

Paris, le 18 juin 2007

## Information presse

### Adapter la croissance cellulaire au régime alimentaire

**Les chercheurs de l'unité Inserm 845 « Centre de recherche : Croissance et signalisation » avancent dans le décryptage des mécanismes de régulation de la croissance cellulaire. En reproduisant artificiellement une situation de carence nutritionnelle, les chercheurs ont étudié l'influence de la disponibilité des nutriments sur la taille de nos cellules musculaires. Les chercheurs montrent que cette taille dépend d'un équilibre subtil entre deux voies métaboliques bien distinctes. Ces travaux sont publiés dans le dernier numéro de *Cell Metabolism*.**

Les organismes pluricellulaires ont développé au cours de l'évolution de nombreux comportements afin de s'adapter au manque de nourriture. Dans de telles situations, garantir l'alimentation du cerveau en nutriments devient la priorité pour l'organisme. L'une des stratégies mise en place consiste alors à réguler la croissance des tissus musculaires et adipeux en fonction de l'apport alimentaire. En d'autres termes, un régime pauvre en calories va entraîner une atrophie alors qu'un régime alimentaire riche va déclencher l'augmentation de cette masse et le stockage des nutriments.

L'équipe Avenir de l'Inserm dirigée par Mario Pende vient de montrer que cette « stratégie de survie » est directement liée à l'équilibre qui existe entre deux voies de signalisation dépendantes des nutriments et dont les acteurs principaux sont respectivement les protéines S6K1 (« S6 kinase 1 ») et AMPK (« AMP-activated kinase »).

Ces mêmes chercheurs avaient découvert en 2003<sup>1</sup>, que les gènes mTOR et S6K1 codant pour deux protéines kinases du même nom étaient à l'origine de l'augmentation de masse musculaire. Les nutriments activent au niveau cellulaire la protéine S6K1 qui déclenche un accroissement de la masse musculaire.

Mais par quel mécanisme ? En supprimant l'activité du gène S6K1, les chercheurs ont réussi à répondre à cette question. Les souris chez lesquelles ce gène est inactivé, restent de petite taille et le volume de leurs cellules musculaires ne varie jamais quel que soit leur régime calorique. Les scientifiques ont découvert que ces changements se traduisaient au niveau cellulaire par une altération du renouvellement de l'ATP (adénosine triphosphate), forme essentielle sous laquelle notre organisme utilise l'énergie.

Dans une situation normale, une fois utilisée, l'ATP est sans cesse renouvelée grâce à l'apport de nouveaux substrats énergétiques. Lorsque le gène S6K1 est inactivé, cette source d'énergie est dépensée sans être efficacement resynthétisée. Ce déséquilibre déclenche l'activation d'une protéine : l'AMP protéine kinase (AMPK) connue notamment pour ses effets sur la dégradation des acides gras. L'activité de AMPK représente un signal de carence nutritionnelle et induit l'atrophie cellulaire. Si, en revanche, le programme métabolique dépendant de la AMPK est inhibé, la taille des cellules et leur sensibilité aux nutriments sont rétablies.

<sup>1</sup> Cf information presse du 1<sup>er</sup> mars 2005 « [Comprendre l'atrophie musculaire pour mieux la traiter](#) »

La balance entre l'activité de S6K1 et AMPK détermine la « décision » prise par le métabolisme : stocker les nutriments et croître, ou brûler les réserves énergétiques.

Cette avancée dans la compréhension des mécanismes de contrôle de la croissance cellulaire donne de nouvelles idées aux chercheurs. On sait par exemple que l'AMPK est la cible d'un médicament antidiabétique très utilisé : la métformine. « *La connaissance plus fine de cette voie métabolique pourrait permettre le développement de traitements contre le diabète et contre l'obésité* » estime Mario Pende.

*Ces travaux ont bénéficié du soutien de l'Association Nationale de la Recherche, l'Association Française contre les Myopathies, la Fondation de la Recherche Médicale et la Fondation Schlumberger.*

Mario Pende encadre une équipe Avenir. Le programme Avenir est un appel à projets de recherche lancé par l'Inserm pour la première fois en 2001. Il est destiné à soutenir les travaux scientifiques innovants de jeunes chercheurs titularisés et de post-doctorants (ces étudiants qui ont souhaité après leur thèse compléter leur formation par un stage effectué à l'étranger, pour la plupart, et qui peuvent rencontrer des difficultés à exercer leurs activités de recherche en France). L'objectif du programme est de permettre à ces scientifiques de mener, plus librement et bien plus tôt dans leur carrière, des projets originaux de recherche grâce à la mise à disposition de moyens très attractifs durant 3 ans : une dotation annuelle de 60 k€, un espace d'au moins 50 m<sup>2</sup> pour exercer leur activité, le libre accès à du matériel de pointe, la possibilité de monter leur propre équipe de recherche, et pour les lauréats, l'attribution d'une allocation mensuelle d'environ 3 200 € brut pendant la durée du contrat.

### ➤ Pour en savoir plus

#### Source

*«S6 kinase deletion suppresses muscle growth adaptations to nutrient availability by activating AMP kinase»*

Victor Aguilar,<sup>1,2,12</sup> Samira Alliouachene,<sup>1,2,12</sup> Athanassia Sotiropoulos,<sup>1,2,12</sup> Andrew Sobering,<sup>1,2</sup> Yoni Athea,<sup>3,4</sup> Fatima Djouadi,<sup>5</sup> Sylvain Miraux,<sup>6</sup> Eric Thiaudière,<sup>6</sup> Marc Foretz,<sup>7,8</sup> Benoit Viollet,<sup>7,8</sup> Philippe Diolez,<sup>6</sup> Jean Bastin,<sup>5</sup> Paule Benit,<sup>9</sup> Pierre Rustin,<sup>9</sup> David Carling,<sup>10</sup> Marco Sandri,<sup>11</sup> Rene´ e Ventura-Clapier,<sup>3,4</sup> and Mario Pende<sup>1,2,\*</sup>

1INSERM, U845, Paris F-75015, France

2 Université Paris Descartes, UMRS-845, Paris F-75015, France

3INSERM, U769, Châtenay-Malabry F-92296, France

4 Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, IFR141, Châtenay-Malabry F-92296, France

5CNRS, UPR 9078, Université Paris Descartes, Paris F-75015, France

6CNRS, UMR 5536, Bordeaux F-33076, France

7INSERM, U567, Paris F-75014

8 Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS, UMR 8104, Paris F-75014, France

9 INSERM, U676, Paris F-75019, France

10 Cellular Stress Group, MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College, Hammersmith Hospital, London W12 0NN, UK

11Dulbecco Telethon Institute at the Venetian Institute of Molecular Medicine, Department of Biomedical Science, University of Padova, Padova 35129, Italy

12These authors contributed equally to this work.

[Cell Metabolism](#). 2007 Jun;5(6):476-487

#### Contact chercheur

Mario Pende

Unité Inserm 845 « Centre de recherche : Croissance et signalisation »

156 rue de Vaugirard Paris

Tel : 01 40 61 53 15

[pende@necker.fr](mailto:pende@necker.fr)