Unité de Nutrition Humaine

Nutrition métabolismes & masse musculaire

Le métabolisme protéique musculaire

Laurent Mosoni

JFN 2012
Lyon

Déclaration d'intérêts de Laurent Mosoni

- Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports

  Non

- Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion

  Non

- Intérêts financiers (actions, obligations)

  Non

- Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance

  Non

- Réception de dons sur une association dont je suis responsable

  Non

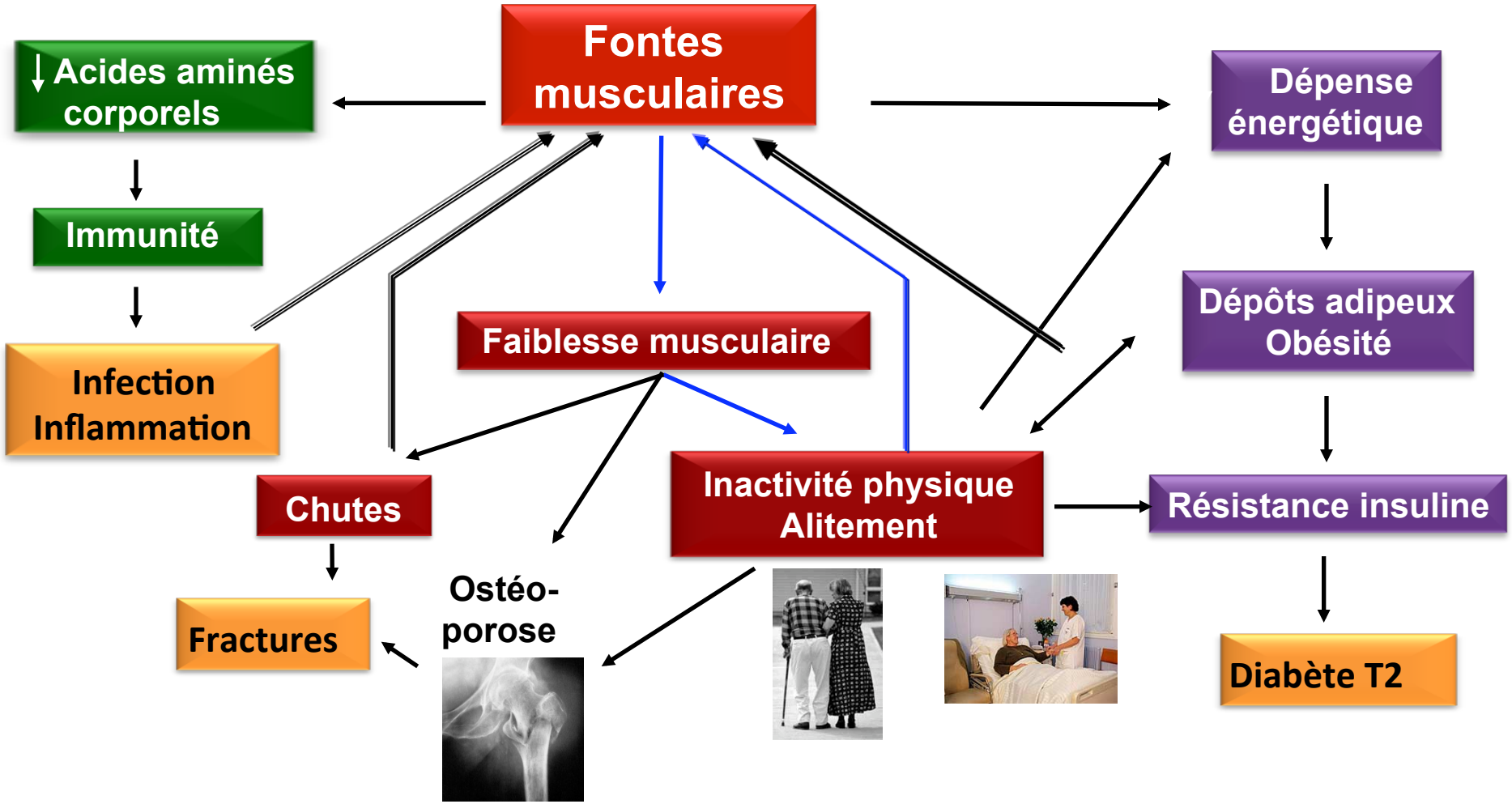
- Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don

  Non

- Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie

  Non

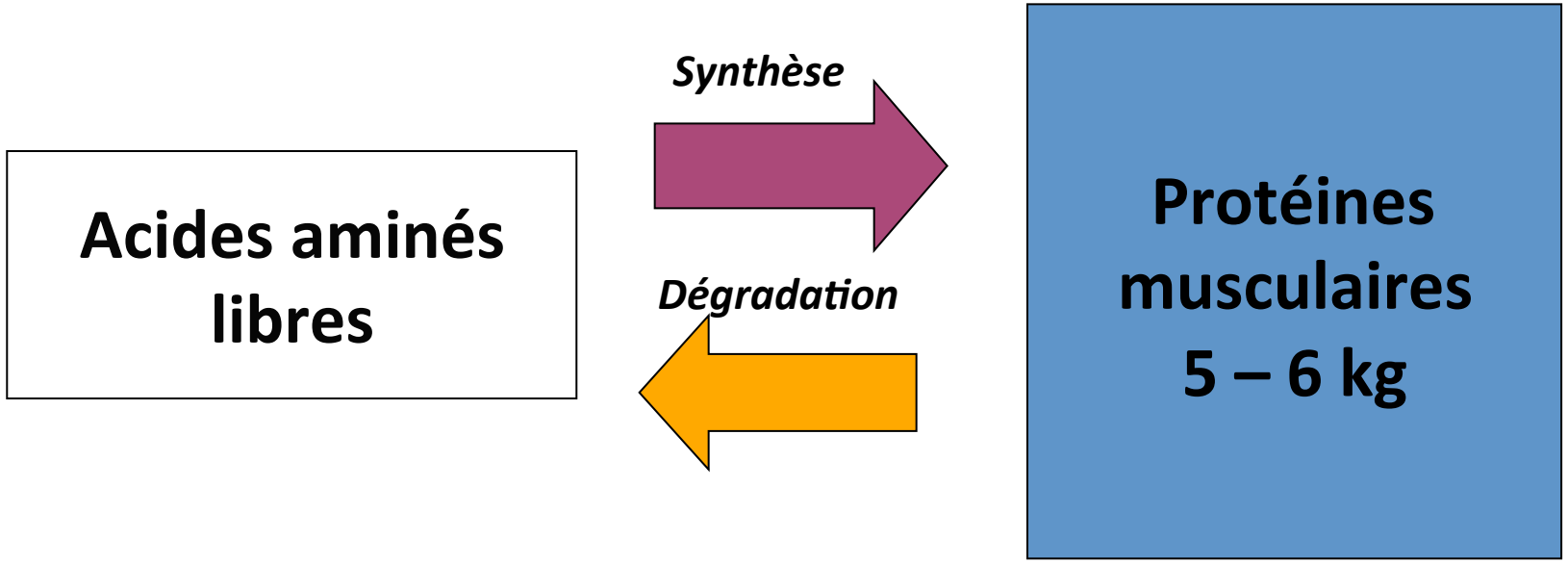
Le Muscle : importance métabolique



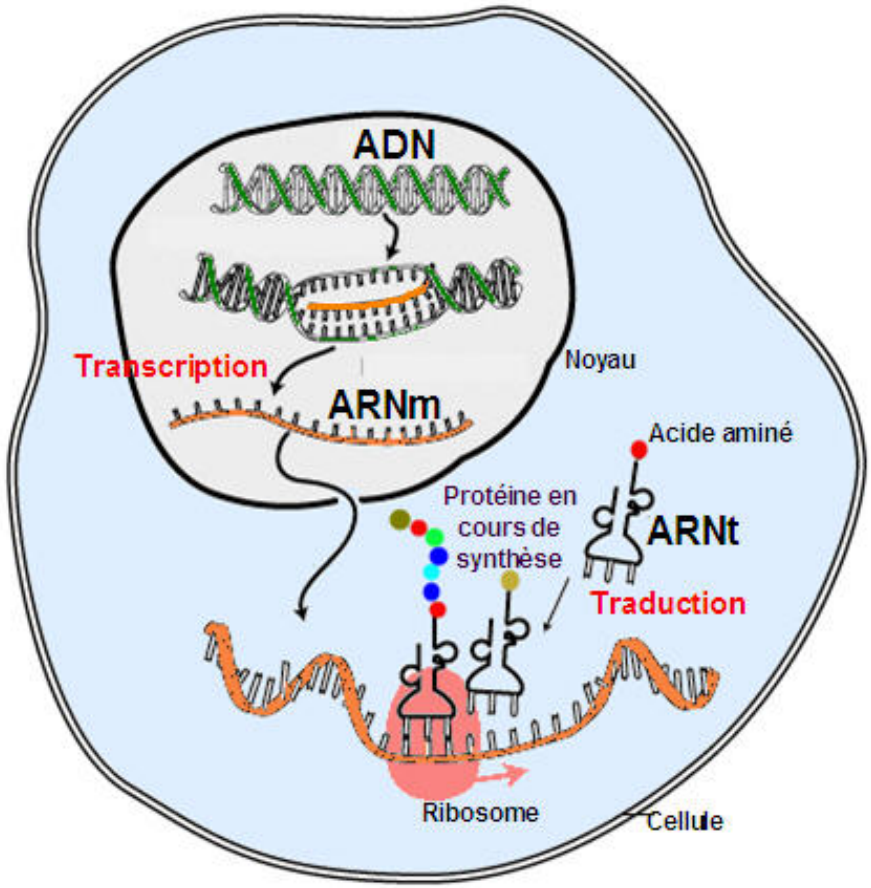
Fragilité, perte d'autonomie

↗ **Morbidité,mortalité**

Le renouvellement des protéines musculaires

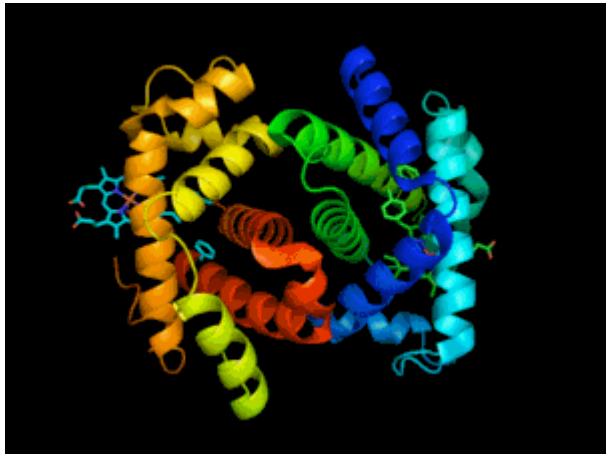


La synthèse protéique



-mesurable de façon assez précise in vivo au niveau musculaire à l'aide d'acides aminés marqués (biopsies, différences artério-veineuses chez l'homme).

-peut varier de 300% dans le muscle humain en réponse aux stimuli anaboliques.

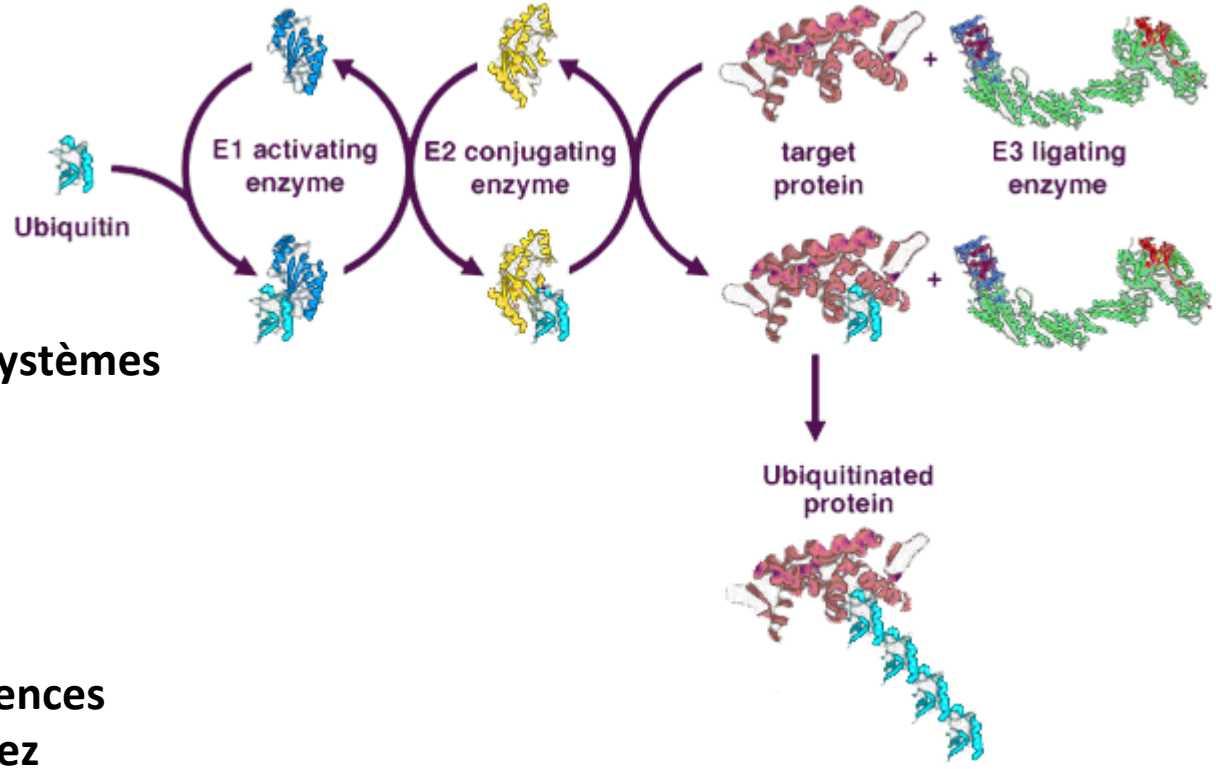


Les voies protéolytiques

-3 voies protéolytiques majeures:
Le système ubiquitine protéasome

calpaïnes, lysosomes + apoptose.

-Nécessité d'une action coordonnée des systèmes protéolytiques.

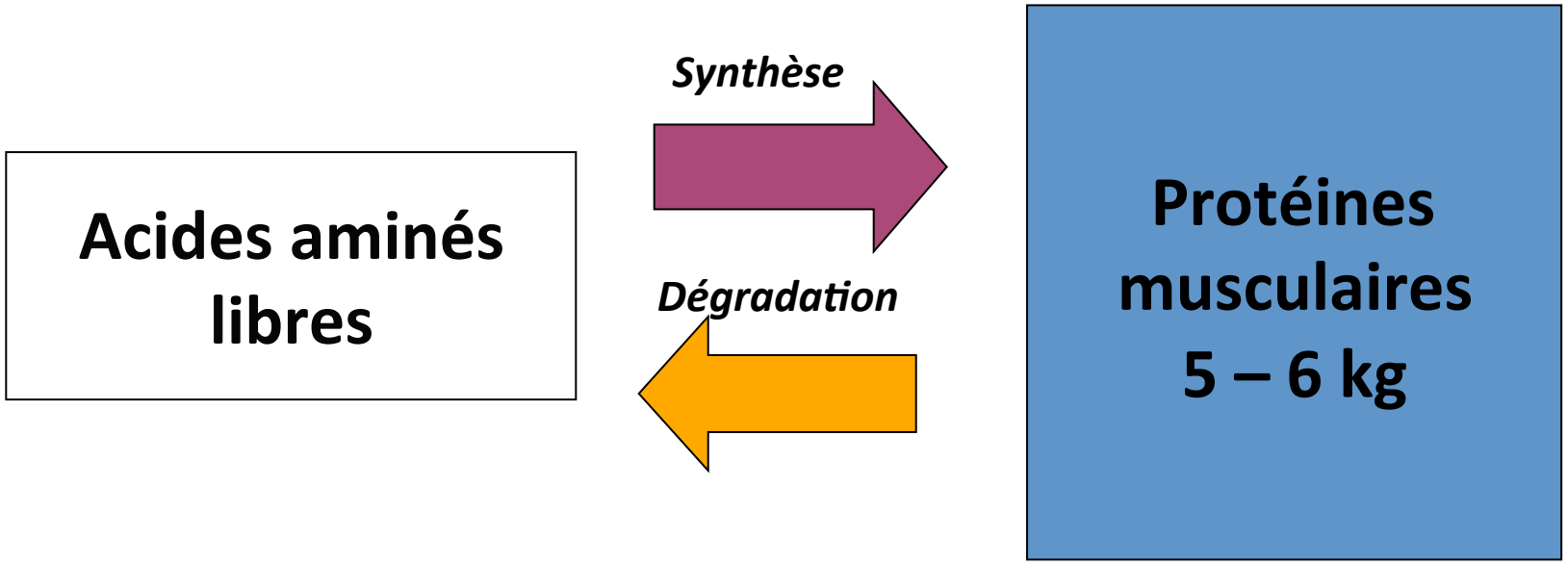


La protéolyse totale:

-Mesurable in vivo uniquement par différences artério veineuse (impossible en France chez l'homme sain).

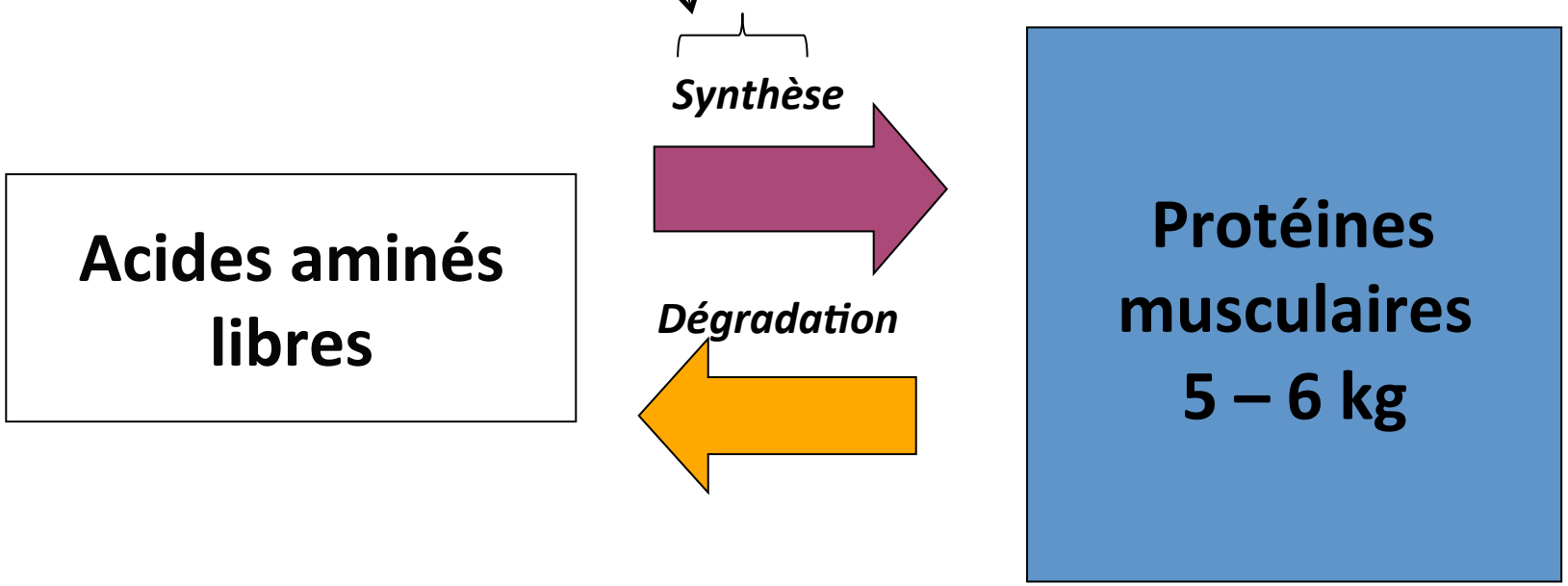
-variations au maximum de 50%. Différences homme – animal.

Le renouvellement des protéines musculaires



Le renouvellement des protéines musculaires

Signaux anaboliques:
Hormones: IGF1, GH
Repas: Insuline, Acides aminés, leucine
Exercice, charge mécanique



Le renouvellement des protéines musculaires

Signaux anaboliques:
Hormones: IGF1, GH
Repas: Insuline, Acides aminés, leucine
Exercice, charge mécanique

Signaux cataboliques:
Cortisol
Cytokines: TNF α, IL6 + IL-1b, LIF(ca2+)
Acidose métabolique
Myostatine

Synthèse

Acides aminés libres

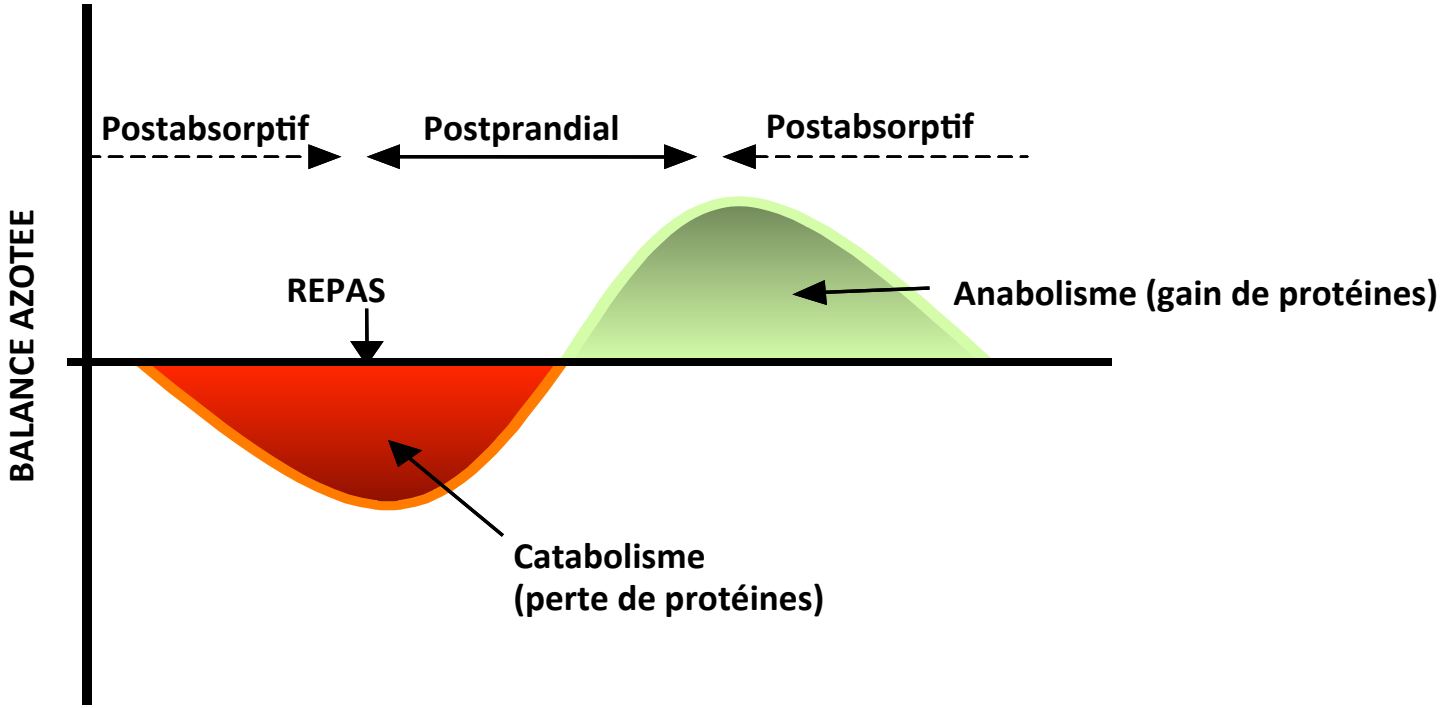
Dégradation

Protéines musculaires 5 – 6 kg

Le contrôle nutritionnel du métabolisme musculaire protéique

Signaux anaboliques:

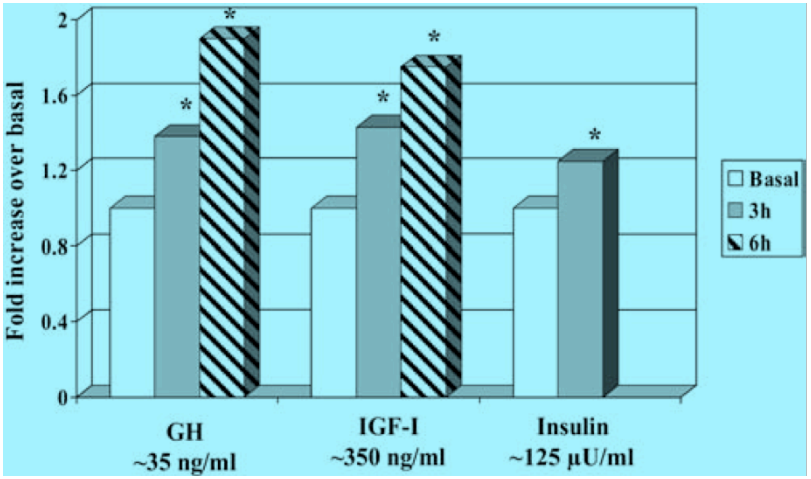
Repas: Insuline, Acides aminés, leucine



Données générales: l'insuline

-stimulation de la synthèse protéique: clair in vitro, signalisation connue, in vivo?
→ animaux en croissance à jeûn
→ rôle permissif de la stimulation induite par les acides aminés.

-inhibition de la protéolyse: rôle majeur
→ voie lysosomale, UPS et les calpaïnes.

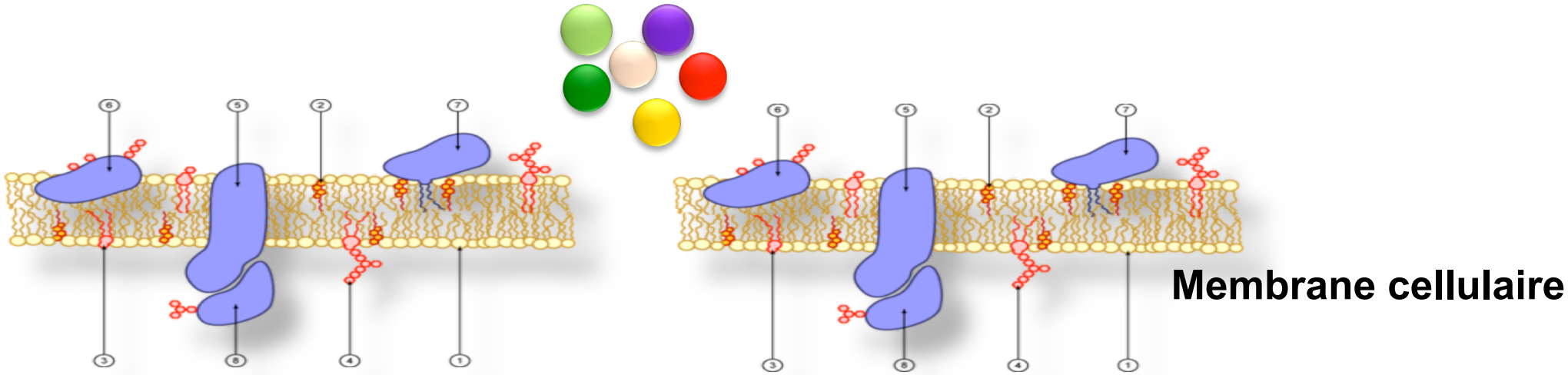


Liu et al. 2006

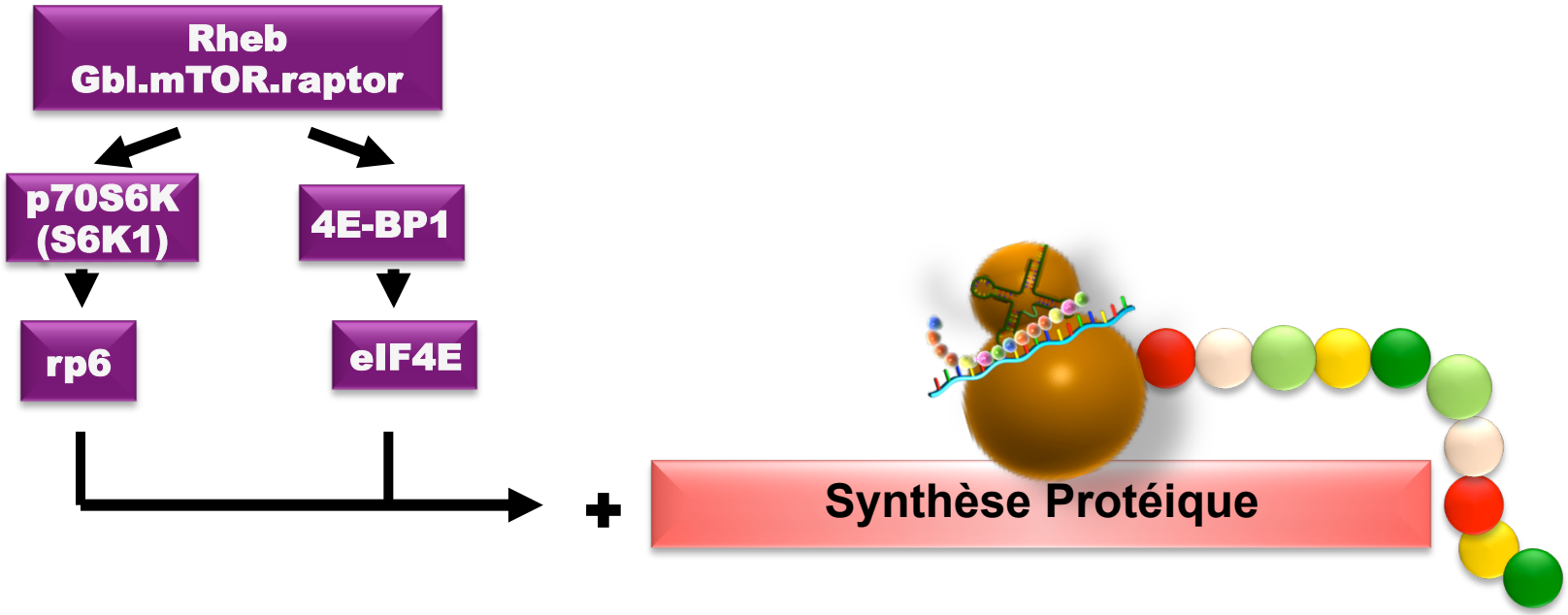
-un rôle mal connu: ↑ flux sanguin musculaire
récepteurs sur cellules endothéliales
↑ production de NO via AKT.

Modifications de cette fonction au cours du vieillissement.

Données générales: les acides aminés



Leucine



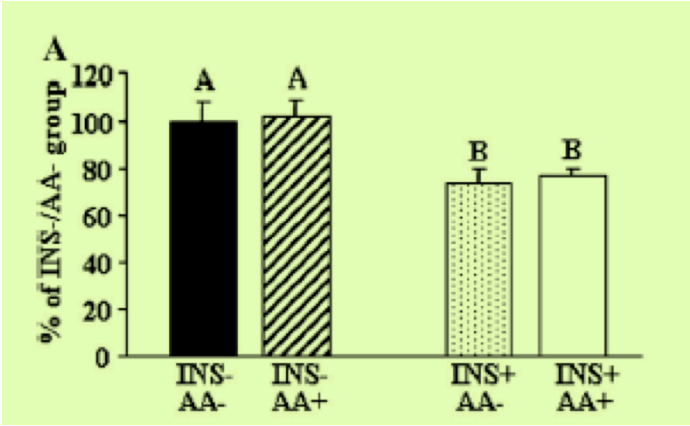
Données générales: les acides aminés

Les effets spécifiques des acides aminés sur la protéolyse semblent limités:

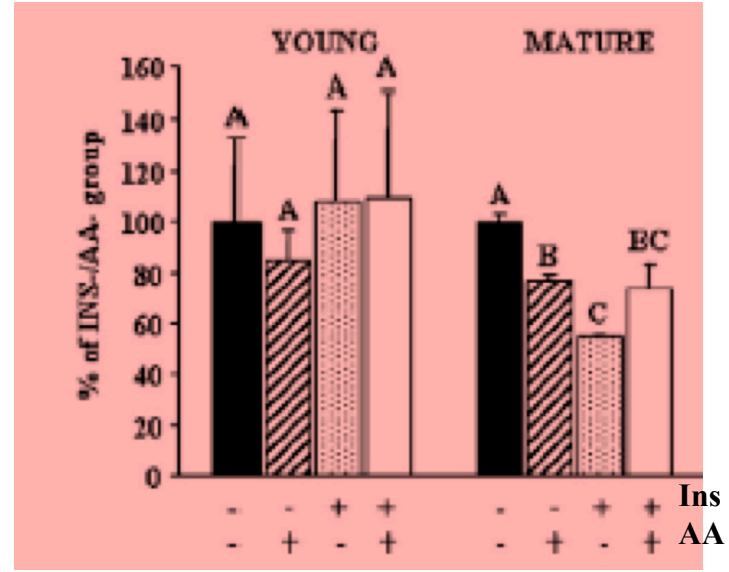
-Protéines seules, malgré insuline: ↔ protéolyse musculaire

(différence artério-veineuse chez l'homme - Katsanos et al., 2005, 2006; Dillon et al.2011)

-Chez le rat: (Capel et al. 2009)



Jeunes rats: protéolyse totale ex-vivo; seulement insuline.



↓ activité chymotrypsine like du protéasome chez rat adulte.

-Leucine seule : inhibition transitoire chez l'homme (Glynn et al., 2010)

Résumé: données générales

-Les acides aminés semblent principalement responsables de la stimulation de la synthèse protéique qui peut varier de 300%.

-L'insuline inhibe surtout la protéolyse (50% max), et augmente le flux de nutriments vers le muscle.

Le concept du seuil de stimulation

Agé **Adulte**

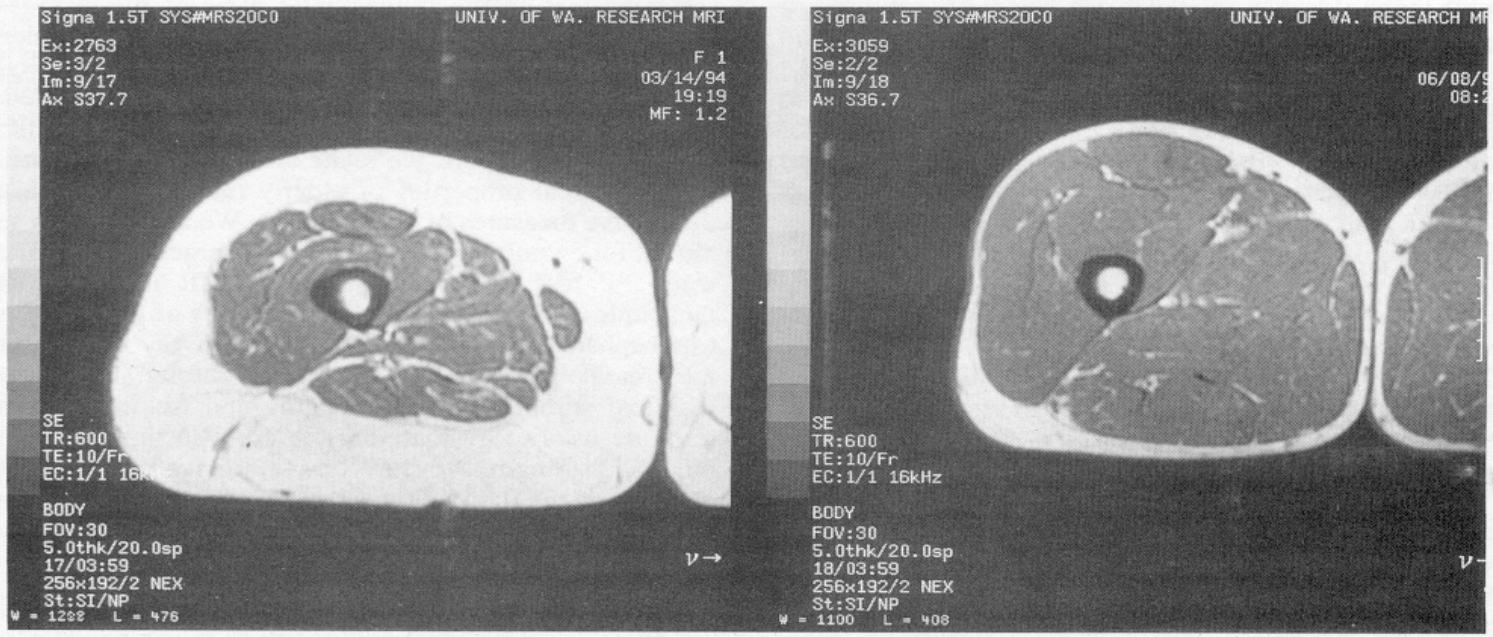
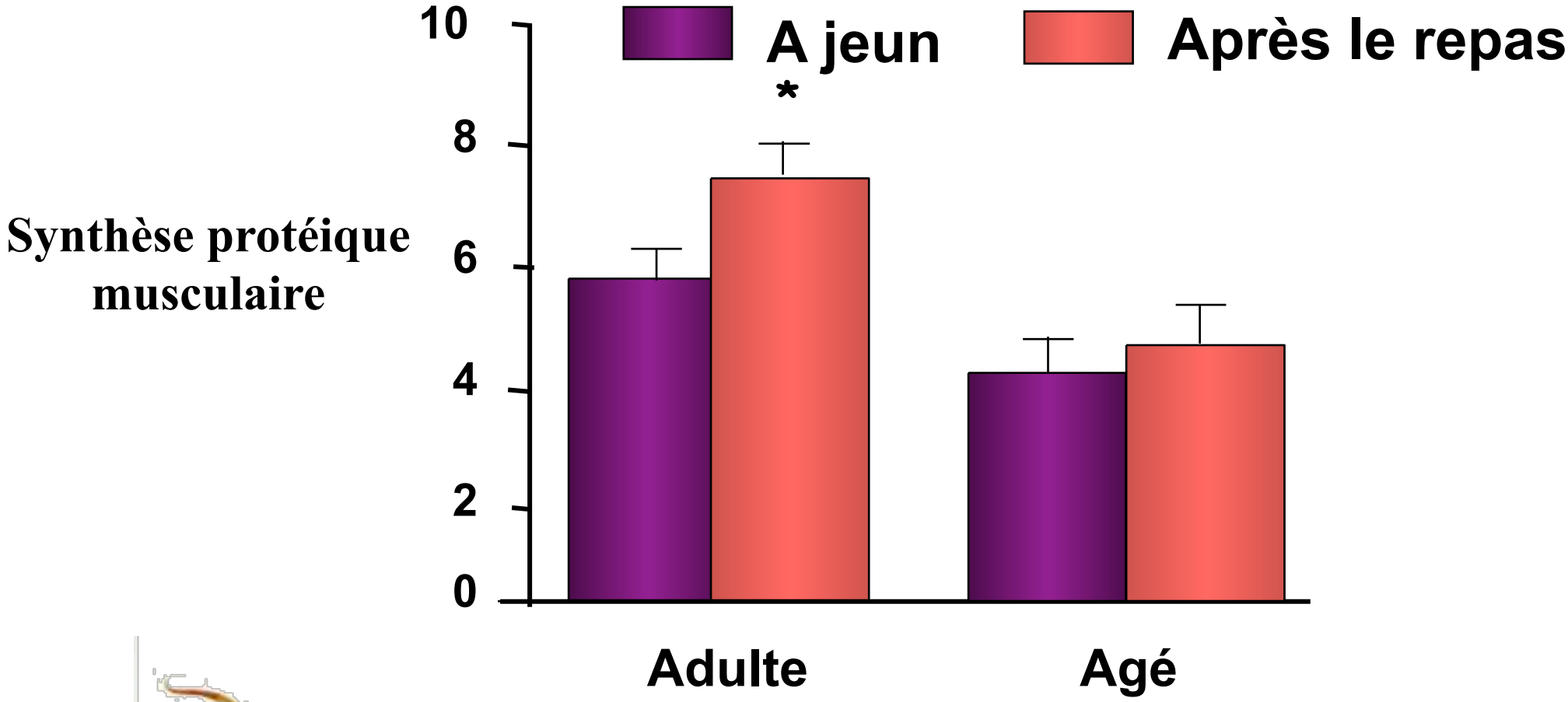


Figure 1. Magnetic resonance proton images of the cross-section at the mid-thigh of males 70 years old (left panel) and 48 years old (right panel). The left panel is magnified 15% relative to the right panel.

Conley et coll. 1995

Le concept du seuil de stimulation

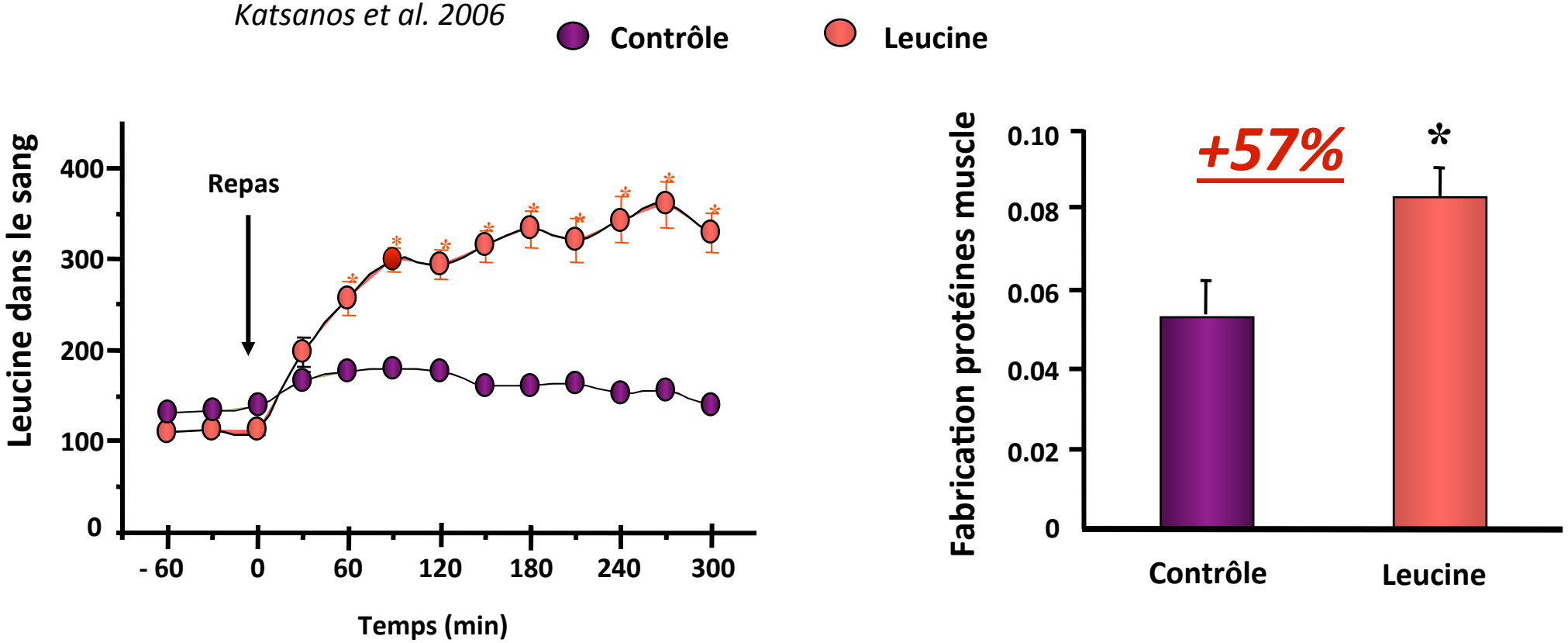


Mosoni et al, 1995

Unité de Nutrition Humaine
INRA – UDA Clermont-Ferrand
Années 1993 à …

Le concept du seuil de stimulation

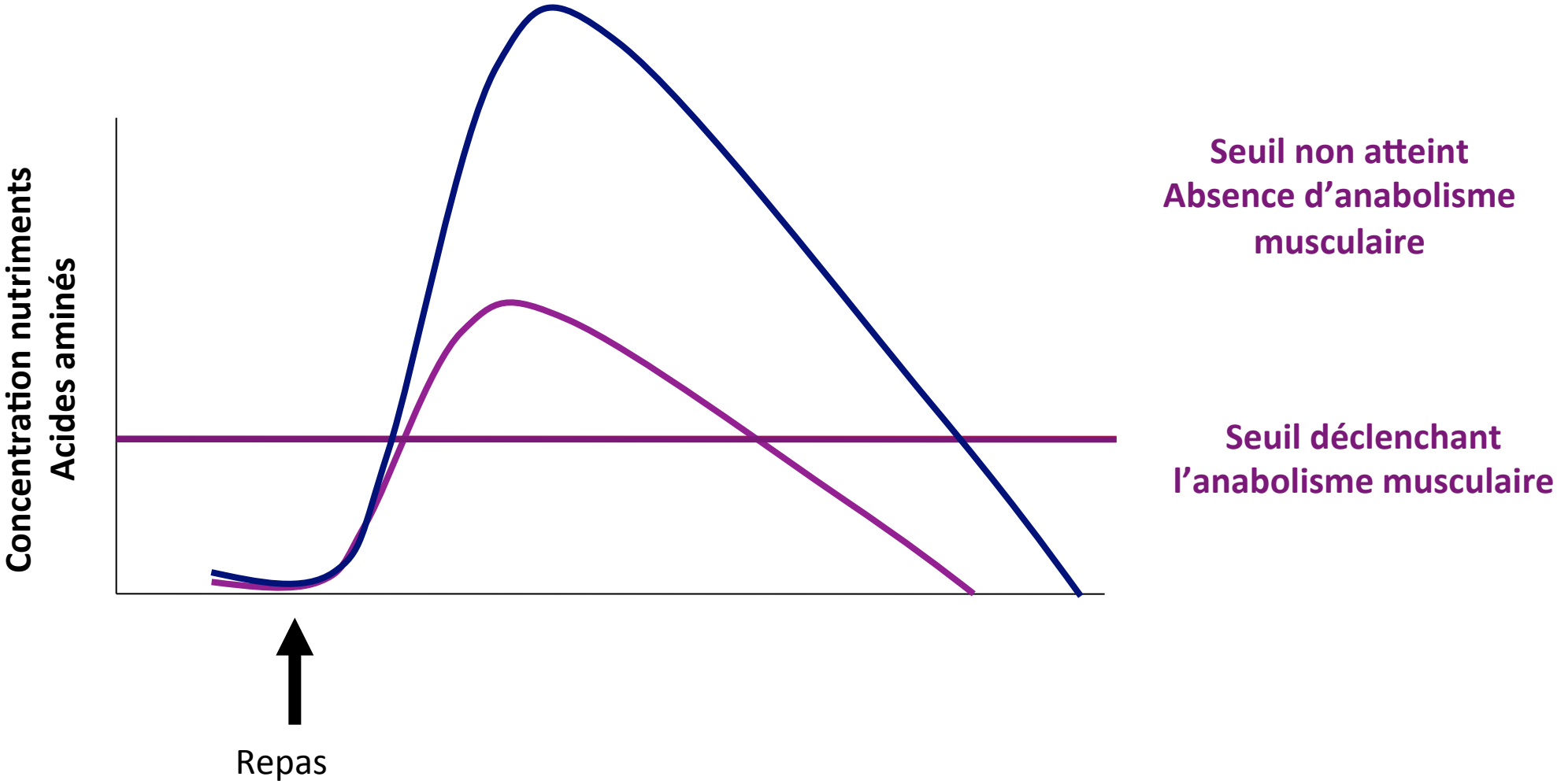
Rieu et al, 2006
Katsanos et al. 2006



Ou protéines solubles de lait ou augmenter franchement l'apport protéique

Unité de Nutrition Humaine
INRA – UDA Clermont-Ferrand
Années 1993 à …

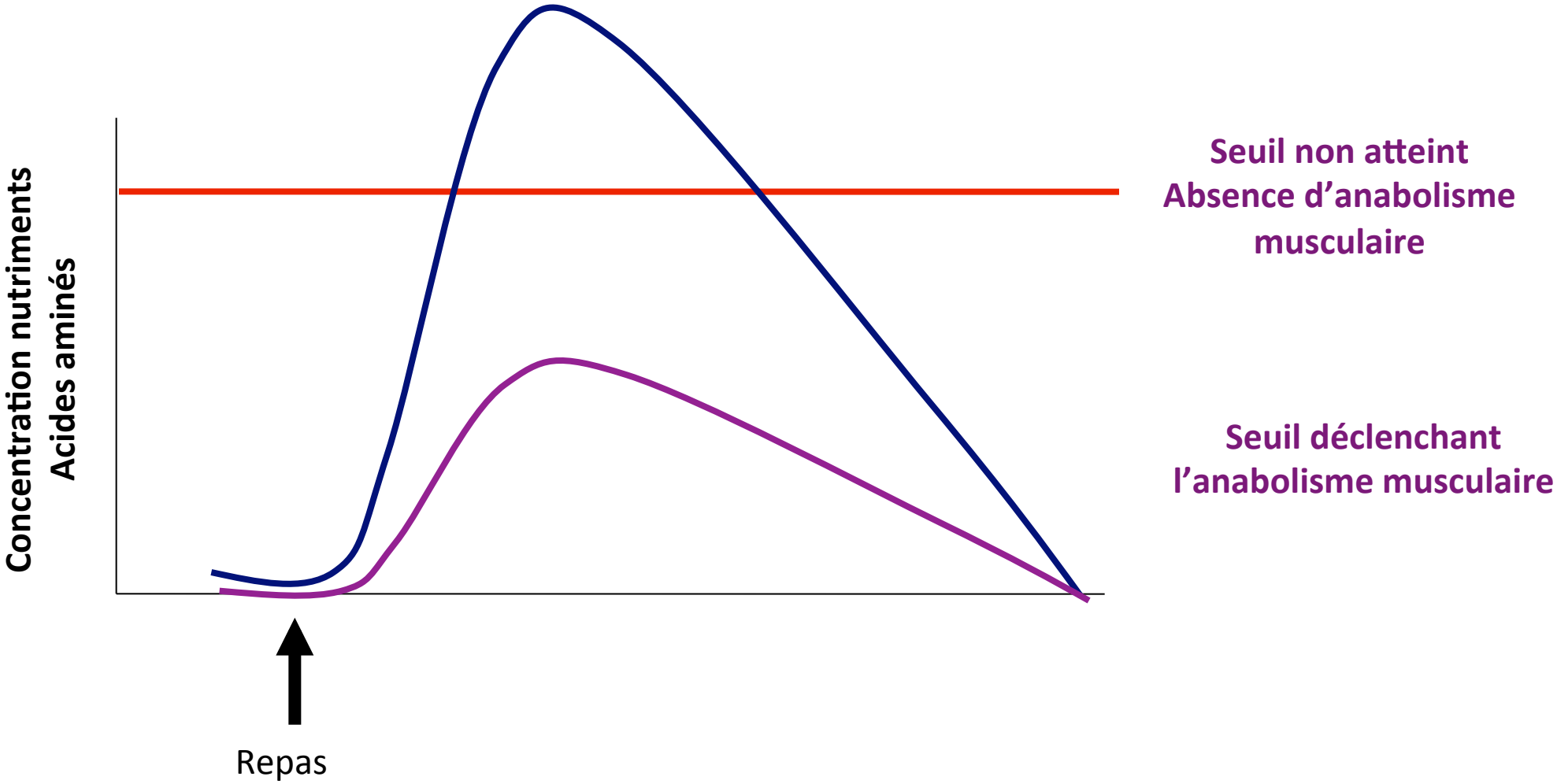
Le concept du seuil de stimulation



Adulte Agé

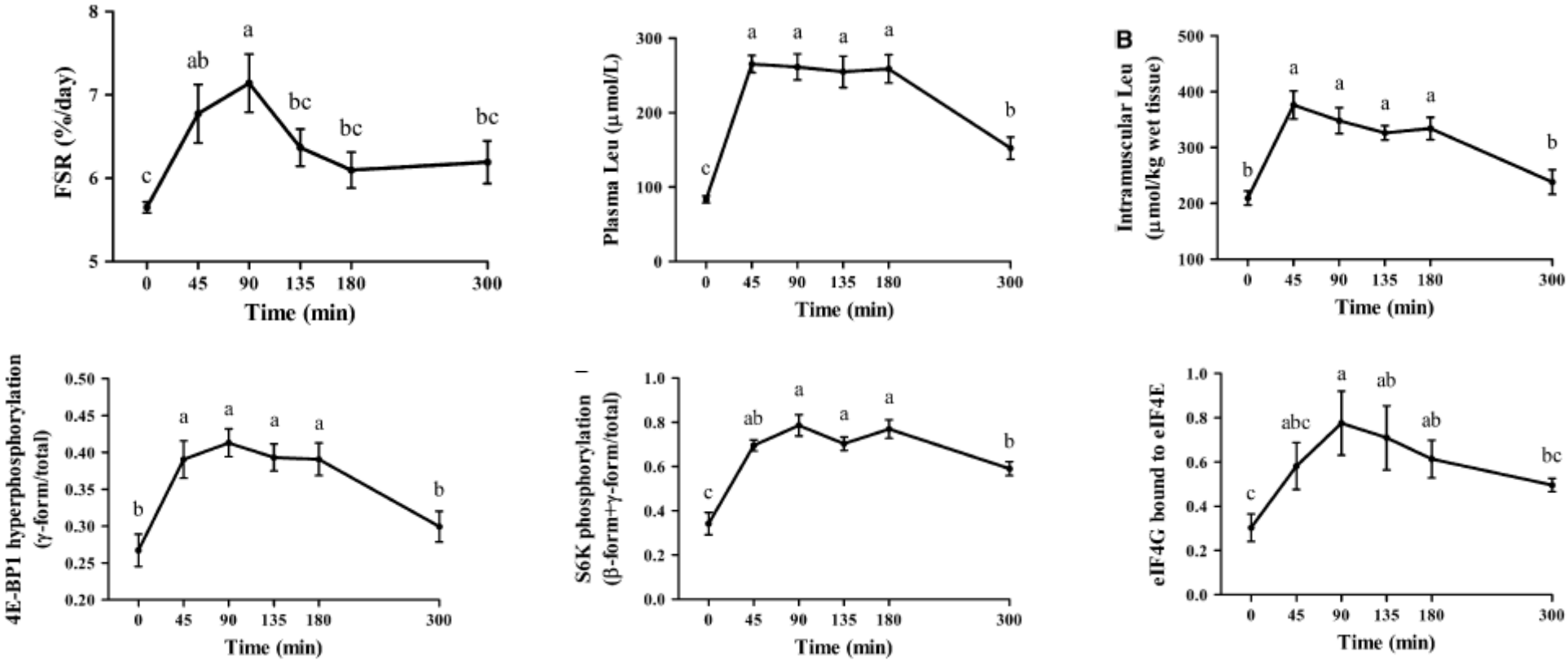
Unité de Nutrition Humaine
INRA – UDA Clermont-Ferrand
Années 1993 à …

Le concept du seuil de stimulation



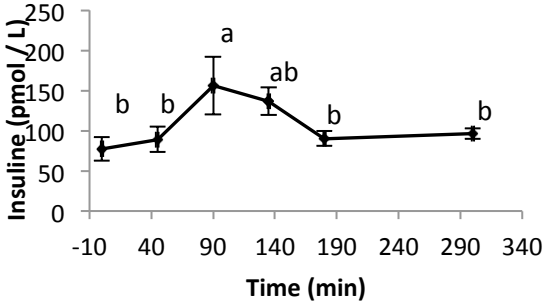
Unité de Nutrition Humaine
INRA – UDA Clermont-Ferrand
Années 1993 à …

Le concept du “muscle full”



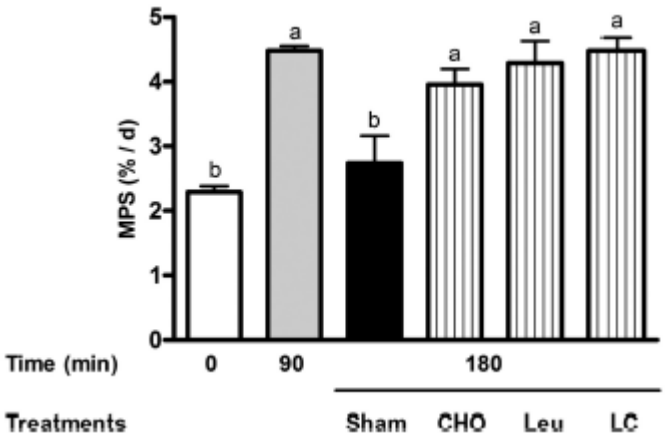
Norton et al. 2009, rats 300 g, repas complets.

Atherton et al. 2010, hommes 21 ans, repas 48 g PSL.
Bohé et al. 2001, hommes 33 ans, perfusion 162 mg/kg/h aa.



Prolonger la stimulation de la synthèse

Wilson et al. 2011

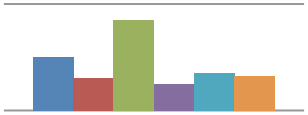


-2,6 g de glucose / saccharose ou 270 mg de leucine ou 2,4 g de glucose /saccharose + 270 mg de leucine administrés à 135 min relancent la synthèse protéique musculaire.

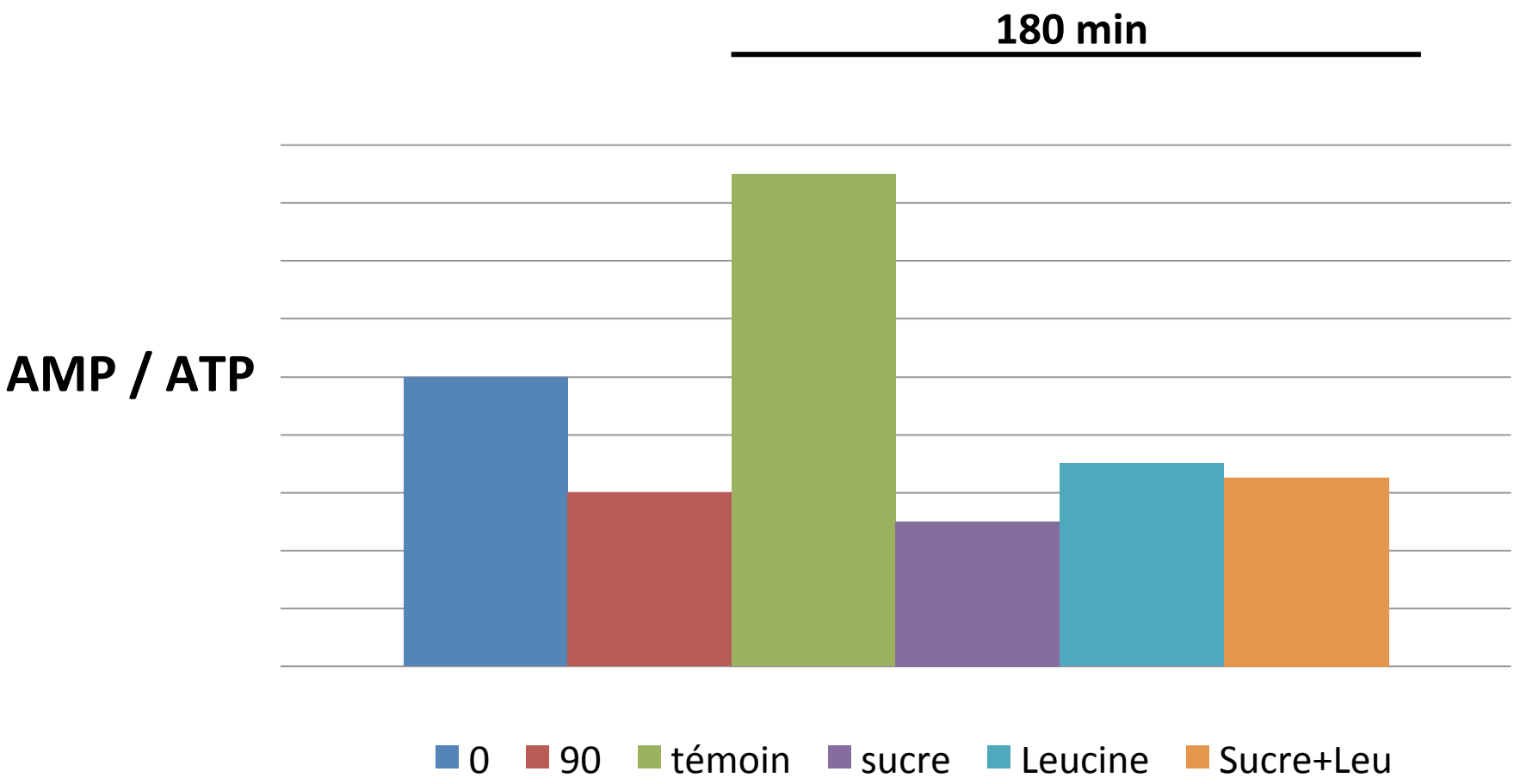
-Bien que ce ne soit pas visible à 180 min, les auteurs n'excluent pas que le signal responsable soit un pic transitoire d'insuline .

AMP / ATP → **Phospho-AMPKα (Thr172)**

- ⊣ **mTORC1**
- ⊣ **Phospho-eEF2 (Thr56)**
- → **Phospho-Acetyl-CoA Carboxylase (Ser79)**

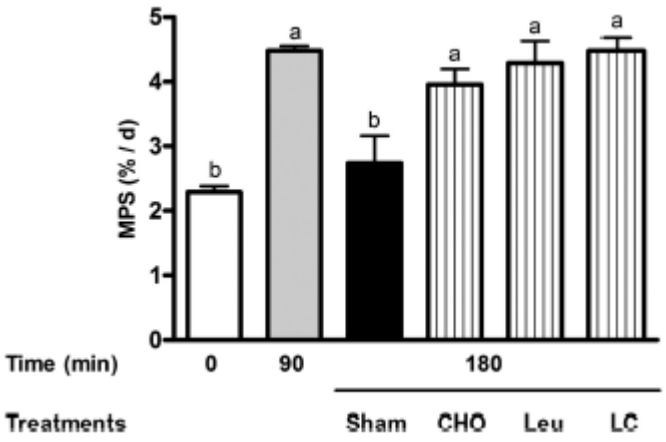


Prolonger la stimulation de la synthèse



Prolonger la stimulation de la synthèse

Wilson et al. 2011



-2,6 g de glucose / saccharose ou 270 mg de leucine ou 2,4 g de glucose /saccharose + 270 mg de leucine administrés à 135 min relancent la synthèse protéique musculaire.

-Bien que ce ne soit pas visible à 180 min, les auteurs n'excluent pas que le signal responsable soit un pic transitoire d'insuline .

Sucre et/ou Leucine

ATP

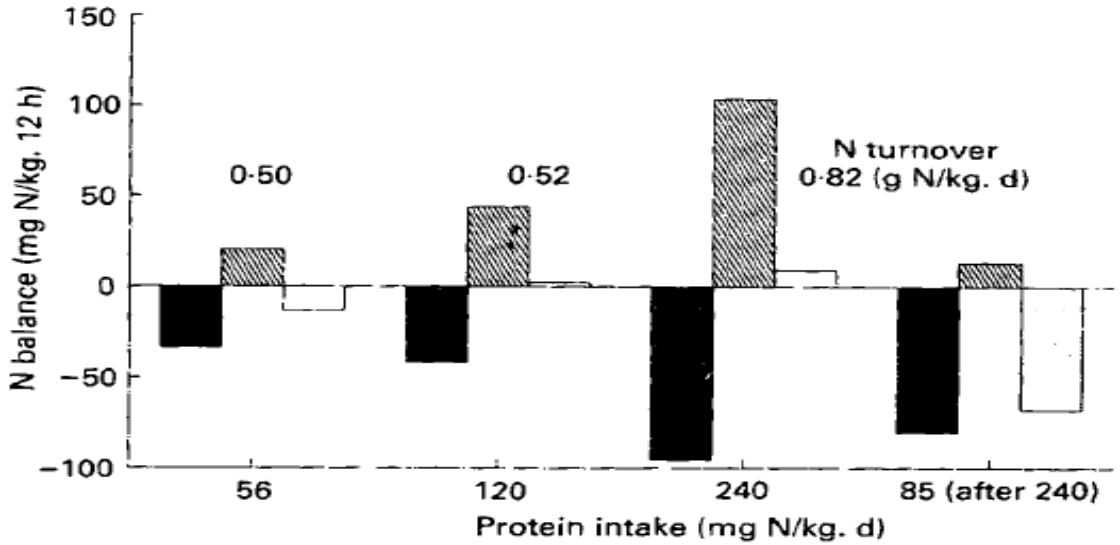
AMP / ATP → **Phospho-AMPKα (Thr172)**

mTORC1

Phospho-eEF2 (Thr56)

Phospho-Acetyl-CoA Carboxylase (Ser79)

Passer du court-terme au moyen ou long-terme: maintenir la masse musculaire

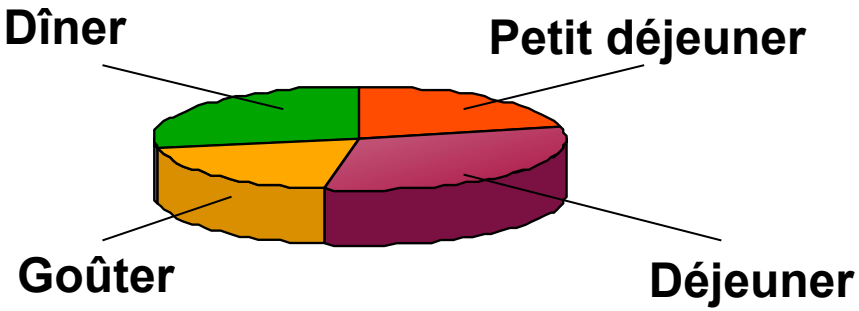


Millward et al., 1990

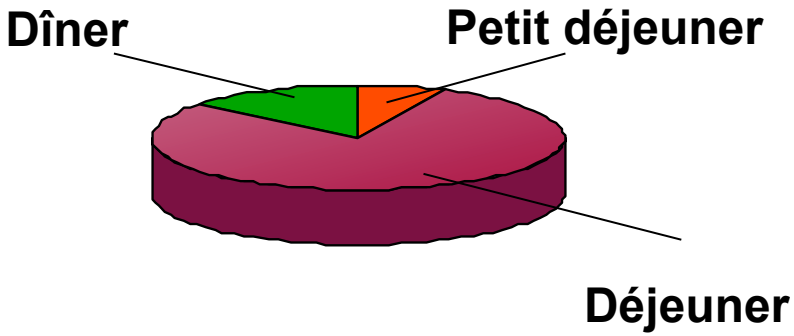
Adulte : toujours adaptation si le niveau est suffisant; stratégies chez l'âgé?

Le régime de charge

Régime étalé



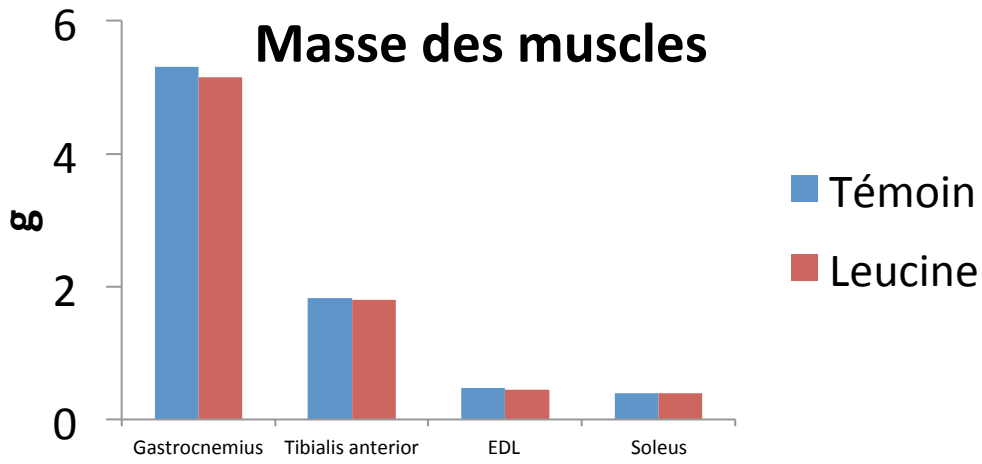
Régime de charge



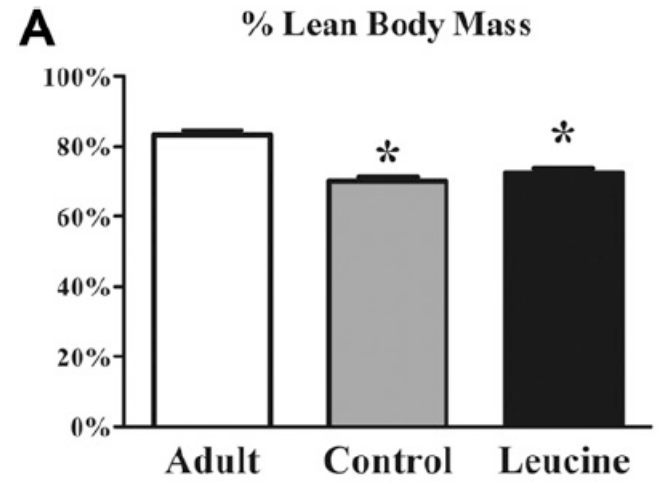
-Régime de charge (15 jours) améliore le bilan azoté chez des sujets âgés sains (Arnal, Mosoni, Patureau-Mirand – 1999 – 2002)

-Re-nutrition sujets âgés dénutris (6 semaines), ↑ plus efficacement la masse maigre qu'un régime étalé (Bouillanne et al. 2012).

Leucine / Protéines solubles de lait



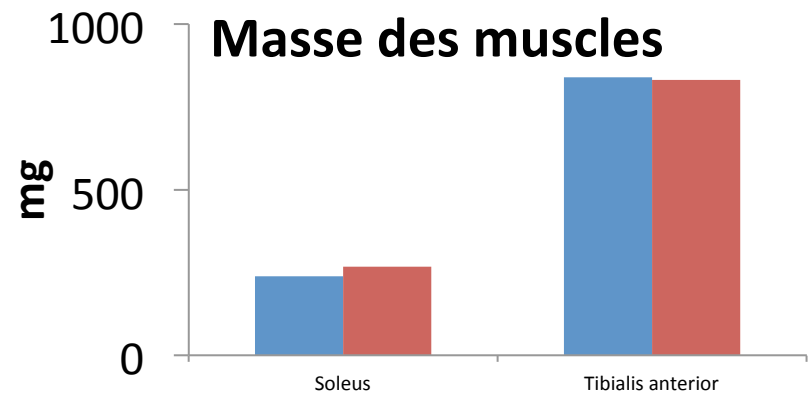
Rats: supplémentation en leucine de 18 à 24 mois
Zeanandin et al. 2011



Rats : supplémentation en leucine de 6 à 16 mois
Vianna et al. 2012

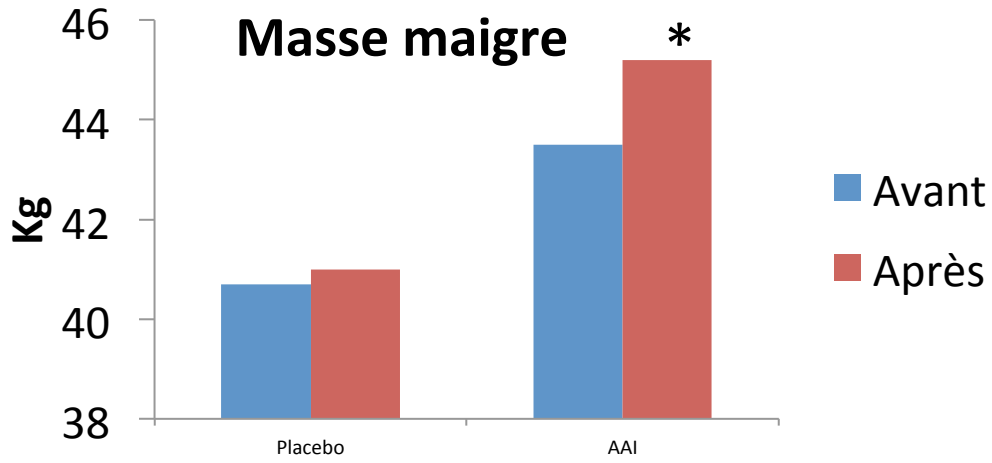
	Placebo (n=14)		Leucine (n=15)	
	Avant	Après	Avant	Après
Masse maigre (kg)	55,8	56,2	54,6	55

Hommes: +2,5 g de leucine / repas (3) pendant 3 mois à 71 ans.
Pas d'effets sur la force musculaire.
Verhoeven et al., 2009



Rats ad libitum caséine ou protéines solubles de lait de 21 à 26 mois.
Walrand et al. (2011)

Autres études à moyen et long terme



Dillon et al., 2009: 15 g aa (19% leucine) contre placebo, 12 semaines.

donné à 10h et 14h.

Borsheim et al; 2008: 22 g aa (36% leucine), 16 semaines, : augmentation significative de la masse maigre.

donné au milieu de la matinée et après midi

Solerte et al. 2008: 8 g aa (31% leucine), 8 mois: augmentation significative de la masse maigre.

donné à 10 h et 17 h

Prolongation de la stimulation de la synthèse?

Conclusions : contrôle nutritionnel du métabolisme protéique musculaire

Insuline:

↓ protéolyse musculaire, rôle permissif effet des acides aminés…et ↑ débit d'arrivée du sang à travers le tissu musculaire.

Acides aminés

↔ protéolyse musculaire? Peut-être leucine effet spécifique.
Si > valeur seuil, variable avec l'âge, ↑↑ synthèse protéique (+ leucine) = principaux effecteurs de l'anabolisme post-prandial.

Muscle full:

Pourquoi retour à l'état basal après 2h? Rôle de l'ATP disponible dans la cellule? L'insuline pourrait cependant également jouer un rôle…

Perspectives

Court-terme

Mieux comprendre le signal « muscle-full ».

Des travaux sont en cours pour mieux comprendre le signaling entre la disponibilité en acides aminés et la stimulation de mTORC1: hVps34 (PI3K de classe III), MAP4K3 (mitogen activated protein 4-kinase3).

Transporteurs spécifiques des acides aminés: liens avec mTORC1.

Long-terme

Pourquoi certaines stratégies semblent plus efficaces que d'autres.

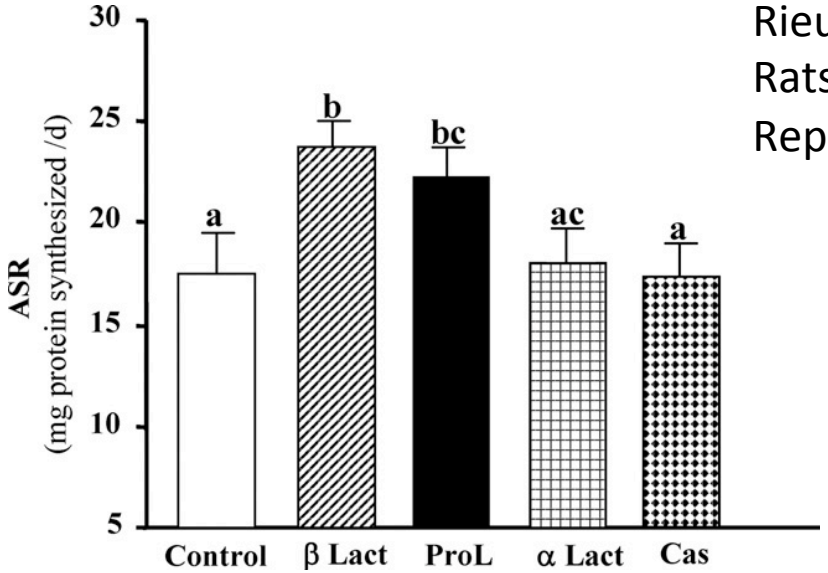
Résultats expérimentaux

-Protéines lentes, protéines rapides : les protéines solubles de lait, à digestion rapide, riches en leucine, favorisent plus l'anabolisme musculaire que la caséine, à digestion lente, chez des sujets âgés (Dangin, Boirie, Walrand – 1997 – 2003). C'est l'inverse chez des sujets jeunes (Boirie et al. 1997; Lacroix et al. 2006)

-Une supplémentation en leucine seule, ou des protéines riches en leucine favorisent l'anabolisme musculaire chez des hommes âgés ou des rats âgés (Dardevet, Combaret – 2000 – 2007).

-15 g d'un mélange d'acides aminés indispensables (19% de leucine) stimulent la synthèse protéique chez des hommes âgés (Paddon-Jones et al., 2004); ce n'est pas le cas avec 6,7 g (26% de leucine) alors que l'on a une stimulation chez les sujets jeunes, mais on retrouve une stimulation avec 6,7 g dont 41% de leucine (Katsanos et al. 2006).

Un seuil aussi pour les adultes

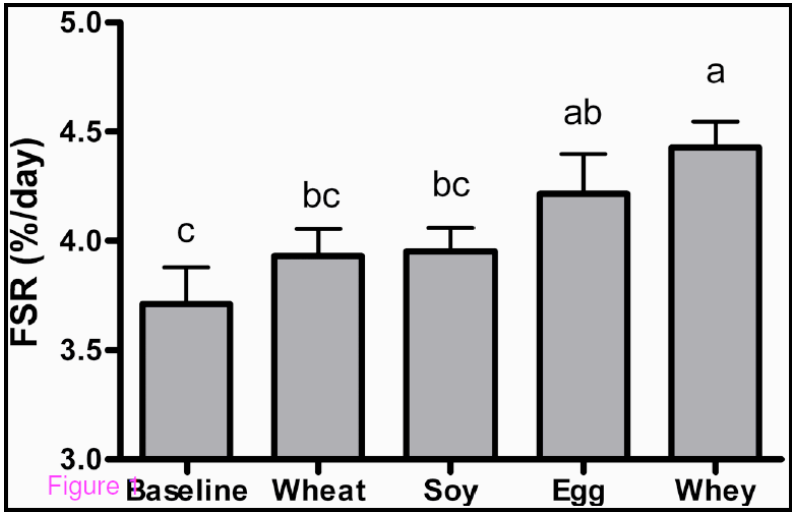


99 160 148 91 81

mg leucine ingérée

Rieu et al. 2007
Rats âgés de 22 mois
Repas 4-6 g, 20% protéines

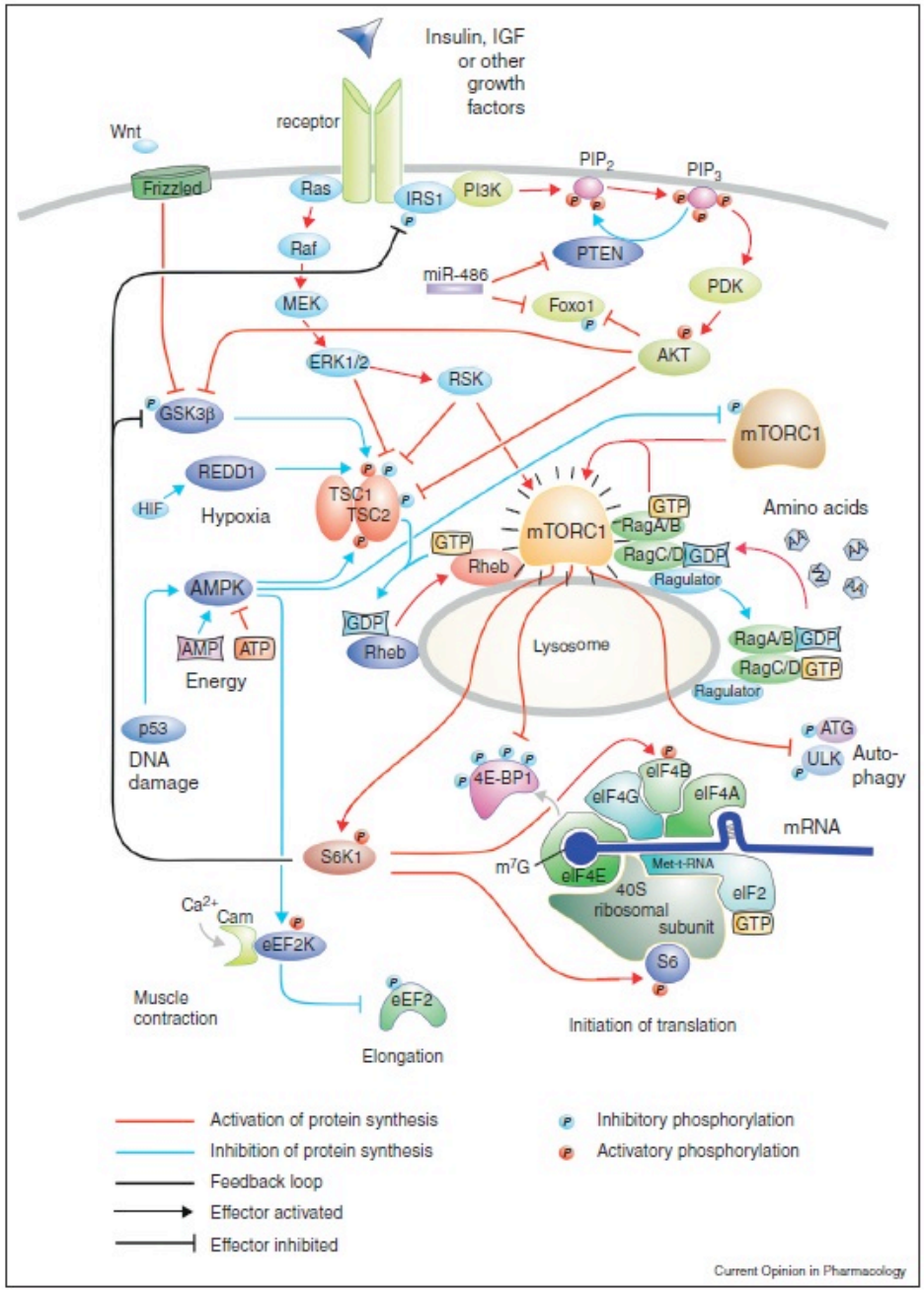
Norton et al., 2012
Rats de 250 g
Repas 4 g, 16% protéines



0 46 54 60 74

mg leucine ingérée

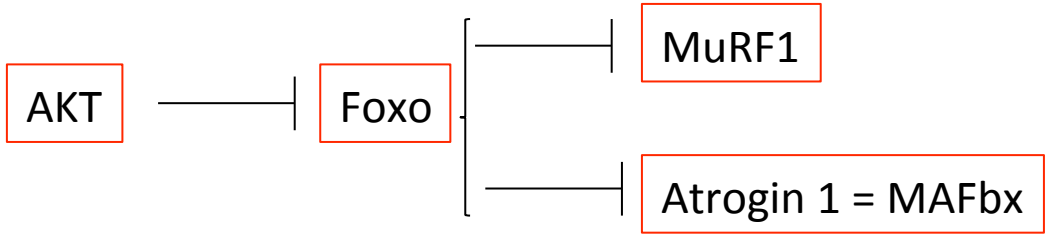
Les voies de signalisation pour l'activation ou l'inhibition de la synthèse protéique: un chef d'orchestre, mTORC1



Weigl, 2012

Les voies de signalisation pour l'activation ou l'inhibition de la protéolyse

-Facteurs anaboliques: insuline et autres:



(E3 ubiquitine ligases)

+ inhibition caspase 3

-Facteurs cataboliques: de nombreux stimulis aboutissent finalement à une activation du système UPS, via MuRF1 et MAFbx

+caspase 3
+système nF kappa B