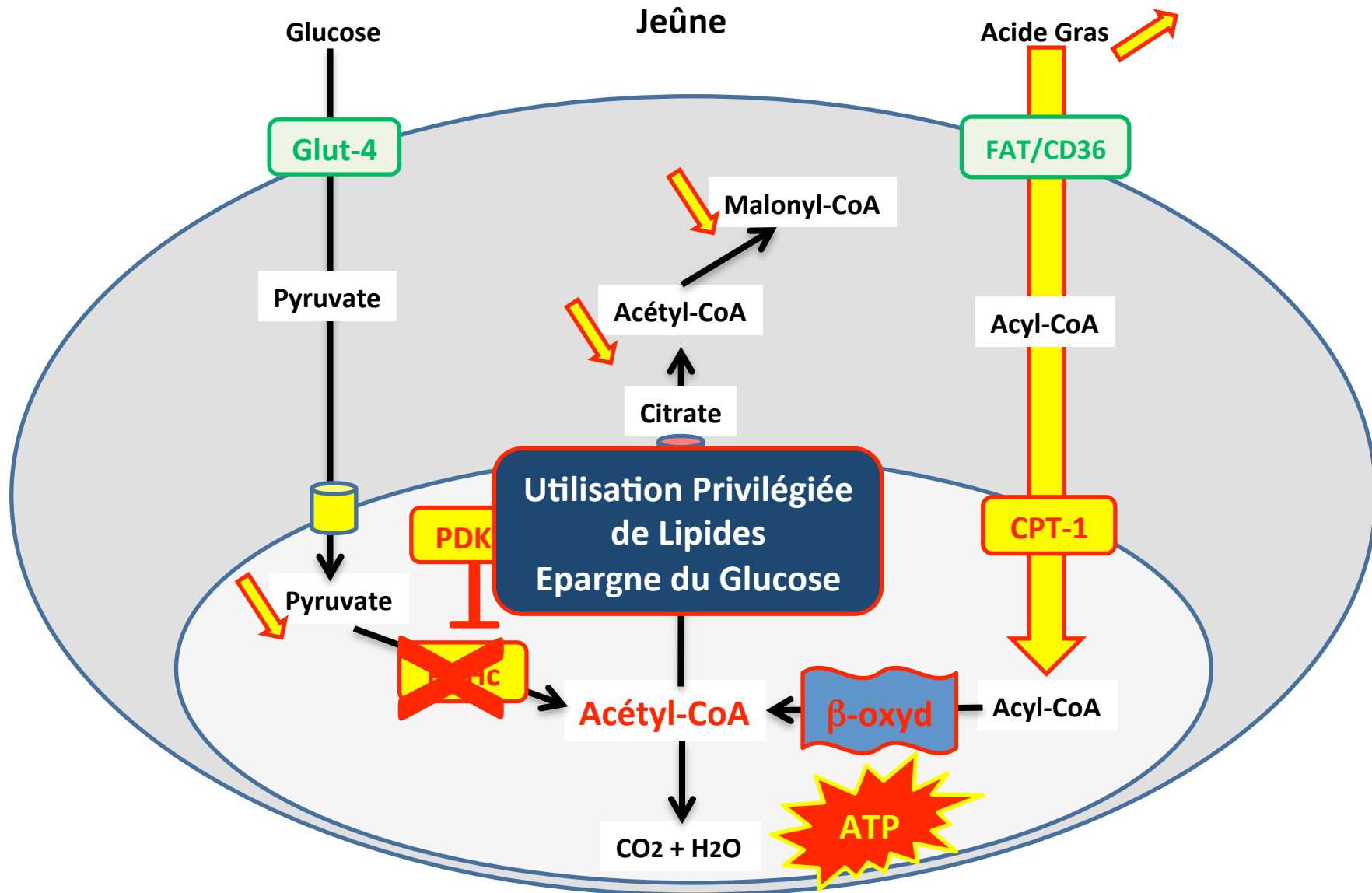
ADAPTABILITE DU METABOLISME MUSCULAIRE
CHOIX DES SUBSTRATS ENERGETIQUES EN FONCTION DU TRAVAIL MUSCULAIRE
UN CHALLENGE (QUI DEVRAIT ETRE) QUOTIDIEN



ADAPTABILITE DU METABOLISME MUSCULAIRE
CHOIX DES SUBSTRATS ENERGETIQUES
REGULATIONS PAR LES METABOLITES ET LES HORMONES



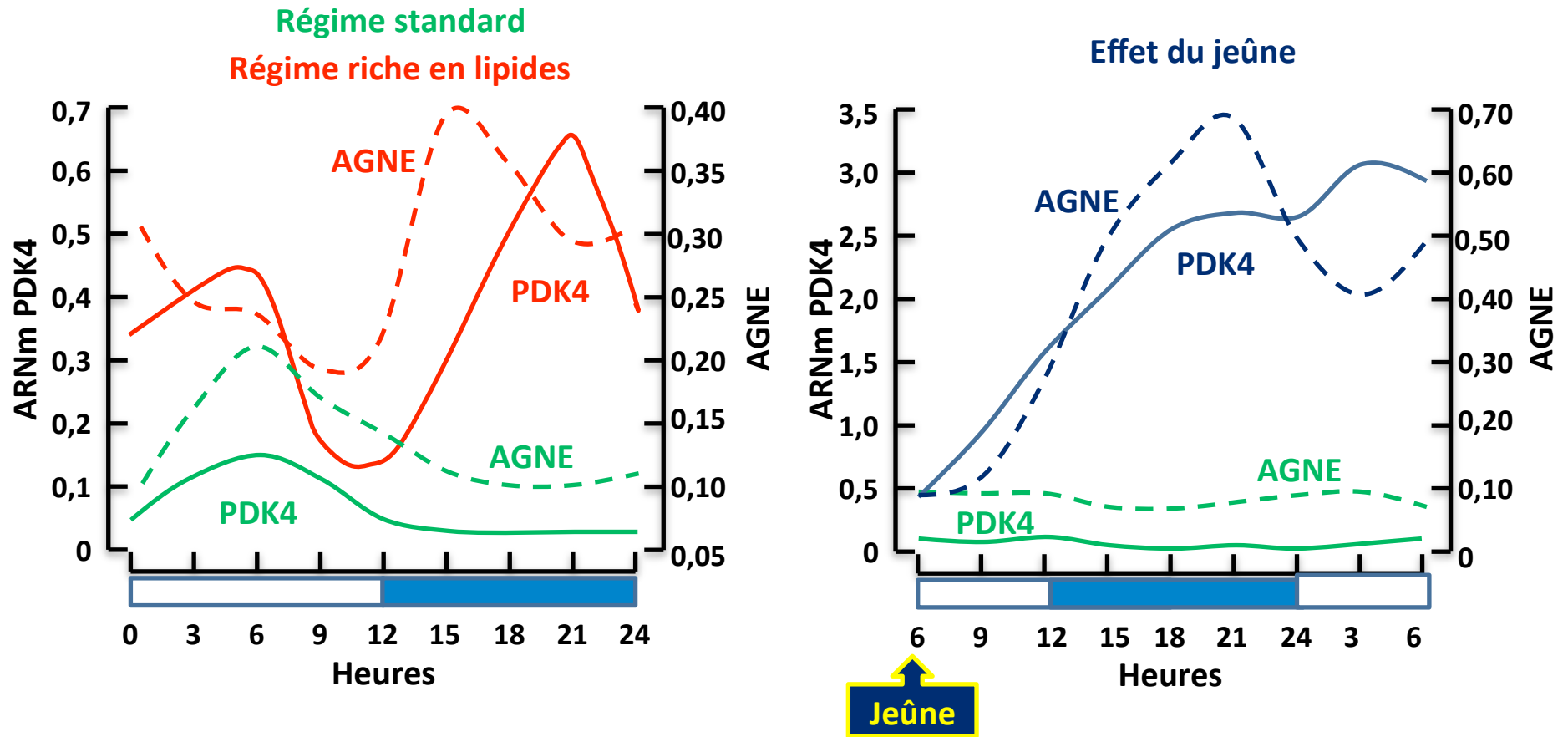
ADAPTABILITE DU METABOLISME MUSCULAIRE
CHOIX DES SUBSTRATS ENERGETIQUES
REGULATIONS PAR LES METABOLITES ET LES HORMONES



ADAPTABILITE DU METABOLISME MUSCULAIRE CHOIX DES SUBSTRATS ENERGETIQUES MODULATIONS TRANSCRIPTIONNELLES (ex: PDK4)

Soléaires de rat

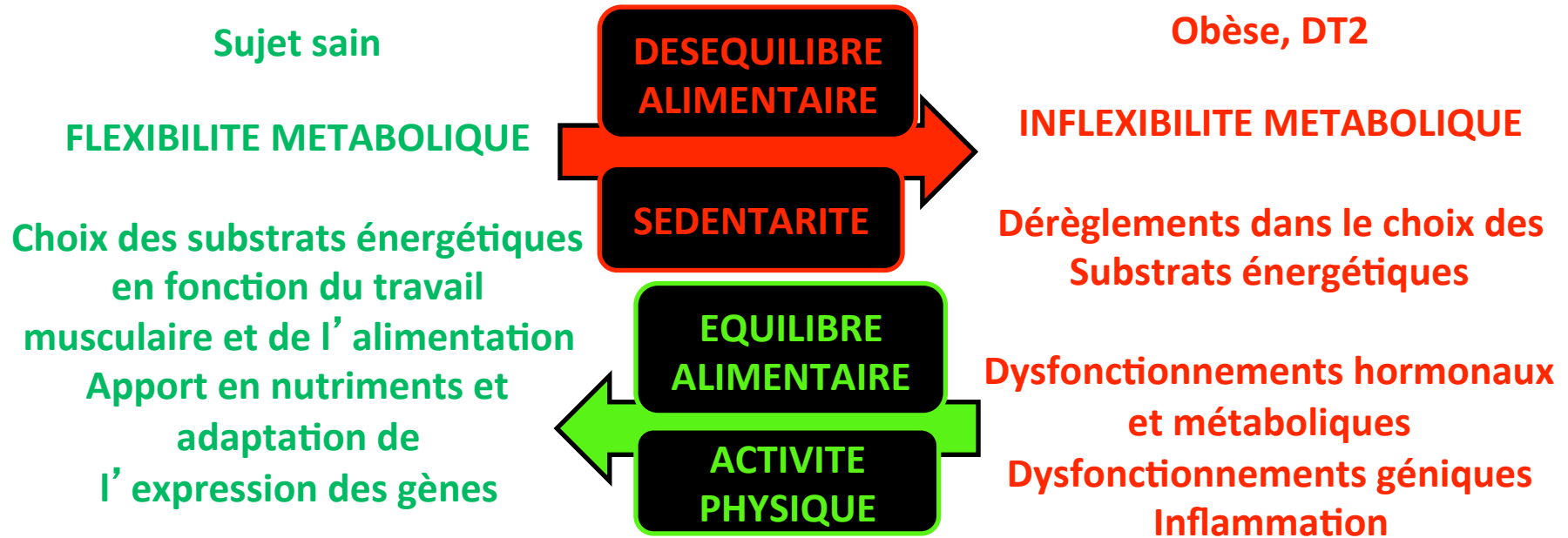
Stavinoha et al, Am J Physiol Endocrinol Metab 287, 878-887, 2004



Activation de PPAR α et/ou PPAR β par les Acides Gras ?

**FLEXIBILITE/INFLEXIBILITE METABOLIQUE
ACTIVITE PHYSIQUE/SEDENTARITE**

**S'il survient quelque déficience dans l'alimentation ou l'exercice physique,
le corps tombera malade (Hippocrate)
Manger- Bouger (XXIeme siècle)**



EFFETS PREVENTIFS DE LA PERTE DE POIDS ET DE L' ACTIVITE PHYSIQUE SUR LE DT2

The New England Journal of Medicine, 2001, 344, 1343-1350

PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS BY CHANGES IN LIFESTYLE AMONG SUBJECTS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

Jaako TUOMILEHTO et al, FOR THE FINNISH DIABETES PREVENTION STUDY GROUP

257 Ctl vs 265 Lifestyle ; Mean BMI: 31 ; mean Age: 55 years ; Plasma glucose (fasting): 110 mg/dl
Lifestyle Modification: 5% weight loss and 30 minutes physical activity/day

Results after 4 years:

The risk of diabetes was reduced by 58 % in the intervention group

The New England Journal of Medicine, 2002, 346, 393-403

REDUCTION IN THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES WITH LIFESTYLE INTERVENTION OR METFORMIN

William C. KNOWLER et al, DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP

1082 Ctl vs 1079 Lifestyle ; Mean BMI: 34 ; mean Age: 61 years; Plasma glucose (fasting): 106 mg/dl
Lifestyle Modification: 7% weight loss and 150 minutes physical activity/week

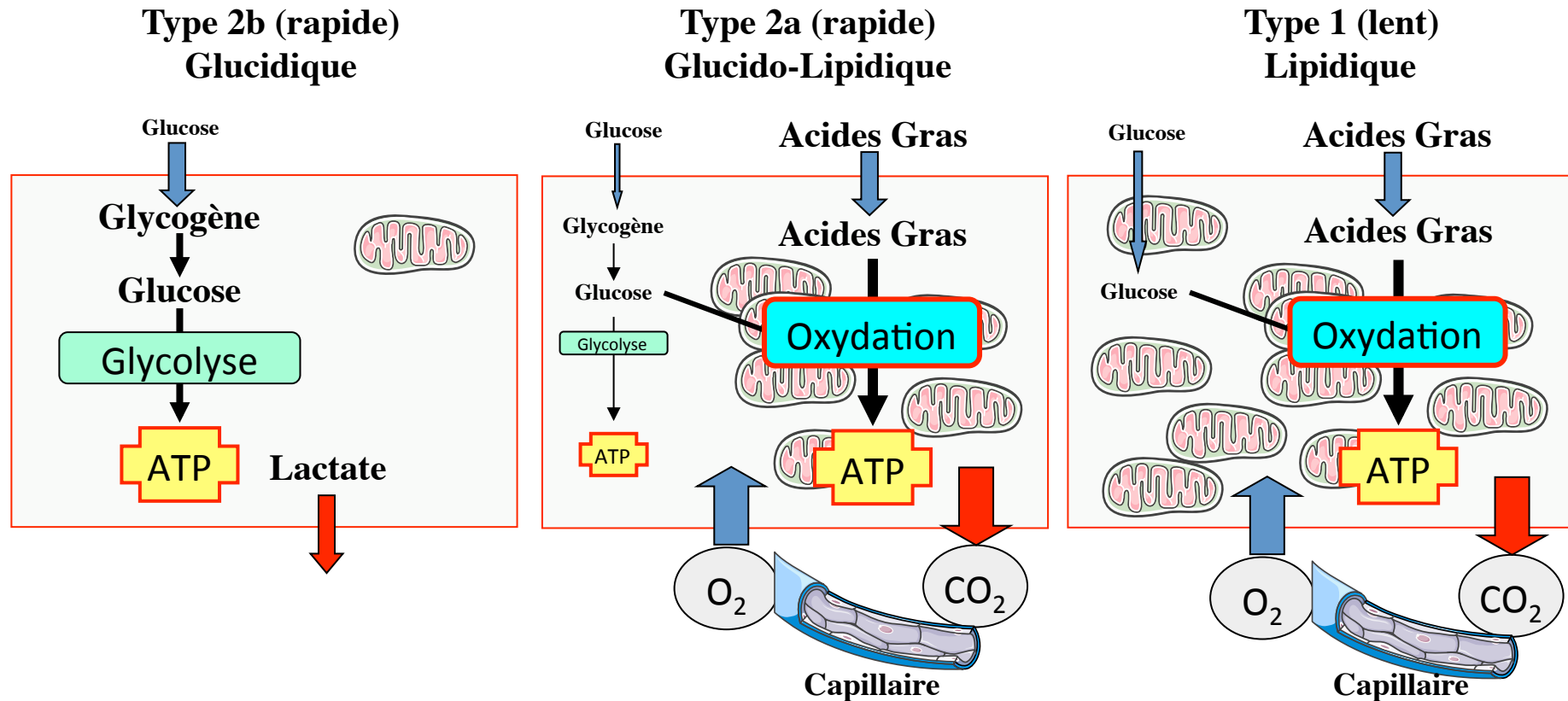
Results after 2.8 years:

The risk of diabetes was reduced by 58 % in the intervention group

Augmentation de la dépense énergétique ? Moins de 200 kCal/jr (5 à 10 % du métabolisme de base)

Autres actions ?

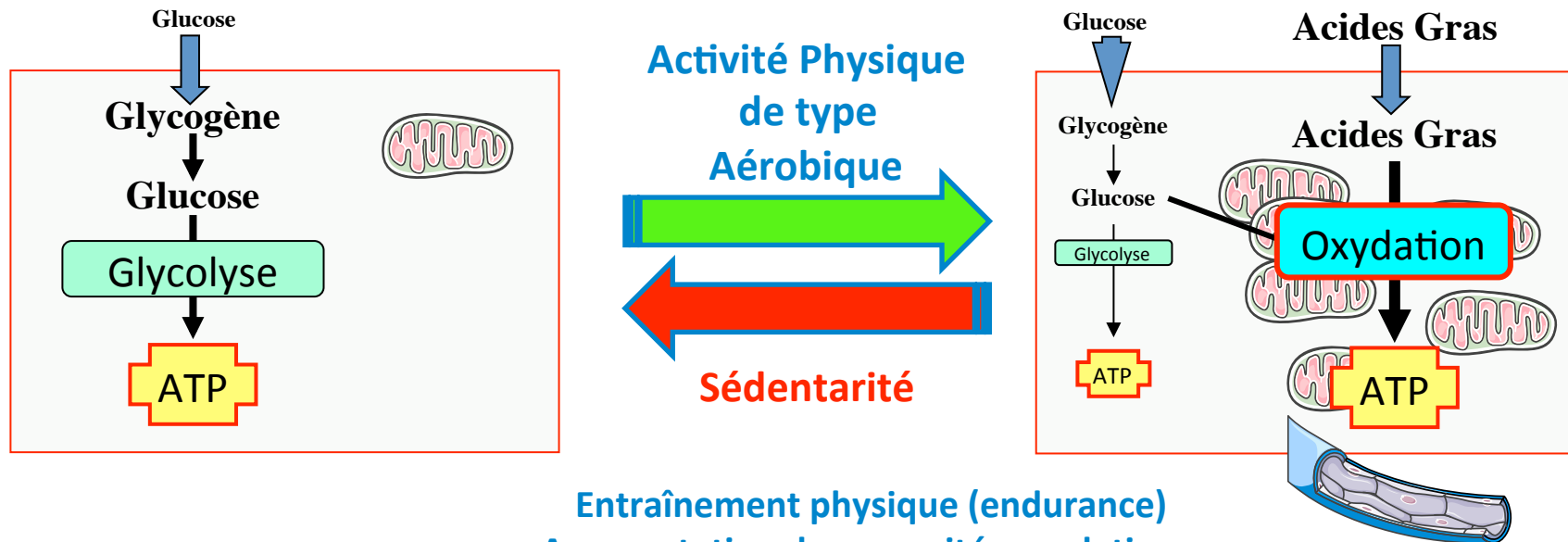
LE MUSCLE SQUELETTIQUE: DIFFERENTES FIBRES POUR DIFFERENTES FONCTIONS



La composition en fibres diffère suivant le type de travail du muscle étudié

- Soléaire: 60% Type 1, 40% Type 2a = Oxydatif, lent/rapide; Posture
- EDL: 80% Type 2b, 20% Type 2x = Glycolytique, rapide; Course
- Tibialis Ant. 60% Type 2b, 40% Type 2a = Glycolytique/Oxydatif, rapide; Marche, Endurance

LE MUSCLE SQUELETTIQUE: ADAPTATIONS METABOLIQUES – ACTIVITE PHYSIQUE /SEDENTARITE



Entraînement physique (endurance)

Augmentation des capacités oxydatives:

densité mitochondriale, translocation des transporteurs (Glut-4, FAT/CD36),
expression génique des voies d'oxydation des glucides et des lipides

Augmentation de la densité en capillaires sanguins

Après plusieurs semaines: Transition du matériel contractile (2b vers 2a)

Sédentarité

Diminution des capacités oxydatives (nombre de mitochondries)

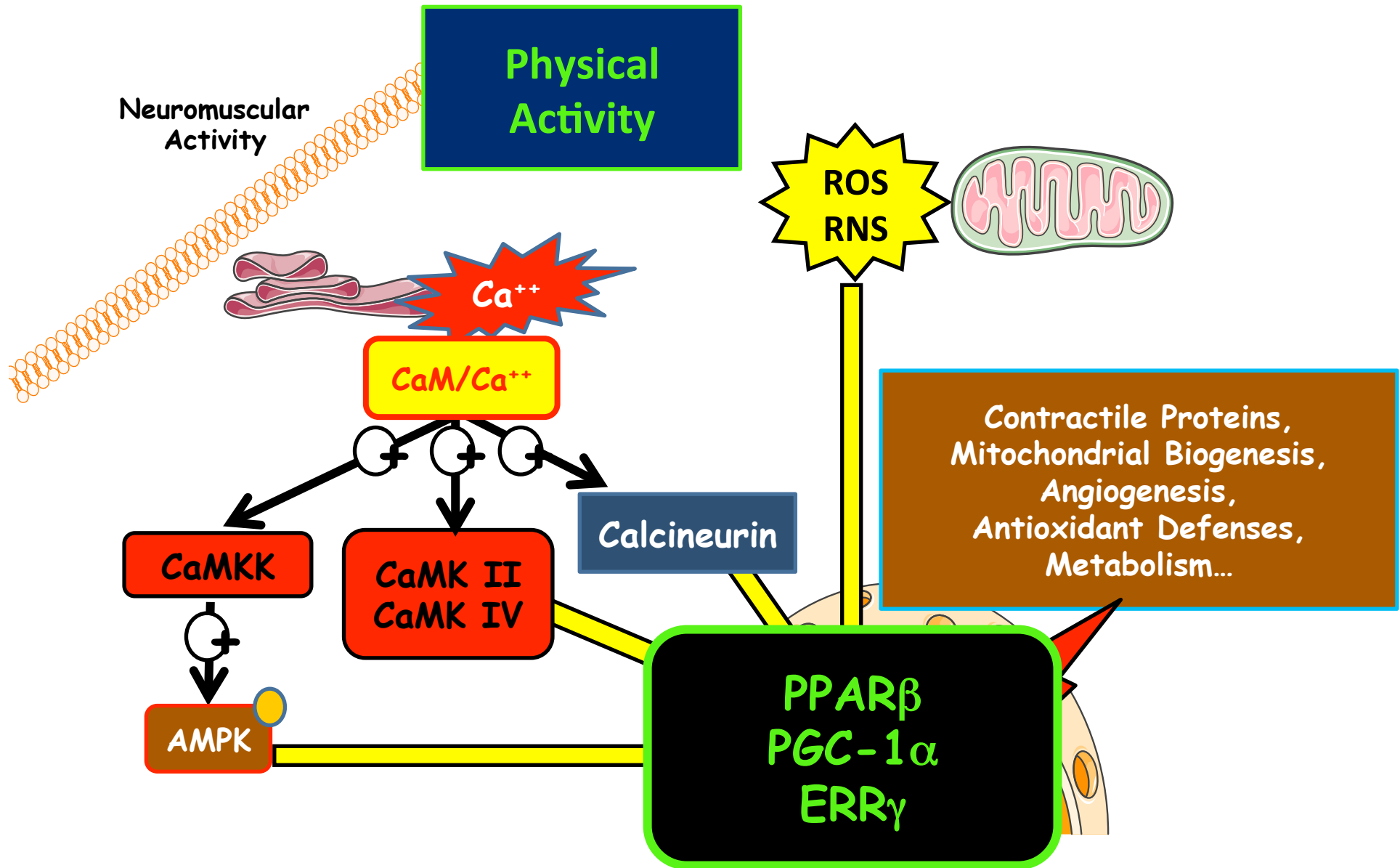
Diminution du métabolisme lipidique

Diminution de la densité en capillaires sanguins

Après plusieurs semaines: Transition du matériel contractile (2a vers 2b)

MOTEURS MOLECULAIRES DE CES ADAPTATIONS ?

VOIES DE SIGNALISATION DE L' ADAPTATION DU MUSCLE A L' EXERCICE PHYSIQUE



PPAR β (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor β)

Récepteur nucléaire activé par les acides gras et PGI₂ (synthétiques: GW1516, GW0742)

Expression forte : Muscle, Coeur, Intestin

Contrôle transcriptionnel de gènes impliqués dans le métabolisme, la prolifération, la différenciation et l'inflammation de plusieurs tissus et types cellulaires

ERR γ (Estrogen Receptor-Related receptor γ)

Récepteur orphelin (activation constitutive) (activation par GSK4716, Bisphenol A)

Expression forte : Muscle, Coeur, Cerveau, Rein

Contrôle transcriptionnel de gènes impliqués dans le métabolisme et la vascularisation de plusieurs tissus et types cellulaires

PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ coactivator)

Coactivateur de plusieurs facteurs de transcription (PPARs, ERRs, Myocyte enhancing factors, ...)

Distribution tissulaire large

Participe au contrôle transcriptionnel de gènes impliqués dans le métabolisme, la biogenèse mitochondriale et la vascularisation de plusieurs tissus et types cellulaires

PPAR β , ERR γ et PGC1 α SONT DES MOTEURS DES ADAPTATIONS DU MUSCLE A L'EXERCICE D'ENDURANCE

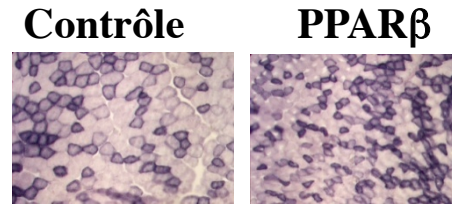
L'entraînement physique de type aérobique augmente l'expression de ces trois régulateurs transcriptionnels dans les muscles squelettiques

Des expériences de gain ou perte de fonction chez la souris ont démontré que ces trois facteurs contrôlent l'adaptation du muscle à l'exercice physique d'endurance

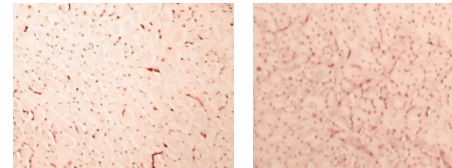
EFFETS TISSULAIRES DE L'ACTIVATION DE PPAR β

**MODELES TRANSGENIQUES DE SUREXPRESSON MUSCULAIRE DE PPAR β
ET ACTIVATION PHARMACOLOGIQUE DE PPAR β (Luquet, 2003, Faseb J ; Wang, 2004,
PLoS Biol ; Gaudel, 2009 ; Giordano, 2010)**

**Augmentation du nombre de fibres oxydatives
(capacité oxydative)**



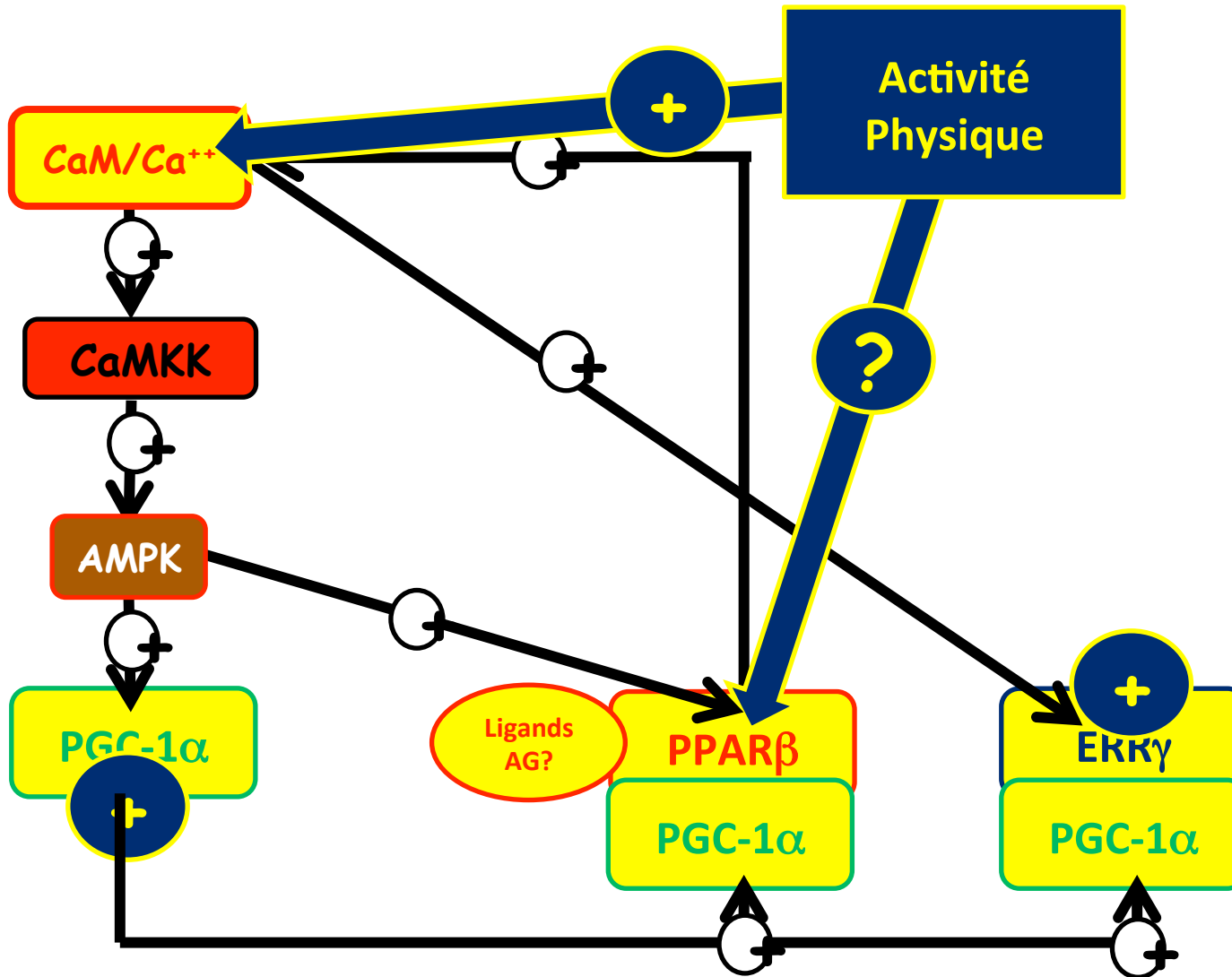
**Augmentation du nombre de capillaires
(Oxygénation)**



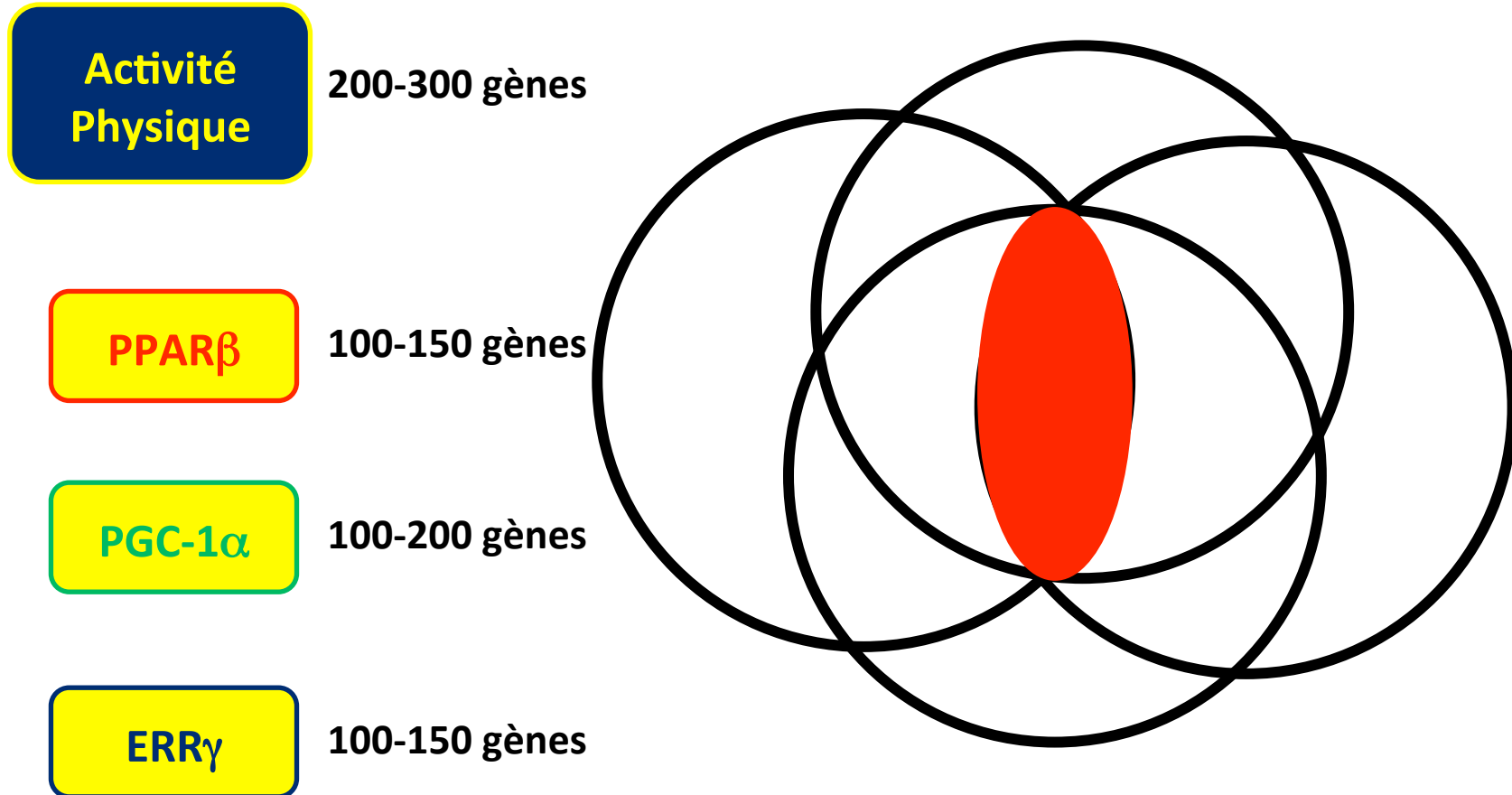
**MODELE TRANSGENIQUE POUR UN KO MUSCLE-SPECIFIQUE DE PPAR β
Le KO de PPAR β dans le muscle induit la transition vers un phénotype moins oxydatif
(Schuler et al., 2006, Cell Metab, 4, 407)**

**L'activation de la voie PPAR β mime le remodelage du muscle
induit par l'exercice physique d'endurance
Résultats similaires retrouvés pour les voies PGC1 α et ERR γ
(surexpressions ou invalidations muscle-spécifiques)**

EXERCICE PHYSIQUE, PPAR β , ERR γ , PGC1 α :
UN RESEAU D'INTERACTIONS COMPLEXES



**SIGNATURES GENIQUES DIFFERENTES ENTRE LES VOIES
"ACTIVITE PHYSIQUE" ET "EXERCICE-MIMETIQUES"**



ACTIVATIONS GENIQUES COMMUNES AUX TROIS REGULATEURS TRANSCRIPTIONNELS ' ' EXERCICE-MIMETIQUES ' '

Captation et utilisation des AG
LPL, FAT/CD36, FATP
FABP, ACS, ...

Catabolisme des Acides Gras
CPT1 a & b,
3-Hydroxylacyl-CoA DH

Augmentation de
la capacité
d'oxydation
des LIPIDES

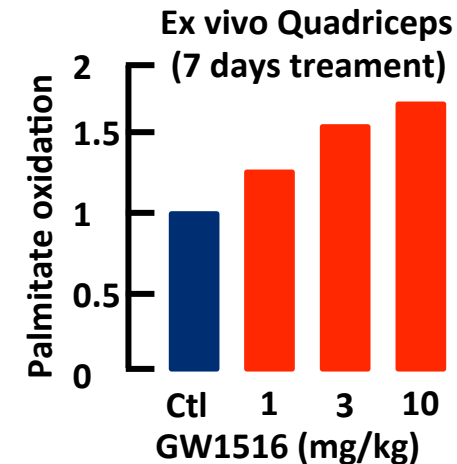
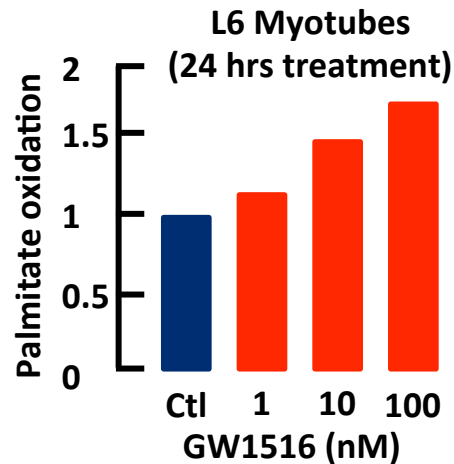
Ligands
AG?

PPAR β

PGC-1 α

ERR γ

L'activation de PPAR β augmente
l'oxydation musculaire des acides gras

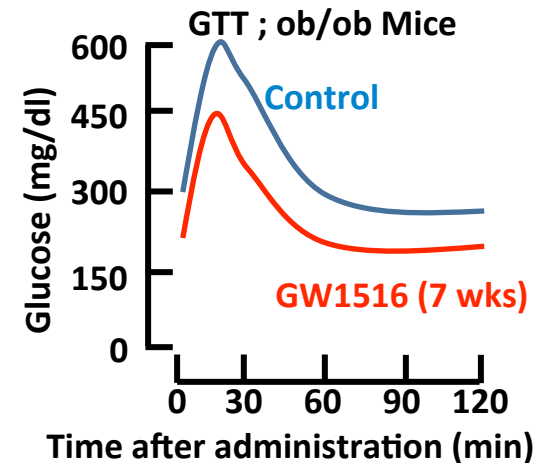
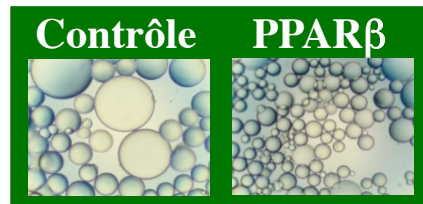
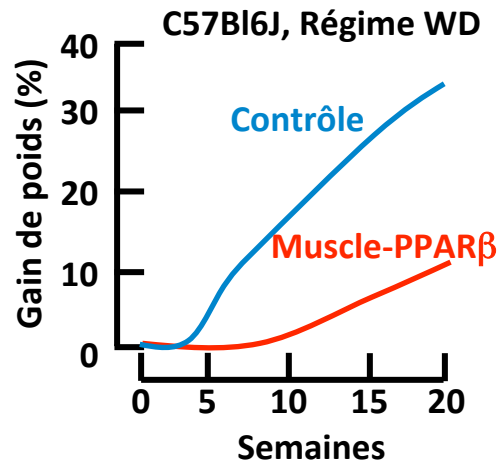


Tanaka et al., PNAS 2003, 100, 15924

IMPACTS PHYSIOLOGIQUES DE L' ACTIVATION DES VOIES " EXERCICE-MIMETIQUES " ACTION BENEFIQUE SUR L' OBESITE ET SES COMPLICATIONS METABOLIQUES

La surexpression musculaire ou l' activation pharmacologique de PPAR β provoquent:

- Réduction des taux d' acides gras et triglycérides sanguins (HFD, WD et Homme obèse)
- Réduction des contenus musculaires et hépatiques en lipides (régimes gras et Homme obèse)
- Réduction de la taille des dépôts adipeux et protection partielle contre l' obésité (HFD, WD et ob/ob)
- Amélioration de la réponse à l' insuline (HFD, WD, Homme obèse)



mais ne modifient pas

- La prise alimentaire (standard, régimes gras ou occidental)
- La température corporelle
- L' activité physique volontaire (y compris roue d' activité)

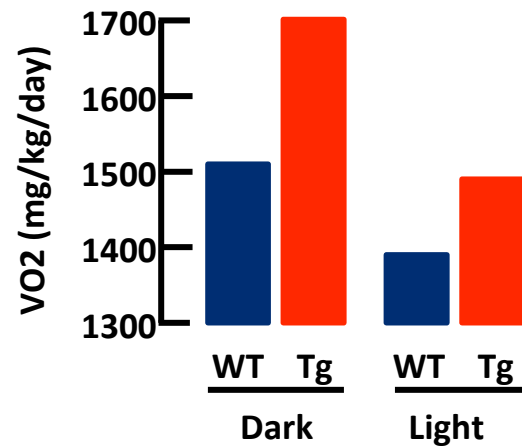
Observations très similaires obtenues pour PGC1 α

L' activation de ces voies exerce des effets bénéfiques sur l' obésité et ses complications métaboliques alors qu' elle ne modifie pas l' activité physique

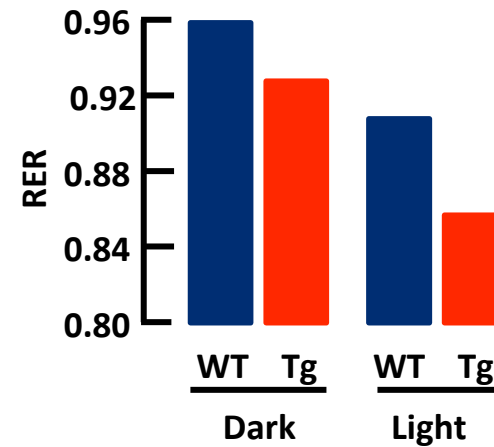
IMPACTS PHYSIOLOGIQUES DE L'ACTIVATION DES VOIES "EXERCICE-MIMETIQUES" ACTION BENEFIQUE SUR L'OBESITE ET SES COMPLICATIONS METABOLIQUES

Animaux Muscle-ERRy (Narkar, Cell Metab, 13, 2011)

Oxygen consumption (24 h period)

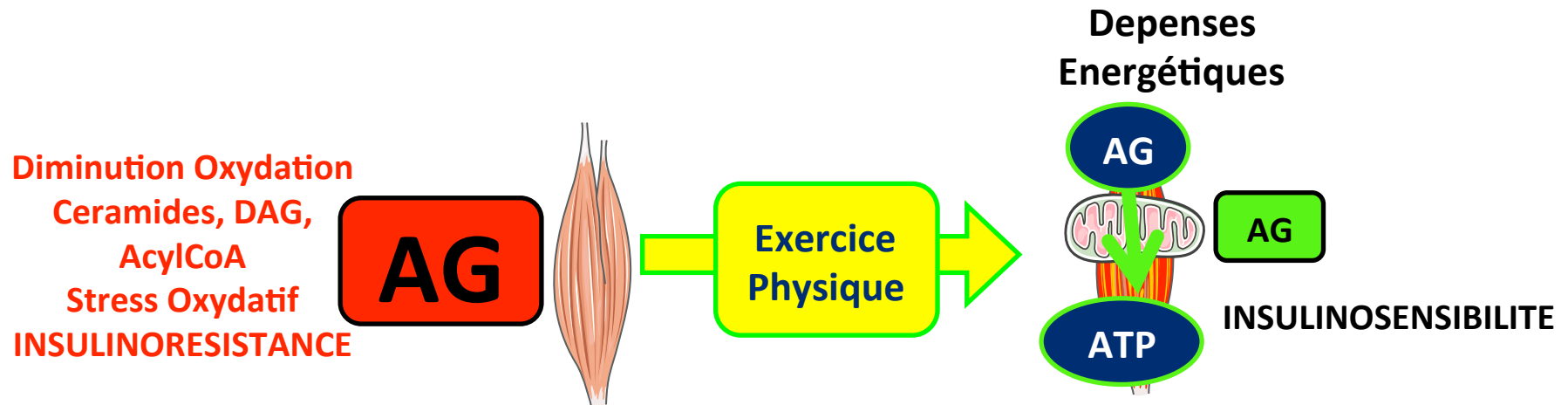


Average RER (24 h period)

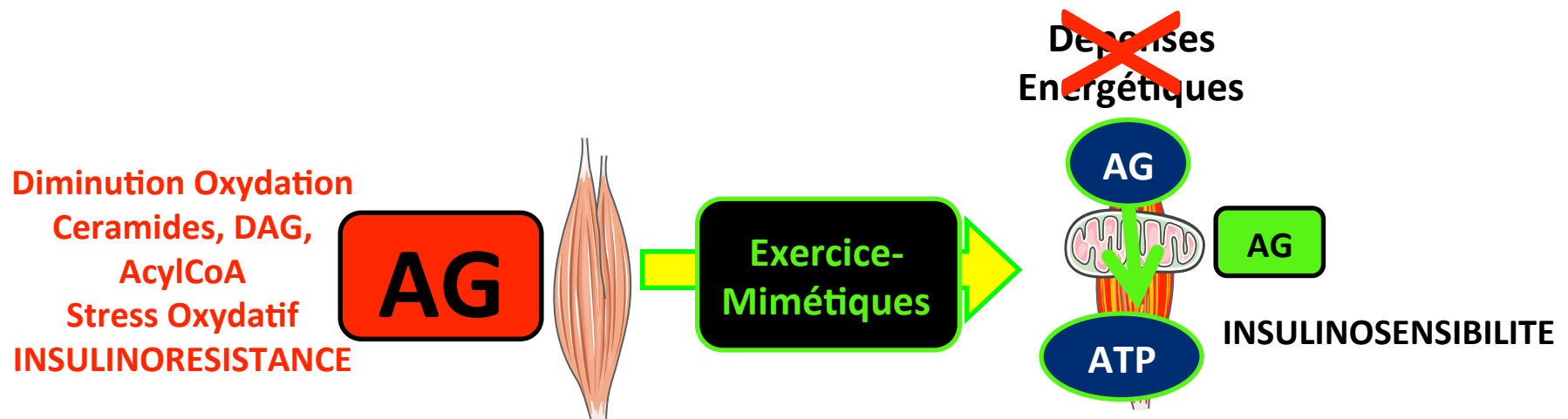


UTILISATION AUGMENTEE DES LIPIDES DANS LE MUSCLE POUR TOUTES
LES ACTIVITES QUOTIDIENNES

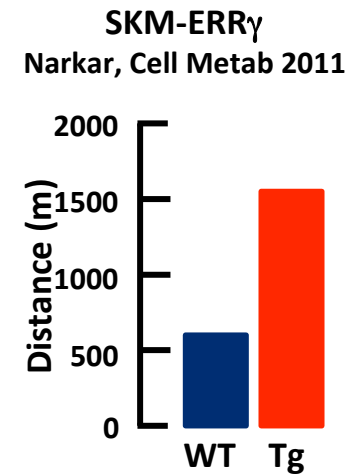
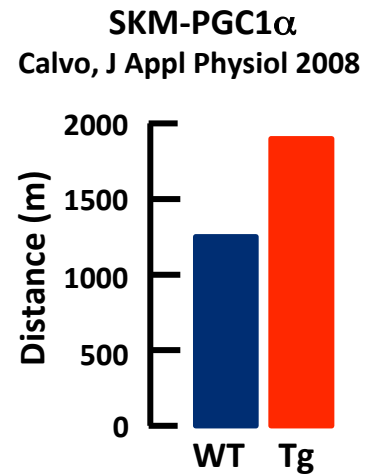
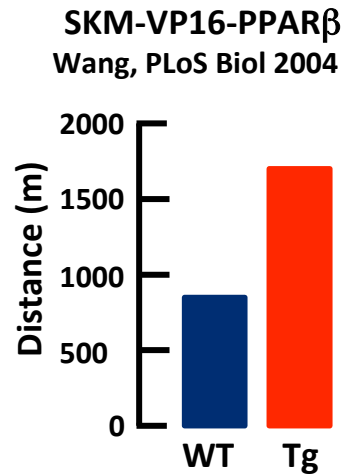
IMPACTS PHYSIOLOGIQUES DE L'ACTIVATION DES VOIES "EXERCICE-MIMÉTIQUES" ACTION BÉNÉFIQUE SUR L'OBESITÉ ET SES COMPLICTIONS MÉTABOLIQUES



BRULER PRÉFÉRENTIELLEMENT LES ACIDES GRAS DANS LE MUSCLE SANS BOUGER PLUS



IMPACTS PHYSIOLOGIQUES DE L'ACTIVATION DES VOIES "EXERCICE-MIMETIQUES" ACTION BENEFIQUE SUR LA FATIGABILITE MUSCULAIRE



ATTENTION AUX EFFETS INDESIRABLES:
-DIMINUTION DE LA RESISTANCE
AUX EFFORTS INTENSES (Contraction)
-ANGIOGENESE
-HYPERTROPHIE CARDIAQUE
-CANCERS



Sale Price: \$41.99

