Article de synthèse

Propriétés des fibres musculaires squelettiques. II. Influences hormonales

P. Vigneron, J. Dainat et F. Bacou

Physiologie animale, Unité différenciation cellulaire et croissance, INRA-ENSA, place Viala, 34060 Montpellier Cedex, France

(reçu le 29-12-1987, accepté le 16-9-1988)

Résumé — Le muscle squelettique est constitué de fibres de plusieurs types contractiles et métaboliques. Ces populations de fibres sont caractérisées par des sensibilités et des réponses différentes aux hormones circulantes, dont nous rapportons également les effets au cours de la différenciation musculaire proprement dite (multiplication et fusion des myoblastes en myotubes).

Les régulations du métabolisme énergétique et, principalement, de la synthèse protéique sont passées en revue pour plusieurs hormones qui peuvent agir sur le muscle soit directement, soit en interaction avec d'autres hormones, soit par induction de facteurs de croissance. De plus, la réponse à la plupart des hormones semble dépendre du type et du niveau d'activité des muscles.

Les types de fibres répondant aux propriétés anaboliques des estrogènes ne sont pas encore clairement décrits. L'hormone de croissance et l'insuline ont un effet anabolisant plus marqué sur les fibres de type lent; elles agissent partiellement par libération accrue de somatomédines, ou par interaction sur les récepteurs de celles-ci.

Les effets des autres facteurs ou hormones dont nous avons discuté peuvent conduire à un renforcement de l'activité contractile de type rapide, avec accroissement final du pourcentage de fibres rapides glycolytiques. Les androgènes, les catécholamines, les β -agonistes ont des effets anabolisants et conduisent à une augmentation de la taille de ces fibres. Par contre, l'excès d'hormones thyroïdiennes comme l'excès de glucocorticoïdes accélèrent le catabolisme des fibres rapides glycolytiques.

muscle squelettique — synthèse protéique — hormone de croissance — insuline — hormones thyroïdiennes — androgènes

Summary — **Properties of skeletal muscle fibres. II. Hormonal influences.** *The skeletal muscle contains fibers with various contractile and metabolic properties. These populations of muscle fibers differ in their sensitivity and their response to circulating hormones which also affect the muscular differentiation (multiplication and fusion of myoblasts into myotubes).*

This review deals with the regulations of energy metabolism and of protein synthesis in muscles by several hormones acting either directly, or in association with other hormones, or by induction of growth factors. In most cases, hormonal effects seem to depend on the type and level of activity of the constitutive muscle fibers.

The muscle fiber types involved in the anabolic properties of estrogens have not yet been clearly described. In the case of growth hormone and insulin, the slow fiber type is mainly affected; their effects are partially mediated through an increased secretion of somatomedins (IGFs) or by interaction on IGF receptors.

The other reported hormones or factors induce a shift toward a more potent fast contracting activity, ultimately increasing the percentage of fast glycolytic fibers. Androgens, catecholamines

and β -agonists are anabolic and produce an enlargement of these fibers, whereas thyroid hormones or glucocorticoids in excess increase their catabolism.

skeletal muscle — protein synthesis — growth hormone — insulin — thyroid hormones — androgens

Introduction

Le muscle squelettique est un tissu composite où l'on trouve, outre les myofibres et les cellules satellites associées, des éléments conjonctifs, des vaisseaux et des nerfs. Les muscles sont en général mixtes, constitués de 3 types principaux de fibres en proportions variables : fibres à contraction lente et métabolisme oxydatif STO (I), à contraction rapide et métabolisme à la fois oxydatif et glycolytique FTOG (IIA), à contraction rapide et métabolisme glycolytique FTG (IIB). La composition biochimique et les caractéristiques physiologiques des muscles dépendent de l'abondance relative de ces divers types de fibres.

Au cours de la myogenèse, on observe dans un premier temps la différenciation de certaines cellules en structures proprement musculaires. L'essentiel de cette différenciation s'effectue au cours de la vie embryonnaire et fœtale : migrations cellulaires à partir des somites, prolifération active des cellules musculaires, fusion des myoblastes en myotubes à noyaux centraux, transformation en fibres à noyaux périphériques. Cette séquence ordonnée d'événements conduit dans de nombreuses espèces à l'organisation de muscles fonctionnels dès la naissance, possédant leur nombre définitif de fibres. Le déterminisme génétique du nombre total de fibres d'un muscle donné repose sur la vitesse relative de développement et de maturation des diverses lignées cellulaires embryonnaires dont l'interaction

conduit à l'organogenèse musculaire (myoblastes, fibroblastes, neurones moteurs, cellules glandulaires). Des facteurs épigénétiques (hormones, niveau nutritif) peuvent modifier ces processus.

Chez les espèces qui naissent relativement matures (bovins, ovins, poulets), le muscle a déjà acquis avant la naissance la majeure partie de ses caractéristiques structurales, et les 2 types contractiles fondamentaux de fibres (contraction rapide FT, contraction lente ST) sont déjà présents. A la naissance, toutes les fibres présentent des caractéristiques métaboliques de type oxydatif (ou aérobie). Ce n'est qu'après la naissance qu'elles subissent leur différenciation métabolique en fibres à métabolisme aérobie pur (O), anaérobie (ou glycolytique) pur (G) ou mixte (OG).

La différenciation contractile ou métabolique des fibres se poursuit après la naissance et conduit à la distribution caractéristique des fibres dans chaque muscle. Cependant, ce phénomène peut être influencé par divers facteurs : innervation et activité motrice, niveau et type d'alimentation, équilibre endocrinien individuel ou suppléments hormonaux.

Nous nous attacherons, dans la suite de l'exposé, à faire le point sur les effets des facteurs hormonaux majeurs sur les diverses étapes de la myogenèse et de la différenciation des types de fibres, ainsi que leurs effets généraux sur le tissu musculaire. Le contrôle de la synthèse protéique est plus particulièrement analysé (Fig. 1).

Fig. 1. Régulation hormonale de la synthèse des protéines dans le muscle squelettique (d'après Beitz, 1985).

Hormone de croissance (GH) et somatomédines (IGF I et IGF II)

La croissance pondérale prénatale semble pouvoir s'effectuer en absence d'hypophyse, donc en absence de GH. Durant cette période, la prolactine placentaire pourrait jouer un rôle important. Après la naissance, il a été montré que la GH est impliquée dans la croissance globale : l'hypophysectomie ou la présence chez certains individus d'anticorps anti-GH entraînent le nanisme, alors que dès 1921 Evans et Long provoquent un gigantisme chez le rat normal par des injections d'extraits hypophysaires puis de GH purifiée.

Métabolisme énergétique

Au niveau tissulaire, la GH peut agir soit directement, après liaison à des récepteurs spécifiques, soit indirectement sous l'effet de la sécrétion de somatomédines. Le muscle possède des récepteurs membranaires à la GH et à l'insuline (Kostyo et Nutting, 1973) ainsi que des récepteurs aux somatomédines.

Sur les glucides, la GH a une action biphasique. Le premier effet est rapide et bref, de type «insulin-like» avec captation accélérée des glucides par le tissu adipeux et le muscle, d'où une chute de la glycémie, liée éventuellement à une décharge brève d'insuline. Dans le diaphragme, cet effet aurait lieu par l'intermédiaire de l'AMPc (Buneau *et al.*, 1971). Le deuxième effet, plus tardif, de type hyperglycémiant semble résulter d'une moindre utilisation des sucres par les tissus. La GH a une action lipolytique au niveau tissulaire, impliquant l'AMPc; les acides gras libérés sont utilisés préférentiellement pour la couverture des besoins énergétiques. La poursuite du traitement peut être diabétogène après dégénérescence des îlots de Langerhans.

Métabolisme protéique

Chez des animaux hypophysectomisés, la synthèse protéique est très réduite. Au niveau intracellulaire, on observe une diminution caractéristique de la quantité de polyribosomes dans le foie et le muscle, ainsi que dans la fraction microsomale rugueuse. Chez ces animaux, l'administration de GH stimule la synthèse protéique, avec retour à la normale des profils de sédimentation des polyribosomes, augmentation de la synthèse membranaire cellulaire, et accroissement de la quantité de microsomes rugueux. L'effet global est une balance azotée positive qui ne serait pas due à une diminution du catabolisme des protéines (Russel, 1955). Les effets de la GH sur le métabolisme protéique semblent, comme pour le métabolisme énergétique, impliquer l'AMPc (Isaksson *et al.*, 1974). Ils ont été longtemps considérés comme directs, sans intervention des somatomédines (Kostyo et Nutting, 1973). Les divers travaux effectués montrent que :

(1) *In vitro*, il suffit de quelques secondes pour que la GH induise, sur des

diaphragmes de rats hypophysectomisés, un transport accru d'acide γ -aminoisobutyrique (AIB, acide aminé synthétique non utilisé dans la synthèse protéique). Cet effet est transitoire (2-3 h) et sélectif, car tous les aminoacides (AA) ne sont pas également concernés.

(2) *In vivo*, le traitement à la GH entraîne une diminution de l'AIB circulant dans l'heure qui suit l'injection. Le blocage de la synthèse d'ARN par l'actinomycine n'y change rien.

(3) Après 30 min d'action *in vivo*, la GH stimule l'activité d'incorporation des AA dans les protéines, étudiée *in vitro* sur des fractions subcellulaires; cette stimulation n'est pas inhibée par l'actinomycine. Ce phénomène transitoire pourrait correspondre à l'effet d'IGF I (Monier et Lemarchand-Brustel, 1984).

(4) La synthèse protéique est augmentée même en l'absence d'un transport d'AA dans la cellule (Knobil et Hotchkiss, 1964). Par ailleurs, la stimulation de la synthèse protéique semblerait dépendre d'une capacité accrue des ribosomes; après hypophysectomie, la sous-unité 40 S est incriminée (Korner, 1970).

(5) Après administration de GH, il faut 4 h pour observer un marquage accru de l'ARN total. Ce délai est du même ordre que celui observé pour l'effet d'IGF I *in vitro* (Monier et Lemarchand-Brustel, 1984).

(6) Il faut 12 h pour noter une augmentation d'activité des ARN polymérases (Breuer et Florini, 1965).

L'activation de la synthèse protéique par la GH peut donc s'effectuer à 3 niveaux principaux : transfert membranaire accru d'AA, augmentation de la synthèse d'ARN et effets sur les mécanismes de traduction.

Le premier effet sur le transport d'AA est rapide, d'intensité variable avec l'âge des animaux. Le diaphragme de rat devient sensible à la GH vers 4-7 jours

après la naissance. Cette sensibilité est maximum à 15 jours et disparaît par la suite (Nutting, 1976) : «La disparition de la sensibilité à une action stimulante aiguë de la GH se ferait au sevrage, protégeant l'animal contre une disparition périodique du glucose et des AA du sang sous l'effet des décharges intermittentes de GH, permettant ainsi à la GH de fournir une stimulation soutenue de la synthèse protéique et de la croissance.» Notons que l'hypophysectomie restaure cette sensibilité chez l'adulte.

L'étirement du muscle induit une synthèse protéique et un allongement des myofibrilles par addition de sarcomères, en particulier aux extrémités (Goldspink *et al.*, 1974). Le travail ou l'entraînement augmentent également la taille du muscle alors que l'inactivité la diminue. La GH est susceptible d'agir indépendamment et entraîne une augmentation de poids dans des muscles dénervés ou entraînés (Goldberg et Goodman, 1969).

Chez des rats de 10 semaines ayant reçu une greffe de cellules tumorales GH3 sécrétant la GH et la prolactine, la croissance globale a été accélérée ainsi que le poids des muscles gastrocnémus (+ 90%), plantaris (+ 63%) et soleus (+ 73%) (Riss *et al.*, 1986). Une expérience similaire a été menée chez de jeunes rates d'une semaine et des rates adultes (17 semaines) recevant des cellules tumorales (GH1) qui sécrètent exclusivement de la GH (McCusker et Campion, 1986). A la fin de l'expérience (à respectivement 11 semaines et 30 semaines), le poids vif des animaux traités était nettement supérieur, ainsi que le poids des muscles. L'effet de cette expérience était plus net dans le muscle soleus que dans l'extensor digitorum longus (EDL). Pour le soleus, le nombre de fibres n'était pas modifié. L'augmentation de poids résultait donc d'un plus grand diamètre ainsi que

d'une plus grande longueur des fibres. Chez les jeunes animaux, une hyperplasie a été constatée, avec augmentation des noyaux dans les fibres, et de façon plus nette, du nombre de cellules satellites. Cet effet est bien dû à la GH, puisque chez d'autres animaux, recevant des cellules GH3, des résultats voisins ont été obtenus. Dans les 2 cas, les concentrations circulantes de GH sont considérables ($\times 100$) et semblent avoir stimulé le métabolisme des cellules satellites (Campion *et al.*, 1987). Les différences de résultats entre les 2 muscles pourraient provenir d'un effet plus net de la GH sur les fibres I (lentes oxydatives STO), beaucoup plus abondantes dans le soleus.

GH ou somatomédines ?

La croissance est stimulée principalement par l'intermédiaire des somatomédines (IGFs) produites par le foie et d'autres tissus sous l'influence de la GH (Fig. 2). Des études *in vitro* ont donc été conduites pour étudier le rôle propre de la GH ou des somatomédines.

Dans certaines lignées cellulaires, la GH (et non IGF I) est capable de favoriser la myogenèse par stimulation de la diffé-

renciation de ces cellules (Nixon et Green, 1984). Cependant, en cultures primaires de cellules musculaires de fœtus ovin, la GH n'a pas d'effets sur la synthèse protéique (Harper *et al.*, 1987) alors qu'IGF I a un effet positif. Sur la lignée L6, IGF II est un stimulant puissant de la prolifération et de la différenciation des myoblastes. Il accroît l'incorporation de la thymidine dans l'ADN, la synthèse d'ARN, la captation des acides aminés et leur incorporation dans les protéines; il réduit la dégradation protéique (Florini *et al.*, 1984). Pour cet effet, une concentration hormonale optimale a été déterminée (Florini *et al.*, 1986). Dans cette étude, IGF I s'est révélé environ 3 fois plus actif que IGF II et 10 à 100 fois plus actif que l'insuline, ce qui suggère que ces facteurs agissent alors par liaison avec les récepteurs d'IGF I.

Dans des cellules humaines, Shimizu *et al.* (1986) confirment cette conclusion et montrent une stimulation ($\times 2$ et $\times 3$) de la captation d'acides aminés par des concentrations physiologiques d'IGF I, IGF II et à un moindre degré par l'insuline.

IGF I apparaît ainsi comme un facteur extrêmement important dans les étapes de la myogenèse. Sa présence dans les neurones moteurs et son transport axonal conduisent Hansson *et al.* (1987) à voir en lui un facteur trophique nerveux agissant sur les cellules innervées (dont le muscle).

Les myoblastes en culture (mais pas les fibroblastes) libèrent un peptide de type IGF (Hill *et al.*, 1984). Dans un muscle en régénération, IGF I a été montré à un niveau élevé dans les cellules satellites et dans les myoblastes mais aussi dans les cellules endothéliales capillaires et les nerfs (Jennische *et al.*, 1987). IGF I pourrait donc également jouer un rôle trophique au cours de la régénération musculaire.

Fig. 2. Contrôle hypothalamo-hypophysaire de la croissance et rôles possibles des somatomédines (IGFs). Effets indirects de la GH.

Les somatomédines ont un rôle important dans la régulation de la croissance osseuse. Elles peuvent donc avoir un effet indirect sur le développement musculaire puisque l'étirement du muscle imposé par l'allongement des os stimule la synthèse protéique (Goldspink *et al.*, 1974).

Insuline

La présence de récepteurs à l'insuline sur des cellules musculaires a été démontrée dès les premières étapes de la myogenèse *in vitro* (Sandra et Przybylski, 1979). Chez le poulet, la capacité de liaison de l'insuline est diminuée au moment de la formation des myotubes *in vitro* (Nissen *et al.*, 1984). Par contre, sur lignée L6, la liaison et le nombre de récepteurs à l'insuline doublent au moment de la fusion cellulaire (Beguinot *et al.*, 1986). Dans des cellules humaines, Shimizu *et al.* (1986) démontrent également la présence de récepteurs spécifiques à l'insuline sur les myotubes (et non sur les myoblastes) et l'effet de cette hormone sur la captation de désoxyglucose à faible concentration. Toutes ces observations tendent en général à soutenir l'observation de Mandel et Pearson (1974) d'une stimulation de la myogenèse par l'insuline en lignée cellulaire. Chez des souris de lignée obèse, le diamètre des fibres et le nombre de noyaux par unité de longueur ne sont pas affectés par le phénotype. Cependant, l'activité proliférative des cellules satellites est inférieure chez les obèses à 2 et 3 semaines d'âge (Purchas *et al.*, 1985).

Dans le muscle, le mode d'action de l'insuline sur la synthèse protéique est voisin de celui de la GH. Dans un grand nombre de cas, l'action stimulante de l'insuline ne repose pas sur un transport

accru de glucose à travers les membranes (Krahl, 1961), sauf dans le cas où l'apport d'énergie est limitant. Il faut d'ailleurs rappeler que la présence d'insuline est nécessaire à la stimulation de la synthèse protéique par la GH (mauvaise croissance des animaux diabétiques, GH non active chez des animaux hypophysectomisés, pancréatectomisés). De plus, la GH entraîne, *in vitro*, une sécrétion accrue d'insuline (Curry *et al.*, 1974).

Comme pour la GH, on note des effets de l'insuline à 3 niveaux : transfert membranaire accru d'AA, augmentation de la synthèse d'ARN et effets sur les mécanismes de traduction.

L'insuline augmente le transfert membranaire et l'accumulation cytoplasmique d'AA (Manchester et Young, 1960; Manchester, 1970), même lorsque la synthèse protéique est inhibée par la puromycine.

L'insuline a également un effet sur la synthèse d'ARN, en particulier d'ARN ribosomal. On observe une diminution de la concentration tissulaire en ARN dans le muscle squelettique (Pain et Garlick, 1974) et le cœur de rats diabétiques, et une diminution du nombre de ribosomes (Wool *et al.*, 1968). Cet effet positif sur la synthèse d'ARN a été confirmé dans le muscle soleus de souris isolé (Monier et Lemarchand-Brustel, 1984).

On note également chez les diabétiques une diminution de la synthèse protéique. L'initiation de la synthèse protéique se fait mal et dans le muscle squelettique on observe une désagrégation des polysomes; la sous-unité 60 S semble défectueuse (Wool et Cavicchi, 1967). L'apport d'insuline corrige partiellement ces défauts (Rannels *et al.*, 1974, 1976).

Les effets de la GH et de l'insuline respectivement sur la sous-unité ribosomale 40 S et 60 S confortent l'hypothèse de Tata (1968) selon laquelle la grande majo-

rité des hormones «growth-promoting» contrôle la synthèse protéique *in vivo* au niveau du ribosome.

Insuline et types de fibres

Une étude de l'effet du diabète et de l'insuline a été menée sur des muscles en perfusion, dont les populations de fibres de divers types sont différentes. Dans le soleus de rat (lent et oxydatif), le diabète induit une réduction de la concentration d'ARN totaux comme dans les muscles rapides, mais sans modification importante de l'initiation, de la concentration tissulaire en sous-unités ribosomales ni de la synthèse protéique par mg d'ARN (Flaim *et al.*, 1980). Le soleus se comporte donc comme le cœur. Dans ces 2 muscles à contraction lente, le métabolisme énergétique est fondé principalement sur la capacité d'oxyder les acides gras dont le haut niveau au cours du diabète maintiendrait la synthèse protéique. Le caractère «lent» serait plus important que le caractère «rouge» puisque dans le gastrocnémus, le chef médian qui contient un fort pourcentage de fibres FTOG répond au diabète et à l'insuline davantage comme l'ensemble du gastrocnémus que comme le soleus.

Chez la souris, la liaison de l'insuline aux récepteurs membranaires et sa dégradation intracellulaire sont plus importantes dans le soleus que dans l'extensor digitorum longus (Watson-Wright *et al.*, 1984). Chez le lapin également, les récepteurs de l'insuline sont plus abondants dans le muscle lent oxydatif (STO) que dans le muscle rapide glycolytique (FTOG) (Lefaucheur *et al.*, 1988); au cours du développement postnatal, on observe une diminution transitoire de l'abondance des récepteurs dans les 2 types de muscles.

Au cours de l'ontogénèse, on note une dissociation des effets de l'insuline sur les

2 types de muscles: l'augmentation de synthèse protéique par l'insuline est plus précoce dans le cœur que dans le diaphragme (rapide) de rat, où avant la naissance le seul effet de l'insuline semble porter sur l'augmentation du transport des AA (Asplund, 1975).

Il y a une hétérogénéité importante d'effets de l'insuline dans les muscles aux populations de fibres différentes. Les muscles oxydatifs, comparés aux muscles glycolytiques ont une sensibilité 3 à 4 fois supérieure et une capacité de réponse maximale à l'insuline vis-à-vis de la captation du 2 déoxyglucose, de la synthèse du glycogène et de la captation des acides aminés. Chez le rat, ces différences semblent bien liées à des abondances variées des récepteurs mais surtout aux capacités d'autophosphorylation des récepteurs, supérieures dans les muscles rouges et à l'activité tyrosine kinase des récepteurs de l'insuline, impliqués dans l'initiation de l'action de cette hormone (James *et al.*, 1986).

Dans les muscles dénervés, une insulino-résistance a été démontrée qui ne semble pas liée à une diminution de liaison de l'insuline, mais à un défaut de couplage récepteur-transmission du signal (Burant *et al.*, 1984).

L'insuline a un effet inhibiteur de la protéolyse et de la fragilité lysosomale dans le muscle. Cet effet, testé *in vitro* sur des muscles perfusés, à des concentrations physiologiques, semble parallèle dans le cœur et le muscle squelettique; il se produit notamment une diminution de l'activité de la cathepsine D (Jefferson *et al.*, 1977). L'hypothèse a été faite également que l'insuline stimule la synthèse et inhibe la dégradation d'une protéine de transport membranaire des AA.

In vitro également, l'insuline inhibe la dégradation des protéines dans un muscle rapide de la souris mais pas dans le soleus lent (Frayn et Maycock, 1979).

Chez le rat rendu diabétique, on observe l'atrophie des fibres rapides, sans changement morphologique simultané des fibres lentes (Jasra et Talesara, 1986).

Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (HT, thyroxine (T_4) et son métabolite actif triiodothyronine (T_3)) influencent le métabolisme de pratiquement toutes les classes de nutriments, et leur effet est traditionnellement lié à une augmentation de la consommation d'oxygène par les cellules (Fig. 3A). Cependant les multiples actions de ces hormones et en particulier leurs effets sur la synthèse protéique musculaire ne peuvent pas être compris exclusivement en terme de respiration accrue.

Chez le rat, les niveaux de T_4 et de T_3 sont voisins dans le muscle (Van Hardeveld et Kassenaar, 1976, 1978) alors qu'il y a environ 100 fois plus de T_4 que de T_3 dans le plasma. De plus, la captation de T_4 et de T_3 est supérieure de 50% dans les muscles rouges. En cultures primaires de cellules musculaires, le transport de T_3 est passif (Bolhuis *et al.*, 1983). L'équilibre entre les concentrations cellulaires de T_3 libre et les concentrations circulantes est très faible du fait de l'abondance de protéines de liaison ou de récepteurs intracellulaires de forte affinité (Dillman *et al.*, 1974).

Des récepteurs mitochondriaux (Fig. 3) et surtout nucléaires de la T_3 existent et lient l'hormone marquée dans la demi-heure qui suit l'injection. Le récepteur nucléaire est une protéine non histone codée par un gène de la famille des récepteurs des stéroïdes (Weinberger *et al.*, 1986).

Fig. 3. A. Liaison de la triiodothyronine (T_3) aux récepteurs mitochondriaux, cytoplasmiques, nucléaires et de la membrane plasmique de cellules sensibles. La liaison aux récepteurs nucléaires stimule la transcription et la synthèse protéique, induisant une production accrue d'enzymes mitochondriales et d'ATPase Na^+/K^+ membranaires, ainsi que de nombreuses protéines impliquées dans le processus de croissance (C) et de développement (D). B. La liaison de la T_3 aux récepteurs nucléaires stimule la production de nombreuses protéines spécifiques impliquées dans la croissance et le développement : hormone de croissance (GH), érythropoïétine (EP), nerve growth factor (NGF), epidermal growth factor (EGF), et certainement d'autres facteurs de croissance spécifiques (d'après Fisher *et al.*, 1982).

Les premières études sur la capacité de liaison des récepteurs nucléaires de la T_3 dans des muscles squelettiques ont montré chez le poulet qu'à l'âge d'un mois, cette capacité est faible dans un muscle lent, et beaucoup plus importante dans les muscles à contraction rapide (surtout dans le pectoral, rapide glycolytique) (Dainat *et al.*, 1986).

On a observé globalement les effets des hormones thyroïdiennes au niveau de la synthèse et de la dégradation des protéines. Chez l'animal normal, un apport d'hormone thyroïdienne induit, au contraire de la GH et de l'insuline, une hypotrophie musculaire alors qu'il stimule la synthèse protéique davantage que le catabolisme chez des rats hypothyroïdiens (Bernal et Refetoff, 1977).

L'activation de la synthèse protéique par les HT se fait principalement au niveau de la transcription : l'interaction des HT avec les récepteurs nucléaires entraîne une synthèse accrue d'ARN dans le noyau (Tata, 1966; Dillman *et al.*, 1978) en rapport avec une augmentation de l'activité de l'ARN polymérase II (synthèse des précurseurs des ARNm) en 24 h. Cet effet serait général et non limité à une classe particulière d'ARN. L'activité d'une protéine kinase nucléaire s'accroît également.

Cependant, comme l'interaction directe des HT avec des récepteurs nucléaires peut le laisser prévoir, leurs effets les plus importants sont spécifiques des tissus cibles, et conduisent à l'augmentation ou à l'induction de la synthèse de protéines spécifiques (Fig. 3B). Nous en donnons quelques exemples :

(1) Chez le têtard, la dépression de la synthèse protéique dans les muscles de la queue, sous contrôle des hormones thyroïdiennes au cours de la métamorphose, se ferait par stimulation de la synthèse d'un facteur protéique inhibiteur, avant toute augmentation de l'activité des enzymes protéolytiques, elle-même induite par la T_3 (Saleem et Atkinson, 1979). Celle-ci a en particulier un effet sur la hyaluronidase, enzyme lysosomale susceptible de modifier les structures membranaires et qui serait impliquée dans l'action des HT sur le développement et la différenciation des tissus.

(2) Les hormones thyroïdiennes contrôlent la synthèse d'ornithine décarboxylase, enzyme impliquée dans le métabolisme des polyamines et dans la régulation globale de la synthèse protéique. La T_3 augmente et la thyroïdectomie diminue l'activité de cette enzyme dans le cœur, mais non dans le muscle squelettique (Chideckel *et al.*, 1980).

(3) Un traitement à la T_4 entraîne une augmentation plus forte de l'activité de l' α -

glycérophosphate déhydrogénase (α -GPDH) dans le muscle rouge, et de l'hexokinase dans le muscle blanc, sans modification de l'activité d'autres enzymes métaboliques (Nolte *et al.*, 1972). Winder *et al.* (1980) montrent une augmentation de 76% de l'activité α GPDH mitochondriale dans la partie rouge du quadriceps, de 170% dans le soleus et l'absence d'effet sur le muscle blanc. Dans les muscles sensibles, cette action sur la synthèse d'enzymes mitochondriales est indépendante de l'innervation. Par contre, la dénervation entraîne une augmentation d'activité de cette α GPDH dans les fibres FTOG (IIa) (Max *et al.*, 1985). Chez le rat, l'administration de T_4 augmente l'activité succinate déhydrogénase (SDH) dans le soleus alors que l'hypothyroïdie entraîne une diminution de l'activité de la SDH, de l' α GPDH et de la 3-hydroxybutyrate déhydrogénase (3-HBDH) dans tous les types de fibres des muscles rapides (Johnson et Turnbull, 1984).

Notons que dans toutes ces expériences, la réponse du muscle soleus lent est bien plus importante, à niveau hormonal équivalent. Pour Everts et Clausen (1986) qui observent une augmentation de la captation et de la concentration de calcium sous l'effet de T_3 dans le soleus mais non dans l'extensor digitorum longus (EDL), les effets métaboliques des HT dépendraient de la disponibilité et de l'accessibilité du calcium extracellulaire.

(4) Au cours du développement, la transition des chaînes lourdes de la myosine du type néonatal vers le type adulte requiert les HT (Butler-Brown *et al.*, 1984). Ce processus, extrêmement sensible chez le nouveau-né, n'est pas réversible en cas d'hypothyroïdie chez l'adulte. Chez le rat adulte, l'hypothyroïdie diminue le pourcentage de fibres rapides dans plusieurs muscles mixtes, alors qu'il est augmenté chez le rat hypothyroïdien par l'injection de T_3 pendant 6 semaines

(Ianuzzo *et al.*, 1977, 1980). Pour Johnson *et al.* (1980), cet effet serait indirect et impliquerait un relais nerveux, la dénervation abolissant l'effet de l'hyperthyroïdie dans le soleus de rat. Par contre, Hall-Craggs *et al.* (1983) montrent que les effets de l'hyperthyroïdie sur les populations de fibres du soleus sont indépendants de l'innervation.

Ces résultats ont été confirmés chez plusieurs espèces. Les muscles lents ainsi que le cœur sont plus sensibles à l'état thyroïdien. Dans le muscle EDL de rats hypothyroïdiens, la conversion de fibres rapides en fibres lentes entraîne des modifications de la myosine ATPase, de l'assortiment des chaînes légères et de l'abondance relative des diverses sous-unités de la lactate déhydrogénase (LDH) (Nwoye et Mommaerts, 1981). De plus, la dénervation accélère la transition fibres rapides-fibres lentes, et altère l'expression génique par un mécanisme différent (Nwoye *et al.*, 1982).

Les effets de la T_3 chez des rats hypothyroïdiens sont différents dans le cœur et dans le muscle lent où s'exprime le même gène des chaînes lourdes de la myosine ventriculaire. En 24 h, le RNAm de cette myosine diminue de 70% et le RNAm de la chaîne lourde rapide s'accroît de 600% dans le cœur sous l'effet de doses quotidiennes de T_3 (2 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ de poids vif), alors qu'aucun effet n'est observé à long terme dans le soleus pour les RNAm de myosine ventriculaire. Cependant, le RNAm des chaînes lourdes rapides oxydatives IIa (FTOG) est accru de 300% (Gustafson *et al.*, 1985), alors que l'expression de ce même gène est diminuée dans les muscles rapides (Izumo *et al.*, 1986).

Ainsi, la régulation de l'expression génique des chaînes lourdes de myosine musculaire est à la fois gène-spécifique et tissu-spécifique. Un même gène peut répondre dans des directions opposées à

un même stimulus hormonal lorsqu'il est exprimé dans des tissus différents.

(5) Dans le cœur, l'hypothyroïdie induit l'augmentation du nombre de récepteurs adrénergiques (Williams, 1977).

(6) Les HT induisent une augmentation importante des sites de liaison de l'ouabaïne dans plusieurs types de muscles chez des rats jeunes ou adultes. Là encore, les fibres à contraction lente répondraient de façon beaucoup plus nette que les autres (Kueldsen *et al.*, 1986). *In vitro*, la thyroxine stimule l'activité d'une Na^+/K^+ ATPase dans la membrane de cellules musculaires (Sampson *et al.*, 1982). Ainsi, les HT accroissent le potentiel transmembranaire de repos des cellules musculaires.

Les hormones thyroïdiennes jouent le rôle de régulateur de la protéolyse. Chez des rats thyroïdectomisés recevant des doses croissantes de T_3 , la protéolyse musculaire s'accroît progressivement. Les muscles rapides répondent à des concentrations plus faibles que les muscles lents (Brown et Millward, 1983). Dans les situations où les concentrations de T_3 libre sont abaissées, comme en cas de jeûne ou de déficit alimentaire, la protéolyse est diminuée et les protéines corporelles sont ainsi économisées. Par contre, en cas de stress par le froid, l'hyperthyroïdie induite accroît la protéolyse; l'augmentation de T_3 libre nécessaire à l'accroissement de thermogénèse participe à la régulation du métabolisme énergétique en évitant un excès de synthèse protéique musculaire consécutif à l'augmentation de la prise alimentaire.

La thyroïdectomie comme l'hypophysectomie, qui diminuent toutes deux la production des HT, ralentissent la dégradation protéique dans les muscles squelettiques de rats. Des doses physiologiques de T_4 et de T_3 induisent la croissance musculaire, et augmentent à la fois la synthèse et la dégradation pro-

teiques. De plus fortes doses accroissent encore la dégradation sans modifier davantage le taux de synthèse. Les effets se manifestent 2 à 3 jours après le traitement, alors que l'insuline exerce son effet sur la dégradation en l'espace d'une heure. Dans le muscle, les HT modifieraient l'activité des protéases lysosomales. Ceci implique un rôle régulateur au niveau de la transcription (De Martino et Goldberg, 1978). La T_4 n'aurait pas d'effet sur l'activité lysosomale cardiaque. En effet l'hyperthyroïdie ne stimule ni la dégradation protéique globale, ni l'activité de la calpaïne, protéase neutre calcium-dépendante dans le cœur alors qu'elle stimule par contre l'activité de la calpaïne dans le muscle squelettique (Toyo Oka, 1980; Crie *et al.*, 1983). Pour Zeman *et al.* (1986), la T_4 régulerait le «turn-over» protéique global en accroissant d'une part la dégradation protéique non lysosomale stimulée par le calcium, et en inhibant d'autre part la protéolyse lysosomale par un mécanisme calcium-dépendant. De plus, le Ca^{2+} stimule les taux de synthèse protéique dans le muscle hypothyroïdien, et la T_4 accroît l'inhibition Ca^{2+} -dépendante de synthèse protéique provoquée par la dépolarisation membranaire.

L'abondance variable des récepteurs nucléaires pourrait expliquer les différences d'effets des HT et de l'hypothyroïdie persistante selon les types de muscles. Chez le rat traité à la T_4 , Jansen *et al.* (1978) observent une diminution croissante du poids absolu et relatif des muscles blancs, et une augmentation croissante de ces 2 variables pour les muscles rouges, ainsi qu'une augmentation du contenu protéique mitochondrial. Ces résultats corroborent ceux de Nolte *et al.* (1972).

Carter *et al.* (1980) montrent également une différence d'action de la T_4 selon le type de muscle : le traitement par la T_4 entraîne une diminution de la masse

musculaire squelettique et une augmentation de la masse cardiaque (muscle lent et oxydatif). Ces variations pondérales reflètent une augmentation de 25 à 30% de la dégradation protéique dans les fractions sarcoplasmiques et myofibrillaires du muscle squelettique et une diminution de 22% de cette activité dans la fraction sarcoplasmique cardiaque.

Les hormones thyroïdiennes n'ont donc pas des effets parallèles sur la synthèse et la dégradation protéique, si bien que le bilan protéique musculaire est défavorable aussi bien dans les états hypo- qu'hyperthyroïdiens. De plus, les HT manifestent une spécificité telle (espèces, tissus) que la grande variété des effets observés est d'interprétation malaisée, en particulier au niveau du muscle squelettique où il faudrait tenir compte du volume relatif des divers types de fibres.

En résumé, les HT semblent induire leurs diverses influences par régulation de la transcription d'un faible nombre de gènes clés. Ainsi, l'induction de récepteurs adrénergiques, de la Na^+/K^+ ATPase, des récepteurs de la TSH, de la GH et de la hyaluronidase peuvent expliquer dans une certaine mesure les effets physiologiques des HT respectivement sur le système cardio-vasculaire, la thermogénèse, l'inhibition par «feed-back» de la libération de TSH, la croissance et la différenciation (Baxter *et al.*, 1979). Deux mécanismes d'action sont en jeu, au niveau de la mitochondrie d'une part, et au niveau du noyau d'autre part.

Les hormones thyroïdiennes agissent généralement sur les muscles en interaction avec d'autres hormones. La thyroïdectomie ainsi que l'hypophysectomie retardent la croissance et le développement musculaire (Scow, 1958). Or, la GH est 7 fois plus active chez l'animal hypophysectomisé que chez le thyroïdectomi-

sé. Une sécrétion basale de T_4 non complètement abolie par l'hypophysectomie serait donc nécessaire à l'activation de la synthèse protéique musculaire par la GH, sauf en ce qui concerne la formation de collagène (Scow, 1964).

De plus, la production de GH est accrue par les HT par modulation des niveaux d'ARNm de la GH *in vitro* (Baxter *et al.*, 1979). La T_3 *in vitro* permet également une induction de la production d'ARNm de la GH, et de GH elle-même sous l'effet des glucocorticoïdes, alors qu'elle est sans effet sur l'induction de prolactine par ceux-ci. Cependant, cet effet des HT sur la production de GH et de prolactine semble peu marqué chez le ruminant (Anfinson, 1977). Enfin, nous verrons plus loin d'autres interactions des HT avec des androgènes et d'autres stéroïdes.

Catécholamines

Sur lignée cellulaire L_8 , on constate avant la fusion en myotubes une augmentation notable ($\times 4$) des sites de liaison des catécholamines (Schonberg *et al.*, 1978, 1980). Sur cellules musculaires d'embryon de poulet, Parent *et al.* (1980) confirment l'apparition, au moment de la fusion, de récepteurs et d'une activité adénylcyclase sensibles aux catécholamines. Dans les myotubes en culture, l'isoprotérénol (un β -agoniste) augmente la synthèse des récepteurs de l'acétylcholine sans modification de la dégradation.

Chez les animaux adultes, les récepteurs β seraient surtout localisés sur les vaisseaux (Lavenstein *et al.*, 1979) et seraient essentiellement du type β -2 (Bel-frage, 1978; Watson-Wright et Wilkinson, 1986), permettant à l'adrénaline de jouer un rôle vaso-dilatateur alors que dans le

tissu adipeux (récepteurs β -1) elle serait surtout vaso-constrictrice. Les récepteurs sont plus nombreux dans un muscle rouge lent (soleus) ou rouge rapide (gastrocnémien) que dans le muscle blanc rapide EDL. La dénervation augmente le nombre de ces récepteurs.

Des récepteurs α -1 ont été signalés exclusivement sur la sarcolemme de muscles lents oxydatifs et y sont 10 fois moins nombreux que les récepteurs β (Rattigan *et al.*, 1986). Les agents sympathomimétiques peuvent agir à plusieurs niveaux du fonctionnement musculaire :

(1) ils augmentent la durée possible de contraction dans les muscles rapides; ils la diminuent dans les muscles lents (Bowman et Nott, 1969). Ces effets opposés semblent dépendre de récepteurs de même type agissant aux mêmes concentrations de drogues *in vitro* (Holmberg *et al.*, 1977). Ces récepteurs seraient localisés sur toutes les terminaisons nerveuses motrices (Bowman et Nott, 1969). Leur stimulation entraînerait une facilitation de la transmission neuromusculaire.

(2) Les agonistes diminueraient la protéolyse, améliorant le potentiel de conservation des protéines musculaires au cours de l'exercice et dans les états de stress (Maillet et Garber, 1986).

(3) L'adrénaline inhibe en quelques secondes l'activité de la glycogène synthase et active celle de la glycogène phosphorylase (Villa-Moruzzi *et al.*, 1979). Elle active le transport des sucres qui, comme l'activation de la glycogénolyse, semble uniquement sous contrôle β (Young *et al.*, 1985). Les récepteurs α -1 rendraient compte des effets adrénérgiques via une captation accrue de glucose et d'oxygène dans des muscles perfusés.

A long terme, l'administration de β -agonistes chez le rat modifie l'abondance des fibres de divers types dans les muscles rapides, mais non dans un

Fig. 4. Mode possible d'action des β -agonistes sur la modification des masses musculaires et adipeuses. + : stimulation; - : inhibition; ? : hypothèse (d'après Ricks *et al.*, 1984).

muscle lent, le soleus, avec diminution des FTOG et augmentation des FTG. Cette évolution vers un métabolisme plus glycolytique s'accompagne d'une baisse d'adiposité (Maltin *et al.*, 1986) (Fig. 4). Cette orientation métabolique se retrouve chez les bœufs (Ricks *et al.*, 1984) et chez les agneaux (Baker *et al.*, 1984) traités avec un β -agoniste.

Ces mécanismes ne sont pas aussi nets dans toutes les espèces. Les porcs, les volailles sont moins sensibles aux β -agonistes. De plus, la lipolyse et une accumulation de protéines musculaires ne sont pas automatiquement couplées.

Les catécholamines peuvent agir en synergie avec d'autres hormones. Les β -bloquants peuvent avoir un effet «hypothyroïdien» en inhibant la conversion T_4 - T_3 dans les tissus. Les femmes ainsi traitées donnent naissance à des enfants nés en retard, plus petits, avec hypertrophie cardiaque (Redmond, 1982). Par ailleurs, la liaison de l'insuline dans le muscle est facilitée par l'adrénaline se liant aux récepteurs β (Webster *et al.*, 1986).

Stéroïdes

Glucocorticoïdes (GC)

Il existe dans le cytoplasme musculaire 2 types distincts de protéine de liaison des glucocorticoïdes. La première protéine lie avec une forte affinité le cortisol (Roth, 1974) ainsi que la dexaméthazone et la triamcinolone, hormones de synthèse (Mayer *et al.*, 1974); ces 3 composés ont d'ailleurs les mêmes potentialités dans le muscle. La capacité de liaison de ces protéines est fortement accrue après surrénalectomie et diminuée après traitement de ces animaux par les 3 composés. La deuxième protéine de liaison lie le cortisol avec une faible affinité, et ces propriétés sont voisines de celle de la globuline qui lie la cortisone dans le plasma. Les GC de synthèse n'ont qu'une très faible affinité pour ce récepteur, qui a une activité supérieure chez les femelles (Mayer et Rosen, 1978). La forte capacité et la grande quantité de ce récepteur dans le muscle pourraient réguler l'activité du cortisol, en modifiant la quantité de cortisol libre intracellulaire susceptible de se lier aux récepteurs du premier type.

Dans tous les tissus, le complexe hormone-récepteur cytoplasmique est activé et migre dans le noyau où s'exerce son action.

L'effet majeur des glucocorticoïdes est un catabolisme protéique intense. Un traitement prolongé entraîne une réduction de la masse musculaire et un affaiblissement. Des doses excessives conduisent à la myopathie (Cope, 1964). Le mécanisme envisagé est une réduction de la synthèse et un accroissement de la dégradation des protéines.

Après traitement aux GC, la concentration des AA augmente rapidement dans le plasma du fait de leur libération par le muscle et d'une captation fortement diminuée *in vivo* et *in vitro* (Kostyo, 1965). Cet effet peut être direct, ou par diminution de la capacité de synthèse d'une protéine impliquée dans le transport membranaire (Kostyo et Redmond, 1966).

Goldberg et Goldspink (1975) ont observé une diminution de l'incorporation de thymidine dans l'ADN après traitement *in vivo*. On observe également, *in vivo*, une diminution de la synthèse globale d'ARN dans les muscles d'animaux traités (Peters *et al.*, 1970).

Les GC réduisent effectivement la synthèse protéique, indépendamment de la captation des AA, dont la concentration varie peu ou même augmente dans le muscle (Nagareda-Shimizu et Kaplan, 1964). Dans les muscles d'animaux traités, on observe une plus faible proportion de polyribosomes et une plus faible capacité de synthèse *in vitro* par les ribosomes (Bullock *et al.*, 1972), ce qui suggère un effet au niveau de l'initiation de la synthèse des protéines ribosomales (Rannels *et al.*, 1976).

Pour Mayer et Rosen (1977), l'effet majeur des GC est une augmentation générale du catabolisme de l'ensemble des protéines musculaires, plus intense

dans les muscles plus actifs (Goldberg, 1969). Les enzymes lysosomales ne seraient pas impliquées dans ce phénomène et on a même rapporté une stabilisation par les glucocorticoïdes des membranes lysosomales (Goldstein, 1975). Les GC augmenteraient par contre la concentration des protéases intracellulaires non lysosomales, comme la leucine aminopeptidase (Rose *et al.*, 1959), ou des protéases myofibrillaires (Mayer et Rosen, 1976) actives à pH neutre ou alcalin (Seene et Viru, 1982).

Cet effet des GC sur la protéolyse n'a pas été mis en évidence dans les muscles en perfusion (Rannels, 1977). La protéolyse serait de toute façon tardive, alors que la diminution de synthèse protéique est immédiate et nécessiterait de plus la présence d'insuline.

En fait, bien que des récepteurs des GC aient été bien mis en évidence dans divers types de fibres (Shoji et Pennington, 1977), il apparaît que la capacité des GC naturels ou synthétiques à induire la fonte musculaire et la myopathie est limitée aux fibres glycolytiques (Walsh *et al.*, 1971; Vignos et Greene, 1973). On observe, en effet, une corrélation entre la composition en fibres de divers muscles, leur réponse à la triamcinolone et l'induction par ce GC de synthèse d'une substitution des voies métaboliques oxydatives aux voies glycolytiques. Dans plusieurs muscles de lapins traités aux GC, seuls les muscles comportant des fibres IIb (FTG) voient leur poids diminuer en rapport avec une réduction de l'aire de section de ce seul type de fibre (Clark et Vignos, 1979) sans changement de la nature de la myosine. La dégradation des protéines étant beaucoup plus rapide (x 3) dans tous les types de fibres, les auteurs suggèrent qu'il existe un mécanisme compensateur pour les muscles et les types de fibres qui ne subissent pas la fonte

musculaire. A noter que dans cette expérience, l'accroissement du poids du cœur est à attribuer à un effet anabolique des GC en synergie avec l'insuline. Pour Cotter et Phillips (1986), ce mécanisme compensateur semble bien résider dans l'effet protecteur de leur activation tonique nerveuse. En effet, dans les muscles immobilisés, le nombre de récepteurs des GC augmente rapidement (Dubois et Almon, 1980; Nicholson *et al.*, 1984) et l'on observe dans ce cas une atrophie préférentielle des fibres lentes. Celle-ci est inhibée par une stimulation de type lent qui reste inefficace sur l'atrophie des fibres rapides.

Chez des rats non immobilisés, l'injection de dexaméthasone entraîne une augmentation du taux de dégradation myofibrillaire mesuré par l'excrétion de méthyl-histidine (Seene et Alev, 1985). Le taux de synthèse de l'actine et des chaînes lourdes de la myosine diminue dans tous les types de fibres mais seulement dans les fibres lentes oxydatives dans le cas des chaînes légères de la myosine.

En fait, la réduction de poids des différents types de muscles chez des animaux traités à la dexaméthasone correspond totalement à l'augmentation de l'activité des protéases myofibrillaires (Seene et Viru, 1982). Bien qu'une réduction significative du poids ne soit observée que dans le cas des fibres rapides glycolytiques, un effet catabolisant intracellulaire des GC a été noté aussi bien dans les fibres rapides que dans les fibres lentes. Pour Livingstone *et al.* (1981), la capacité particulière des fibres rapides glycolytiques à s'atrophier en réponse aux GC résulterait d'une diminution relativement sévère de l'activité myophosphorylase dans ces fibres et de leur inaptitude relative à utiliser d'autres sources d'énergie, en particulier les substrats dérivés des acides gras libres.

Czerwinski-Helms et Hickson (1987) attribuent les différents effets, anaboliques ou cataboliques, des GC en fonction des types de muscles, à l'abondance relative de 2 types de récepteurs protéiques capables de se lier à l'ADN.

Cependant les doses injectées de GC sont souvent importantes. Chez des rats surrénalectomisés, on n'observe une augmentation de la dégradation des protéines dans divers muscles qu'avec des doses de corticostérone importantes (5-10 mg/jour/100 g de poids vif). Chez ces animaux, les concentrations circulantes de cortisone et d'insuline sont élevées et voisines de celles observées en cas de stress sévère (Tomas *et al.*, 1970). Les fortes doses de GC entraînent une diminution plus marquée (40%) du taux de synthèse que du taux de dégradation (20%); les faibles doses de GC ne modifient significativement ni le taux de synthèse protéique, ni le taux de dégradation (McGrath et Goldspink, 1979).

Les androgènes

Les noyaux des fibres musculaires contiennent une quantité non négligeable de 5 α -déhydrotestostérone (5 α -DHT), probablement d'origine circulante; dans la plupart des tissus, la DHT est le métabolite le plus actif de la testostérone (Fig. 5). Celle-ci semble cependant l'androgène majeur dans le muscle strié, très pauvre en 5 α -réductase qui convertit la testostérone en 5 α -DHT. La concentration des androgènes est plus élevée chez les mâles que chez les femelles et les mâles immatures.

Les récepteurs nucléaires de la testostérone sont de la même famille que ceux des hormones thyroïdiennes et des glucocorticoïdes. *In vitro*, les complexes cytosoliques récepteurs-androgènes sont transportés dans les noyaux cellulaires où ces hormones exercent leurs effets (Krieg

et al., 1980). Des récepteurs spécifiques de la testostérone ont été mis en évidence dans le cœur et le muscle squelettique (Michel et Baulieu, 1974; Krieg et Voigt, 1977). La concentration des sites de liaison des androgènes varie en fonc-

tion du sexe et du tissu : dans l'ordre décroissant, prostate, muscles bulbo-cavernosus et levator ani, muscle squelettique ordinaire (quadriceps), cœur. Leur abondance relative est de 70 dans la prostate, 10 dans le levator ani, 1 dans le

Actions directes sur la transcription et la traduction

? Action via la diminution des effets des glucocorticoïdes sur le muscle

Fig. 5. Schématisation des modes possibles d'action de la testostérone sur le métabolisme protéique musculaire (modifié d'après Young et Pluskal, 1977; le schéma du bas est modifié d'après Mayer et Rosen, 1977).

quadriceps. De plus, l'abondance des récepteurs dans le muscle dépend des androgènes eux-mêmes : elle est plus élevée chez les mâles et diminue rapidement après castration.

Quel que soit le tissu, ces récepteurs semblent de même nature et présenteraient une affinité décroissante pour la DHT, la 19-nortestostérone, la testostérone (Krieg et Voigt, 1977). Cependant, pour Michel et Baulieu (1980), les récepteurs cytosoliques musculaires (quadriceps) ont la même affinité pour la testostérone et la DHT. Progestérone et cyprotérone (un anti-androgène) sont compétiteurs. L'estradiol présente une certaine affinité pour le récepteur de la testostérone, mais pas le diéthylstilbestrol ni le cortisol.

L'injection de testostérone entraîne une stimulation du passage transmembranaire des acides aminés et des monosaccharides, une accumulation de glycogène et une stimulation de la synthèse protéique dans le levator ani, muscle du complexe périrénal, absent chez les femelles (Arvill *et al.*, 1975).

Dans le muscle squelettique (soleus, gastrocnémus), un traitement par la testostérone entraîne une accumulation de protéines et d'ARN total (sans variation de l'ADN) et une stimulation de la synthèse d'enzymes lysosomales et mitochondriales (Koenig *et al.*, 1980). L'activité de synthèse des ribosomes (Breuer et Florini, 1965) est diminuée par la castration. La testostérone accroît l'activité des ARN polymérases (Rogoskin, 1979) et ses effets sur ces enzymes sont cumulatifs avec ceux de l'entraînement.

Les effets de la testostérone sont plus nets chez les femelles et les mâles castrés. Grigsby (1976), Vyskocil et Gutmann (1977) n'ont pas observé d'influence de la testostérone sur la croissance de muscles squelettiques de lapins et de rats. De

plus, une innervation intacte semble nécessaire : la dénervation du levator ani conduit, chez des animaux adultes, à l'abolition des effets de la testostérone (Buresova *et al.*, 1973; Pagni *et al.*, 1973).

Il est connu depuis longtemps que la castration des mâles entraîne un développement musculaire faible et que cette évolution peut être contrebattue par administration d'androgènes. Les effets de la testostérone sont variables selon les espèces et les muscles étudiés (Kochakian, 1975). Le dimorphisme sexuel est évident dans de nombreuses espèces, avec un développement relatif plus important de certains muscles chez les mâles, en particulier des muscles du cou et des masticateurs. De même, le développement des muscles du complexe périnéal chez les mâles a amené les chercheurs à étudier l'effet des androgènes sur ceux-ci et surtout sur le levator ani.

Des différences sexuelles ont été également rapportées pour les populations de fibres. Dans le soleus de souris (Vaughan *et al.*, 1974), le pourcentage de fibres STO est plus faible chez les mâles, la castration entraînant une augmentation et le traitement aux androgènes une diminution de ce pourcentage.

Chez le poulet, nous avons observé (Bacou *et al.*, 1980) un nombre inférieur de fibres FTOG dans le tibial postérieur des femelles, et par conséquent, comme chez la souris, un pourcentage de STO plus élevé (le soleus de la souris et le tibialis postérieur du poulet ne contiennent tous deux que 2 types de fibres STO et FTOG). Le fait que le levator ani, muscle le plus sensible aux androgènes, soit constitué uniquement de fibres blanches rapides FTG laisse penser que les effets des androgènes sont différents selon les types de fibres. Un effet précoce de la testostérone, chez l'embryon, pour-

rait entraîner indirectement des différences de nombre de fibres, puisqu'il a été constaté *in vitro* une stimulation de l'activité mitotique en cultures de myoblastes.

Chez le cobaye, le muscle temporal est blanc chez le mâle et rouge chez la femelle (Gutman et Hanzlikova, 1970), c'est-à-dire constitués respectivement de fibres FTG ou FTOG (Lyons *et al.*, 1986). A la naissance, les chaînes lourdes de myosine sont identiques dans les 2 sexes, du type rouge rapide. A la puberté, ce type n'est pas modifié chez les femelles ni chez les mâles castrés, mais évolue vers le type blanc rapide chez les mâles ou les femelles traitées à la testostérone, avec hypertrophie marquée du muscle. L'absence de modifications dans les autres muscles à la puberté pose le problème de l'origine neurogène ou myogène de ce mécanisme.

Les différences sexuelles semblent liées à un décalage vers la droite de l'évolution possible des diverses populations de fibres, chez les mâles.

STO $\longleftrightarrow$ FTOG $\longleftrightarrow$ FTG ($\rightarrow$ sens mâle)

Cette évolution vers une population plus importante de fibres rapides glycolytiques, de plus grand diamètre, peut rendre compte de l'hypertrophie observée chez les animaux traités à la testostérone, de même que l'effet inhibiteur des estrogènes sur le développement du soleus des souris mâles ou femelles (Ihmeland, 1981, 1984).

Chez la femme, Green *et al.* (1984) ont trouvé, dans le muscle vastus lateralis, une moindre capacité globale pour l'oxydation aérobie et la glycolyse anaérobie, et une capacité relative de β -oxydation supérieure par rapport à la capacité

glycolytique. Ces différences reflètent peut-être simplement des différences de populations de fibres. En effet, chez le rat l'administration de testostérone ne change pas les paramètres biochimiques liés au métabolisme énergétique dans le gastrocnémus normal.

La quantité extrêmement faible de récepteurs des androgènes dans la majeure partie des muscles squelettiques conduit à s'interroger sur le mécanisme réel de leur action sur la synthèse protéique, d'autant plus qu'ils ne la stimulent qu'administrés *in vivo*. L'effet stimulateur de la testostérone sur l'accumulation intracellulaire de xylose et d'acides aminés, *in vitro*, n'est observé que pour des muscles provenant d'animaux traités au moins 6 h auparavant (Arvill *et al.*, 1975).

Une interaction hormonale semble plausible (Fig. 5). Mayer et Rosen (1977) invoquent en particulier une interaction des androgènes avec les récepteurs des glucocorticoïdes, beaucoup plus nombreux. Il y a effectivement compétition, *in vivo* et *in vitro*, des androgènes et des GC au niveau des récepteurs des GC (Mayer et Rosen, 1975), avec comme résultat possible une diminution de l'effet catabolique de ceux-ci dans le muscle. En outre, les androgènes semblent capables de diminuer le nombre de récepteurs des GC dans les muscles périnéaux (Dubois et Almon, 1984).

Une distinction a été faite entre les propriétés anaboliques et les propriétés androgéniques des divers androgènes. Steinetz *et al.* (1971) ont montré que la dexaméthasone (un GC) bloque effectivement les seuls sites anaboliques dans le levator ani.

De plus, les androgènes sont susceptibles d'induire dans le foie des enzymes catabolisant les GC en métabolites inactifs (Colby et Kitay, 1972), de modifier le taux de synthèse des GC dans le cortex

surrénalien (Malendowicz, 1974) et la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse. Par contre, la castration entraîne une hypertrophie du cortex surrénalien (Hausberger et Hausberger, 1966).

L'absence d'effets anaboliques de la testostérone chez des mâles entiers, et la diminution de poids vif chez des animaux traités durablement avec de fortes doses de testostérone pourraient par ailleurs résulter de l'aromatisation de la molécule et de la transformation en estrogènes (Gray et Nunez, 1979), dont les effets seraient surtout métaboliques, au niveau du tissu adipeux.

Enfin, il semble que la testostérone n'exerce pleinement son action qu'en présence de GH à un taux suffisant. Ainsi des enfants prépubères présentant une déficience en GH manifestent une réponse diminuée aux androgènes vis-à-vis de leur croissance (Wilson et Griffin, 1980). En outre, la testostérone entraînerait une augmentation de la concentration circulante moyenne de GH chez les bovins (Anfinson, 1977), les agneaux (Davis *et al.*, 1977) et l'homme (Illig et Prader, 1970), ainsi que sur le niveau plasmatique de TSH.

Estrogènes

La testostérone représente le déterminant majeur du dimorphisme sexuel extragénital, l'effet des estrogènes se situant davantage sur le développement relatif des tissus adipeux (Bardin et Catterall, 1981).

La nature de l'effet anabolique des estrogènes, plus net également chez les adultes, est encore plus mal connue que celle des androgènes. Les estrogènes sont ou ont été cependant largement utilisés comme anabolisants, qu'ils soient d'origine animale naturelle, d'origine végétale ou synthétique (Picot, 1981).

L'existence de récepteurs des estrogènes dans le muscle, proposée par Dube *et al.* (1976), a été contredite par Michel et Baulieu (1980). L'estradiol, mais non le diéthylstilbestrol, présente une nette affinité pour les récepteurs des androgènes. Ceci met en doute l'hypothèse d'un effet des estrogènes par le biais d'une compétition avec les récepteurs des androgènes.

Récemment, 2 classes de récepteurs nucléaires des estrogènes ont été montrés dans des noyaux de muscles diaphragmes de bovins (Bechet *et al.*, 1986). Les récepteurs sont spécifiques, les androgènes naturels ou synthétiques de même que les glucocorticoïdes étant faiblement compétiteurs. Cependant la progestérone peut se lier activement, y compris sur les sites de forte affinité. C'est le cas également du zéranol, anabolisant de la famille des estrogènes. Des niveaux décroissants de liaison spécifique de l'estradiol ont été mesurés respectivement chez des bœufs implantés au zéranol, chez des génisses, chez des bœufs. L'implant a donc augmenté l'abondance des récepteurs nucléaires des estrogènes.

Il est probable que les effets anabolisants des estrogènes résultent d'une «bioactivation» du fait de leur transformation métabolique par les tissus (Picot, 1981) bien étudiée dans l'utérus *in vivo* et *in vitro* (Korach *et al.*, 1978).

Les estrogènes peuvent également agir par le biais d'interactions avec d'autres sécrétions hormonales en particulier hypophysaires (Hafs *et al.*, 1971). Des concentrations physiologiques d'estradiol, de diéthylstilbestrol (DES) et d'estradiol stimulent, *in vitro*, la synthèse de prolactine alors que les androgènes, la progestérone et la corticostérone sont sans effet sur cette synthèse (Lieberman *et al.*, 1978). Par ailleurs, l'administration de DES à des vaches ou à des bœufs

entraîne une augmentation marquée de l'insuline circulante (Hafs *et al.*, 1971).

Il a été suggéré que les androgènes et les estrogènes utilisés conjointement à des concentrations proches de ce qu'elles sont respectivement chez les jeunes mâles et les jeunes femelles permettaient d'obtenir le potentiel maximum de croissance (Heitzman, 1978). En ce cas, chez des bovins, par exemple, les meilleurs résultats seraient obtenus chez des taureaux traités aux estrogènes, les bouvillons traités par une combinaison d'estrogènes et d'androgènes, les génisses et les vaches par des androgènes.

Conclusion

Le muscle squelettique, qui reçoit de multiples informations nerveuses ou hormonales, est susceptible d'adapter son métabolisme et la nature de certaines de ses protéines à sa fonction ou à des besoins momentanés.

Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette revue (Bacou et Vigneron, 1988), il n'est pas possible, chez l'animal adulte, de considérer séparément le muscle et son innervation. La réalité physiologique est un système neuromusculaire dont l'élément de base est l'unité motrice, constituée d'un motoneurone et des fibres musculaires qu'il innerve : de une à plusieurs milliers. Tout muscle squelettique est constitué par l'imbrication de fibres appartenant à plusieurs unités motrices aux propriétés différentes. Toutes les fibres d'une même unité motrice ont des protéines contractiles de même nature isozymique et présentent des propriétés métaboliques identiques.

Les hormones circulantes agissent sur ce système neuromoteur. Dans bien des

cas, il est donc difficile de distinguer leurs effets directs sur la fibre musculaire de leurs effets indirects *via* le motoneurone, par modification de ses caractéristiques électrophysiologiques et de la quantité d'activité imposée à la fibre.

L'hormone de croissance et l'insuline ne semblent pas intervenir par ce mécanisme. Elles ont un effet anabolisant général, plus net sur les fibres de type lent. Elles agissent du moins partiellement par libération accrue de somatomédines, ou par interaction avec les récepteurs de celles-ci.

Les effets des autres hormones ou facteurs dont nous avons discuté peuvent conduire à un renforcement de l'activité contractile de type rapide, avec accroissement final du pourcentage de fibres rapides glycolytiques. Les androgènes, les catécholamines ou les β -agonistes ont des effets anabolisants par augmentation de la taille de ces fibres. Par contre, l'excès d'hormones thyroïdiennes comme l'excès de glucocorticoïdes entraînent une fonte des fibres rapides glycolytiques.

Les étapes embryonnaires ou fœtales de la myogenèse semblent moins sensibles aux influences nerveuses (Miller et Stockdale, 1987), ou même hormonales. Par contre, les interactions cellulaires sont capitales au cours de la migration des myoblastes, de leur multiplication, de leur reconnaissance avant leur fusion, de la transformation des myotubes en fibres, de la mise en place des premières jonctions neuromusculaires. Ces interactions, qui mettent en jeu des molécules spécifiques d'expression transitoire, reprennent une grande importance en cas de régénération musculaire, de réinnervation. Ces mécanismes sont très étudiés actuellement. Leur connaissance peut permettre d'envisager une amélioration dirigée de la production de viande ainsi que le traitement préventif de certaines myopathies.

Références

- Anfinson M.S. (1977) The influence of androgens and thyroid hormones on growth hormones, prolactin and thyrotropin secretory patterns in cattle. PhD Thesis, Washington State Univ.
- Arvill A., Adolfsson S. & Ahren K. (1975) The use of the levator ani muscle *in vitro* in evaluating hormone action. *Methods Enzymol.* 39, 94-101
- Asplund K. (1975) Protein synthesis and amino acid accumulation during development in the rat : dissociation of diaphragm and heart muscle sensitivity to insulin. *Hormone Res.* 6, 12-19
- Bacou F., Jallageas M., Nougues J. & Vigneron P. (1980) Influence of experimental hypothyroidism on chick myogenesis. *Reprod. Nutr. Develop.* 20, 217-224
- Bacou F. & Vigneron P. (1988) Propriétés des fibres musculaires squelettiques. I. Influence de l'innervation motrice. *Reprod. Nutr. Develop.* 28 (sous presse)
- Baker P.K., Dalrymple R.H., Ingle D.L. & Ricks C.A. (1984) Use of β -agonist to alter muscle and fat deposition in lambs. *J. Anim. Sci.* 59, 1256-1261
- Bardin C.W. & Catterall J.F. (1981) Testosterone : a major determinant of extragenital sexual dimorphism. *Science* 211, 1285-1294
- Baxter J.D., Eberhardt N.L., Apriletti J.W., Johnson L.K., Ivarie R.D., Schachter B.S., Morris J.A., Seeburg P.H., Goodman H.M., Latham K.R., Polansky J.R. & Martial J.A. (1979) Thyroid hormone receptors and responses. *Rec. Prog. Horm. Res.* 35, 97-154
- Bechet D.M., Perry B.N., Toong A. & Lovell R.D. (1986) Oestrogen specific binding sites in bovine muscle nuclei. *J. Steroid Biochem.* 24, 1127-1134
- Beguino F., Kahn C.R., Moses A.C. & Smith R.J. (1986) The development of insulin receptors and responsiveness is an early marker of differentiation in the muscle cell-line L6. *Endocrinology* 118, 446-455
- Beitz D.C. (1985) Physiological and metabolic systems important to animal growth : an overview. *J. Anim. Sci.* 61, suppl. 2, 1-20
- Belfrage E. (1978) Comparison of β -adrenoreceptors mediating vasodilatation in canine subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 102, 469-476
- Bernal J. & Refetoff S. (1977) The action of thyroid hormone. *Clin. Endocrinol.* 6, 227-249
- Bolhuis P.A., Van Den Berg C., Ponne N.J., De Zwart H.J.D. & De Jong J.M.B.V. (1983) Uptake of triiodothyronine into cultured human muscle cells. *Acta Endocrinol.* 103, 205-209
- Bowman W.C. & Nott R.V. (1969) Actions of sympathomimetic amines and their antagonists on skeletal muscle. *Pharmacol. Rev.* 21, 27-72
- Breuer C.B. & Florini J.R. (1965) Amino acid incorporation into protein by cell-free systems from rat skeletal muscle. IV. Effects of animal age, androgens and anabolic agents on activity of muscle ribosomes. *Biochemistry* 4, 1544-1550
- Brown J.G. & Millward D.J. (1983) Dose response of protein turn over in rat skeletal muscle to triiodothyronine treatment. *Biochim. Biophys. Acta* 757, 182-190
- Bullock G.R., Carter E.E., Elliott P., Peters R.F., Simpson P. & White A.M. (1972) Relative changes in the function of muscle ribosomes and mitochondria during the early phase of steroid induced catabolism. *Biochem. J.* 127, 881-892
- Buneau J.J., Gounelle J.C. & Raoul Y. (1971) Effect of growth hormone on isolated rat diaphragm. Possible role of adenosine 3'-5'-monophosphoric acid (cyclic AMP). *Horm. Metab. Res.* 3, 94-97
- Burant C.F., Lemmon C., Treutelaar M.K. & Buse M.G. (1984) Insulin resistance of denervated muscle : a model for impaired receptor function coupling. *Am. J. Physiol.* 247, E657-E666
- Buresova M., Gutman E. & Hanzlikova V. (1973) Differential effects of castration and denervation on protein synthesis in the levator ani muscle of the rat. *J. Endocrinol.* 54, 3-14
- Butler-Browne G.S., Herlico Viez D. & Whalen R.G. (1984) Effects of hypothyroidism on myosin isozyme transitions in developing rat muscle. *FEBS Lett.* 166, 71-75
- Campion D.R., McCusker R.H. & Richardson R.L. (1987) Ultrastructure of muscle satellite cells in hypersomatotropic rats. *Acta Anat.* 128, 67-70
- Carter W.J., Van Der Weijden Benjamin W.S. & Faas F.H. (1980) Effect of experimental hyperthyroidism on protein turn-over in skeletal and cardiac muscle. *Metabolism* 29, 910-915
- Chideckel E.W., Rozovski S.J. & Belur E.R. (1980) Thyroid hormone effects on ornithine decarboxylase. *Biochem. J.* 192, 765-767

- Clark A.F. & Vignos P.J. (1979) Experimental corticosteroid myopathy : effect on myofibrillar ATPase activity and protein degradation. *Muscle & Nerve* 2, 265-273
- Colby H.P. & Kitay J.I. (1972) Sex and substrate effects on hepatic corticosteroid metabolism in the rat. *Endocrinology* 90
- Cope C.L. & Cuthbert T.L. (1964) In : *Andrenal Steroids and Disease*. Lippincott, Philadelphia, pp. 473-478
- Cotter M. & Phillips P. (1986) Rapid fast to slow fiber transformation in response to chronic stimulation of immobilized muscles of the rabbit. *Exp. Neurol.* 93, 531-545
- Crie J.S., Wakeland J.R., Mayhew B.A. & Wildenthal K. (1983) Direct anabolic effects of thyroid hormone on isolated mouse heart. *Am. J. Physiol.* 245, C328
- Curry D.L., Bennett L.L. & Li C.H. (1974) *In vitro* enhancement of insulin secretion by growth hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 60, 146-149
- Czerwinski-Helms S.M. & Hickson R.C. (1987) Specificity of activated glucocorticoid receptor expression in heart and skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 142, 322-328
- Dainat J., Bressot C., Rebiere A. & Vigneron P. (1986) Ontogenesis of triiodothyronine nuclear receptors in three skeletal muscles in male and female chicks. *Gen. Comp. Endocrinol.* 62, 479-484
- Davis S.L., Ohlson D.L., Klindt J. & Anfinsen M.S. (1977) Episodic growth hormone secretory patterns in sheep : relationship to gonadal steroid hormones. *Am. J. Physiol.* 233, E519-E522
- De Martino G.N. & Goldberg A.L. (1978) Thyroid hormones control lysosomal enzyme activities in liver and skeletal muscle. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 75, 1369-1373
- Dillman W.H., Surks M. & Oppenheimer J.H. (1974) Quantitative aspects of iodothyronine binding by cytosol proteins of rat liver and kidney. *Endocrinology* 96, 492-498
- Dillman W.H., Mendecki J., Koerner D., Schwartz L. & Oppenheimer J.H. (1978) Triiodothyronine stimulated formation of poly A containing nuclear RNA and on RNA in rat liver. *Endocrinology* 102, 568-575
- Dube J.Y., Lesage R. & Tremblay R.R. (1976) Androgen and estrogen binding in rat skeletal and perineal muscles. *Can. J. Biochem.* 54, 50-55
- Dubois D.C. & Almon R.R. (1980) Disuse atrophy of skeletal muscle is associated with an increase in number of glucocorticoid receptors. *Endocrinology* 107, 1649-1651
- Dubois D.C. & Almon R.R. (1984) Perineal muscles : possible androgen regulation of glucocorticoid receptor sites in the rat. *J. Endocrinol.* 102, 225-229
- Evans H.M. & Long J.A. (1921) The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth maturity and oestrous cycle of the rat. *Anat. Rec.* 21, 62-63
- Everts M.E. & Clausen T. (1986) Effects of thyroid hormones on calcium contents and ⁴⁵Ca exchange in rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 251, E258-E265
- Fisher D.A., Hoath S. & Lakshmanan J. (1982) The thyroid hormone effects on growth and development may be mediated by growth factors. *Endocrinol. Exp.* 16, 259-271
- Flaim K.E., Copenhagen M.E. & Jefferson L.S. (1980) Effects of diabetes on protein synthesis in fast and slow-twitch rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 239, E88-E95
- Florini J.R. & Breuer C.B. (1966) Amino acid incorporation into protein by cell-free systems from rat skeletal muscle. V. Effects of pituitary growth hormone on activity of ribosomes and ribonucleic acid polymerase in hypophysectomized rats. *Biochemistry* 5, 1870-1877
- Florini J.R., Ewton D.Z., Evinger-Hodges M.J., Falen S.L., Lau R.L., Regan J.F. & Vertel B.M. (1984) Stimulation and inhibition of myoblast differentiation by hormones. *In vitro* 20, 942-958
- Florini J.R., Ewton D.Z., Falen S. & Van Wyk J.J. (1986) Biphasic concentration dependency of stimulation of myoblast differentiation by somatomedins. *Am. J. Physiol.* 250, C771-C778
- Frayn K.N. & Maycock P.F. (1979) Regulation of protein metabolism by a physiological concentration of insulin in mouse soleus and extensor digitorum longus. Effects of starvation and scald injury. *Biochem. J.* 184, 323-330
- Goldberg A.L. (1969) Protein turn-over in skeletal muscle. II. Effects of denervation and cortisone on protein catabolism in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 244, 3223-3229
- Goldberg A.L. & Goodman A.J. (1969) Relationship between growth hormone and muscular work in determining muscle size. *J. Physiol.* 200, 655-675

- Goldberg A.L. & Goldspink D.E. (1975) The influence of food deprivation and adrenal steroids on DNA synthesis in various mammalian tissues. *Am. J. Physiol.* 228, 310-317
- Goldspink G., Tabary J.C., Tabary C. & Tardieu G. (1974) Effect of denervation on the adaptation of sarcomere number and muscle extensibility to the functional length of the muscle. *J. Physiol.* 236, 733-742
- Goldstein I.M. (1975) Effects of steroids on lysosomes. *Transplant. Proc.* 7, 21-24
- Gray J.M. & Nunez A.A. (1979) Effects of testosterone on body weight and adipose tissue : role of aromatization. *Physiol. Behav.* 23, 465-469
- Green H.J., Fraser I.G. & Ranney D.A. (1984) Male and female differences in enzyme activities of energy metabolism in vastus lateralis muscle. *J. Neurol. Sci.* 65, 323-331
- Grigsby M. (1976) The effect of testosterone on skeletal muscle development and protein synthesis in rabbits. *Growth* 40, 303-316
- Gustafson T.A., Markham B.E. & Morkin E. (1985) Analysis of thyroid hormone effects on myosin heavy chains gene expression in cardiac and soleus muscle using a novel dot-blot mRNA assay. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 130, 1161-1167
- Gutmann E. & Hanzlickova V. (1970) Effects of androgens on histochemical fibre type. Differentiation in the temporal muscle of the guinea pig. *Histochemie* 24, 287-291
- Hafs H.D., Purchas R.W. & Pearson A.M. (1971) A review : relationships of some hormones to growth and carcass quality of ruminants. *J. Anim. Sci.* 33, 64-71
- Hall-Craggs E.C.B., Wines M.M. & Max S.R. (1983) Fiber type changes in denervated soleus muscles of the hyperthyroid rat. *Exp. Neurol.* 80, 252-257
- Hansson H.A., Rozell B. & Skottner A. (1987) Rapid axoplasmic transport of insulin-like growth factor I in the sciatic nerve of adult rats. *Cell Tissue Res.* 247, 241-247
- Harper J.M.M., Soar J.B. & Buttery P.J. (1987) Changes in protein metabolism of ovine primary muscle cultures on treatment with growth hormone, insulin, insulin like factor I or epidermal growth factor. *J. Endocrinol.* 112, 87-96
- Hausberger F.X. & Hausberger B.C. (1966) Castration induced obesity in mice. Body composition, histology of adrenal cortex and islets of Langerhans in castrated mice. *Acta Endocrinol.* 53, 571-583
- Heitzman R.J. (1978) Anabolic agents in beef production : their action as growth promoter. In : *Patterns of Growth and Development in Cattle*. (De Boer H. & J. Martin, Eds.), Nijhoff, La Haye, pp. 353-359
- Hill D.J., Crace C.J., Fowler L., Holder A.T. & Milner R.D. (1984) Cultured fetal rat myoblast release peptide growth factors which are immunologically and biologically similar to somatomedin. *J. Cell. Physiol.* 119, 349-358
- Holmberg E., Svedinger I. & Waldeck B. (1977) A comparison between the sympathomimetic induced effects on fast and slow-contracting muscles *in vitro*. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 41, suppl. IV, 53-59
- Ianuzzo C.D., Patel P., Chen V., O'Brien P. & Williams C. (1977) Thyroidal trophic influence on skeletal muscle myosin. *Nature* 270, 74-76
- Ianuzzo C.D., Patel P., Chen V. & O'Brien P. (1980) A possible thyroidal influence on fast and slow muscle myosin. In : *Plasticity of Muscle* (D. Pette, Ed.), Walter de Gruyter, Berlin, pp. 593-607
- Ihemelandu E.C. (1981) Comparison of effect of oestrogen on muscle development of male and female mice. *Acta Anat.* 110, 311-317
- Ihemelandu E.C. (1984) Genesis of estrogenic inhibition of soleus muscle development in female mice. *Res. Vet. Sci.* 37, 138-140
- Illig R. & Prader A. (1970) Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorchia and delayed puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30, 615-618
- Isaksson O., Gimpel L.P., Abren K. & Kostyo J.L. (1974) Growth hormone and cyclic AMP in rat diaphragm muscle. *Acta Endocrinol.* 77, 73-80
- Izumo S., Nadal-Ginard B. & Mahdavi V. (1986) All members of the MHC multigene family respond to thyroid hormone in a highly tissue-specific manner. *Science* 231, 597-600
- James D.E., Zorzano A., Böni-Schnetzler M., Nemenoff R.A., Powers A., Pilch P.F. & Ruderman N.B. (1986) Intrinsic differences of insulin receptor kinase activity in red and white muscle. *J. Biol. Chem.* 261, 14939-14944
- Janssen J.W., Van Hardeveld C. & Kassenaar A.A.H. (1978) Evidence for a different response of red and white skeletal muscle of the rat in different thyroid states. *Acta Endocrinol.* 87, 768-775
- Jasra P.K. & Talesara C.L. (1986) Effects of alloxan diabetes on innervated and denervated young rat muscles : a correlative histochemical,

- biochemical and electrophoretic study. *Indian J. Exp. Biol.* 24, 163-168
- Jefferson L.S., Li J.B. & Rannels S.R. (1977) Regulation by insulin of amino acid release and protein turnover in perfused rat hemi-corpus. *J. Biol. Chem.* 252, 1476-1482
- Jennische E., Skottner A. & Hansson H.A. (1987) Satellite cells express the trophic factor IGF-I in regenerating skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 129, 9-15
- Johnson M.A., Mastaglia F.L., Montgomery A., Pope B. & Weeds A.G. (1980) A neurally mediated effect of thyroid hormone deficiency on slow-twitch skeletal muscle. In: *Plasticity of Muscle* (D. Pette, Ed.), Walter de Gruyter, Berlin, pp. 607-615
- Johnson M.A. & Turnbull D.M. (1984) Mitochondrial enzyme activity in individual fibre types in hypo- and hyper-thyroid rat skeletal muscles. *Q.J. Exp. Physiol.* 69, 257-270
- Kjeldsen K., Everts M.E. & Clausen T. (1986) The effects of thyroid hormones on ^3H -ouabain binding site concentration, Na, K-contents and ^{86}Rb -efflux in rat skeletal muscle. *Pflügers Arch.* 406, 529-535
- Knobil E. & Hotchkiss J. (1964) Growth hormone. *Annu. Rev. Physiol.* 26, 47-74
- Kochakian C.D. (1975) Definition of androgens and protein anabolic steroids. *Pharmacol. Ther. Part B* 1, 149-177
- Koenig H., Goldstone A. & Lu Y.C. (1980) Androgens regulate mitochondrial cytochrome c oxidase and lysosomal hydrolases in mouse skeletal muscle. *Biochem. J.* 192, 349-353
- Korach K.S., Metzler M. & McLachlan J.A. (1978) Estrogenic activity *in vivo* and *in vitro* of some diethylstilboestrol metabolites and analogs. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 75, 468-471
- Korner A. (1970) Hormonal control of protein synthesis. *Proc. R. Soc. Lond. B* 176, 287-290
- Kostyo J.L. (1965) *In vitro* effects of adrenal steroid hormones on amino acid transport in muscle. *Endocrinology* 76, 604-613
- Kostyo J.L. & Redmond A.F. (1966) Role of protein synthesis in the inhibitory action of adrenal steroid hormones on amino acid transport by muscle. *Endocrinology* 79, 531-540
- Kostyo J.L. & Nutting D.F. (1973) Acute *in vivo* effect of growth hormone on protein synthesis in various tissues of hypophysectomized rats and their relationship to the levels of thymidine factor and insulin in the plasma. *Horm. Metab. Res.* 5, 167-172
- Krahl M.E. (1961) *The Action of Insulin on Cells*. Academic Press, New York, London
- Krahl M.E. (1972) Effects of insulin on synthesis of specific enzymes in various tissues. In: *Insulin Action*. (I.B. Fritz, Ed.), Academic Press, New York, London, pp. 461-486
- Krieg M. & Voigt K.D. (1977) Biochemical substrate of androgenic actions at a cellular level in prostate, bulbocavernus, levator ani and skeletal muscle. *Acta Endocrinol.* 85, 43-89
- Krieg M., Smith K. & Elvers B. (1980) Androgen receptor translocation from cytosol of rat heart muscle, bulbocavernus, levator ani muscle and prostate into heart muscle nuclei. *J. Steroid Biochem.* 13, 577-587
- Lavenstein B., Engel W.K., Reddy N.B. & Carroll S. (1979) Autoradiographic visualization of β -adrenergic receptors in normal and denervated skeletal muscle. *J. Histochem. Cytochem.* 27, 1308-1311
- Lefaucheur L., Dainat J. & Vigneron P. (1988) Postnatal changes in insulin binding in slow- and fast-twitch rabbit skeletal muscles. *Reprod. Nutr. Develop.* 28, 821-822
- Lieberman M.E., Maurer R.A. & Gorski J. (1978) Estrogen control of prolactin synthesis *in vitro*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 75, 5946-5949
- Livingstone I., Johnson M.A. & Mastaglia F.L. (1981) Effects of dexametasone on fibre subtypes in rat muscle. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 7, 381-398
- Lyons G.E., Kelly A. & Rubinstein N. (1986) Testosterone induced changes in contractile protein isoforms in the sexually dimorphic temporalis muscle of the guinea pig. *J. Biol. Chem.* 261, 13278-13284
- Maillet C.M. & Garber A.J. (1986) Adrenergic and serotonergic regulation of skeletal muscle metabolism in the rat: specificity of the serotonin and isoproterenol stimuable adenyl cyclase in sarcolemma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 48, 179-190
- Malendowicz L.K. (1974) Effects of testosterone on the *in vitro* secretion and metabolism of corticosterone in the rat. *Endocrinology* 63, 169-175
- Maltin C.A., Dellday M.I. & Reeds P.J. (1986) The effect of a growth promoting drug, clenbuterol, on fibre frequency and area in hind limb muscles from young male rats. *Biosci. Rep.* 6, 293-299

- Manchester K.L. (1970) The control by insulin of aminoacide accumulation in muscle. *Biochem. J.* 117, 457-465
- Manchester K.L. & Young F.G. (1960) The effect of insulin *in vitro* on the accumulation of amino acids by isolated rat diaphragm. *Biochem. J.* 75, 487-495
- Mandel J.L. & Pearson M.L. (1974) Insulin stimulates myogenesis in a rat myoblast line. *Nature* 251, 618-620
- Max S.R., Hall Craggs E.C.B. & Chacon M. (1985) Fibre type specificity and effect of thyroid hormone on glucose 6-phosphate dehydrogenase activity in normal and denervated skeletal muscle of the rat. *Histochem. J.* 17, 699-706
- Mayer M., Kaiser N., Milholland R.J. & Rosen R. (1974) The binding of dexamethasone and triamcinolone acetonide to glucocorticoid receptors in rat skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 249, 5236-5240
- Mayer M. & Rosen F. (1975) Interaction of anabolic steroids with glucocorticoid receptor sites in rat muscle cytosol. *Am. J. Physiol.* 229, 1381-1386
- Mayer M. & Rosen F. (1976) Interaction of glucocorticoid hormones with rat skeletal muscle : catabolic effects and hormone binding. *Metabolism* 25, 157-167
- Mayer M. & Rosen F. (1977) Interaction of glucocorticoids and androgens with skeletal muscle. *Metabolism* 26, 937-962
- Mayer M. & Rosen F. (1978) Effect of endocrine manipulations on glucocorticoid binding capacity in rat skeletal muscle. *Acta Endocrinol.* 88, 199-208
- McCusker R.H. & Campion D.R. (1986) Effect of growth hormone-secreting tumors on skeletal muscle cellularity in the rat. *J. Endocrinol.* 111, 279-285
- McGrath P. & Goldspink G. (1979) The effects of glucocorticoids on protein turn-over and growth of different striated muscles in the rat. *Biochem. Soc. Trans.* 8, 448-449
- Michel G. & Baulieu E.E. (1974) Récepteurs cytosoliques des androgènes dans un muscle strié squelettique. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 279, 421-423
- Michel G. & Baulieu E.E. (1980) Androgen receptor in rat skeletal muscle : characterization and physiological variations. *Endocrinology* 107, 2088-2098
- Miller J.B. & Stockdale F.E. (1987) What muscle cells know that nerves don't tell them. *Trends Neurol. Sci.* 10, 325-330
- Monier S. & Lemarchand-Brustel Y. (1984) Effects of insulin and IGF1 on RNA synthesis in isolated soleus muscle. *Mol. Cell. Endocrinol.* 37, 109-114
- Nagareda-Shimizu C.S. & Kaplan S.A. (1964) Effects of cortisone on *in vitro* incorporation of glycine into protein of rat diaphragm. *Endocrinology* 74, 709-713
- Nicholson W.F., Watson P.A. & Booth F.W. (1984) Levels of blood-borne factors and cytosol glucocorticoid receptors during the initiation of muscle atrophy in rodent hindlimbs. *Pflügers Arch.* 401, 321-323
- Nissen S.L., Trenkle A.H. & Bechtel P.S. (1984) Insulin binding on cultured chick muscle cells : decrease in binding associated with cell fusion. *Horm. Metab. Res.* 16, 303-307
- Nixon B.T. & Green H. (1984) Growth hormone promotes the differentiation of myoblasts and preadipocytes generated by azacytidine treatment of 10 T1/2 cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 81, 3429-3432
- Nolte J., Pette D., Bachmaier B., Kiefhaber P., Schneider H. & Scriba P.C. (1972) Enzyme response to thyrotoxicosis and hypothyroidism in human liver and muscle : comparative aspects. *Eur. J. Clin. Invest.* 2, 141-149
- Nutting D.F. (1976) Ontogeny of sensitivity to growth hormone in rat diaphragm muscle. *Endocrinology* 98, 1273-1283
- Nwoye L. & Mommaerts W.F.H.M. (1981) The effects of thyroid status on some properties of rat fast-twitch muscle. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2, 307-320
- Nwoye L., Mommaerts W.F.H.M., Simpson D.R., Seraydarian K. & Marusich M. (1982) Evidence for a direct action of thyroid hormone in specifying muscle properties. *Am. J. Physiol.* 11, R401-R408
- Pagni R., Bergamini E. & Pellegrino C. (1973) The inhibition by denervation of the effect of testosterone on glycogen metabolism in the levator ani muscle. *Endocrinology* 92, 667-673
- Pain V.M. & Garlick P.J. (1974) Effect of streptozotocin diabetes and insulin treatment on the rate of protein synthesis in tissues of rat *in vivo*. *J. Biol. Chem.* 249, 4510-4514
- Parent J.B., Tallman J.F., Henneberry R.C. & Fishman P.H. (1980) Appearance of β -adrenergic receptors and catecholamine responsive

- adenylate cyclase activity during fusion of avian embryonic muscle cells. *J. Biol. Chem.* 255, 7782-7786
- Peters R.F., Richardson M.C., Small M. & White A.M. (1970) Some biochemical effects of triamcinolone acetonide on rat liver and muscle. *Biochem. J.* 116, 349-355
- Picot A. (1981) Le veau aux hormones est-il toxique ? *Recherche (Paris)* 121, 488-491
- Purchas R.W., Romsos D.R., Allen R.E. & Merkel R.A. (1985) Muscle growth and satellite cell proliferative activity in obese mice. *J. Anim. Sci.* 60, 644-651
- Rannels D.E., Hjalmarson A.C. & Morgan H.E. (1974) Effects of non carbohydrate substrates on protein synthesis in muscle. *J. Physiol.* 226, 528-539
- Rannels D.E., Pegg A.E. & Rannels S.R. (1976) Starvation results in decreased initiation factor activity in rat skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 72, 1481-1489
- Rannels S.R. (1977) The role of glucocorticoids in the regulation of protein turn-over in skeletal muscle. PhD Thesis, Pennsylvania State University
- Rattigan S., Appleby G.J., Edwards S.J., McKinsey W.J., Colquhoun E.Q., Clark M.G. & Richter E.A. (1986) β -adrenergic receptors in rat skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 136, 1071-1077
- Redmond G.P. (1982) Propranolol and fetal growth retardation. *Semin. Perinatol.* (NY) 6, 142-146
- Ricks C.A., Dalrymple R.H., Baker P.K. & Ingle D.L. (1984) Use of β -agonist to alter fat and muscle deposition in steers. *J. Anim. Sci.* 59, 1247-1255
- Riss T.L., Novakofski J. & Bechtel P.J. (1986) Skeletal muscle hypertrophy in rats having growth hormone-secreting tumor. *J. Appl. Physiol.* 61, 1732-1735
- Rogoskin V.A. (1979) Anabolic steroid metabolism in skeletal muscle. *J. Steroid Biochem.* 11, 923-926
- Rose H.G., Robertson M.C. & Schwartz T.B. (1959) Hormonal and metabolic influences on intracellular peptidase activity. *Am. J. Physiol.* 197, 1063-1069
- Roth G.S. (1974) Age-related changes in specific glucocorticoid binding by steroid-responsive tissues of rat. *Endocrinology* 94, 82-90
- Russel J.A. (1955) Methods of detection and assay of growth hormone. In : *The Hypophyseal Growth Hormone, Nature and Actions* (Smith, Gaebler & Long, Eds.), Mc Graw-Hill, New York, Toronto, London, pp. 17-21
- Saleem M. & Atkinson B.G. (1979) Thyroid hormone-induced regulation of protein synthesis in tadpole tail muscle. *Gen. Comp. Endocrinol.* 38, 441-450
- Sampson S.R., Bannet R.R. & Shainberg A. (1982) Effects of thyroxine on transmembrane resting potentials of skeletal muscle cells in culture. *J. Neurosci. Res.* 8, 595-601
- Sandra A. & Przybylski R.J. (1979) Ontogeny of insulin binding during chick skeletal myogenesis *in vitro*. *Dev. Biol.* 68, 546-554
- Schonberg M., Bilezikian J.P., Appelbaum M. & Benn R.C. (1978) β -adrenergic receptors and myogenesis. *J. Cyclic Nucleotide Res.* 4, 55-69
- Schonberg M., Krichevsky A. & Bilezikian J.P. (1980) Increasing number of β -adrenergic receptors in intact, differentiating muscle cells. *Life Sci.* 26, 1287-1292
- Scow R.O. (1958) Effect of growth hormone and thyroxine on growth and chemical composition of muscle, bone and other tissues in thyroidectomized-hypophysectomized rats. *Am. J. Physiol.* 196, 859-865
- Scow R.O. (1964) Hormonal control of postnatal growth of skeletal muscle. *Proc. 2nd Int. Cong. Endocrinol.* Part II, 772-778
- Seene T.P. & Viru A.A. (1982) The catabolic effect of glucocorticoids on different types of skeletal muscle fibers and its dependence upon muscle activity and interaction with anabolic steroids. *J. Steroid Biochem.* 16, 349-352
- Seene T.P. & Alev K. (1985) Effect of glucocorticoids on the turn-over rate of action and myosin heavy and light chains on different types of skeletal muscle fibers. *J. Steroid Biochem.* 22, 767-771
- Shimizu M., Webster C., Morgan D.O., Blau H.M. & Roth R.A. (1986) Insulin and insulin like growth factor receptors and responses in cultured human muscle cells. *Am. J. Physiol.* 251, E611-E615
- Shoji S. & Pennington R.J.T. (1977) Binding of dexametasone and cortisol to cytosol receptors in rat extensor digitorum longus and soleus muscles. *Exp. Neurol.* 57, 342-348
- Steinetz B.G., Giannina T., Butler M. & Popick F. (1971) Dissociation of anabolic and androgenic properties of steroids by anti-anabolic and anti-androgenic agents in rats. *Endocrinology* 89, 894-896

- Tata J.R. (1966) Hormones and the synthesis and utilization of ribonucleic acids. *Prog. Nucleic. Acids Res.* 5, 191-250
- Tata J.R. (1968) Hormonal regulation of growth and protein synthesis. *Nature* 219, 331-337
- Tomas F.M., Munro H.M. & Young V.R. (1970) Effect of glucocorticoid administration on the rate of muscle protein breakdown *in vivo* in rats, as measured by urinary excretion of methylhistidine. *Biochem. J.* 118, 139-146
- Toyo Oka T. (1980) Increased activity of intramuscular proteases in the hyperthyroid state. *FEBS Lett.* 117, 122-124
- Van Hardeveld C. & Kassenaar A.A.H. (1976) Concentration of thyroid hormone in skeletal muscle. *Acta Endocrinol.* 83, 305-320
- Van Hardeveld C. & Kassenaar A.A.H. (1978) Thyroid hormone uptake and T4 derived T3 formation in different skeletal muscle types of normal and hypothyroid rats. *Acta Endocrinol.* 88, 306-320
- Vaughan H.S., Aziz U., Goldspink G. & Nowell N.W. (1974) Sex and stock differences in the histochemical myofibrillar ATPase reaction in the soleus muscle of the mouse. *J. Histochem. Cytochem.* 22, 155-159
- Vignos P.J. & Greene R. (1973) Oxidative respiration of skeletal muscle in experimental corticosteroid myopathy. *J. Lab. Clin. Med.* 81, 365-368
- Villa-Moruzzi N., Cocci-Cubeddu T. & Bergamini L. (1979) Effects of adrenaline administration on the activity of glycogen metabolizing enzymes in different muscle types. *Pflügers Arch.* 379, 301-302
- Vyskocil F. & Gutmann E. (1977) Anabolic effect of testosterone on the levator ani muscle of the rat. *Pflügers Arch.* 371, 3-8
- Walsh G., Devivo D. & Olson W. (1971) Histochemical and ultrastructural changes in rat muscle. Occurrence following ACTH, glucocorticoids and starvation. *Arch. Neurol.* 24, 83-93
- Watson-Wright W.M., Tan M.H. & Bonen A. (1984) Insulin binding and 2-deoxy-D-glucose uptake in fast- and slow-twitch mouse skeletal muscle at 18 and 37 °C. *Can J. Physiol. Pharmacol.* 62, 1460-1465
- Watson-Wright W.M. & Wilkinson M. (1986) The muscle slice — a new preparation for the characterization of adrenergic binding in fast- and slow-twitch skeletal muscle. *Muscle & Nerve* 9, 416-422
- Webster B., Vigna S.R., Paquette T. & Koerner D.J. (1986) Adrenergic modulation of insulin binding in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 250, E198-E204
- Williams L.T., Lefkowitz R.J., Watanabe A.M., Hathaway D.R. & Besch H.R. Jr (1977) Thyroid hormone regulation of beta adrenergic receptor number. *J. Biol. Chem.* 252, 2787-2789
- Weinberger C., Thompson C.C., Ong E.S., Lebo R., Gruol D.J. & Evans R.M. (1986) The c-erb-A gene encodes a thyroid hormone receptor. *Nature* 324, 641-646
- Wilson J.D. & Griffin J.E. (1980) The use and misuse of androgens. *Metabolism* 29, 1278-1295
- Winder W., Fitts R., Holloszy J., Kaiser K. & Brooke M. (1980) Effects of thyroid hormones on different types of skeletal muscle. In : *Plasticity of Muscle* (Pette D., Ed.), Walter de Gruyter, Berlin, pp. 581-591
- Wool I.G. & Cavicchi P. (1967) Protein synthesis by skeletal muscle ribosomes. Effect of diabetes and insulin. *Biochemistry* 6, 1231-1242
- Wool I.G., Stirewalt W.S., Kurihara K., Low R.B., Bailey P. & Oyer D. (1968) Mode of action of insulin in the regulation of protein biosynthesis in muscle. *Rec. Prog. Horm. Res.* 24, 138-208
- Young D.A., Walberhenriksson H., Cranshaw J., Chen M. & Holloszy J.O. (1985) Effect of catecholamines on glucose uptake and glycogenolysis in rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 248, C406-C409
- Young V.R. & Pluskal M.G. (1977) In : *Protein Metabolism and Nutrition* (S. Tamminga, Ed.), Eur. Assoc. Anim. Prod. Public., 2, Center for Agric. Public and Documentation, Wageningen, Holland, pp. 15-281
- Zeman R.J., Bernstein P.L., Ludemann R. & Etlinger J.D. (1986) Regulation of Ca²⁺ dependent protein turn-over in skeletal muscle by thyroxine. *Biochem. J.* 240, 269-272