



Sarcopénie

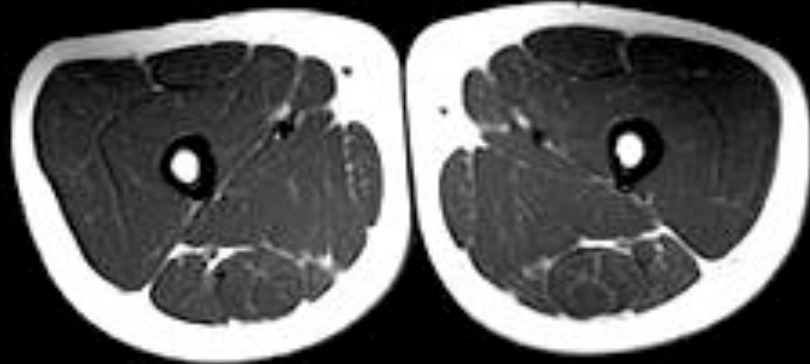
Isabelle Mothe-Satney
Stéphane M. Schneider

INSERM U907 (Dr Paul Grimaldi, Pr Emmanuel Van Obberghen)

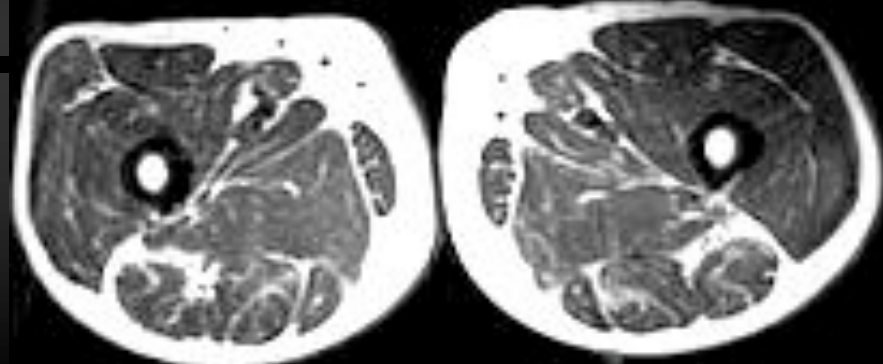
Même pas 20 ans...

"No decline with age is more dramatic or potentially more functionally significant than the decline in lean body mass. Why have we not given it more attention? Perhaps it needs a name derived from the Greek. I'll suggest a couple: sarcomalacia or sarcopenia."

I.H. Rosenberg. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231-1233



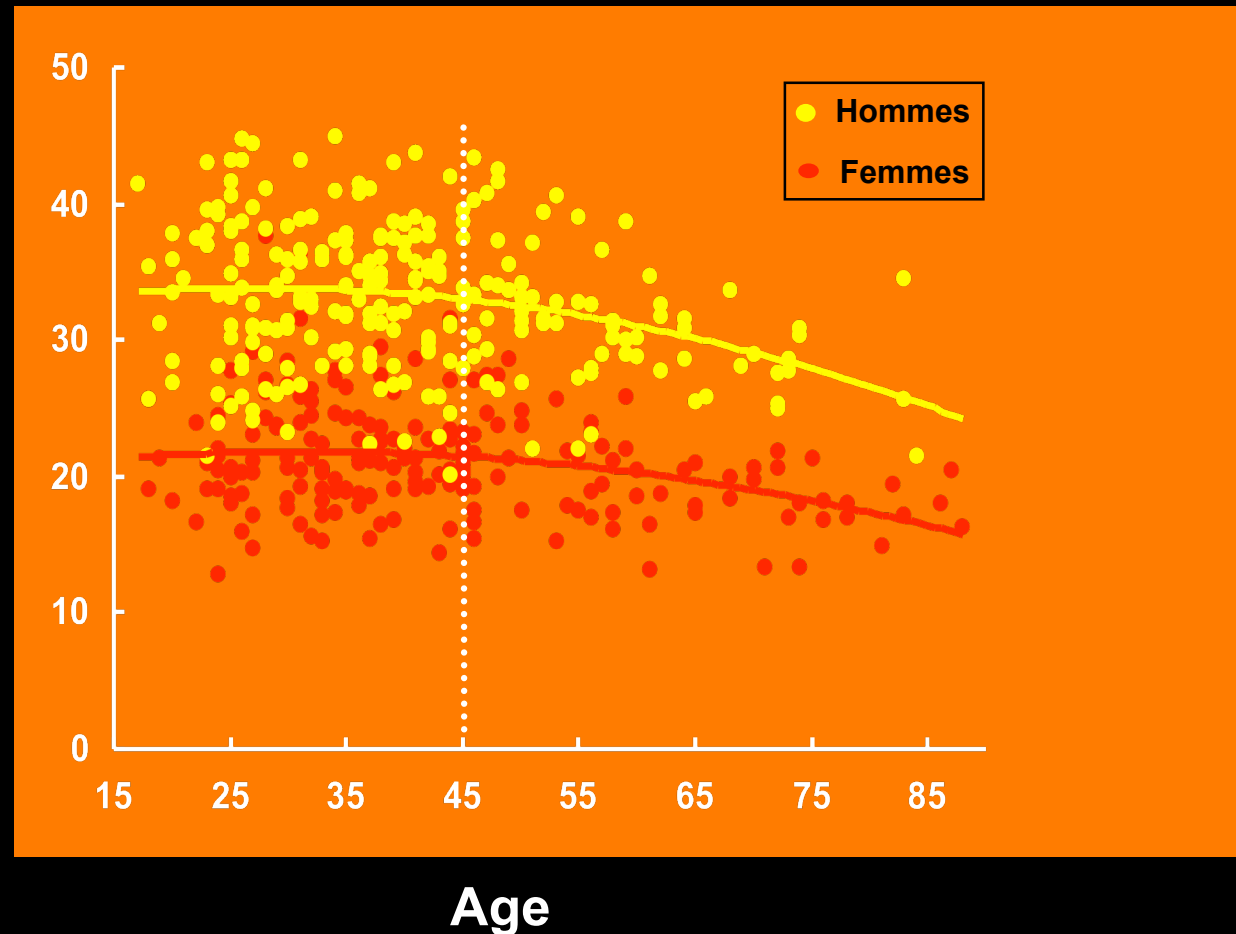
Age : 25 ans
IMC : 31,7
Surface muscle : 398 cm²
Surface graisse : 6 cm² (1,5%)



Age : 65 ans
IMC : 31,9
Surface muscle : 292 cm²
Surface gras : 53 cm² (15,3%)

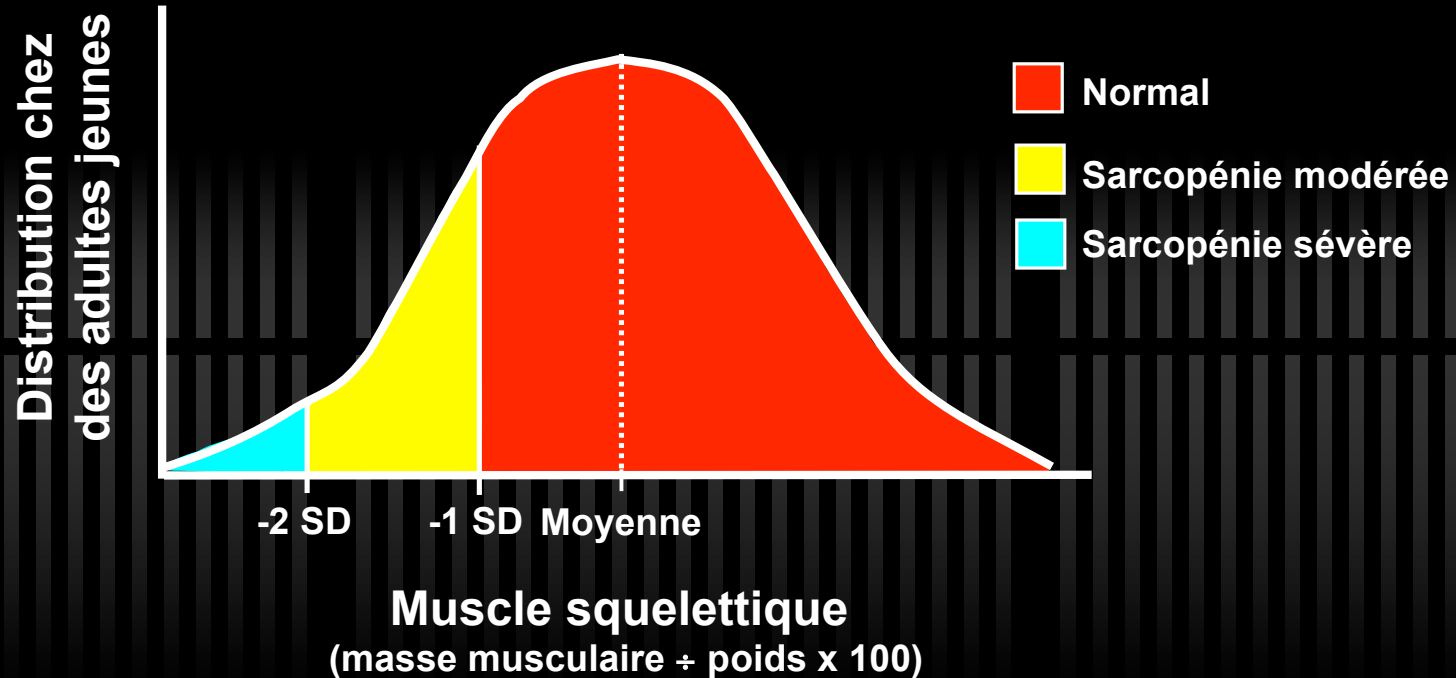
Liaison entre âge et masse musculaire

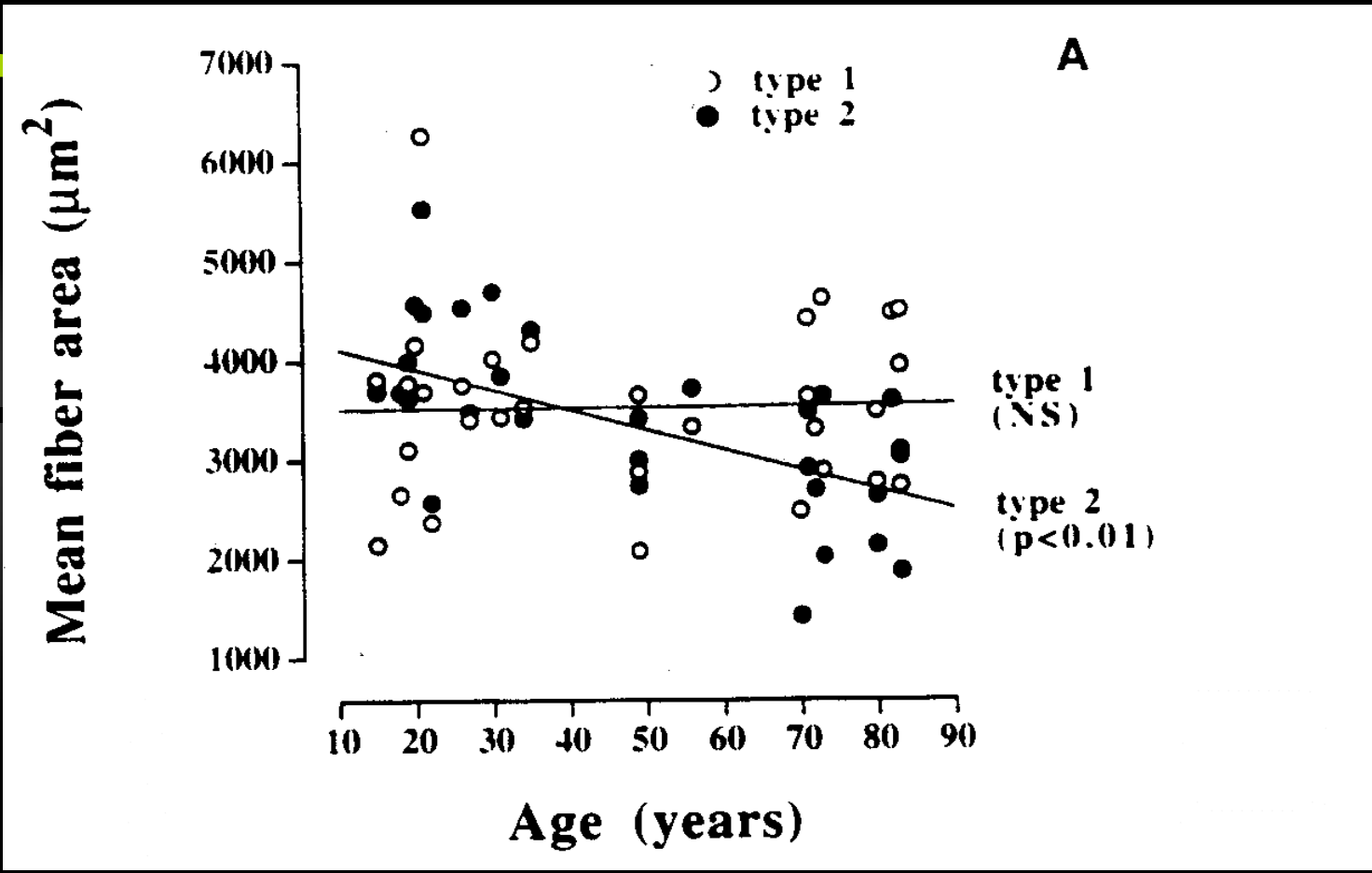
Masse musculaire (kg)



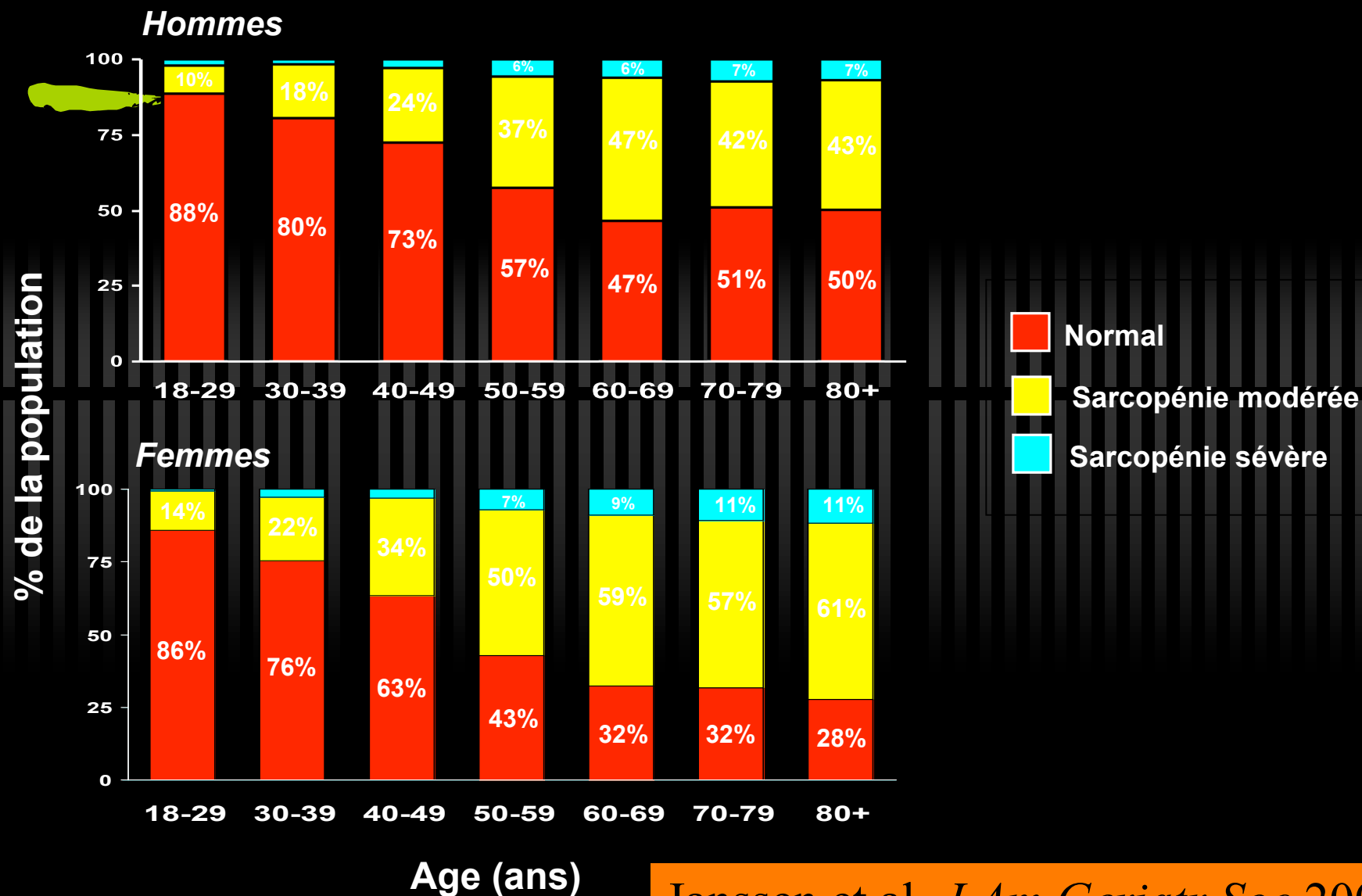
Janssen et al. *J Appl Physiol* 2000

Classification de la sarcopénie





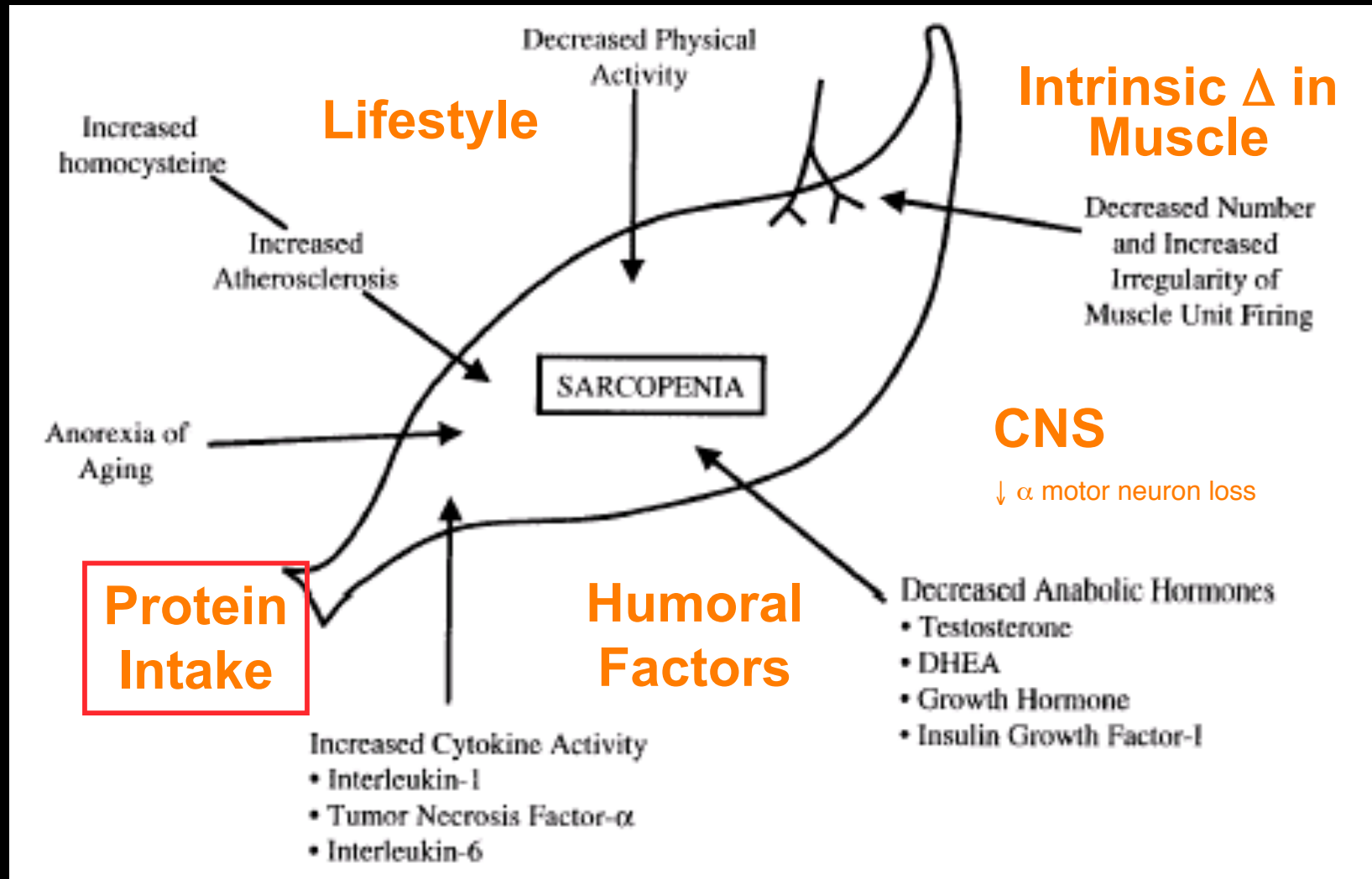
Prévalence selon l'âge



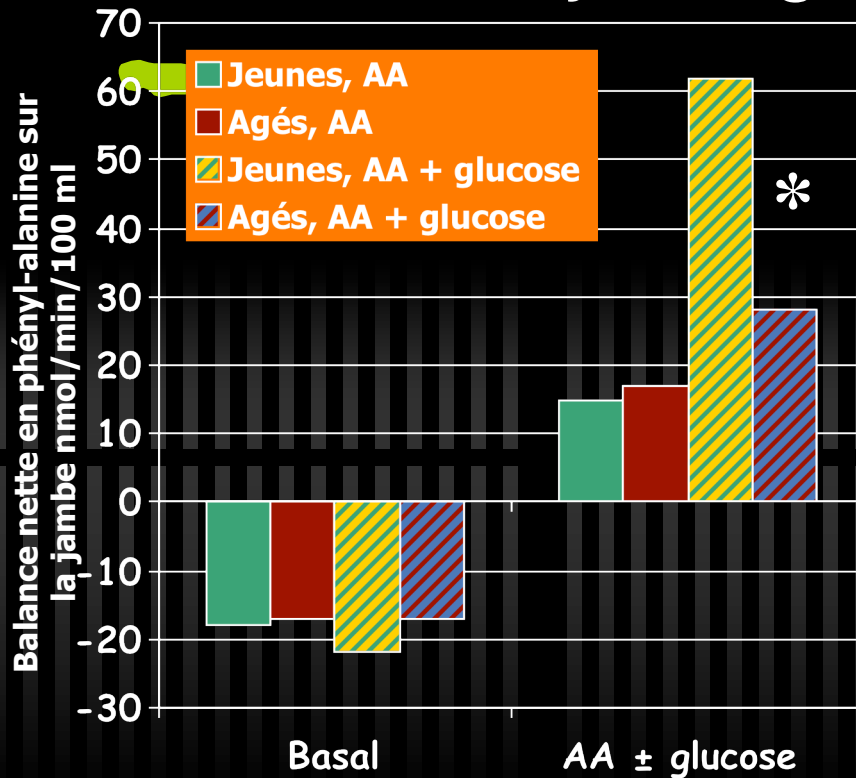
Conséquences de la sarcopénie

- ✓ Réduction de la fonction musculaire ce qui favorise handicaps, chutes et fractures et qui diminue l'activité physique
- ✓ Difficulté à résister au catabolisme protéique secondaire à une affection aiguë ou à un apport protéique diminué
- ✓ La perte de 40 % de la masse cellulaire est fatale, celle de 5 % a déjà des conséquences en termes de morbidité

Étiologies de la sarcopénie liée au vieillissement



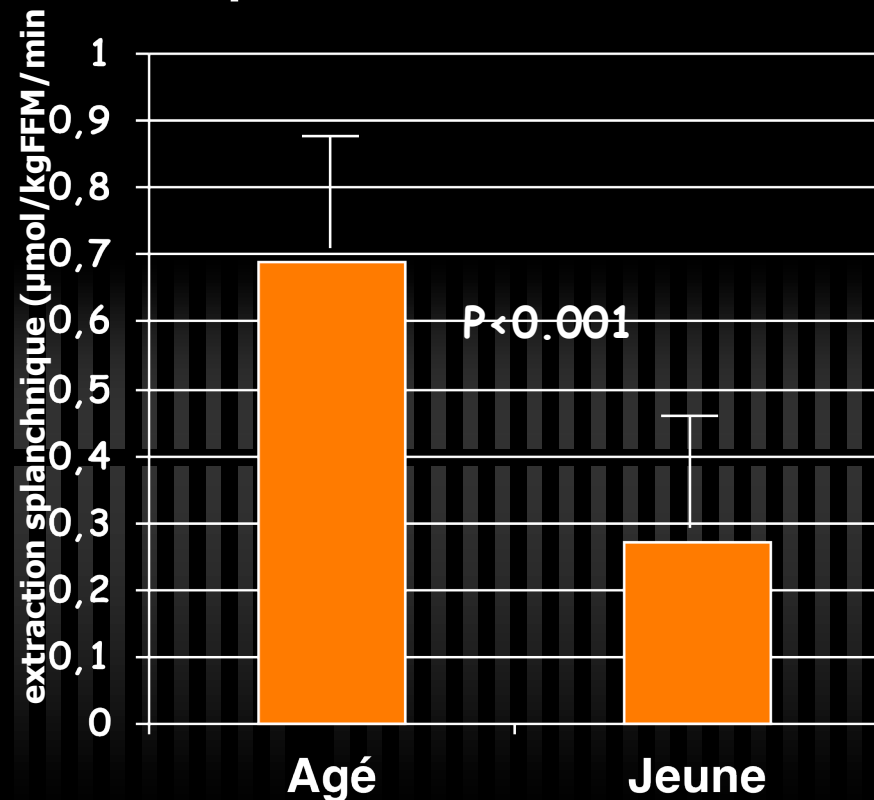
Perturbations du métabolisme protéique chez des sujets âgés biens portants



La synthèse protéique musculaire est moins stimulée par un repas chez la personne âgée

Volpi et al. *Am J Physiol* 1999

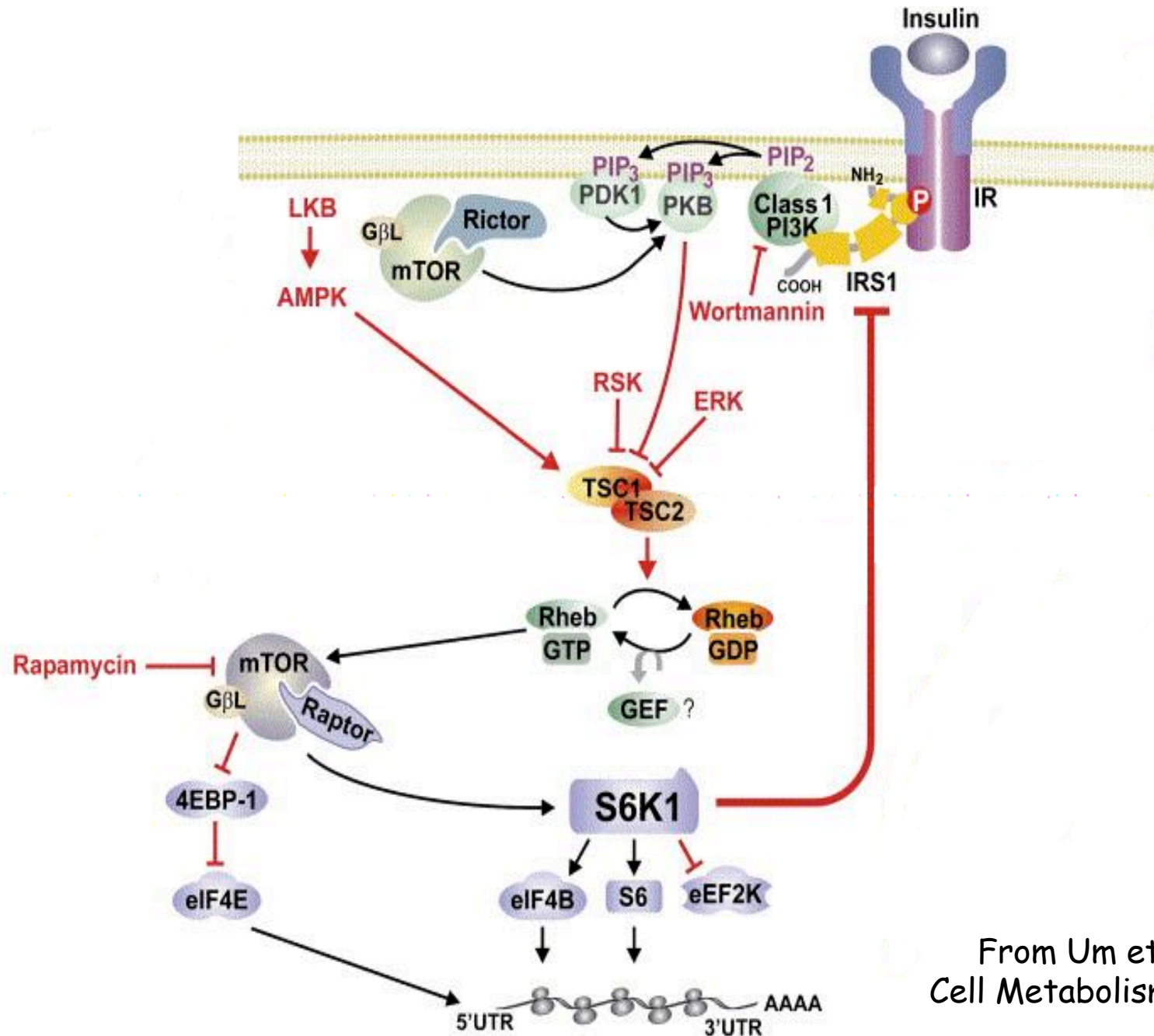
Volpi et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000



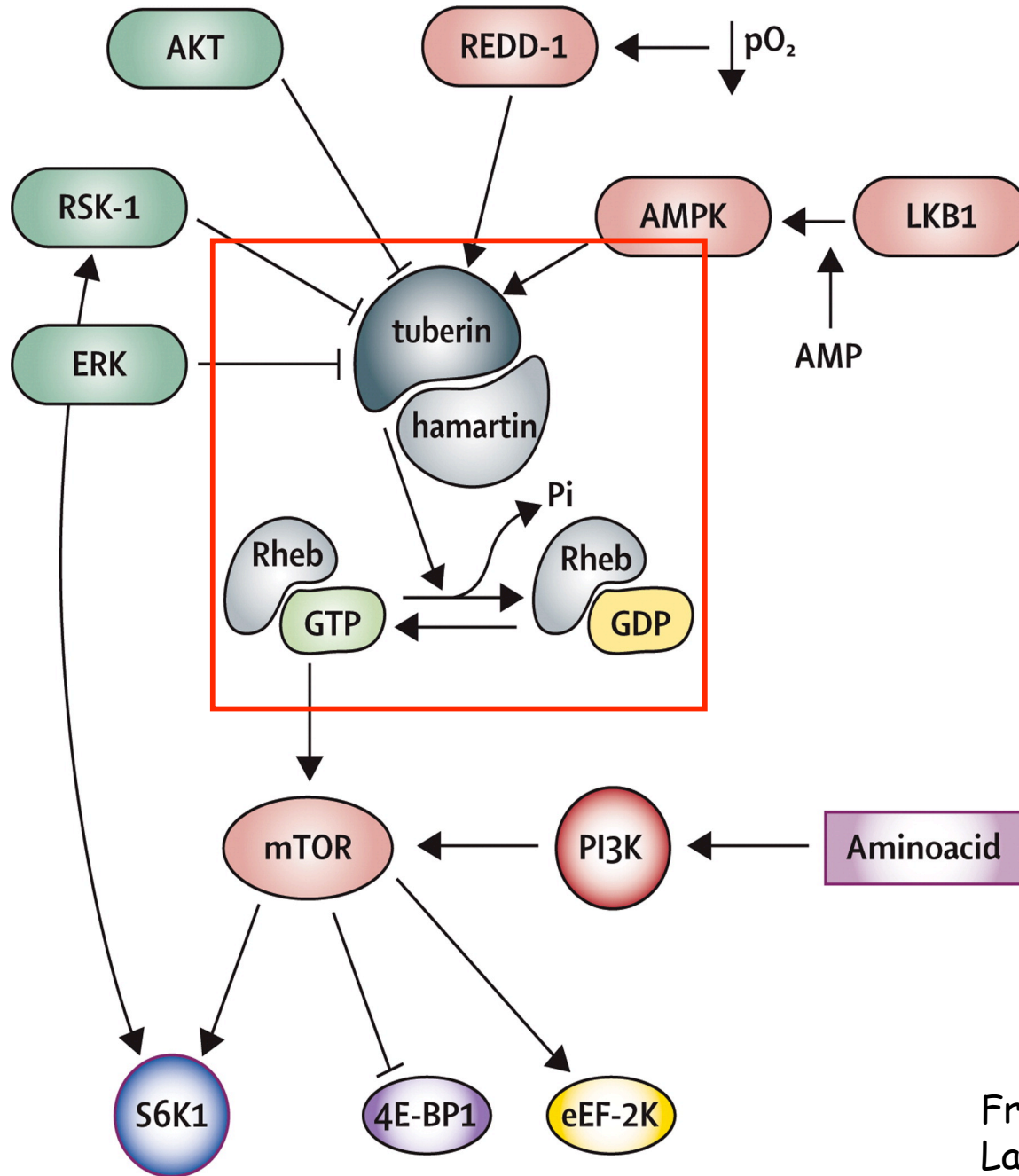
L'extraction splanchnique de la leucine est deux fois plus élevée chez le sujet âgé

Boirie et al. *Am J Clin Nutr* 1997

Régulation de la voie mTOR rapamycine-sensible par l'insuline

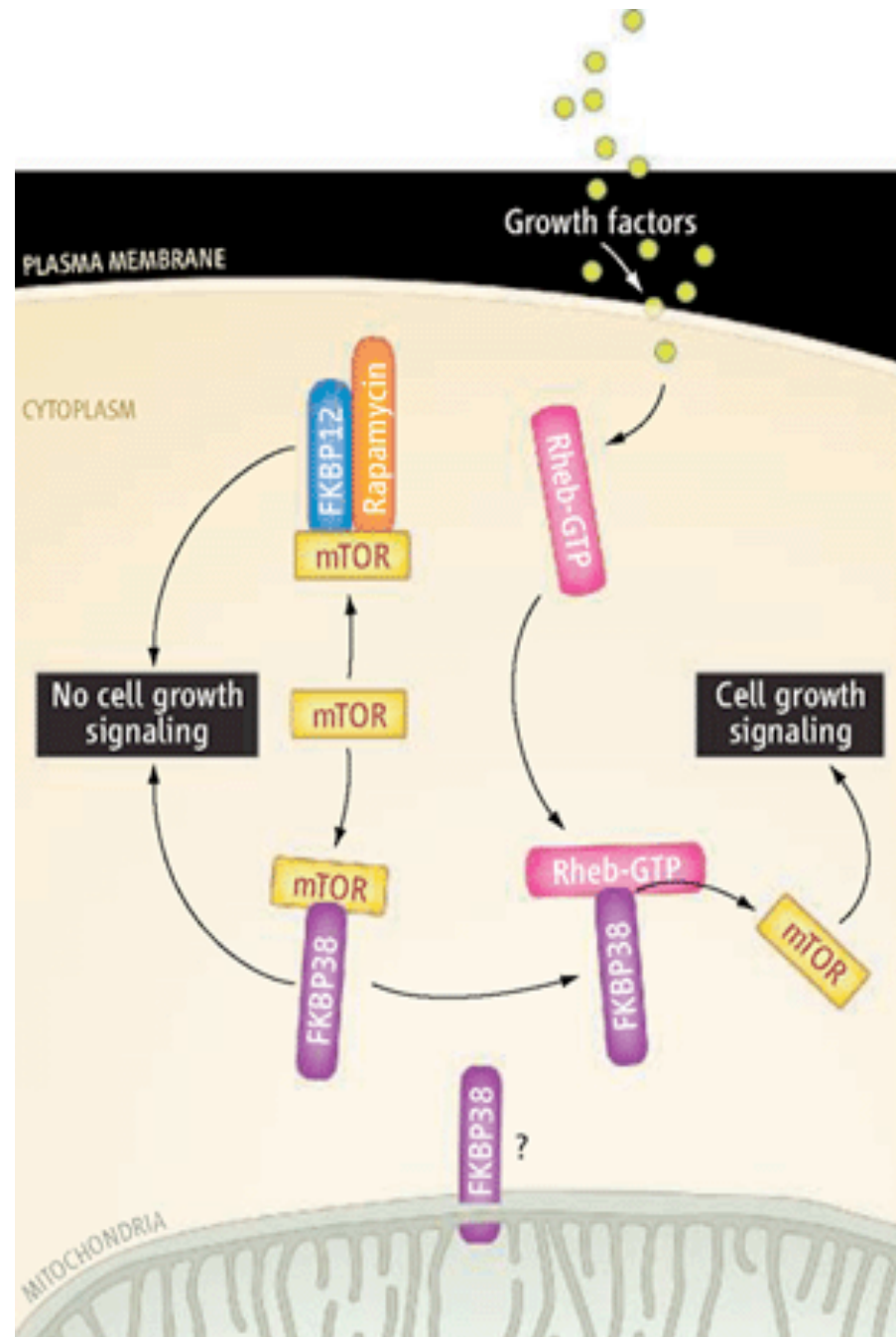


From Um et al.
Cell Metabolism 2006

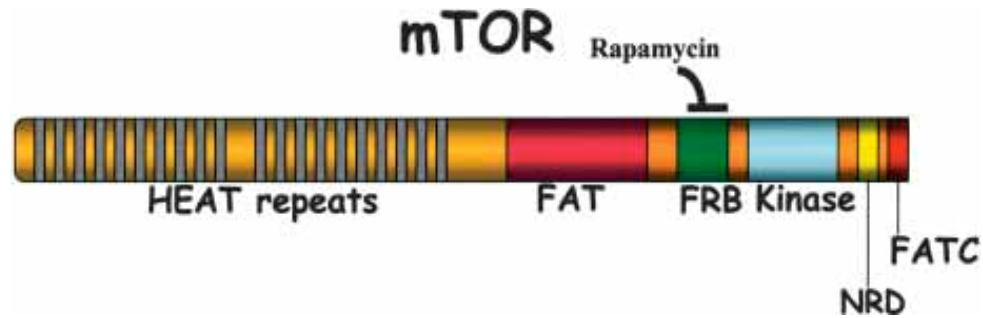


From Jozwiak J et al.
Lancet Oncol. 2008

RHEB et FKBP38



From Proud CG
Science 2007



Chez les mammifères: une seule protéine mTOR (levure, TOR1 et TOR2)
De 2549 acides aminés (289 kDa) composée de:

- 20 répétitions HEAT (Huntington, EF3, A subunit of PP2A, TOR), impliquées dans les interactions protéine-protéine.
- **Domaine kinase** C-terminal apparenté à celui des PI 3-kinases: activité Ser/Thr kinase; appartient à la famille des PIKK (PI 3 -kinase-related kinase) avec ATM et ATR.
- 2 domaines FAT (FRAP, ATM, TRAP) dont un C-terminal (FATC): seraient importants pour la conformation de mTOR et la présentation du domaine catalytique.
- **Domaine NRD** (Negative regulatory Domain): sa délétion entraîne une augmentation de l'activité de mTOR (interaction avec des protéines régulatrices?)

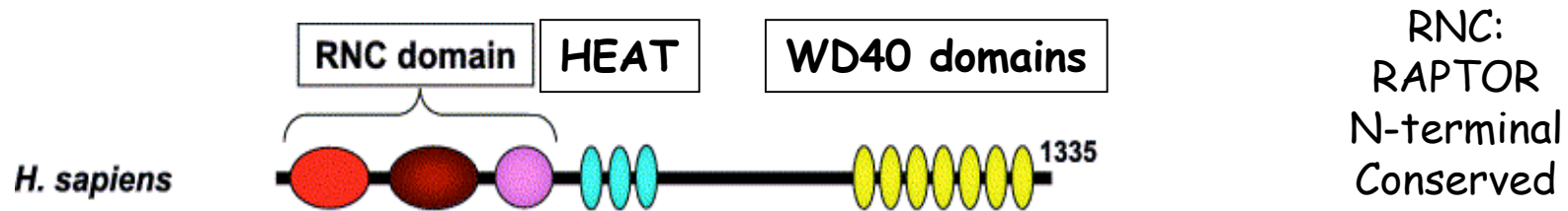


Protéines associées à mTOR et régulation par les nutriments

RAPTOR (Regulatory Associated Protein of mTOR) : homologue de KOG 1 chez la levure, (150kDa); lie mTOR et ses substrats.

Binding of RAPTOR to mTOR appears to involve both N- and C-terminal regions of mTOR, but no clearly defined region in RAPTOR.

Binding of RAPTOR to 4E-BP1 and to S6K1 through their TOS (TOR Signaling) motif (5 N-term. amino acids).



RAPTOR: régulateur positif de mTOR

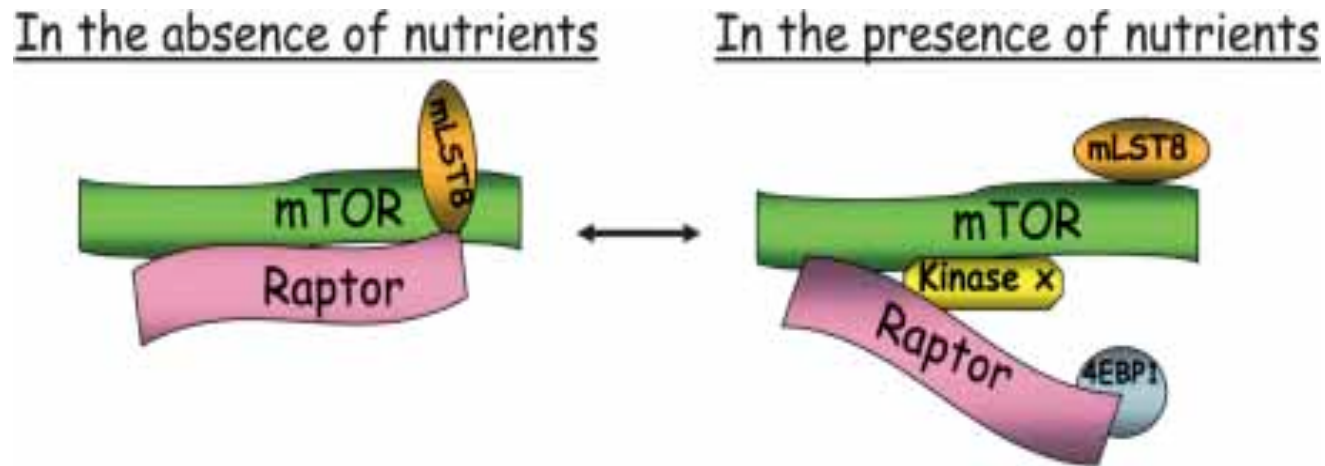
mLST8: homologue de G β L (G protein β subunit-Like) chez la levure (36 kDa)

Binds to the mTOR Kinase Domain Specifically and Independently of Raptor.

Consists almost entirely of 7 WD40 repeats.

Stabilizes the interaction between mTOR and RAPTOR

mLST8: régulateur positif de mTOR

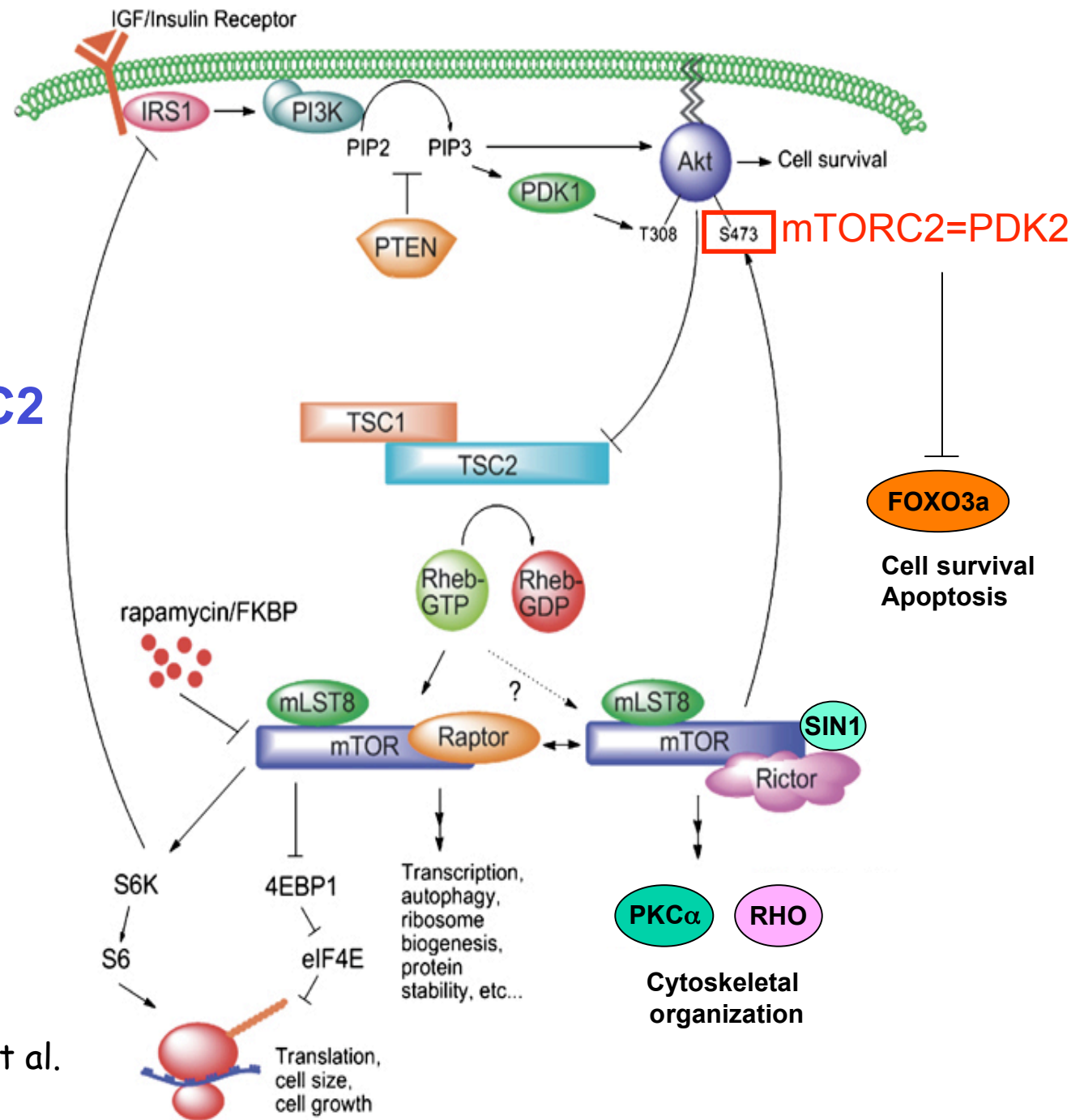


A model of how the mTOR-Raptor interaction may regulate mTOR activity in response to nutrients. In the absence of nutrients, a tight interaction between mTOR, Raptor, and mLST8 prevents the access of mTOR to its targets. In the presence of nutrients, a conformational change may disrupt Raptor/mLST8 interaction and enables the accessibility of mTOR (or an associated kinase) to its targets, 4E-BP1 or S6K1, which are bound to raptor.

RAPTOR, mLST8 and mTOR: the rapamycin-sensitive complex mTORC1 (equivalent to TOR1 complex in yeast)

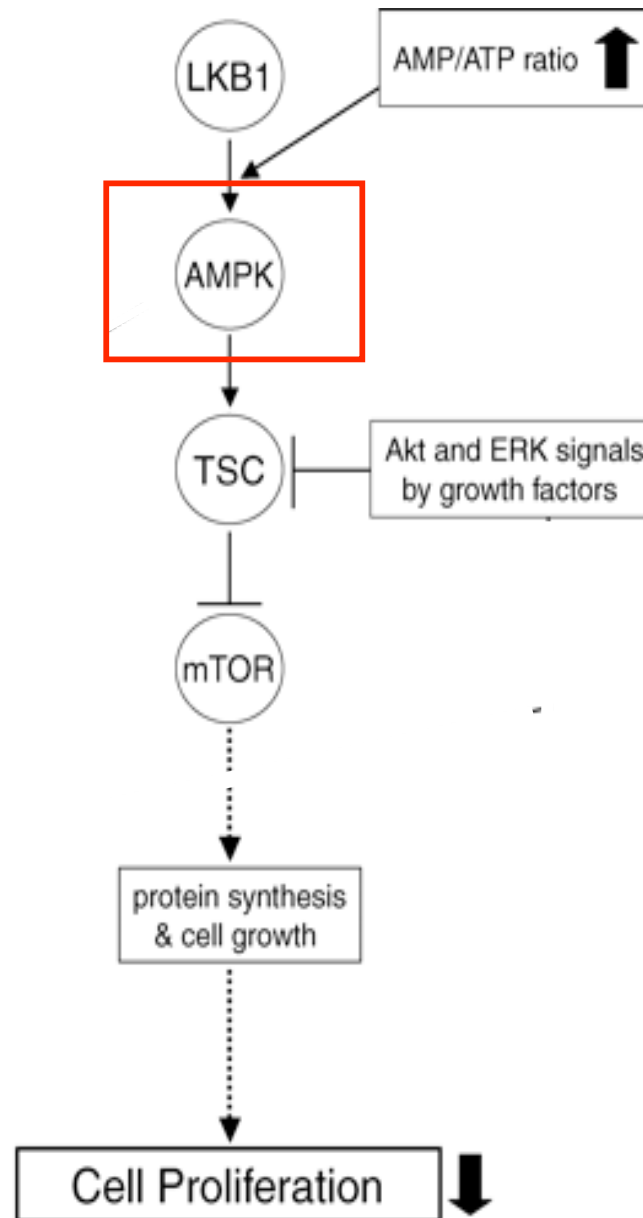
New complex recently identified between RICTOR, mLST8 and mTOR: the rapamycin-insensitive complex (equivalent to TOR2 complex in yeast)

Complexes mTORC1 et mTORC2 dans la voie de signalisation l'insuline

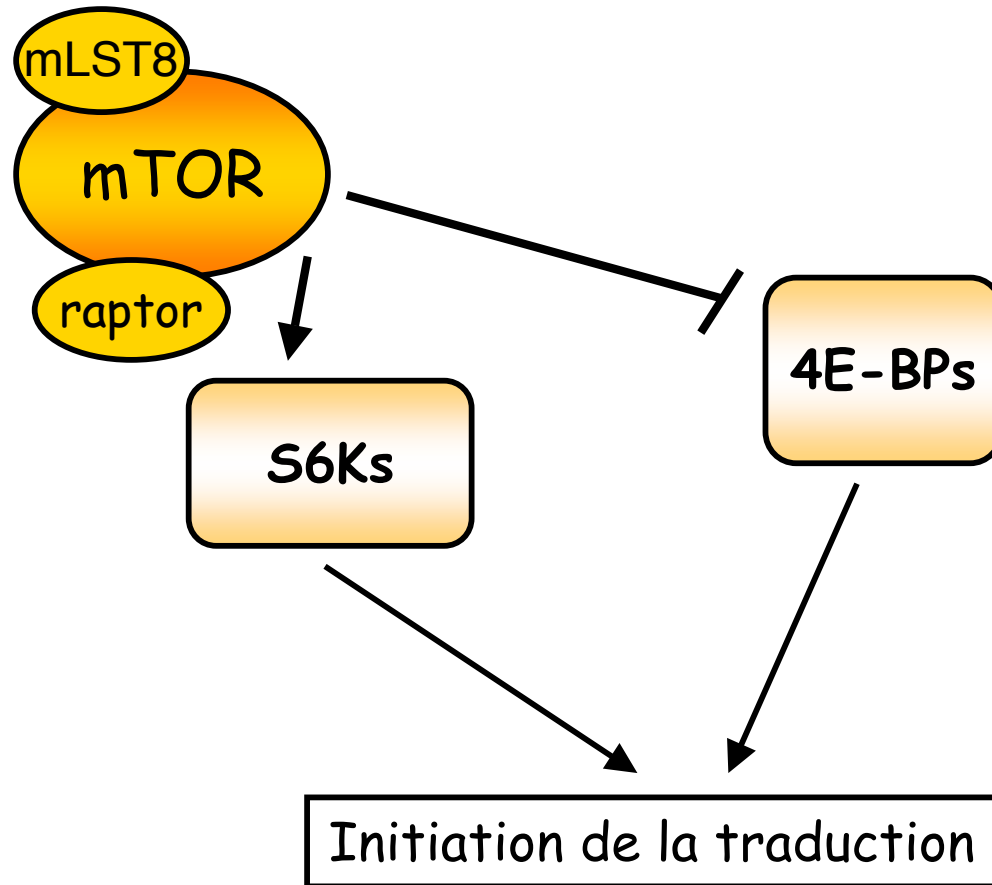


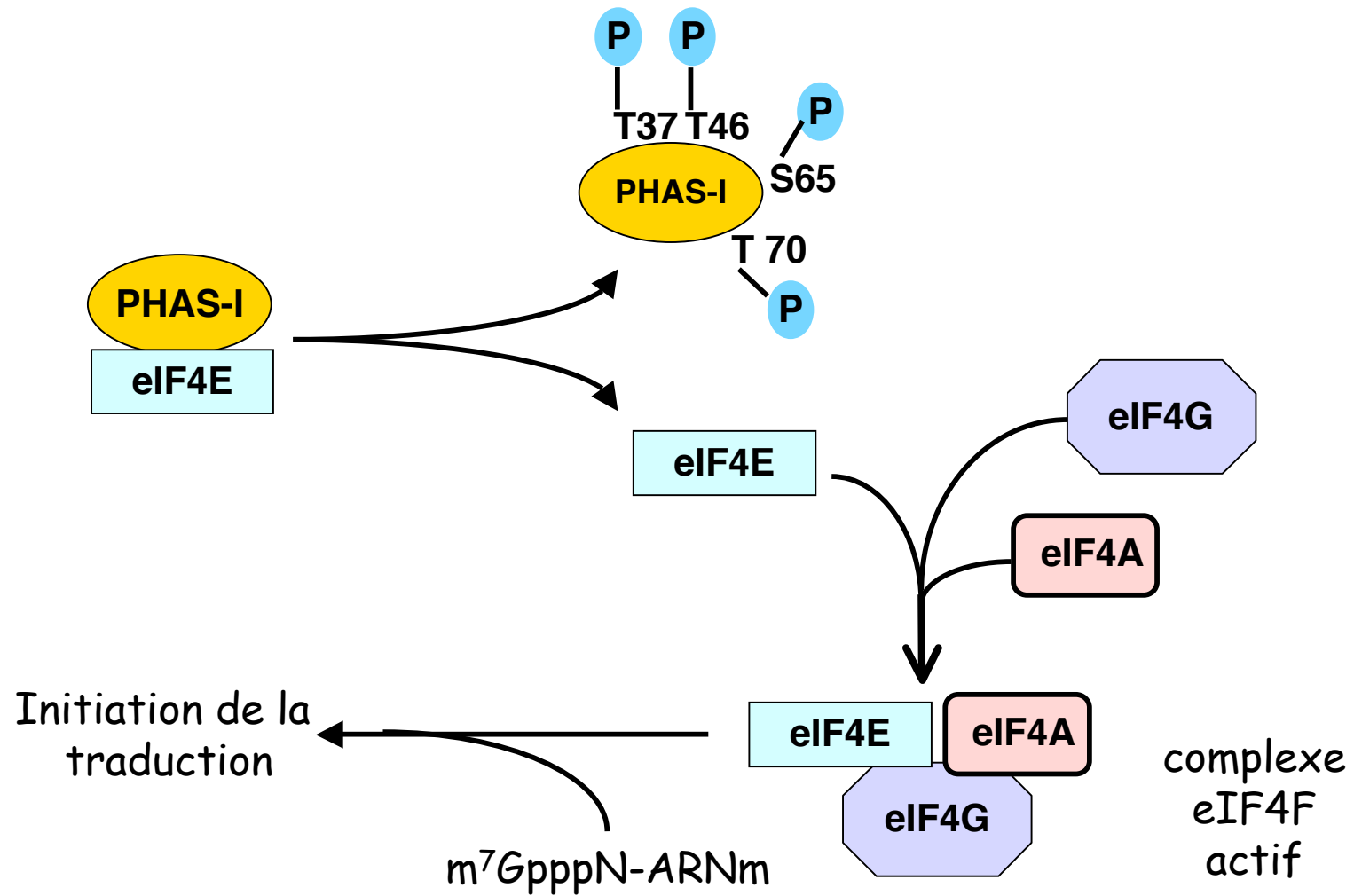
Adapted from Corradetti et al.
Oncogene 2006

mTOR et régulation par le métabolisme énergétique

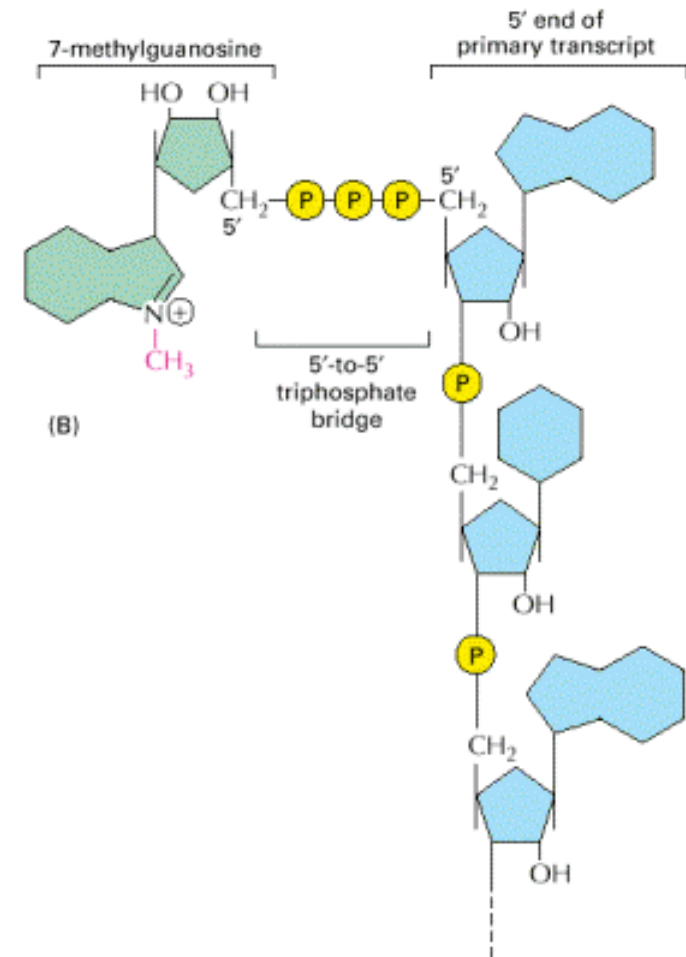
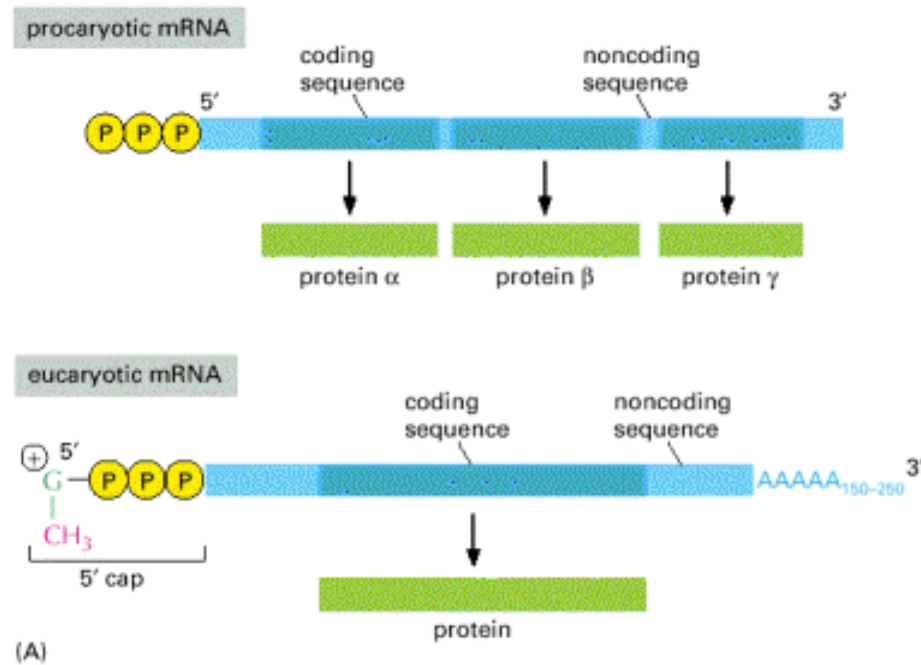


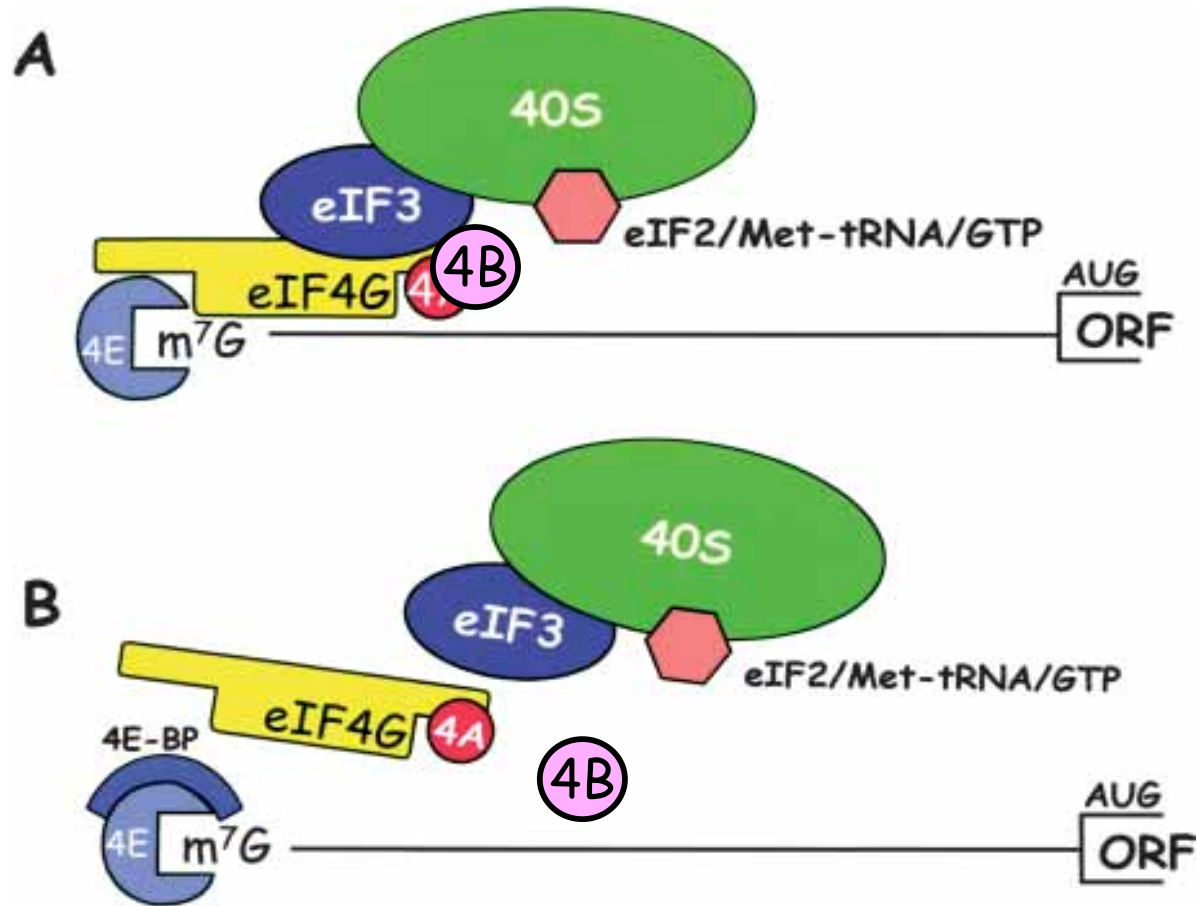
Protéines en aval de mTOR qui régulent la synthèse protéique





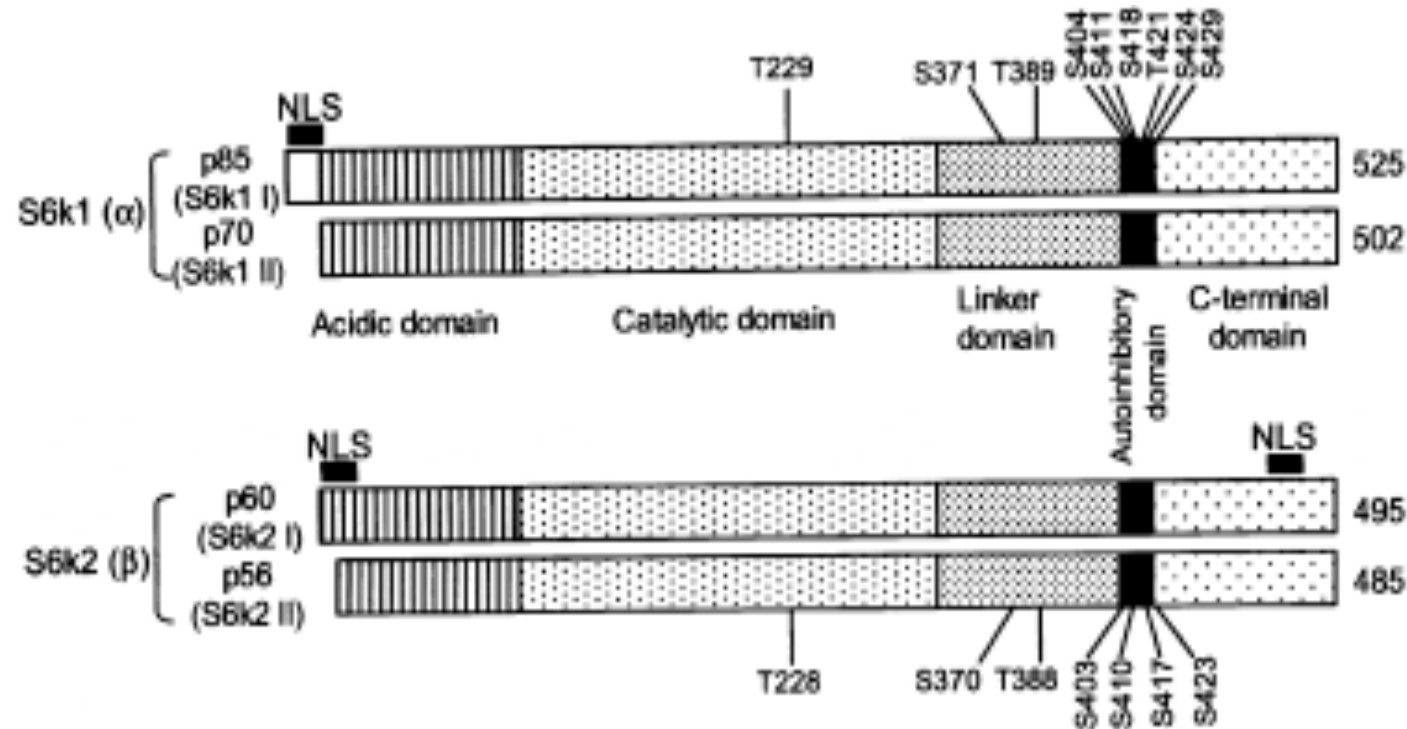
mRNA CAPPING: structure (se retrouve sur 90 % des ARNm eucaryotes)





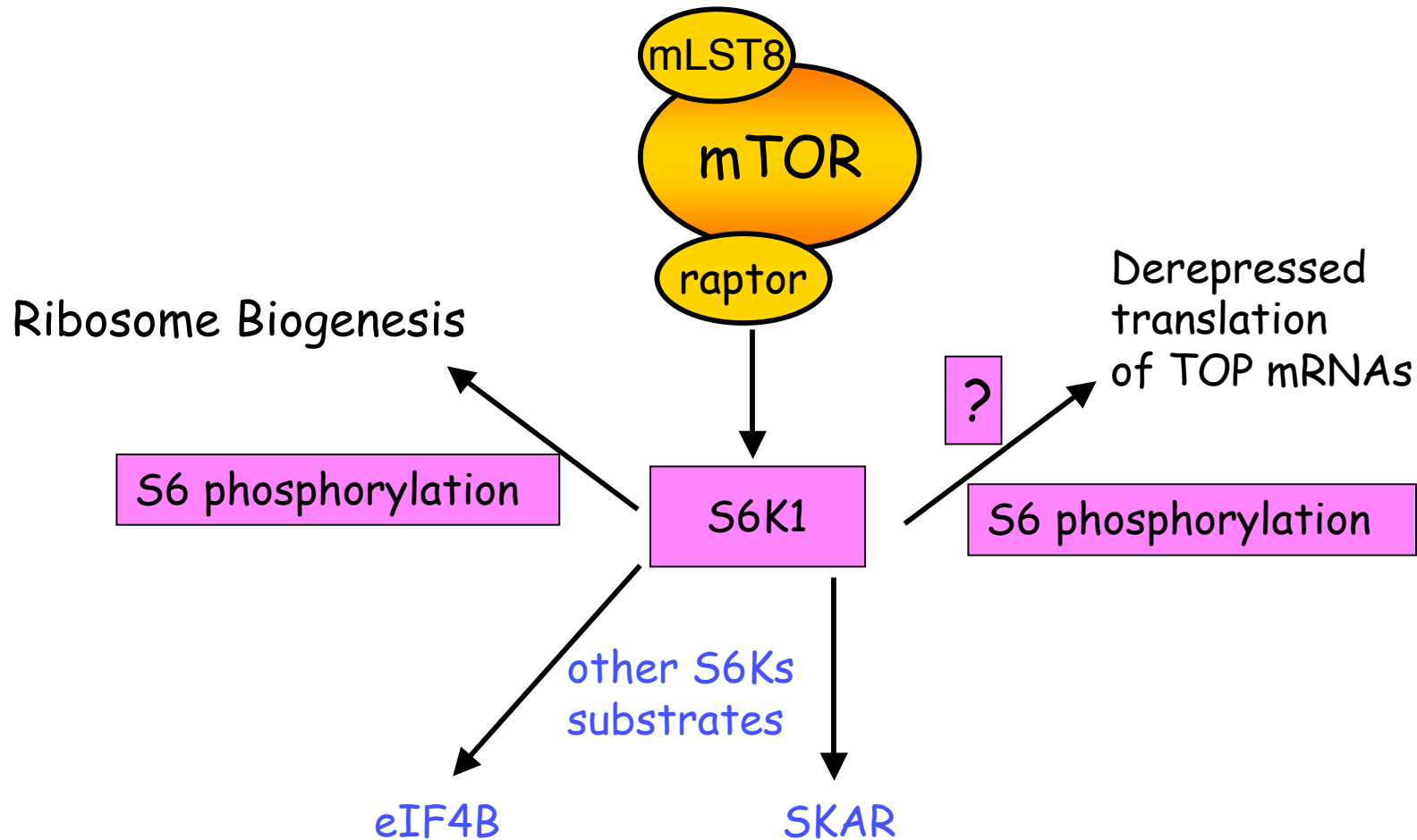
- (A) Assembly of the mammalian ribosome initiation complex at the 5' end of an mRNA. eIF4E, as part of the eIF4F complex, binds the m^7G -cap structure. eIF4G binds eIF3, which, in turn, recruits the 40S ribosomal subunit along with its associated ternary complex (eIF2/Met-tRNA/GTP). Not shown are other initiation factors that participate in ribosome recruitment.
- (B) 4E-BPs binds the dorsal convex surface of eIF4E to prevent its interaction with eIF4G, thereby abrogating ribosome binding.

S6 kinases (ou p70 S6 kinases)



The S6 kinases. The structures of S6K1 and S6K2 are depicted schematically, including their splice variants (forms I and II in each case). The domains within each sequence are indicated, as are major sites of phosphorylation that are associated with activation of these enzymes, and the nuclear localization signals (NLS) in S6K1 I and the S6K2 isoforms.

Rôle et substrats des S6 kinases



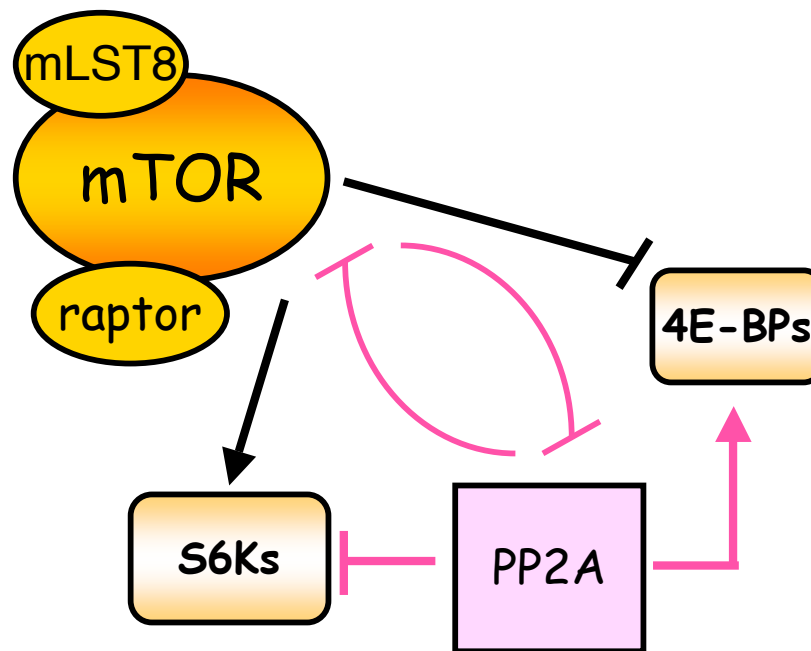
Required for efficient recruitment of ribosomes to mRNA (RNA-binding protein that specifically stimulates the ATPase and RNA helicase activities of eIF4A)

S6K1 Aly/REF-like target
The homology of SKAR to the Aly/REF family of RNA binding proteins links S6K1 with mRNA biogenesis in the control of cell growth.

Phosphorylation de 4E-BP1 et de S6K1 par mTOR directe?

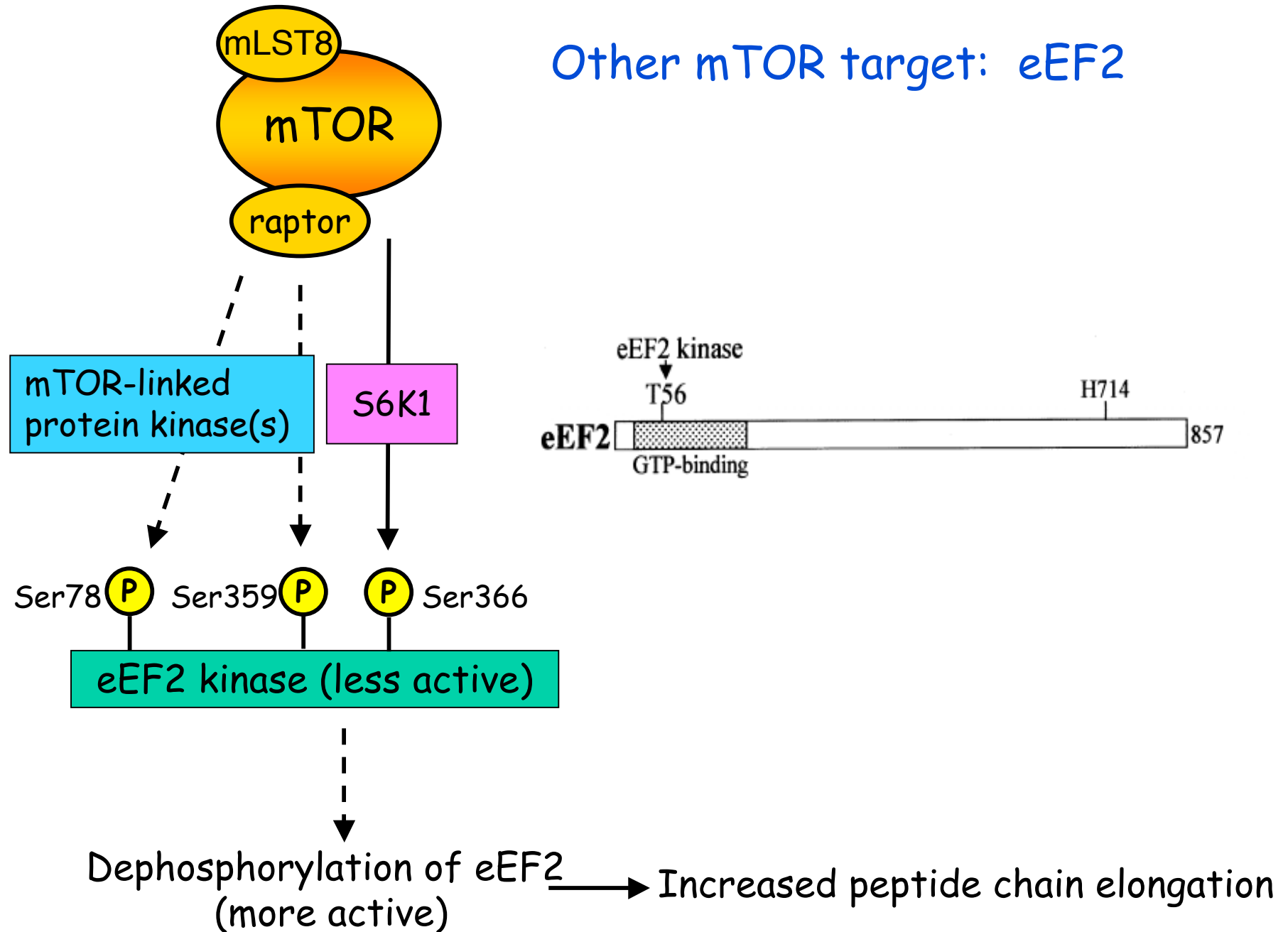
- Oui, du moins en partie pour 4E-BP1 : phosphorylation des sites Ser 65 et Thr 70 totalement inhibée par la rapamycine; inhibition partielle pour les sites Thr36/Thr47;
- Plus incertain pour S6K1; au moins un site totalement rapamycine-dépendant: Thr389 (phosphorylation moins dépendante de RAPTOR que celle de 4E-BP1; protéines kinases intermédiaires?)

Regulation of 4E-BP and S6K by dephosphorylation

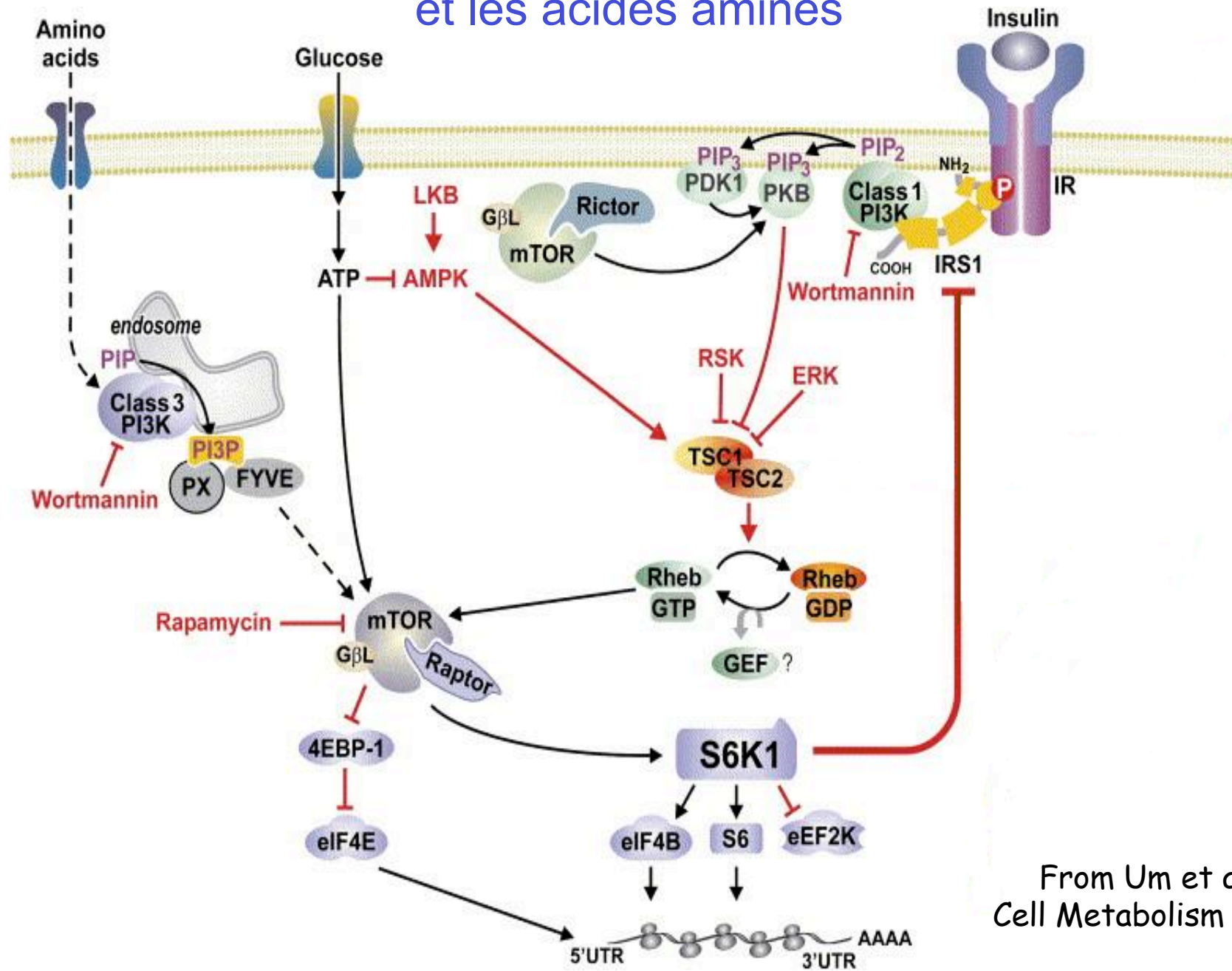


PP2A : Protéine Phosphatase 2A

Other mTOR target: eEF2



Régulation de la voie mTOR rapamycine-sensible par l'insuline et les acides aminés



From Um et al.
Cell Metabolism 2006

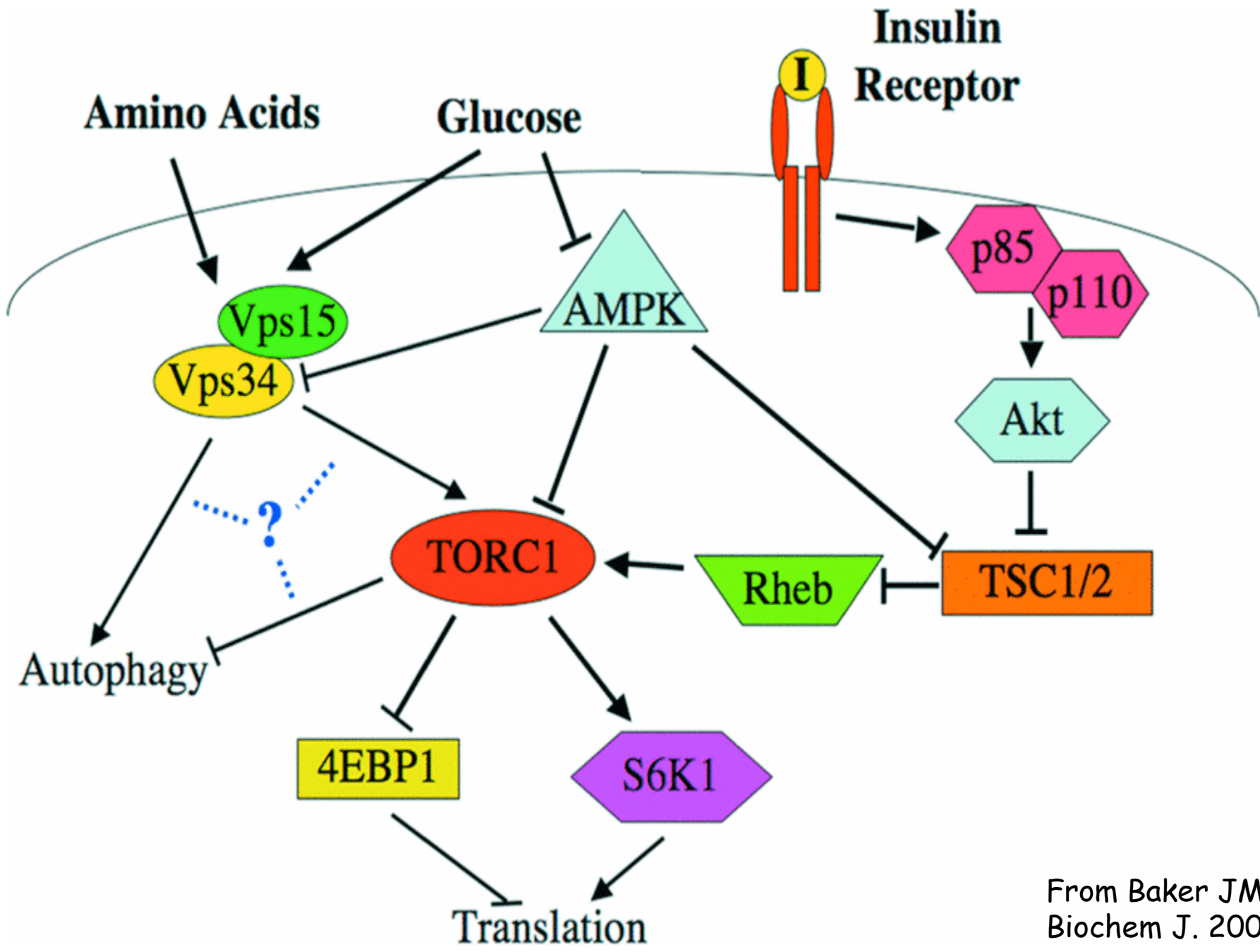
Acides aminés responsables de la stimulation de la voie mTOR

BCAA: Branched-chain amino acids (leucine, isoleucine, valine)

Most potent activator: leucine

Essentiels	Non Essentiels
HISTIDINE	ALANINE
LEUCINE	GLUTAMINE
ISOLEUCINE	GLUTAMATE
VALINE	ASPARTATE
LYSINE	ASPARAGINE
MÉTHIONINE	CYSTÉINE
PHÉNYLALANINE	PROLINE
TRYPTOPHANE	GLYCINE
THRÉONINE	ARGININE
	TYROSINE
	SÉRINE

Un acide aminé est dit essentiel lorsqu'il ne peut être synthétisé par l'organisme ce qui implique qu'il doit être apporté par l'alimentation. Dans certaines circonstances, un acide aminé peut devenir conditionnellement essentiel en raison par exemple d'un besoin particulièrement élevé ou d'une immaturité des voies enzymatiques de synthèse des novo, par exemple chez le nouveau-né.



From Baker JM
 Biochem J. 2008

Métabolisme protéique

- ✓ Anomalies du métabolisme protéique
 - ✓ Diminution de la synthèse protéique
 - ✓ Augmentation du catabolisme
 - ✓ Augmentation de l'extraction splanchnique
- ✓ S'associe une carence d'apport par :
 - ✓ Satiété précoce (diminution de la relaxation du fundus, augmentation du taux de CCK, élévation des taux de leptine)
 - ✓ Polymédication
 - ✓ Troubles de l'humeur
- ✓ 15% des + de 60 ans ont des apports < 75% aux apports recommandés