

**ROLE DE L'HORMONE DE CROISSANCE DANS
L'ATROPHIE MUSCULAIRE ET
L'ATHEROSCLEROSE CHEZ LE DIABETIQUE DE
TYPE II**

Cassé Al Hassan

► **To cite this version:**

Cassé Al Hassan. ROLE DE L'HORMONE DE CROISSANCE DANS L'ATROPHIE MUSCULAIRE ET L'ATHEROSCLEROSE CHEZ LE DIABETIQUE DE TYPE II. Biologie cellulaire. 2016. <hal-01360392>

HAL Id: hal-01360392

<https://hal-ephe.archives-ouvertes.fr/hal-01360392>

Submitted on 5 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

**MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE,
DE LA RECHERCHE ET DE LA TECHNOLOGIE**

ECOLE PRATIQUE DES HAUTES ETUDES

Sciences de la Vie et de la Terre

MEMOIRE

présenté

par

AL HASSAN CASSÉ

Pour l'obtention du diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes

**ROLE DE L'HORMONE DE CROISSANCE DANS L'ATROPHIE MUSCULAIRE
ET L'ATHEROSCLEROSE CHEZ LE DIABETIQUE DE TYPE II.**

devant le jury suivant :

Mr Xavier Renot (Président)

Mr Jean Marie Exbrayat (Rapporteur)

Mr Claude Duchamp (Examineur)

Mr Yves Usson (Examineur)

Mr Gérard Morel (Examineur)

**ROLE DE L'HORMONE DE CROISSANCE DANS L'ATROPHIE MUSCULAIRE
ET L'ATHEROSCLEROSE CHEZ LE DIABETIQUE DE TYPE II.**

CASSÉ AL HASSAN

Laboratoire du développement post-embryonnaire des vertébrés inférieurs

Ecole Pratique des Hautes Etudes

Directeur : Pr. Exbrayat

Travail effectué dans les laboratoires de l'UMR CNRS 5123

à l'Université Claude Bernard Lyon 1 et à la Faculté de Médecine de Rockefeller

e.mail enseignant-chercheur : gmorel@univ-lyon1.fr

e mail responsable de l'etudiant : jmexbrayat@univ-catholyon.fr

RESUME

Un muscle est constitué de différents types de fibres qui déterminent son profil métabolique global et sa structure. L'hypokinésie conduit à des modifications morphologiques, structurales et métaboliques à l'origine de la diminution de la masse musculaire et de la section des fibres. Ces changements s'accompagnent d'un remodelage de la composition en chaînes lourdes de myosine et de l'activité enzymatique passant d'un métabolisme oxydatif à un métabolisme glycolytique. L'hormone de croissance (GH) qui agit sur la croissance et le métabolisme énergétique musculaire apparaît comme un facteur de régulation.

Dans le but d'étudier les effets de la GH sur le muscle et plus particulièrement sur les différents types de fibres musculaire nous avons recherché les variations d'expression des ARNm codant pour le GHR (récepteur de la GH) et l'UCP3 ("*uncoupling protein3*": protéine impliquée dans le métabolisme énergétique) dans les muscles soléaire (SOL) et extenseur long des doigts (EDL) chez des rats contrôles et soumis à une hypokinésie, par RT-PCR et hybridation *in situ*.

Les ARNm codant pour le GHR et l'UCP3 sont plus exprimés dans les muscles EDL que dans les muscles SOL des rats contrôles et sont surexprimés durant l'hypokinésie. Exprimés en fonction de la surface des types de fibres (I, IIA dans le muscle SOL et I, IIA, IIB dans le muscle EDL) ces deux transcrits ne montrent que de faibles différences entre les rats contrôles et suspendus. Par microscopie électronique nous avons pu démontrer que les ARNm ne sont localisés qu'en dehors des myofibrilles. Pour définir la surface où sont présents les transcrits nous avons estimés l'expression des ARNr 18S. Ces derniers sont exprimés différemment selon le type de fibre en accord avec les travaux de Habets *et al.* (1999). Rapportés à ces valeurs le calcul de densité des ARNm codant pour le GHR et l'UCP3 par type de fibre montrent que les fibres glycolytiques (IIB) expriment plus les ARNm codant pour le GHR et l'UCP3 que les fibres oxydatives-glycolytiques (IIA) et oxydatives (I) chez le rat contrôle. Cependant, dans les muscles atrophiés, les fibres lentes en transition vers les phénotypes rapides, surexpriment ces deux transcrits.

Dans les artères de sujets atteint de diabète de type II, l'expression des ARNm codant pour le GHR est supérieure dans les artères présentant des signes d'athérosclérose comparée aux sujets sains. De même, la protéine du GHR est plus exprimées dans les artères athéromateuses. La mise en évidence par RT-PCR *in situ* d'une synthèse de GH dans ces mêmes artères confirme l'hypothèse de son rôle autocrine ou paracrine lié au processus de prolifération cellulaire.

MOTS CLES : GH, GHR, UCP3, muscle squelettique, hypokinésie, atrophie musculaire, athérosclérose, immunocytochimie, immunohistochimie, hybridation *in situ*, RT-PCR.

Introduction1

I/ Organisation du muscle3

1. Le muscle3

1.1 Le tissu musculaire squelettique4

1.2 Le tissu musculaire lisse4

1.3. Cas particulier des artères4

2. Myogenèse5

2.1 Myogenèse du muscle squelettique5

2.2 Organisation des fibres au cours du développement6

2.3 Typage des fibres7

2.3.1 Myosine ATPase et MHC7

2.3.2 SDH, MHC et activité myosine ATPase8

3. Fonctionnement du muscle squelettique 9

3.1 La contraction9

3.2 La contraction du muscle lisse10

3.3 Le métabolisme10

3.3.1 La voie aérobie10

3.3.2 La voie anaérobie11

3.4 Caractéristiques métaboliques des fibres11

3.5 Fibres à contraction lente et rapide 12

4. L'atrophie musculaire13

—

—

—

II. La fonction somatotrope16

1. La GH16

1.1 Le gène et la protéine de la GH16

1.2 La synthèse et la sécrétion17

1.3 La sécrétion de la GH en apesanteur 18

2. Le GHR19

- 2.1 Structure et gène du GHR19
- 2.2 La protéine 19
- 2.3 Interaction GH/GHR20
- 2.4 La transduction du signal22
- 2.5 Internalisation du complexe GH-GHR22
- 2.6 Les cibles des tissus de la GH23

3. La GH et le muscle23

- 3.1 Différenciation musculaire23
- 3.2 Croissance musculaire24

4. GH et le métabolisme énergétique25

- 4.1 GH et métabolisme oxydatif25
- 4.2 GH et métabolisme glycolytique26

5. Régulation par la GH27

- 5.1 GH et MHC27
- 5.2 GH et calcium intracellulaire28
- 5.3 GH et transport du glucose28
- 5.4 La GH et la transcription29

III. Le muscle et les protéines découplantes (UCP) 29

1. Les protéines découplantes 30

1.1 Généralités sur les UCPs30

- 1.2 Structure et gène des UCPs31
- 1.3 La protéine découplante-331
- 1.4 Régulation des UCP332
 - 1.4.1 Exposition au froid et jeûne alimentaire33
 - 1.4.2 Exercice musculaire33

2. UCP3 et métabolisme énergétique 34

- 2.1 Métabolisme oxydatif34
- 2.2 Métabolisme glycolytique35

IV. GH, UCP3 et adaptation musculaire36

1. GH et atrophie musculaire36

2. UCP3 et atrophie musculaire36

3. Régulation des UCP3 par la GH36

LISTES DES ABBREVIATIONS

ADP : Adénosine 5'-diphosphate
ATP : Adénosine 5'-Triphosphate
BCIP : Bromo Chloro Indolyl Phosphate
BSA : Bovine Serum Albumin
DAB : Diaminobenzidine
EDL : Extenseur long du doigt
IGF-1 : Insulin Growth Factor-1
MHC : Myosin Heavy Chain
NBT : Nitro Blue Tetrazolium
RT-PCR : Reverse transcriptase et polymerase chain reaction,
transcription inverse et réaction de polymérisation en chaîne
TA : température ambiante
SDH : Succinate déshydrogénase
SOL : Soléaire
SSC : Standard Saline Citrate
UCP : Uncoupling protein

INTRODUCTION

L'appareil musculaire représente plus de la moitié de la masse de notre organisme. La mise en place du tissu musculaire

s'effectue entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine de gestation chez l'homme, et en moyenne après 10 jours de gestation chez le rat, et répond durant les premiers stades de la myogénèse à une différenciation séquentielle des fibres musculaires (Pette et Vrbova, 1985) et des MHC ("*myosin heavy chain*") (De Nardi *et al.*, 1993).

La découverte de l'hormone de croissance (GH) par Li et Papkoff (1956) a ouvert de grands espoirs pour le traitement des sujets déficients en GH présentant un retard de croissance musculaire. Son rôle dans la différenciation, la croissance et le métabolisme énergétique musculaire a largement été démontré (pour revue voir Carter-Su *et al.*, 1996). Toutefois, l'action de la GH sur la différenciation de ses divers types de fibres musculaires démontrée dans les expériences d'hypophysectomie (Ayling *et al.*, 1989, 1992) ne suffisent pas à expliquer les conséquences d'une hypokinésie prolongée qui entraîne une atrophie musculaire et une modification de la répartition des types des fibres musculaires des muscles concernés. De plus, la mise en évidence de la régulation des MHC par la GH (Fong *et al.*, 1989) conforte l'intérêt porté à son rôle sur le muscle.

Dans le cadre du métabolisme énergétique musculaire, son action est confirmée par les modifications du profil enzymatique devenant oxydatif lorsque les traitements par administration de GH sont associés à un exercice musculaire d'endurance. Le rôle de cette hormone dans ce métabolisme oxydatif au cours de l'exercice musculaire ou dans le métabolisme glycolytique évoque de multiples voies de régulation.

L'un de ces facteurs, la protéine découplante-3 (UCP3 pour "*uncoupling protein-3*") entraîne au niveau mitochondrial une production de chaleur par un mécanisme autre que celui utilisant l'ATP. Les variations de son expression dans le muscle selon les conditions expérimentales (*e.g.* froid, jeun, exercice ou inactivité) sont bien connues mais les mécanismes par lesquels elles surviennent ne sont pas encore totalement caractérisés. Cependant, Pedersen *et al.* (1999) ont démontré sur des fibroblastes que la GH régule l'expression des ARNm codant pour UCP3. Les informations obtenues sur les muscles entiers dépendent du type de muscle (lent ou rapide) et donc de sa composition en fibres oxydatives (type I), oxydatives-glycolytiques (type IIA) et glycolytiques (type IIB).

Il serait intéressant de corrélérer les variations d'expression des gènes codant pour le récepteur de la GH (GHR) et l'UCP3 en fonction du type de fibres et de leurs modifications au cours de l'atrophie musculaire. En effet, dans le cas particulier de l'UCP3 des différences d'expression de cette protéine ont été mis en évidence dans le muscle humain selon le type de fibres (Hesselink *et al.*, 2001). Pour contribuer à élucider le rôle de la GH dans la différenciation et le métabolisme énergétique cellulaire nous analyserons les interrelations entre les modifications des types des fibres et les variations de l'expression des ARNm codant pour le GHR et l'UCP3.

La GH est aussi impliquée dans le diabète de type II où son taux plasmatique est augmenté. Le rôle de la GH dans la différenciation et la prolifération cellulaire est recherché sur les artères de sujets diabétiques de type II, qui présentent un épaississement de l'intima-média. L'étude de l'expression des ARNm codant pour le GHR dans les parois d'artères atteintes d'athérosclérose chez le diabétique pourrait faciliter l'explication du phénomène d'épaississement de l'intima-média. De plus, la mise en évidence de la GH dans ces mêmes artères, évoque l'éventualité de son action autocrine ou paracrine sur la prolifération cellulaire de la paroi *via* le GHR et donc l'importance de la GH dans les complications vasculaires chez le diabétique de type II.

I. Organisation du muscle

1. Le muscle

De nombreuses cellules vivantes modifient activement leur forme, s'allonger ou devenir plus globuleuses (amibes, leucocytes, cellules conjonctives). Dans les cellules musculaires ou myocytes, la propriété contractile est liée à la présence de différenciations cytoplasmiques : les myofibrilles. L'ensemble des myofibrilles constitue le myoplasme, par opposition au sarcoplasme qui est la partie non différenciée du cytoplasme des vertébrés. Chez les Vertébrés on distingue plusieurs types de myocytes : les cellules myoépithéliales des glandes exocrines d'origine ectoblastique (glandes sudoripares, glandes mammaires...), les fibres musculaires lisses des viscères, des vaisseaux et des téguments, les fibres myocardiques, et les fibres musculaires striées des muscles squelettiques que nous étudierons ici plus en détail (Czyba *et al.*, 1975).

1.1. Le tissu musculaire squelettique

Le tissu musculaire strié présente trois propriétés essentielles : l'élasticité, l'excitabilité et la contractilité. Les muscles se répartissent en quatre groupes fonctionnels : agonistes, antagonistes, synergiques et fixateurs. Le rôle principal du tissu musculaire strié dans la motricité réside dans sa contractilité, en rapport avec son aptitude fonctionnelle à transformer l'énergie chimique, adénosine triphosphate (ATP) en énergie mécanique dirigée. La contraction musculaire est assurée par deux types de myofilaments constitués d'actine et de myosine à l'origine des striations longitudinales constituées d'une

alternance de disques sombres et de disques clairs. Le myocyte est une cellule multinucléée, cylindrique et allongée, de diamètre variable (entre 10 et 100 μm). Ce syncytium d'un diamètre moyen de 40 μm dont la longueur peut atteindre 60 cm dans le couturier chez l'homme, est limité par un sarcolème doublé extérieurement d'une membrane basale épaisse et continue. Il comprend un rassemblement d'organites cellulaires organisés autour de structures cytoplasmiques, et protéiques contractiles constituant les myofibrilles. Chaque cellule musculaire possède un réticulum sarcoplasmique très développé. Les tubules T situés à la jonction des bandes A et I jouent le rôle de réseau de communication rapide et constituent une voie d'entrée qui met en contact les cellules avec les éléments disponibles dans le milieu intracellulaire (calcium, glucose, glycogène, acide gras...), indispensables à leur bon fonctionnement (Marieb, 1993). Toute cette organisation musculaire vise à exercer quatre fonctions importantes : la production de mouvement, le maintien de la posture, la stabilisation des articulations et le dégagement de chaleur qui maintient notre organisme à une température physiologique constante.

1.2. Le tissu musculaire lisse

Tous les organes creux, mis à part le cœur, sont constitués de muscles lisses. Les muscles lisses se répartissent en deux catégories : les muscles lisses unitaires et les muscles lisses sous-unitaires qui se retrouvent dans les organes viscéraux creux, dans les grosses voies respiratoires, les grandes artères et dans les muscles arrecteurs des poils. Les événements chimiques qui activent la contraction musculaire lisse sont identiques à ceux des muscles squelettiques, mais dans certaines situations ce sont des hormones qui provoquent la contraction de ces myocytes.

Les cellules musculaires lisses sont petites, fusiformes et possèdent un noyau central. Leur diamètre est compris entre 2 et 10 μm et leur longueur entre 50 et 200 μm . Les fibres musculaires squelettiques sont environ 20 fois plus larges et des milliers de fois plus longues que les fibres musculaires lisses. Les cellules musculaires lisses possèdent des filaments épais de myosine et minces d'actine qui sont différents de ceux des muscles squelettiques. Leurs réticulum sarcoplasmiques sont peu développés et les tubules T sont remplacés par des cavéoles (ou vésicules plasmalemmales) qui permettent à presque tout le Ca^{2+} nécessaire à la contraction de diffuser. Les cellules musculaires sont habituellement disposées en deux couches denses orientées pour la première parallèlement et pour la seconde perpendiculairement au grand axe de l'organe. Cette organisation favorise le péristaltisme qui autorise le brassage, la poussée et l'expulsion du contenu des organes.

1.3. Cas particulier des artères

La structure de l'artère apparemment simple, composée que de deux types de cellules, endothéliales et musculaires, est rendue complexe par son organisation en tuniques. L'artère est composée de trois tuniques, dont la plus externe l'adventice, est formée de fibroblastes jointifs. Cependant dans les artères de grande taille, on retrouve de petits vaisseaux (*vasa vasorum*) et des nerfs (*nervi nervorum*) dans l'adventice. La tunique moyenne, ou média, comprend essentiellement des cellules musculaires lisses, disposées en anneaux, des fibres élastiques disséminées et des feuillets continus d'élastine. La tunique interne ou intima est formée d'un endothélium qui tapisse la lumière. Les cellules plates de l'endothélium s'imbriquent les unes dans les autres et réduisent ainsi au minimum les frictions entre le sang et la surface interne des vaisseaux.

Selon leur fonction, les artères se divisent en deux groupes : les artères élastiques et les artères musculaires. Les artères élastiques sont les grosses artères situées près du cœur qui acheminent le sang vers les vaisseaux avec une grande fluidité du fait de leur élasticité. Les artères musculaires se différencient des autres vaisseaux par l'importance de leur média composée majoritairement de muscles lisses. Ces artères ont des diamètres très variables qui leurs autorisent un rôle plus actif que les artères élastiques dans la vasoconstriction et dans la distribution du sang aux organes.

2. Myogenèse

Lors de la myogenèse, les myotomes se présentent comme des massifs cellulaires formés de myoblastes qui se multiplient par mitose. Chaque fibre musculaire semble dériver d'un seul myotube. Les myofibrilles en couches périphériques se multiplient par clivage longitudinal, tandis que les noyaux axiaux se dédoublent par mitose.

2.1. Myogenèse du muscle squelettique

La force et les mouvements dont nous nous servons sont fournis par les muscles squelettiques et leurs myofibrilles. Les êtres vivants ont adapté leurs besoins en développant des fibres musculaires spécialisées, aux propriétés différentes les unes des autres (Kelly *et al.*, 1997). La vitesse de contraction d'un muscle dépend à la fois de son activité myosine ATPase, des isoformes de myosine spécifique, des protéines contractiles myofibrillaires et des enzymes regroupant activement le Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique (Pette, 1979). La question de la différenciation des types de fibres musculaires au cours du développement a suscité beaucoup d'investigations. Jusque récemment l'opinion commune à ce propos était que la différenciation des types de fibres dépendait de leur innervation spécifique (Buller *et al.*, 1960). Plus tard

les expériences faites chez le poulet ont montré que les fibres musculaires avaient des prédispositions intrinsèques à développer des types de fibres particuliers (Butler *et al.*, 1982 ; Phillips *et al.*, 1986 ; Crow et Stockdale, 1986). Chez les mammifères, il existe au moins 10 isoformes de MHC " *Myosin Heavy Chain* " exprimés au cours du développement dans divers muscles et fibres musculaires. Termin *et al.* développèrent en 1989 une méthode électrophorétique qui permet de déterminer les quatre isoformes majeures des chaînes lourdes de myosine (MHC) chez le rat adulte : I, IIA, IIB, IIX.

2.2. Organisation des fibres au cours du développement

(Cas du soléaire (SOL) et de l'extenseur long des doigts (EDL))

La diversité des types de fibres est une propriété fondamentale du muscle squelettique et le plan de spécialisation des fibres se produisent durant le développement comme une anticipation sur les futurs besoins fonctionnels du muscle (prédominance de fibres rapides ou lentes, ceci indépendamment de l'innervation) (Kelly *et al.*, 1986). Chez l'oiseau, le rat et l'homme il a été observé des différences au niveau des cellules primaires (cellules en phase proliférative, qui prennent place pendant les tous premiers stades de la myogénèse) avant l'apparition des cellules secondaires (myoblastes post-mitotiques capables de fusionner entre eux) (Draeger *et al.*, 1987 ; Butler-Brown, 1990 ; Miller *et al.*, 1986 ; Narusawa *et al.*, 1987 ; Barbet *et al.*, 1991). Malgré l'apparition tardive des différents types de fibres au cours du développement chez les mammifères en général, on observe dans le cas particulier du rat une variation dans l'organisation des cellules musculaires primaires et ceci dès l'embryogénèse (Ontell *et al.*, 1969 ; 1988 ; Yiping *et al.*, 1992). Dans le muscle SOL les myotubes primaires sont accolés les uns aux autres sur toute leur longueur et leur membrane communique par des jonctions gap. Dans le muscle extenseur long du doigt (EDL) au contraire, les myotubes primaires ne sont reliés entre eux que par les jonctions myotendineuses, mais sont entourés par des cellules mononucléées. La formation des différents types de fibres se fait malgré la présence de jonctions gap et l'innervation des fibres par les mêmes groupes d'axones, car les cellules primaires et secondaires diffèrent par leur programme d'expression séquentielle de leurs MHC (Kelly *et al.*, 1969).

2.3. Typage des fibres

Le typage des fibres se fait classiquement par différentes méthodes histochimiques en mettant en évidence la sensibilité au pH de la myosine ATPase caractérisant la contractilité (lente ou rapide), l'activité de la succinate déshydrogénase (SDH) qui est une enzyme du métabolisme oxydatif. La méthode immunocytochimique donne de bons résultats, pour plus de garantie elle peut être effectuée parallèlement à celles citées précédemment. La biologie moléculaire permet aussi de caractériser et d'identifier les différents types de myosines spécifiques à chaque fibre musculaire. Cette dernière méthode s'est révélée comme étant la plus fiable pour détecter les différentes isoformes des MHC d'un muscle.

2.3.1 Myosine ATPase et MHC

Le typage des fibres a longtemps été effectué par marquage histochimique de l'activité myosine ATPase (Guth et Samaha, 1969 ; Brooke et Kaiser, 1970). La détermination du type de fibre par électrophorèse des MHC sur fibres isolées (Billeter *et al.*, 1981 ; 1982 ; Biral *et al.*, 1988 ; Sosnicki *et al.*, 1989 ; Klitgaard *et al.*, 1990 ; Pette et Staron, 1990 ; Larsson *et al.*, 1991) a montré l'existence de 3 types principaux de MHC rapides [types IIA, IIB, et un nouveau type **IID ou IIX** (un type intermédiaire)] et d'un type de MHC lent qui possède aussi les types de MHC IIA, MHC IIB, **MHC IID ou IIX** et MHC I. Ces isoformes de MHC sont des protéines non pas issues d'une régulation post-transcriptionnelle d'autres MHC, **mais dérivent de gènes différents** (Schiaffino et Reggiani, 1994). L'apparition de fibres hybrides comportant pour certaines plus de 2 isoformes de MHC, a contribué à la combinaison du marquage de la myosine ATPase et de l'électrophorèse des MHC pour le typage (Gorza, 1990). Dans le but de confronter les méthodes d'histochimie myosine ATPase et d'immunofluorescence, des travaux ont été menés sur les muscles SOL, gastrocnémien et EDL, et ont révélé une parfaite correspondance entre les deux techniques (Grandmontagne *et al.*, 1982). Seul un faible pourcentage de fibres se distinguent des types I et II comme un sous-groupe du fait de l'arrangement différent des chaînes légères L1 et L3 sur les têtes des 3 isomyosines.

Enfin, l'hybridation *in situ* (Dix et Eisenberg, 1988 ; Aigner et Pette, 1990 ; Billeter *et al.*, 1992 ; Smerdu *et al.*, 1994 ; Jostardt *et al.*, 1996 ; Schuler et Pette, 1996 ; Kanbara *et al.*, 1997) et la RT-PCR sur fibres isolées (Uber et Pette, 1993 ; Wright *et al.*, 1997 ; Peuker *et al.*, 1998) ont permis non seulement de valider les méthodes précitées, mais aussi de préciser l'appartenance d'isoformes spécifiques à un type de fibre déterminé.

2.3.2. SDH, MHC et activité myosine ATPase

Les différences entre fibres musculaires s'expriment aussi à travers les propriétés métaboliques de chacune d'elles. A l'exception de quelques travaux, la plupart des études réalisées sur l'activité enzymatique des fibres musculaires ne sont faites qu'avec une seule méthode. Seuls quelques travaux ont allié l'étude l'activité enzymatique et le marquage immunologique des MHC (Thorstensson *et al.*, 1977 ; Rosser *et al.*, 1992). Partant de l'hypothèse qu'il y aurait une relation entre les

différentes molécules de MHC, la myosine ATPase (contractilité), la SDH (métabolisme oxydatif) et la taille des fibres, Rivero *et al.* (1998) ont démontré sur le gastrocnémien médian de rat une très forte activité myosine ATPase dans les fibres de type IIB qui décroît respectivement dans l'ordre

(type IID/IIB>IID/IIA>IIAX>IIA>I+IIA>I)¹. Ils ont parallèlement montré que l'activité de la SDH est supérieure dans les fibres de type IIA, et qu'elle diminue dans le sens IID/X>I>IIB.

Des études effectuées sur le diaphragme de rat ont permis de conclure que l'activité myosine ATPase et SDH par type de fibres sont inversement corrélées et permettent de déterminer les propriétés de contractilité et de fatigabilité des fibres (Rivero *et al.*, 1998).

3. Fonctionnement du muscle squelettique

Les muscle se contracte après une stimulation nerveuse ou potentiel d'action qui entraîne l'augmentation temporaire de la concentration intracellulaire d'ions calcium. Le couplage excitation-contraction qui suit la stimulation nerveuse par les motoneurones, ne se fait pas sans l'action d'un médiateur chimique, l'acétylcholine. Ce neurotransmetteur, libéré sous l'effet des potentiels d'action diffuse à travers la fente synaptique et se fixe sur les nombreux récepteurs de l'acétylcholine présents sur le sarcolemme, et initie des phénomènes électriques (dépolarisations) à la base du fonctionnement musculaire. En dehors des secousses consécutives à la contraction musculaire, le muscle reçoit de potentiels nerveux de faibles intensité qui maintiennent sa tonicité.

3.1. La contraction du muscle squelettique

Diverses hypothèses ont été avancées quant au mode de contraction d'une fibre musculaire. La théorie de la contraction par glissement des filaments (Huxley, 1975) a finalement été la plus développée. Selon cette théorie, lors de leur contraction les filaments (actine, myosine) qui au repos ne se chevauchent que sur une petite partie de leur longueur, glissent les uns sur les autres entraînant une diminution de la taille des sarcomères. Au final, les bandes I sont raccourcies, les zones H disparaissent et les bandes A successives se rapprochent sans que la longueur des filaments ne diminue. Dans les muscles squelettiques au cours de la contraction, la vitesse de réaction Ca^{2+} - myosine ATPase est 1,5 fois supérieure dans les fibres de type IIa (oxydative-glycolytique) comparée à celle des fibres de type I (oxydative) (Blanco, 1992). En effet les influx nerveux qui déclenchent la contraction entraînent une augmentation de la quantité de calcium intracellulaire qui se lie à la Troponine C et change la conformation du complexe Troponine-Tropomyosine (Zhang *et al.*, 2000). Ce changement est nécessaire à la fixation des têtes de myosine sur leurs sites de liaisons situés sur les sous-unités des filaments d'actine. Les Troponines I, T et C sont des composants essentiels du mécanisme de contraction musculaire. Le calcium ionique à des concentrations élevées se fixe à la Troponine, et la combinaison calcium/Troponine (Troponine C) entraîne un écartement de la Tropomyosine des sites de liaison de l'actine et de la myosine. Les têtes de myosine peuvent alors se fixer aux sites de liaisons occasionnant la contraction. Le rôle de la Troponine I dans la contraction a été démontré par Takahashi-Yanaga *et al.* (2000). En effet, chez l'homme, la mutation de l'Arg₁₄₅Gly de la Troponine I du muscle cardiaque, entraîne une suppression de l'interaction de la Troponine I à la fois avec l'actine-tropomyosine et la Troponine C. Lors de la phase active de la contraction, l'adénosine diphosphate (ADP) et le phosphate inorganique (Pi) issus du cycle de contraction précédent quittent la tête de myosine. La myosine ne se détache de l'actine qu'après fixation d'une nouvelle molécule d'ATP dont l'hydrolyse par l'ATPase fournit l'énergie nécessaire à la myosine pour retrouver sa forme " riche en énergie " (Marieb, 1993).

3.2. La contraction du muscle lisse

Les cellules musculaires lisses voisines se contractent lentement et de manière synchronisée. Ce couplage électrique est dû aux jonctions ouvertes qui permettent au potentiel d'action de se propager. Certaines fibres musculaires lisses sont des cellules rythmogènes capables de déterminer la fréquence de contraction de toute la couche de fibre musculaire (estomac, intestin). Le rythme et la contraction des muscles lisses sont sous le contrôle du système nerveux, mais peut être influencé par des stimuli chimiques et hormonaux. Le mécanisme de contraction des muscles lisses, peu riches en mitochondries, est identique à celui décrit précédemment pour le muscle squelettique. L'originalité de la contraction du muscle lisse réside dans sa lenteur, sa durée et sa grande résistance à la fatigue du fait d'une myosine ATPase peu efficace qui ne sollicite pas une grande synthèse d'ATP. L'énergie nécessaire à la contraction d'une fibre musculaire lisse provient essentiellement de la voie anaérobie.

3.3. Le métabolisme

Le métabolisme énergétique des muscles est complexe et passe essentiellement par deux voies : aérobie et anaérobie. L'utilisation de chacune de ces voies se fait préférentiellement en accord avec le type d'activité musculaire et même avec les conditions environnementales.

3.3.1 La voie aérobie

La respiration cellulaire aérobie se déroule dans les mitochondries, elle se fait en présence d'oxygène et nécessite une série de réactions chimiques au cours desquelles le glucose et les acides gras libres sont dégradés. Cette phase de dégradation des molécules appelée phosphorylation oxydative (ou cycle de Krebs) aboutit à la synthèse d'ATP, première molécule de transfert énergétique pour les cellules de l'organisme. En amont de cette production d'ATP, se déroule une cascade de réactions chimiques mettant en jeu les enzymes d'oxydation (Takekura *et al.*, 1987). Ces enzymes : citrate synthétase (CS), 3-Hydroxyacyl-CoA-déshydrogénase (3-HAD) et les plus couramment dosés, (SDH) et malate déshydrogénase (MDH) permettent de saisir les modifications du métabolisme oxydatif selon l'état physiologique du tissu (Musacchia *et al.*, 1992).

Dans le cas du SOL (muscle oxydatif) dont le métabolisme diffère de celui de l'EDL (muscle glycolytique), les quantités d'enzymes oxydatives des fibres oxydatives et oxydatives-glycolytiques sont supérieures à ceux des mêmes fibres dans l'EDL. On note aussi durant les exercices d'endurance d'intensité moyenne qui sollicitent essentiellement la voie aérobie, une augmentation de la quantité d'enzymes du métabolisme oxydatif et de la surface des fibres oxydatives (Takekura *et al.*, 1990).

3.3.2. La voie anaérobie

La respiration cellulaire anaérobie, à l'opposé de la respiration cellulaire aérobie, peut emprunter deux voies en fonction de la source énergétique mise en jeu : la voie anaérobie alactique et la voie anaérobie lactique. La voie du métabolisme anaérobie alactique passe par la dégradation de la créatine phosphate qui fournit de l'ATP après action de la créatine kinase. L'énergie dans cette voie rapide provient uniquement de l'ATP en réserve et de la phosphocréatine et est mise en jeu dans les exercices de puissance (course de vitesse). En effet, Takekura et Yoshioka (1987) ont montré que le taux de créatine kinase était plus élevé dans les fibres (rapides) glycolytiques que dans les fibres (lentes) oxydatives. Dans le métabolisme anaérobie lactique, le glucose est dégradé en acide pyruvique et en acide lactique. L'acide pyruvique issu du glucose et du glycogène dégradé dans le cytoplasme en l'absence d'oxygène permet la production d'une quantité importante d'ATP. Au cours d'un exercice musculaire intense le pyruvate atteint dans le muscle sa quantité maximale au bout d'une heure (Takekura et Yoshioka, 1988), mais le manque d'oxygène dans l'organisme conduit à une synthèse accrue d'acide lactique (marqueur de la fatigue musculaire). Ces deux voies du métabolisme anaérobie fonctionnent étroitement avec des enzymes glycolytiques comme la phosphofructokinase (PFK), le glyceraldéhydephosphate déshydrogénase (GAPDH), le lactate déshydrogénase (LDH) et la créatine kinase dont les taux élevés dans les fibres musculaires glycolytiques et faibles dans les oxydatives (Spamer et Pette, 1977) témoignent d'une activité enzymatique adaptée au type de fibres musculaires (Spamer et Pette, 1979 ; Nemeth *et al.*, 1980).

3.4. Caractéristiques des fibres musculaires

Les fibres musculaires diffèrent par leurs propriétés métaboliques et contractiles. Ces différences se matérialisent par leur composition en MHC, le type prédominant d'activité enzymatique (oxydatif ou glycolytique), leur activité myosine ATPase et leur contractilité.

Les caractéristiques métaboliques des fibres musculaires sont étroitement liées aux fonctions du muscle, cependant elles peuvent être modifiées dans le cadre d'un processus d'adaptation (exercice musculaire, inactivité prolongée, dénervation ou excitation électrique à haute fréquence).

3.5. Fibres à contraction lente et rapide

Les fibres à contraction lente ou de type I sont des cellules minces dont la myosine ATPase agit lentement. Ces fibres sont rouges du fait de leur forte teneur en myoglobine. Elles possèdent un grand nombre de mitochondries et d'enzymes catalysant les réactions des voies aérobie pour la synthèse de l'ATP. En revanche, les fibres à contraction rapide ou de type II sont constituées de cellules de plus grande taille possédant une myosine ATPase à action rapide, peu de mitochondries et une forte teneur en glycogène. Les fibres intermédiaires à contraction rapides possèdent les propriétés à la fois des fibres de types I et II, mais leur mode de fonctionnement prédominant passe par les voies aérobie. Des études ont montré une relation entre le type de MHC et la vitesse maximale de contraction, indiquant que les fibres à MHC rapides ont une vitesse de contraction plus élevée que les fibres à MHC lentes (Sweeney *et al.*, 1988). Dans les muscles lents (SOL) et rapides (EDL) la résistance à la fatigue croît en proportion de la surface occupée par les fibres oxydative-glycolytiques dans l'EDL et des fibres oxydatives dans le SOL. Les temps de contraction et de relaxation de ces deux muscles augmentant avec la surface des fibres oxydatives (Yamauchi *et al.*, 1991). Dans le SOL l'activité de synthèse du glycogène est supérieure à celle de l'EDL qui est essentiellement glycolytique (Villa - Moruzzi *et al.*, 1981). Ces données métaboliques ajoutées, aux données structurales témoignent de différences fondamentales des différents types de fibres.

4. L'atrophie musculaire

Pour garder toutes leurs propriétés, les muscles reçoivent même au repos de faibles stimuli intermittents du système nerveux (Marieb, 1993). Les changements de propriétés structurales et métaboliques dans les muscles innervés, sont aussi observés après un vol spatial de quatre jours (Jiang *et al.*, 1993) ou une suspension affectant les muscles du train arrière des rats (Roy *et al.*, 1987).

Morey *et al.*, (1979) ont reproduit les effets de l'apesanteur en suspendant les rats par la queue. En effet, les données morphologiques recueillies chez l'homme lors de vols spatiaux s'accordent qualitativement avec celles obtenues chez l'animal en situation microgravitaire simulée (Edgerton *et al.*, 1995).

Desplanches *et al.*, (1987), Greenisen *et al.*, (1993) et Stevens *et al.*, (1993) ont montré que lors de la suspension des rats par la queue (Morey *et al.*, 1979), les muscles de leur arrière-train s'atrophiaient, avec en particulier des effets prononcés sur les muscles antigravitaires (SOL). L'atrophie musculaire s'accompagne d'un changement important des propriétés contractiles des muscles, d'une baisse du taux de protéines et du changement de la distribution des types de fibre (Desplanches *et al.*, 1987). Une suspension de 15 jours entraîne une baisse de la tension maximale relative, une réduction du diamètre des fibres musculaires, accompagnée d'une plus grande cinétique de contraction liée à une augmentation du calcium mobilisé (Stevens *et al.*, 1990). Cette augmentation de la vitesse de contraction se retrouve à l'échelle des fibres atrophiées isolées qui montrent que la vitesse de contraction maximale d'une fibre de type I (oxydatif) atrophiée est supérieure à celle d'une fibre de type IIA (glycolytique) (Gardetto *et al.*, 1989). Ces changements de propriétés se retrouvent dans l'expression des ARNm des MHC au cours de l'atrophie, phase durant laquelle on note l'apparition de multiples isoformes de MHC de type II et une baisse des MHC de type I (Oishi *et al.*, 1998). Il s'opère ainsi une transition des isoformes lentes vers les isoformes rapides dans l'ordre I>IIA>IIX/D>IIB (Talmadge *et al.*, 1996). L'atrophie musculaire plus importante dans le SOL comparée à l'EDL, s'accompagne aussi de modifications de l'activité des enzymes oxydatives et glycolytiques, et de la concentration des métabolites (Thomasson *et al.*, 1990).

De manière générale les mesures effectuées sur le SOL et l'EDL ont montré que dans le SOL, les enzymes du métabolisme oxydatif comme l'hydroxyacyl-CoA-déshydrogénase et la citrate synthétase décroissent alors que les enzymes du métabolisme glycolytique comme la glycérolphosphate déshydrogénase et la succinate déshydrogénase (indicateur de la résistance à la fatigue musculaire) augmentent (Teisinger *et al.*, 1981 ; Hauschka *et al.*, 1987). L'EDL présente à la fois un profil enzymatique inverse de celui du SOL dans l'atrophie (Teisinger *et al.*, 1981) et des différences histologiques et morphologiques témoins de variations métaboliques importantes. Ces différences se manifestent dans l'EDL par faible variation des fibres de type I qui diminuent et par une légère augmentation des fibres de type II. Dans le SOL, les changements sont plus nets et se manifestent par une baisse du nombre des fibres de type I due à leur transition en fibres rapides (type II) et une diminution de la masse musculaire. Les changements morphologiques et métaboliques décrits dans l'atrophie musculaire, peuvent cependant évoluer sous l'action d'hormones comme la GH.

Si les effets de cette hormone ne sont pas directement perceptibles dans le maintien de la taille du muscle SOL de rat après quatre jours de vol spatial (Jiang *et al.*, 1993), son action a toutefois été démontrée dans le métabolisme et les changements de phénotype des fibres musculaires chez le rat hypophysectomisé (Ayling *et al.*, 1992). Dans le cas de sujets âgés dont la baisse de la qualité des fonctions organiques est inévitable, des thérapies à la GH79 ont permis d'améliorer le tonus musculaire. Il est aussi probable que la perte de masse musculaire liée au vieillissement puisse être contrecarrée par des traitements avec des analogues de la GH (Fuh and Bach, 1998). Comme la GH, le taux circulant d'hormones thyroïdiennes est aussi affectée après hypophysectomie. L'hormone thyroïdienne (T_3) le plus souvent évoquée dans les processus d'acclimatation au froid, est aussi impliquée dans le contrôle du typage des fibres musculaires, la biogenèse et les capacités oxydatives des mitochondries (Duchamp *et al.*, 1991 ; 1992). Des travaux effectués en 1995 par Marchal ont montré que la T_3 joue un rôle dans le typage des fibres car elle stimule la différenciation des myoblastes et agit sur la l'expression de la myogénine. Parmi les facteurs de transcription tels que MyoD, Myf 5, MRF 4 et myogénine impliqués dans la différenciation et le maintien du tissu musculaire strié squelettique, on note une baisse de l'expression des ARNm de MRF 4 dans le muscle SOL après 2 jours d'immobilisation (Loughna et Brownson, 1996). Le rôle exact des hormones sur les modifications métaboliques et morphologiques du tissu musculaire reste toutefois à être déterminé.

II. La fonction somatotrope

1. La GH

L'apparition de la GH dans l'évolution ne peut être déterminée de manière précise, son statut d'hormone rendant impossible son identification dans les fossiles. Des études suggèrent que la molécule de proto-GH prolactine ancestrale (700 à 800 millions d'années) dérive comme l'insuline d'une sérine protéase ancestrale qui partage avec la GH des vertébrés supérieurs des séquences entières (Ishibashi *et al.*, 1989). Bien que la GH et la prolactine (PRL) aient un ancêtre commun, leur pourcentage d'homologie n'est que de 20% chez l'homme, cependant les multiples mutations du gène de la GH lui ont conféré une activité lactogène (Sanchez *et al.*, 1993).

La forme de GH la plus connue est celle d'une protéine de 22 kDa. Son rôle dans le développement post-natal a été démontré dans l'arrêt de la croissance après hypophysectomie (Smith, 1926). La GH parmi tous les autres facteurs de croissance est la seule hormone à stimuler la croissance longitudinale de l'os (Cheek et Hill, 1974). Cette hormone pléiotropique agit sur la mitose, la différenciation, la multiplication cellulaire et la régulation métabolique et transcriptionnelle. Son action *in vitro* sur la prolifération cellulaire a largement été démontrée (Barnard *et al.*, 1991). Les effets métaboliques de la GH sont complexes et impliquent à la fois des effets insulino-mimétiques et antagonistes de l'insuline (Davidson *et al.*, 1987). La réponse insulino-mimétique de la GH se traduit sur le glucose par une augmentation de son transport et de son oxydation ainsi que par accélération de la conversion en CO₂ du glucose, des acides gras et des lipides (Goodman, 1988). Au niveau musculaire, la GH stimule la synthèse protéique (Kostyo, 1968), la croissance (Goldspink *et al.*, 1975) et la régénération des cellules (Jennische et Andersson, 1991).

1.1. Le gène et la protéine de la GH

La première analyse de l'ADNc de la GH de rat été obtenue par transcription inverse d'un ARN polyadénylé issu de cultures de cellules hypophysaires (Seeburg *et al.*, 1977). Ce n'est qu'en 1988 que la protéine de la GH de diverses espèces a été séquencée par Li. La GH apparaissait comme un polypeptide de 190 acides aminés chez le rat et de 191 chez l'homme. Sa structure fait apparaître quatre hélices antiparallèles (Abdel-Meguid *et al.*, 1987), avec deux ponts disulfures qui relient respectivement la grande boucle à la petite boucle (Niall, 1971). Elle possède aussi quatre résidus cystéine retrouvés dans diverses espèces animales. Chez l'homme le gène hGH-N de 22 kDa est constitué de 5 exons localisés sur le chromosome 10. Ce gène peut subir un épissage alternatif au niveau de l'exon 3 (De Noto *et al.*, 1981), donnant ainsi un variant de la GH de 20 kDa. Cette GH de 20 kDa présente la même activité somatogénique que la GH de 22 kDa chez les mâles et les femelles de rats nains prépubères (Ishikawa *et al.*, 2001).

L'analyse par Western blot du sérum humain a montré l'existence de quatre formes de GH aux poids moléculaires respectifs de 27, 22, 20 et 17 kDa (Lewis *et al.*, 1994). D'autres part le variant de la GH de 20 kDa spécialement exprimé dans les scincytotoblastes du placenta a aussi été isolé. Il diffère de la GH hypophysaire par 13 acides aminés (Alsat *et al.*, 1997).

La GH appartient à une famille d'hormones polypeptidiques comprenant la prolactine (PRL), la somatomammotrophine (PL) et la proliférine (Wallis, 1992) qui ont de fort pourcentage d'homologie avec la GH. L'activité lactogène de la GH découle de cette homologie attribuée à des domaines spécifiques de la molécule de la GH humaine hGH (Nicoll *et al.*, 1986).

1.2. La synthèse et la sécrétion

La synthèse de la GH est sous le contrôle d'hormones qui sont aussi impliquées dans la croissance cellulaire. Ces hormones sont essentiellement les glucocorticoïdes, la thyroxine (T3), l'insuline et " l'insuline-like growth factor-1 " (IGF-1). Des études ont montré que les glucocorticoïdes inhibent l'expression de plusieurs sous-types de récepteurs de la somatostatine (Xu *et al.*, 1995) et augmentent la synthèse d'ARNm de la GH dans l'hypophyse (Evans *et al.*, 1992). L'importance de la thyroxine dans la régulation de la GH a été démontrée sur une lignée de cellules somatotropes tumorales (GH3), dont la T3 stimule l'accumulation des ARNm codant pour la GH (Samuels *et al.*, 1976) en augmentant le taux de transcription du gène de la GH. Quant à l'insuline et l'IGF-1, elles inhibent toutes deux l'expression de son gène (Yamashita *et al.*, 1987 ; Bermann *et al.*, 1994). La sécrétion de la GH est sous le contrôle essentiel de la GHRH (Barinaga *et al.*, 1993), un neuropeptide hypothalamique dont l'injection continue chez des sujets sains entraîne une augmentation des pulses nocturnes de la GH et du taux d'IGFI plasmatique (Vance, 1989).

La régulation de sa sécrétion dépend des neuropeptides hypothalamiques que sont la " growth hormone-releasing hormone " (GHRH) et la somatostatine (SS) connue pour inhiber la sécrétion de la GH mais pas sa biosynthèse. En effet, les différents variants de la GHRH (1-44 et 1-40) et leur analogue (1-29) stimulent de manière égale sa sécrétion (Grossman *et al.*, 1984). Les nouveau-nés, les enfants et les adultes ont des réponses sécrétoires de GH identiques après action de la GHRH (Shibasaki *et al.*, 1984). La SS régule négativement la sécrétion de la GH mais pas sa biosynthèse. Elle agit sur ses cinq-types de récepteurs en augmentant de manière différentielle leur expression en fonction de l'état physiologique (Bruno *et al.*, 1994). De nombreux autres peptides agissent sur cette sécrétion (Guistina et Johannes, 1998).

Cette sécrétion de GH est pulsatile chez toutes les espèces étudiées (Eden *et al.*, 1987). Chez les rats les pulses de sécrétion de la GH sont espacés de 3 à 4 heures chez le mâle mais sont fréquents, irréguliers et de faible amplitude chez la femelle (Jansson *et al.*, 1985). Les taux de sécrétions de GH les plus bas sont observés chez les sujets âgés, les obèses, les hypothyroïdiens et les diabétiques de types II (non insulino-dépendant).

1.3. La sécrétion de la GH en apesanteur

La sécrétion de la GH par pulsions épisodiques a largement été décrite et le cycle jour-nuit n'est pas un facteur déterminant dans le maintien du rythme basique de sa sécrétion (Tannenbaum *et al.*, 1976). **En revanche**, l'âge joue un rôle important dans sa sécrétion et les taux circulants d'IGF-1 et d'IGFBP-3 " *Insuline growth factor binding protein-3* " (protéine de transport de l'IGF-1) baissent avec le vieillissement (Copras *et al.*, 1993). **Ces deux facteurs sont régulés par la GH**

Des études effectuées sur des rats durant un séjour dans l'espace montrent une baisse de la production de GHRH et de SS dans l'éminence médiane, avec une nette diminution de la neurosécrétion de GHRH comparée à celle de SS (Sawchenko *et al.*, 1992). Les rats suspendus par le train arrière (exemple de microgravité) présentent une baisse de leur sécrétion de GH, accompagnée d'une diminution de la synthèse protéique (Linderman *et al.*, 1994). Si la sécrétion de GH est stimulée durant l'activité physique (Cappa *et al.*, 2000), son taux sanguin en apesanteur n'est maintenu qu'à la condition d'un minimum d'activité neuromusculaire. Ceci suggère une voie de modulation de la production de GH par l'activité musculaire (Mc Call *et al.*, 1999).

2. Le récepteur de la GH

Les effets de la GH après sa sécrétion passent par sa liaison à son récepteur spécifique le GHR. Le GHR a des homologies de séquences avec la " growth hormone binding protein " (GHBP), une version tronquée du domaine intracellulaire du GHR qui module aussi l'action de la GH en s'y liant (Edmondson, 1995).

2.1. Structure et gène du GHR

Le gène du GHR humain est situé dans la partie proximale du bras court du chromosome 5 et est composé de 87000 pb. Il contient 10 exons, l'exon 2 code pour la séquence de signalisation de la sécrétion, les exons 3-7 pour le domaine extracellulaire de liaison à l'hormone, l'exon 8 pour le domaine transmembranaire et les exons 9 à 10 pour le long domaine intracellulaire. Chez l'homme les deux formes du GHR les plus exprimées sont la forme complète composée de 620 acides aminés avec un seul domaine transmembranaire et celle qui a subi une troncature de la majeure partie de son domaine intracellulaire (Fisker *et al.*, 2001) **et qui comporte 246 acides aminés**. Chez les rongeurs le domaine extracellulaire ou GHBP est codé par des ARNm de 1,2 à 1,5 kb alors que chez l'homme et les autres espèces la GHBP est obtenue par clivage protéolytique du récepteur (Postel-Vinay et Finidori, 1995). La région 5'UTR de l'ADNc du GHR de plusieurs espèces est caractérisée par sa grande hétérogénéité. Cette hétérogénéité des transcrits du GHR est due à des **épissages alternatifs et à des terminaisons alternatives**. Dans certains cas l'épissage alternatif génère des transcrits qui diffèrent en taille du transcrit du GHR de 4,6 kb (Edens et Talamantes, 1998).

2.2. La protéine

Le clonage de la première séquence du GHR a été obtenu en 1987 par Leug *et al.* à partir des ADNc du GHR du foie de lapin et de singe. Le gène du GHR appartient à la superfamille des récepteurs des cytokines qui comprend les récepteurs de la PRL, de l'hématopoïétine, de l'érythropoïétine, des chaînes b et g de l'interleukine 2 (IL-2) à IL-7, du **GCSF**, du **GMCSF**, du **TNF** facteur de nécrose tumorale, de l'oncostatine M (Cosman *et al.*, 1990 ; Kitamura *et al.*, 1994 ; Kelly *et al.*, 1993).

Comme toutes les hormones et facteurs de croissance, la GH exerce ses actions métaboliques en se liant à son récepteur membranaires induisant son rôle dans la transduction du signal (Harvey *et al.*, 1995). La protéine du GHR existe sous des formes différentes les unes des autres ou dégradés (Carter-Su *et al.*, 1986 ; Husman., 1988). **Le GHR est une protéine de 620 acides aminés, se présentant sous la forme d'une chaîne protéique possédant 5 sites potentiels de N-glycosylation. Elle**

possède un peptide signal de 18 acides aminés, un domaine transmembranaire hydrophobe situé entre les acides aminés 247 et 270, un domaine intracellulaire de 350 acides aminés, ainsi qu'un domaine extracellulaire de 246 acides aminés. Dans le domaine extracellulaire, on retrouve 7 résidus cystéine chez l'homme comme chez le lapin (Leug *et al.*, 1987) ainsi que trois ponts disulfures (Fuh *et al.*, 1990). Chez l'homme, le domaine intracellulaire possède 9 résidus de cystéine alors que le lapin n'en possède que 8. La boîte 1 du domaine intracellulaire du GHR est essentiel pour la transduction du signal et constitué de sous-domaines impliqués dans différentes actions de la GH (Billestrup, 1993). Le domaine localisé entre les acides aminés 344 et 357 (boîte 2) est impliqué dans l'internalisation du complexe. Les travaux de Allevento *et al.* 1995 ont permis de montrer par des études de mutagenèse que la Phe 346 situé dans la boîte 2 est impliqué dans l'internalisation et la régulation négative du récepteur, mais n'agit pas dans la régulation post-transcriptionnelle. Le séquençage du GHR a permis de déterminer sa masse moléculaire (environ 65 kDa). L'importance de ce récepteur a été démontrée dans l'étude des anomalies de son ADNc impliquée dans une maladie rare de l'homme caractérisée par une résistance à la GH et un défaut de croissance : le syndrome de Laron (Postel-Vinay *et al.*, 1991).

2.3. Interaction GH/GHR

L'interaction de la GH et du GHR a été déterminée par de multiples approches. Le groupe Genentech a défini en 1989, cette interaction entre la GH et son récepteur en utilisant des ADN recombinants qui en dérivent. La conjugaison de techniques comme la chromatographie d'exclusion, la calorimétrie, le " quenching " fluorescent (Cunningham *et al.*, 1991) et la cristallographie ont aussi permis de montrer qu'une molécule de GH se lie à deux domaines extracellulaires du GHR (GHBP) et de déterminer la structure en 3D de cette liaison (de Vos *et al.*, 1992). Cette interaction GH/GHR entraîne l'homodimérisation du récepteur (Staten *et al.*, 1993) requise pour l'activité biologique de la GH (Postel-Vinay *et al.*, 1995).

Les voies par lesquelles la liaison de l'hormone à son récepteur entraîne les différents effets de la GH intriguent depuis de nombreuses années les chercheurs. La découverte de la phosphorylation de protéines cellulaires comme la Janus Kinase-2 (JAK2) constitue une étape importante dans l'élucidation des phases initiales de la transduction du signal (Carter-Su *et al.*, 1994). En effet, la région riche en proline du quart N-terminal du domaine cytoplasmique du GHR est nécessaire à l'association JAK2-GHR et à l'activation de JAK2 par la GH. De plus, la phosphorylation de la p97 après liaison spécifique de la GH à son récepteur montre que l'activation de JAK2 est essentielle à une action biologique de la GH (VanderKuur *et al.*, 1994). Des expériences ont montrées que la délétion du domaine kinase de JAK2 bloque son fonctionnement mais pas son couplage avec le GHR, que les domaines extracellulaire et transmembranaire du GHR et le domaine N-terminal de JAK2 sont essentiels dans la réponse au signal de la GH (Frank *et al.*, 1995). Ces données sont renforcées par les résultats de VanderKuur *et al.* (1994) qui montrent que les tyrosines 333 et 338 du GHR de rat sont phosphorylées par JAK2 et servent de site de liaison au domaine SH2 de JAK2.

La formation du pont disulfure après l'interaction GH/GHR n'est ni nécessaire à la dimérisation du GHR, ni à l'association GHR-JAK2 qui dépend plus de la dimérisation du GHR que de la phosphorylation de JAK2 (Zhang *et al.*, 1999). La possibilité de l'implication d'autres protéines JAK comme JAK1 et la tyrosine kinase 2 dans l'action du GHR dans le foie évoqué par Hellgren en 1999, ouvre d'autres voies dans la connaissance des étapes initiales de la transduction du signal de la GH.

Parmi ces étapes en amont de la transduction du signal, on retrouve la GH de 20 kDa et de 22 kDa qui à des taux plasmatiques bas ou physiologiques entraînent une augmentation dose-dépendante des ARNm codant pour le GHR. Cependant à des doses supraphysiologiques, la GH de 20 kDa inhibe moins la transcription que celle de 22 kDa qui constitue 75% de la GH hypophysaire (Nuoffer *et al.*, 2000).

L'interaction GH/GHR entraîne la phosphorylation d'une multitude de protéines associées aux voies de signalisation de la GH. Ces voies sont celle de JAK2, de MAP kinases ("Mitogen-activated protein kinase") impliqués dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire, des IRS-1 et 2 ("Insulin-receptors substrate") de l'IGF-1 (Sun *et al.*, 1993), de la protéine kinase C et des STAT ("Signal transducers and activators of transcription") (Thomas, 1998). Les STATs au nombre de trois, STAT-1, 3 et 5 activent la transcription de gènes mais sont différemment régulés par la GH. L'activation des STAT-1 et STAT-3 se fait *via* JAK2 alors que celle de STAT-5 nécessite phosphorylation des tyrosines du domaine cytoplasmique du GHR (Yi *et al.*, 1996). Le domaine intracytoplasmique du GHR contient toutes les informations nécessaires à la transduction du signal et à l'endocytose puisque le GHR est présent dans les endosomes sous sa forme complète et tronquée (Alves *et al.*, 2001).

Les 36 mutations du gène décelées dans les domaines extracellulaires (site de fixation de l'hormone) et transmembranaires du GHR se manifestent par un défaut de liaison du ligand à son récepteur qui influe sur les effets de la GH et de l'IGF-1, alors que les 2 mutations du domaine intracellulaire entraînent des déficiences moins graves. Ces données montrent bien le rôle primordial de la GH et de son récepteur dans la transduction du signal (Rosenbloom, 2000).

2.4. Internalisation du complexe GH-GHR

La cascade d'événements qu'occasionne la transduction du signal est suivie d'une internalisation rapide du complexe GH/GHR. Le complexe GH/GHR se trouve très vite associé à des compartiments intracellulaires comme les lysosomes et l'appareil de Golgi (Rosenfeld et Hyintz, 1980). Ce complexe peut : 1) subir une dégradation protéolytique par les corps lysosomaux (Authier *et al.*, 1996), 2) se diriger vers le noyau (Mertani *et al.*, 1994 ; Lobie *et al.*, 1994, 1995), 3) retourner à la surface des cellules pour y être recyclé par le biais des endosomes (Watts et Marsh, 1992). **L'internalisation du GHR nécessite l'action du protéasome, mais l'ubiquitination du GHR n'est pas nécessaire. De plus, l'utilisation d'inhibiteur des protéasomes empêche cette internalisation** (van Kerkhof, 2000). D'autres voies du complexe GH/GHR utilisent les vésicules à clathrines, les protéines " adaptateurs ", le complexe AP (Schmitt, 1997) ou la voie de la cavéoline (Lobie *et al.*, 1999).

2.5. Les tissus-cibles de la GH

Les différents tissus-cibles de la GH ont été caractérisés par la mise en évidence de l'expression de son récepteur (Harvey et Hull, 1997).

3. La GH et le muscle

La GH est connue pour agir sur la différenciation, la croissance et le métabolisme énergétique du muscle. Elle agit sur la croissance postnatale en exerçant son action sur la production d'IGF-1 par le foie. Cet IGF-1 stimule la croissance cellulaire, comme c'est le cas du cartilage (Skottner *et al.*, 1987). L'axe GH/IGF-1 est aussi mis en cause dans l'exercice physique dont la pratique soutenue entraîne des effets bénéfiques sur la résistance et la force musculaire (Jenkins, 1999).

3.1. Différenciation musculaire

La biologie du muscle s'articule pour une grande part sur les processus de spécialisation des myofibrilles et de l'innervation motrice. Les transformations et l'identité des fibres musculaires sont conditionnées par leur position dans le muscle, leur période d'apparition, leur type d'innervation, leur composition en protéines contractiles et l'expression des enzymes du métabolisme (Kelly *et al.*, 1986). En revanche, la différenciation terminale des cellules musculaires en culture est sous le contrôle de facteurs de croissance tels que " fibroblast growth factors " (FGF), le " transforming growth factor-beta " (TGF- β), l'"Insuline Growth Factors " (IGF) et d'hormones (Florini et Magri, 1989).

L'importance des hormones en particulier la GH a été démontrée chez des rats hypophysectomisés ou atteints d'insuffisance hypophysaire et des personnes âgées. En effet, les effets délétères de la baisse de sécrétion de GH sur l'organisme au cours du vieillissement (perte de masse musculaire et augmentation de l'adiposité) peuvent être contrecarrés par un traitement à la GH sur 21 mois (Rudman *et al.*, 1991). Le traitement par la GH a permis de maintenir l'intégrité musculaire de sujets présentant un déficit en GH (Rutherford *et al.*, 1991).

Parallèlement aux modifications morphométriques des muscles liées au déficit en GH, on note des variations importantes dans la composition en fibres musculaires. A l'image du muscle atrophié, le muscle de rats hypophysectomisés présente une diminution d'environ 50% de ses fibres de type I et l'apparition de fibres en phase de transition. Des injections de GH pendant 11 jours restaurent la composition initiale du muscle et suppriment toutes les fibres en phase de transition (Ayling *et al.*, 1989). Des études effectuées chez l'homme ont montré que l'augmentation de l'endurance à l'exercice musculaire est liée à une élévation des capacités oxydatives des muscles induite par la GH. Les thérapies par la GH permettent donc d'améliorer les performances musculaires en agissant sur la capacité d'évolution des fibres composant un muscle et sur leurs propriétés métaboliques (Ayling *et al.*, 1992).

3.2 Croissance musculaire

L'action de la GH sur la croissance musculaire se fait *via* l'IGF-1 dont le taux circulant diminue en cas d'hypophysectomie mais augmente avec l'administration de GH (Glasscock *et al.*, 1990). La GH agit aussi directement sur ses tissus-cibles en l'occurrence le muscle squelettique (Mertani et Morel, 1995)

Les expériences menées chez l'homme montrent une importante augmentation du diamètre des muscles SOL et EDL des sujets traités par la GH, démontrant son rôle sur la croissance des fibres (Ullman *et al.*, 1989a). Ces données sont confirmées par l'augmentation de la masse musculaire obtenue dans le cadre de la régénération des muscles après ischémie nécrotique et traitement par la GH (Ullman *et al.*, 1989b). En 1998, Welle rapporte les effets anabolisants de la GH et de l'IGF-1 qui

stimulent la synthèse protéique notamment dans les cas de dystrophie et d'atrophie musculaire. Cependant, l'atténuation de l'atrophie musculaire est plus efficace chez des sujets recevant des implants de myoblastes transfectés avec le gène de la GH (sécrétant la GH) que chez des sujets injectés quotidiennement (Vandenburgh *et al.*, 1998). Ces mêmes effets, atténuation de l'atrophie, augmentation de la masse musculaire, sont retrouvés chez des rats dont le train arrière est suspendu et qui sont traité par la GH (Bigard *et al.*, 1994).

L'exercice musculaire associé à des injections de GH entraîne une augmentation de la masse musculaire et de la tension tétanique chez des rats de 21 mois, alors que séparément les injections de GH ou l'exercice seul n'induisent pas les effets similaires (Andersen *et al.*, 2000). En plus de l'apport de la GH sur la croissance musculaire, l'exercice musculaire modifie la transcription des gènes (Pilegaard *et al.*, 2001). Lors de la récupération musculaire, on constate une forte augmentation des gènes de l'hème oxygénase-1, de la pyruvate kinase 4 et d'UCP3 (facteur qui serait impliquée dans le découplage de l'énergie mitochondriale) (Pilegaard *et al.*, 2001). Il apparaît donc que les thérapies par la GH sont très efficaces chez les sujets âgés entre autre, et donneraient des résultats probants dans les traitements des pathologies neuromusculaires (Lissett *et al.*, 2000).

4. GH et le métabolisme énergétique

La GH a des effets divers sur le métabolisme des carbohydrates et des lipides (Skaggs *et al.*, 1990). Elle joue un rôle dans le transport du glucose, la lipolyse et le métabolisme des acides gras. Les effets métaboliques de la GH complètent son action sur la croissance cellulaire. Elle agit directement ou indirectement sur la masse corporelle. Les effets de la GH se font souvent par l'intermédiaire de l'IGF-1, mais sont direct sur le tissu adipeux, le muscle, le foie et le pancréas. La GH régule la balance énergétique par des actions rapides ou à long terme, comme celles présumées dans la régulation transcriptionnelle de gènes spécifiques.

4.1. GH et métabolisme oxydatif

La GH agit directement ou indirectement sur le métabolisme énergétique des cellules. Dans le cas du muscle, l'absence d'activité physique entraîne une baisse du nombre des fibres musculaires oxydatives sans effet inverse lors d'un entraînement soutenu (Larsson et Ansved, 1985). Après hypokinésie, la récupération des fibres de type I, la vascularisation et les capacités des enzymes oxydatives sont meilleures après un programme d'entraînement (Desplanches *et al.*, 1987). Un exercice d'endurance associé à un traitement par la GH entraîne une augmentation des enzymes du métabolisme oxydatif et une réduction de l'adiposité chez des femmes âgées de 75 ans (Lange *et al.*, 2000). Ces données consolidées par le fait que dans l'exercice musculaire d'endurance le passage du substrat glucidique au substrat lipidique est associé à une augmentation de GH (Fernandez-Pastor, 1999), pose la question de l'implication de cette hormone dans le métabolisme oxydatif. En effet, dans les muscles SOL et EDL, la GH n'entraîne pas une augmentation significative du diamètre fibres oxydatives (type I et IIA), mais augmente le nombre de fibres musculaires lentes (Ullman *et al.*, 1989). Or, il est démontré que la GH et les acides gras libres s'auto-régulent, car la réduction du taux d'acide gras chez des sujets obèses s'accompagne d'une élévation du taux de GH (Lanzi *et al.*, 1999 ; Dieguez *et al.*, 2000). Il est possible que cette hormone favorise la voie du métabolisme oxydatif des acides gras et leurs utilisation par le muscle.

Le rôle de la GH dans le métabolisme oxydatif, est confirmé par ses effets positifs sur l'oxydation des acides gras mitochondriaux et par le fait que ces effets sont supprimés par le blocage du récepteur de la GH (Leung et Ho, 1997). Chez des rats hypophysectomisés, on note une baisse de la respiration mitochondriale et de l'activité ATPase (Clejan *et al.*, 1980). Un des mécanismes par lequel cette hormone stimule la respiration cellulaire *via* l'oxydation des acides gras, passe par une inhibition des réductases (comme la 2,4-dienoyl-CoA réductase) qui abaissent l'activité b -oxydative des acides gras insaturés. L'augmentation de la b -oxydation des acides gras a aussi été démontrée sur des myocytes isolés traités par la GH (Nada *et al.*, 1995).

Des injections quotidiennes de GH entraînent une augmentation du nombre de fibres de type I chez des rats hypophysectomisés (Ayling *et al.*, 1989). Cette action de la GH en faveur du métabolisme oxydatif, n'est pas l'unique explication de la prédominance voire même de l'évolution des fibres vers le type oxydatif durant l'exercice d'endurance. La GH pourrait stimuler l'oxydation des acides gras en augmentant la transcription des protéines de liaison des acides gras dans le foie (Leung et Ho, 1997).

4.2. GH et métabolisme glycolytique

Les travaux de Ayling en 1992, ont montré que l'hypophysectomie entraîne une diminution des fibres de type IIB

(glycolytiques) dans l'EDL, et l'augmentation de la consommation de glucose. En revanche, la GH maintient constante les réserves en carbohydrates durant les situations de survie (Goodman et Schwartz, 1993). Des injections quotidiennes de GH au nombre de 11, rétablissent le nombre des fibres glycolytiques et diminuent celui des fibres oxydatives (Ayling, 1992). La GH a aussi une action connue sur la libération de glucose par les hépatocytes des rats hypophysectomisés en augmentant la glycogénolyse (Blake et Clarke, 1989).

En plus de ces actions métaboliques, la GH agit sur la transformation des types de fibres en relation avec l'expression de certains gènes des protéines contractiles. Elle joue aussi un rôle déterminant dans l'augmentation du nombre des fibres oxydatives, des mitochondries, et des enzymes du métabolisme oxydatif comme la succinate déshydrogénase (Ayling, 1992). Ce second effet de la GH se retrouve au cours de l'exercice où les capacités oxydatives du muscle et les protéines de transport du glucose augmentent. Dans le même temps on constate une perte de glycogène (Cartee, 1994). *In vivo*, la GH augmente aussi la glycogénolyse dans les muscles de rats normaux ou hypophysectomisés (Dimitriadis *et al.*, 1994). Ces données montrent une action de la GH sur le métabolisme glycolytique, mais ne peuvent être prises séparément dans le cadre d'une analyse du rôle exact de cette hormone sur cette voie du métabolisme énergétique.

5. Régulation par la GH

La GH régule une multitude de facteurs agissant sur la croissance, la différenciation cellulaire et le métabolisme. La cascade d'événements qui découle de la dimérisation de son récepteur va de l'activation des kinases impliquées dans la croissance, la différenciation et l'activation de facteurs de transcription (Cobb *et al.*, 1991 ; Frank *et al.*, 1995), à la régulation des changements d'activité enzymatique (Carter-Su *et al.*, 1996), du calcium et du glucose intracellulaire (Schwartz *et al.*, 1992 ; Billestrup *et al.*, 1995). Ces facteurs d'importance majeure pour le bon fonctionnement des cellules, en particulier musculaires, sont l'objet de modifications adaptatives et/ou fonctionnelles nécessaires à la vie des organismes.

Au niveau transcriptionnel, on constate une augmentation de 10 fois de l'affinité du complexe 1 : 2 GH 20 kDa-GHR comparée à celle de la GH de 22 kDa (Wada *et al.*, 1998). Lorsque le rapport GH/GHR est augmenté, la formation du complexe 1 : 1 GH/GHR est favorisée le rendant inactif en terme de transduction du signal (Nuoffer *et al.*, 2000) et donc d'activation de la transcription.

5.1 GH et MHC

Les différences structurales et fonctionnelles entre les muscles résident dans la variété des isoformes des MHC. Ces dernières sont des protéines non pas issues d'une régulation post—transcriptionnelle d'autres MHC, mais dérivent de **plusieurs gènes** (Schiaffino et Reggiani, 1996). Les MHC lentes et rapides n'ont ni les mêmes propriétés métaboliques, ni la même contractilité (*cf.* section I : 2.3.1 et 2.3.2).

La présence de récepteurs de la GH nucléaires et la régulation de certains gènes comme les MHC (Fong *et al.*, 1989) par la GH ont aiguë l'intérêt suscité pour la régulation de ces MHC. Des études menées en 2000 par Giger *et al.*, sur le muscle SOL de rats suspendus ont montré que la transition des chaînes lourdes de myosine- β (lente) vers les isoformes des MHC rapides est sous le contrôle du fragment 215 à 408 du promoteur du gène des MHC- β . La GH aurait un rôle sur la régulation des MHC, mais les mécanismes de son action ne sont pas connus.

Des expériences menées sur des rats âgés de 24 mois et demi montrent que le nombre de fibres de type IIA augmente lors de la malnutrition mais diminuent après restauration de l'alimentation et injection simultanée de GH (Ameredes *et al.*, 1999). L'hypophysectomie entraîne l'apparition d'un nombre important de fibres de type IIC (isoforme MHC IIC). La GH parmi toutes les autres hormones hypophysaires est parmi celles capables de restaurer la répartition des types de fibres musculaires (Ayling *et al.*, 1992).

La protéine kinase C est impliquée dans la transduction du signal de la GH (Gurland *et al.*, 1990). Ce facteur régule l'expression de gènes des MHC dans le muscle (Di Mario, 2001). En effet, l'activation ou la transfection du gène de la protéine kinase C réprime l'expression des MHC II lentes. De plus, dans le muscle squelettique, la protéine kinase C β est plus active dans les fibres rapides (Donnelly *et al.*, 1994 ; Di Mario, 2001). La régulation des MHC par la GH est effective et passe par plusieurs voies notamment celle de la transduction du signal de la GH.

5.2. GH et calcium intracellulaire

La GH est impliquée dans l'augmentation du calcium intracellulaire des adipocytes de rat, des lymphocytes et des cellules CHO exprimant le GHR (Schwartz *et al.*, 1990). La moitié C-terminal du domaine cytoplasmique du GHR est requise dans la régulation du flux du calcium par la GH (Gong *et al.*, 1998)

Le blocage du calcium extracellulaire par le vérapamil et la nimodipine montre que la GH a une action sur les canaux de calcium de type-L (faible voltage) (Gaur *et al.*, 1996). La suppression de l'effet insulino-mimétique de la GH dépend de la

sensibilité de la réaction calcium-calmoduline qui serait due à l'entrée massive de calcium dans la cellule lors de la stimulation par la GH (Schwartz et Goodman, 1990). Or, dans la contraction musculaire le calcium est déterminant et son flux est augmenté dans les muscles rapides glycolytiques (Blanco et Sieck, 1992)

5.3. GH et transport du glucose

La GH a divers effets sur le métabolisme des sucres et des lipides, mais aucune voie majeure de leur régulation ne s'est dégagée. Les effets insulino-mimétiques ou non- insulino-mimétiques de la GH se vérifient chez le porc pour qui la sensibilité à l'insuline est réduite après des injections régulières de GH alors que le glucose plasmatique augmente. La synthèse du transporteur principal du glucose (GLUT-1) est réduite par la GH (Tar *et al.*, 1990), alors qu'après l'hypophysectomie la GH stimule la consommation en glucose des cellules adipocytaires et musculaires (Hirano *et al.*, 1988). L'oxydation du glucose et la lipogénèse sont réduites par des injections répétées de GH ou augmentées par une déficience en GH (Harvey *et al.*, 1995). Dans l'exercice musculaire aérobie comme l'endurance, la sécrétion de GH augmente (Parkin *et al.*, 1986), et le taux de transporteur du glucose (GLUT-4) s'élève parallèlement aux capacités oxydatives et aux réserves en glycogène (Carter *et al.*, 1994). La sécrétion de la GH durant l'effort a aussi été étudiée en conditions anaérobies où son taux est augmenté par rapport aux conditions aérobies (Vanhelder *et al.*, 1984). Ces données sont renforcées par le fait que lors d'un sprint qui sollicite le métabolisme glycolytique (anaérobie), le glucose améliore les performances des athlètes (Ma Claren *et al.*, 2000 ; Febbraio *et al.*, 2000).

Au cours de l'atrophie musculaire où l'augmentation du pourcentage des fibres oxydative-glycolytiques dans le SOL est accompagnée de l'accroissement de la GLUT-4, de la production de lactate et de la synthèse de glycogène (Stump *et al.*, 1997 ; Langfort *et al.*, 1997). Ces conséquences sont quasi similaires aux variations observées 12 h après l'injection de GH (Dimitriadis, 1994).

En conclusion, toutes ces données montrent que la GH pourrait avoir une action prépondérante sur le métabolisme énergétique, ceci au cours de l'exercice ou de l'inactivité.

5.4. La GH et la transcription

Des études sur la régulation de la synthèse et l'expression d'ARNm relative à une immobilisation, un exercice physique ou une inactivité liée à la microgravité ont révélé des variations importantes dans l'expression de certains gènes. Dans le cas de l'atrophie musculaire on constate une baisse des ARN totaux et une altération de la transcription (Howard *et al.*, 1989 ; Thomason *et al.*, 1992). A l'opposé lors de la récupération musculaire après une atrophie, Morrison *et al.* (1987a ; 1987b) rapportent en une augmentation de la synthèse des ARNm de l'alpha-actine et même du cytochrome c.

Il est maintenant établi que la GH influence l'expression de gènes codant pour divers récepteurs, facteurs de croissance, enzymes et facteurs de transcription et stimule la synthèse de l'ADN et la prolifération cellulaire (Isaakson, 1985). De plus, la mise en évidence de l'expression des ARNm du GHR dans divers tissus et l'interaction de la GH avec son récepteur confirme l'hypothèse d'une action directe de la GH sur ces tissus-cibles (Mertani *et al.*, 1995). Ces actions de la GH consécutives à l'internalisation du complexe GH-GHR₂, pourraient être régulées **par la région ATGs** qui participerait à l'expression du nombre des récepteurs à la GH (Lawrences *et al.*, 1989). Cette expression des GHR et de leur concentration : basse, physiologique ou forte dépend du type de GH (20 ou 22 kDa) (Nuoffer *et al.*, 2001).

III. Le muscle et les protéines découplantes (UCP)

Dans le muscle on retrouve deux types d'UCP : les UCP2, qui sont ubiquitaires et les UCP3 très fortement exprimées dans le tissu adipeux brun et le muscle squelettique. Ces protéines mitochondriales semblent impliquées dans la modulation du métabolisme énergétique des cellules.

1. Les protéines découplantes

Les protéines découplantes, dont la première a été clonée en 1985, sont maintenant au nombre de cinq (Adams, 2000). Mis à part UCP1, les rôles biologiques des différentes UCP restent à clarifier. UCP1 joue un rôle dans la thermorégulation avec ou sans frisson. Des souris ou des rats exposés au froid, augmentent l'expression des ARNm codant pour UCP1 dans le tissu adipeux brun mais les résultats sont plus contrastés pour UCP2 et 3 qui sont différemment régulées selon les tissus (Fleury *et al.*, 1997 ; Boss *et al.*, 1998c). D'autres études faites sur le muscle squelettique ont montré que l'expression des UCP2 et 3 augmente après l'exercice musculaire dans le gastrocnémien (Tsuboyama-Kasaoka *et al.*, 1998) alors qu'elle diminue dans le tibialis antérieur (Boss *et al.*, 1998b). Dans le cas de l'atrophie musculaire suite à la suspension par le train arrière de rats, une augmentation de l'expression du gène de l'UCP3 a été rapportée (Denjean *et al.*, 1999), suggérant un rôle évident des UCP dans le métabolisme énergétique des organismes.

1. Généralités sur les UCPs

La protéine découplante-1 (UCP1) est la première protéine de la famille des UCPs, découverte au milieu des années 1970 par Nicholls et Riquier. Le gène d'UCP1 a finalement été cloné par Bouillaud *et al.* 1985. UCP1 est une protéine localisée dans la membrane mitochondriale interne, capable de dissiper le gradient de H^+ généré par la chaîne respiratoire en produisant de la chaleur et non plus de l'ATP. Ce mécanisme est mis en jeu dans les phénomènes d'acclimatation au froid durant lesquels le taux d'UCP1 mitochondrial du tissu adipeux brun augmente fortement (Rafael *et al.*, 1986). L'expression des UCP1 est également accrue en réponse à des régimes hyperglycémiques.

Chez l'homme adulte, le tissu adipeux brun (seul tissu qui exprime UCP1) régresse devenant peu actif (Lean *et al.*, 1986). En revanche, la production de chaleur est maintenue par le muscle squelettique en réponse au glucose ou au cathécholamine (Simonsen *et al.*, 1993). Ces observations renforcées par le fait que des tissus dépourvus d'UCP1, montrant une fuite de H^+ mitochondriaux pouvant contribuer jusqu'à 50% de leur consommation en oxygène (Rolfe *et al.*, 1996) ont amené plusieurs équipes à la recherche et au clonage de nouvelles UCP que sont UCP2 (Boss *et al.*, 1997), UCP3 (Vidal-Puig *et al.*, 1997). Des protéines similaires (StUCP et AtUCP) (Riquier et Bouillaud, 2000) ont également été clonées chez les végétaux et les oiseaux (at UCP) (Raimbault *et al.*, 2001).

UCP2 et UCP3 comme UCP1 sont des protéines de la membrane mitochondriale interne dont les séquences présentent de fortes similitudes avec celles des transporteurs mitochondriaux (Boss *et al.*, 1997). D'après leur analogie de structure, elles sont toutes deux impliquées dans la baisse du gradient électrochimique de la membrane mitochondriale (Fleury *et al.*, 1997 ; Boss *et al.*, 1998). Par analogie avec UCP1 qui influe sur la balance énergétique, la prise de poids chez l'homme (Clement *et al.*, 1996 ; Fumeron *et al.*, 1996) les UCP 2 et 3 plus ubiquitaires pourraient constituer une nouvelle voie dans la lutte contre l'obésité et le diabète (Boss *et al.*, 1998a).

1.2. Structure et gène des UCPs

Les trois premières UCP connues partagent plusieurs caractéristiques avec les transporteurs mitochondriaux (Riquier et Bouillaud, 1997). Ils sont composés de 300 acides aminés et ont une masse moléculaire d'environ 3-35 kDa. Chacune des UCP possède trois motifs typiques des protéines de transfert de l'énergie mitochondriale, qui sont utilisés pour différencier les transporteurs mitochondriaux par leurs séquences formées de structure en triplet de domaines de 100 acides aminés (Bairoch, 1993 ; Riquier et Bouillaud, 1997).

Des études effectuées sur toutes les UCP, les BMCP1 " Brain Mitochondrial Carrier protein-1 " et les UCP des plantes ont montré que les UCP ont en commun des séquences (motifs) spécifiques se trouvant dans les 1^{ère}, 2^{ème} et 4^{ème} hélices alpha et sont impliqués dans la liaison anionique des acides gras et dans leur translocation (Jesek et Urbankova, 2000). Le gène d'UCP3 est formé de six exons et ressemble à celui d'UCP1 (Boss *et al.*, 1998a). Les gènes d'UCP2 et d'UCP3 ont tous deux 56% d'homologie avec le gène d'UCP1 (Loweel *et al.*, 2000).

1.3. La protéine découplante-3

Lorsque son expression est fortement activée, il est démontré qu'UCP3 agit en partie comme UCP1 en occasionnant un flux de protons à travers la membrane mitochondriale interne, produisant ainsi de la chaleur à la place de l'ATP. L'UCP3 musculaire semble être plus affectés par les changements de régime alimentaire, car chez des animaux soumis à une restriction alimentaire de 60%, le taux d'UCP3 baisse dans le muscle (Boss *et al.*, 1998a).

UCP3 au-delà de son effet dans le métabolisme énergétique mitochondrial, pourrait jouer un rôle fonctionnel dans différents mécanismes : 1) adaptation de la réponse thermogène après exposition au froid et restriction alimentaire, 2) contrôle de la production d'oxygène réactif (ROS) par les mitochondries, 3) régulation de la synthèse d'ATP, et 4) régulation de l'oxydation des acides gras (Samec *et al.* 1999, 2000 ; Vidal-Puig, 2000 ; Boss *et al.*, 2001). Certains postulats comme l'implication d'UCP3 dans la régulation de la masse corporelle, la résistance à l'exercice musculaire n'ont pas été confirmés par les études effectuées chez des souris " knockout " d'UCP3. Par contre la surexpression massive est favorable de ce mécanisme (Clapham *et al.*, 2000). Vidal-Puig *et al.* (2000) évoquent à l'observation de ces phénomènes l'éventualité de mécanismes compensatoires alternatifs dans la régulation de l'expression d'UCP3.

1.4. Régulation des UCP3

La variation de l'expression des ARNm codant pour UCP3 dans le muscle est sous le contrôle de divers facteurs environnementaux et hormonaux. L'exposition au froid, l'activité physique et le régime alimentaire modifient de manière considérable mais différente l'expression du gène d'UCP3. D'autres facteurs tels que les hormones comme les cathécholamines, les hormones thyroïdiennes et plus récemment la GH sont aussi impliquées dans la régulation de l'expression des ARNm codant pour UCP3.

1.4.1 Exposition au froid et jeûne alimentaire

Le rôle thermogène d'UCP1 dans la régulation de la balance énergétique et la lutte contre le froid est maintenant admis Muzzin *et al.* (1999). Les effets du froid sur l'expression des ARNm codant pour UCP3 sont aussi nets que ceux observés pour UCP1. Une surexpression des ARNm codant pour UCP3 a été observée chez la souris lors de l'exposition brève au froid, mais ces effets ne sont pas maintenus au-delà de 10 jours à 4°C (Fleury *et al.*, 1997). Les mêmes variations sont observées chez le rat, mais l'augmentation d'UCP3 n'apparaît qu'après 48 h (Boss *et al.*, 1997). Ces résultats sont confirmés par les travaux de Denjean *et al.* (1999) qui montrent une augmentation des ARNm codant pour UCP3 au froid (4°C, 7j) dans le tissu adipeux brun innervé ou dénervé du nerf sympathique. La régulation UCP3 n'est pas uniforme dans tous les muscles puisque le gastrocnémien et le tibialis ne répondent pas au froid comme les autres muscles (Boss *et al.*, 1997).

Le jeûne alimentaire régule l'expression des ARNm codant pour UCP1, 2 et 3 dans le tissu adipeux brun et dans le muscle (Boss *et al.*, 1997). En effet, les variations observées peuvent dépendre du tissu et de la durée du jeûne : 48 h de jeûne entraînent une diminution de l'expression des ARNm codant pour UCP3 dans le tissu adipeux brun et une augmentation dans le muscle tibialis (Boss *et al.*, 1997).

Cette surexpression inattendue des UCP3 musculaires est sujet à controverse. Certains auteurs l'expliquent comme une compensation de la baisse du taux d'UCP3 adipocytaire en faveur d'un rééquilibrage de la thermogénèse (Boss *et al.*, 1997), de la balance osmotique et ionique (Gong *et al.*, 1997). L'augmentation des UCP3 musculaires est comme une réponse modulatrice dans l'oxydation des substrats lipidiques, puisque la dépense énergétique baisse littéralement lors du jeûne alimentaire (Samec *et al.*, 1999). Une telle surexpression des UCP3 a aussi été observée dans les muscles de rats atrophiés après des semaines passées en microgravité (Denjean *et al.*, 1999), situation qui correspond du reste à une baisse de la dépense énergétique.

1.4.2. Exercice musculaire

UCP3 fortement exprimée dans le muscle squelettique est un gène codant pour une protéine dont les propriétés fonctionnelles demeurent inconnues. Son rôle dans la régulation la thermogénèse est associé à des rapports ATP/ADP faibles dans le tissu adipeux brun et élevés dans le muscle squelettique lors de la thermogénèse sans frisson (Echaty *et al.*, 1999).

L'analyse par RT-PCR de l'expression des ARNm codant pour UCP3 dans le quadriceps fémoral montre une baisse après l'exercice musculaire (Schrauwen *et al.*, 1999). Des effets comparables ont été notés pour UCP2 et UCP3 dans les muscles tibialis et SOL de rats entraînés pendant 8 semaines sur tapis roulant (Boss *et al.*, 1998b). Des effets contraires sont enregistrés chez le rat où, 3 h après l'exercice musculaire les ARNm codant pour UCP2 et UCP3 sont augmentés dans le gastrocnémien (Tsuboyama-Kasaoka *et al.*, 1998). Cette expression semble retrouver un niveau basal, comparable à ceux enregistrés chez les rats et souris sédentaires (Corthright *et al.*, 1999).

Ces contradictions dans les résultats sont soit imputables au rôle éventuel des UCP dans la thermogénèse post-exercice, soit aux variations connues des substrats et taux circulants d'hormones pendant et après l'exercice musculaire mais également au fait qu'il faudrait regarder la protéine.

2. UCP3 et métabolisme énergétique

Le mécanisme d'action des UCP (autre que UCP1) par lequel est généré la chaleur *via* le flux de proton à travers la membrane mitochondriale reste sans réponse définitive. Le rôle des acides gras libres, la nature des substrats lipidiques ou glucidiques sont évoqués dans la régulation de la balance énergétique médiée par cette famille de transporteurs mitochondriaux.

2.1. Métabolisme oxydatif

Si les UCP jouent peut être ont un rôle important dans l'énergétique cellulaire, leurs actions spécifiques dans le métabolisme oxydatif fait encore l'objet de nombreux travaux.

Des rats mis en restriction alimentaire sévère (90%), dans des conditions où l'organisme diminue sa dépense énergétique, présentent une élévation de leur taux d'ARNm codant pour UCP3 dans le muscle. Une augmentation d'un facteur 10 des ARNm codant pour UCP3 se produit dans le muscle quadriceps de rat après 12 à 24 h sans nourriture. Cependant, ni l'administration de leptine, ni les injections à fortes doses de glucocorticoïdes aux rats privés d'alimentation ne reproduisent l'augmentation d'UCP3 induite par le régime (Weigle *et al.*, 1998). A l'opposé, l'augmentation du taux circulant d'acides

gras après injection d'une solution lipidique héparinée chez des rats normalement alimentés, entraîne une hausse des ARNm codant pour UCP3 dans les muscles SOL et EDL. Les acides gras sont donc impliqués dans la régulation de l'expression d'UCP3. Cette augmentation des ARNm codant pour UCP3 induite par les acides gras est plus liée à un mécanisme qui les utilise comme source d'énergie qu'au besoin de l'organisme pour la dissipation de l'énergie (Weigle *et al.*, 1998).

L'utilisation d'un anti-lipolytique (acide nicotinique) connu pour réduire le flux circulant des acides gras libres chez des rats nourris ou à la diète, provoque une baisse des taux d'UCP2 et 3 dans le muscle SOL (lent-oxydatif), mais pas dans les muscles rapide-glycolytiques comme le gastocnémien et le tibialis (rapide-oxydatif-glycolytiques) (Samec *et al.*, 1999). En revanche, l'etomoxir qui inhibe le flux d'acide gras dans la mitochondrie entraîne une baisse des UCP3 dans le tibialis des rats (nourris *ad libitum* ou à la diète), mais ne provoque aucun changement dans l'expression des UCP3 du gastocnémien de rats (nourris *ad libitum* ou à la diète) et du SOL de rats nourris *ad libitum*. Seule une augmentation d'UCP3 a été enregistrée dans le SOL de rats mis en restriction alimentaire sévère. Ces résultats évoquent l'existence d'un rétrocontrôle entre le flux d'acides gras et les UCPs des muscles à métabolisme oxydatif (Samec *et al.*, 1999).

2.2. Métabolisme glycolytique

A l'image des acides gras, l'idée qu'une augmentation de l'entrée de glucose dans les cellules entraîne une augmentation des UCP3 est envisageable.

La transfection du gène d'UCP3 à une lignée de myotubes L6 entraîne à la fois une augmentation de l'assimilation du 2-désoxyglucose et des transporteurs du glucose (GLUT-4). De plus, la surexpression d'UCP3 dans ces cellules s'accompagne d'une élévation de la production de lactate. Ces éléments vont en faveur d'une augmentation du métabolisme du glucose et de la translocation des GLUT-4 à la surface cellulaires après activation de la phosphoinositide-3 kinase par les UCP3 (Huppertz *et al.*, 2001). Tsuboyama-Kasaoka *et al.* (2000) ont aussi montré que la surexpression du gène GLUT-4 induit une hausse de l'expression des UCP3 dans le muscle squelettique et une baisse des UCP1 dans le tissu adipeux brun.

Chez le rat l'exercice musculaire effectué sur une longue ou courte durée entraîne 3 h après le dernier exercice une augmentation de 14 à 18 fois de l'expression des ARNm codant pour UCP3. En revanche, 22 h après le dernier exercice, phase durant laquelle l'assimilation du glucose retourne à son état basal (rats sédentaires), l'expression d'UCP3 baisse aussi jusqu'à des niveaux basaux (Tsuboyama-Kasaoka, 2000).

L'oxydation des sucres et les taux élevés d'insuline sont positivement corrélés aux taux d'UCP3. Les mécanismes de régulation d'UCP3 par la quantité de glucose assimilée ne sont pas élucidés mais, on sait que l'augmentation du glucose est liée à celle de la glycolyse entraînant une hausse du taux de citrate (Willi *et al.*, 1998 ; Ruderman *et al.*, 1999).

Il apparaît dès lors que l'augmentation de l'entrée du glucose dans le muscle provoque l'augmentation de l'expression des ARNm codant pour UCP3 se traduit par une dépense énergétique accrue de l'organisme.

IV. GH, UCP3 et adaptation musculaire

La GH, son récepteur et UCP3 sont impliqués dans les mécanismes d'adaptation des muscles. Selon les conditions environnementales (le stress, certains facteurs hormonaux et l'activité), les muscles ne réagissent pas de la même manière. Leur adaptation se fait par la répression ou l'expression de gènes et de facteurs de transcriptions médiés par la voie des protéines kinases (Olson, 1993 ; DiMario, 2001).

De nombreuses études ont montré que la GH entraîne l'augmentation du nombre des fibres de type I (oxydatives) et des enzymes du métabolisme oxydatif (Ayling *et al.*, 1992). Ces données comme celles obtenues avec UCP3 après l'exercice musculaire d'endurance, où l'augmentation de la proportion des fibres oxydatives est largement démontrée, s'accompagne d'une très forte activation de la transcription du gène d'UCP3 et de la pyruvate déshydrogénase Kinase 4 (PDK4) (Pilegaard *et al.*, 2001).

En revanche, peu de choses sont établies concernant les mécanismes d'adaptation des muscles lors de leur atrophie. Il a été démontré que la GH prévenait l'atrophie musculaire (Fares *et al.*, 1996) et que l'expression des ARNm codant pour UCP3 augmentait dans les muscles de l'arrière-train des rats après quelques jours de suspension (Denjean *et al.*, 1999). Mais *in vivo* aucune relation de cause à effet n'a encore été avancée quant au mode de régulation du GHR et de l'UCP3 pendant l'atrophie musculaire.

1. GH et atrophie musculaire

Les expériences d'hypophysectomie ne suffisent pas à elles seules à expliquer l'atrophie qui s'en suit. Les hormones thyroïdiennes et gonadotropes jouent aussi un rôle sur le métabolisme musculaire et l'impact de leur absence dans ce

mécanisme de perte de masse musculaire n'est pas totalement claire. Lors d'une sous alimentation, la masse musculaire baisse en même temps que le taux de testostérone circulant. Cet état est corrigé par la réalimentation seule ou accompagnée d'un traitement par la GH entraînant notamment une hypertrophie du muscle gastocnénien (Ameredes *et al.*, 1999). Les variations des taux de calcium, de GLUT4, de glycogène et de lactate dans l'atrophie musculaire similaires à celles observées après un traitement par la GH consolide l'idée d'une implication certaine de la GH dans les processus d'altération ou de récupération de la fonction musculaire.

2. UCP3 et atrophie musculaire

Lors de l'immobilisation du muscle ou de son inactivité comme dans les tétraplégies, l'augmentation de l'expression des ARNm codant pour UCP3 observée peut être normalisée par l'exercice musculaire (Hjeltnes *et al.*, 1999).

Il est donc envisageable que l'élévation du taux d'UCP3 dans la réduction de l'activité contractile peut être corrélée à celle de l'entraînement physique qui au contraire montre une réduction d'UCP3 (Boss *et al.*, 1998).

3. Régulation des UCP3 par la GH

L'un des premiers rôles de la GH est celui d'assurer la croissance des êtres vivants. Mais les actions de celle-ci sur le métabolisme et la croissance cellulaire semblent être imbriquées, voire complémentaires au point que la GH oriente ses effets vers une dégradation des substrats (lipides, sucres et protéines) au service de la croissance (Goodman *et al.*, 1993). Les effets de la GH sur les acides gras et le glucose sont impliqués dans la régulation des UCP3, mais ne se manifestent pas toujours de la même manière. En effet, la réponse initiale de l'organisme à la GH est une hypoglycémie comparable à celle causée par l'action de l'insuline, du glucose et des acides gras circulants baissent (Hart *et al.*, 1984).

D'autres études faites chez le rat ont montré que 3 à 4 h après l'administration de la GH, les taux d'acides gras circulant remontent, simulant ainsi les phases de faim ou de lactation durant lesquelles l'organisme anticipe sur ses besoins énergétiques et élève son taux d'acides gras (Bauman et McCutcheon, 1985). La GH en augmentant le transport et la dégradation du glucose influe aussi sur la synthèse des acides gras en leur fournissant à la fois l'alpha-glycérol et l'acetyl Coenzyme A nécessaire à leur estérification (Goodman *et al.*, 1993). Ces éléments sont aussi impliqués dans la régulation de l'UCP3 musculaire qui augmentent lorsque les transporteurs du glucose augmentent et baissent durant la baisse du glucose post-exercice (Tsuboyama-Kasaoka *et al.*, 2000).

Dans cette dynamique, le traitement par la GH de sujets GH déficient entraîne une hausse de l'expression des ARNm codant pour UCP3 dans le muscle et dans le tissu adipeux brun qui est positivement corrélées au taux plasmatique des acides gras libres. Aucune variation d'UCP3 n'a été notée lors du traitement placebo (Pedersen *et al.*, 1999). En revanche, un régime hypocalorique imposé à des hommes obèses a montré une baisse des taux d'ARNm codant pour UCP3 dans le tissu adipeux brun mais pas dans le muscle. Le traitement par la GH de ces mêmes sujets n'a entraîné aucun changement dans l'expression d'UCP3 (Pedersen *et al.*, 2000).

Ces données montrent qu'UCP3 peut jouer un rôle dans les effets médiés par la GH sur le métabolisme énergétique des sujets déficient à la GH. Cette régulation d'UCP3 par la GH semble être fonction du statut hormonal (Pedersen *et al.*, 1999) et de l'activité physique des sujets (Schrauwen *et al.*, 1999).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Abdel-Meguid, S.S., Shieh, H.S., Smith, W.W., Dayringer, H.E., Violand, B.N., and Bentle, L.A. (1987) -Three-dimensional structure of a genetically engineered variant of porcine growth hormone. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, **84** : 6434-7.
- Adams, S.H. (2001) -Uncoupling protein homologs: emerging views of physiological function. *J.Nutr.*2000.Apr;130(4):711-4., **130** : 711-4.
- Aigner, S. and Pette, D. (1990) -In situ hybridization of slow myosin heavy chain mRNA in normal and transforming rabbit muscles with the use of a nonradioactively labeled cRNA. *Histochemistry.*, **95** : 11-8.
- Aigner, S. and Pette, D. (1992) -Fast-to-slow transition in myosin heavy chain expression of rabbit muscle fibres induced by chronic low-frequency stimulation. *Symp.Soc.Exp.Biol.*, **46:311-7.** : 311-7.
- Allen, D.L., Linderman, J.K., Roy, R.R., Bigbee, A.J., Grindeland, R.E., Mukku, V., and Edgerton, V.R. (1997) - Apoptosis: a mechanism contributing to remodeling of skeletal muscle in response to hindlimb unweighting. *Am.J.Physiol.*, **273** : C579-87.
- Alsat, E. Guibourdenche, J. Luton, D. Frankenne, F. and Evain-Brion, D. (1997) - Am J Obstet Gynecol. **177** (6):1526-1534.
- Alves Dos Santos, C.M., ten Broeke, T., and Strous, G.J. (2001) -Growth hormone receptor ubiquitination, endocytosis and degradation are independent of signal transduction via JAK2. *J.Biol.Chem..Jun.*, . :
- Ameredes, B.T., Watchko, J.F., Daood, M.J., Rosas, J.F., Donahoe, M.P., and Rogers, R.M. (1999) -Growth hormone restores aged diaphragm myosin composition and performance after chronic undernutrition. *J.Appl.Physiol.*, **87** : 1253-9.
- Andersen, N.B., Andreassen, T.T., Orskov, H., and Oxlund, H. (2001) -Growth hormone and mild exercise in combination increases markedly muscle mass and tetanic tension in old rats. *Eur.J.Endocrinol.*2000.Sep;143(3):409-18., **143** : 409-18.
- Anderson, N.G. (1992) -Growth hormone activates mitogen-activated protein kinase and S6 kinase and promotes intracellular tyrosine phosphorylation in 3T3-F442A preadipocytes. *Biochem.J.*, **284** : 649-52.
- Authier, F., Posner, B.I., and Bergeron, J.J. (1996) -Endosomal proteolysis of internalized proteins. *FEBS Lett.*, **389** : 55-60.
- Ayling, C. M., J. M. Zanelli B. H. Moreland, and D. Schulster. (1992) -.Effect of human growth hormone injection on fibre type composition and metabolic activity in a skeletal muscle from normal and hypophysectomized rats. *Growth regulation*, **2**: 133-143.
- Ayling, C.M., Moreland, B.H., Zanelli, J.M., and Schulster, D. (1989) -Human growth hormone treatment of hypophysectomized rats increases the proportion of type-1 fibres in skeletal muscle. *J.Endocrinol.*, **123** : 429-35.

B

- Bairoch, A. (1993) -The PROSITE dictionary of sites and patterns in proteins, its current status. *Nucleic.Acids.Res.*, **21** : 3097-103.
- Barbet, J.P., Thornell, L.E., and Butler-Browne, G.S. (1991) -Immunocytochemical characterisation of two generations of fibers during the development of the human quadriceps muscle. *Mech.Dev.*, **35** : 3-11.
- Barnard, R., Ng, K.W., Martin, T.J., and Waters, M.J. (1991) -Growth hormone (GH) receptors in clonal osteoblast-like cells mediate a mitogenic response to GH. *Endocrinology.*, **128** : 1459-64.
- Baumbach, W.R., Horner, D.L., and Logan, J.S. (1989) -The growth hormone-binding protein in rat serum is an alternatively spliced form of the rat growth hormone receptor. *Genes Dev.*, **3** : 1199-205.
- Bazan, J.F. (1990) -Haemopoietic receptors and helical cytokines. *Immunol.Today.*, **11** : 350-4.
- Bazan, J.F. (1990) -Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, **87** : 6934-8.
- Bermann, M., Jaffe, C.A., Tsai, W., DeMott-Friberg, R., and Barkan, A.L. (1994) -Negative feedback regulation of pulsatile growth hormone secretion by insulin-like growth factor I. Involvement of hypothalamic somatostatin. *J.Clin.Invest.*, **94** : 138-45.
- Bichell, D.P., Kikuchi, K., and Rotwein, P. (1992) -Growth hormone rapidly activates insulin-like growth factor I gene transcription in vivo. *Mol.Endocrinol.*, **6** : 1899-908.
- Bigard, A.X., Lienhard, F., Merino, D., Serrurier, B., and Guezennec, C.Y. (1994) -Effects of growth hormone on rat skeletal muscle after hindlimb suspension. *Eur.J.Appl.Physiol.Occup.Physiol.*, **69** : 337-43.
- Billestrup, N. 1993. *Signal transduction by growth hormone receptor. Program, 75th Annu. Meet. Endocrine Soc. P* 27.
- Billestrup, N., Bouchelouche, P., Allevato, G., Ilondo, M., and Nielsen, J.H. (1995) -Growth hormone receptor C-terminal domains required for growth hormone-induced intracellular free Ca²⁺ oscillations and gene transcription.

Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., **92** : 2725-9.

- Billeter, R., Heizmann, C.W., Howald, H., and Jenny, E. (1981) -Analysis of myosin light and heavy chain types in single human skeletal muscle fibers. *Eur.J.Biochem.*, **116** : 389-95.
- Billeter, R., Heizmann, C.W., Reist, U., Howald, H., and Jenny, E. (1982) -Two-dimensional peptide analysis of myosin heavy chains and actin from single-typed human skeletal muscle fibers. *FEBS Lett.*, **139** : 45-8.
- Billeter, R., Messerli, M., Wey, E., Puntschart, A., Jostarndt, K., Eppenberger, H.M., and Perriard, J.C. (1992) -Fast myosin light chain expression in chicken muscles studied by in situ hybridization. *J.Histochem.Cytochem.*, **40** : 1547-57.
- Biral, D., Betto, R., Danieli-Betto, D., and Salviati, G. (1988) -Myosin heavy chain composition of single fibres from normal human muscle. *Biochem.J.*, **250** : 307-8.
- Blake, W.L. and Clarke, S.D. (1989) -Growth hormone acutely increases glucose output by hepatocytes isolated from hypophysectomized rats. *J.Endocrinol.*, **122** : 457-64.
- Blanco, C.E. and Sieck, G.C. (1992) -Quantitative determination of calcium-activated myosin adenosine triphosphatase activity in rat skeletal muscle fibres. *Histochem.J.*, **24** : 431-44.
- Boss, O., Hagen, T., and Lowell, B.B. (2001) -Uncoupling proteins 2 and 3: potential regulators of mitochondrial energy metabolism. *Diabetes* 2000.Feb;49(2):143-56., **49** : 143-56.
- Boss, O., Muzzin, P., and Giacobino, J.P. (1998a) -The uncoupling proteins, a review. *Eur.J.Endocrinol.*, **139** : 1-9.
- Boss, O., Samec, S., Desplanches, D., Mayet, M.H., Seydoux, J., Muzzin, P., and Giacobino, J.P. (1998b) -Effect of endurance training on mRNA expression of uncoupling proteins 1, 2, and 3 in the rat. *FASEB J.*, **12** : 335-9.
- Boss, O., Samec, S., Kuhne, F., Bijlenga, P., Assimacopoulos-Jeannet, F., Seydoux, J., Giacobino, J.P., and Muzzin, P. (1998c) -Uncoupling protein-3 expression in rodent skeletal muscle is modulated by food intake but not by changes in environmental temperature. *J.Biol.Chem.*, **273** : 5-8.
- Boss, O., Samec, S., Paoloni-Giacobino, A., Rossier, C., Dulloo, A., Seydoux, J., Muzzin, P., and Giacobino, J.P. (1997) -Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett.*, **408** : 39-42.
- Boss, O., T. Hagen, and B. B. Lowell. (2001) -. Uncoupling proteins 2 and 3: potential regulators of mitochondrial energy metabolism. *Diabetes* . **49** (2):143-56.
- Brooke, M.H. and Kaiser, K.K. (1969) -Some comments on the histochemical characterization of muscle adenosine triphosphatase. *J.Histochem.Cytochem.*, **17** : 431-2.
- Brooke, M.H. and Kaiser, K.K. (1970) -Three "myosin adenosine triphosphatase" systems: the nature of their pH lability and sulfhydryl dependence. *J.Histochem.Cytochem.*, **18** : 670-2.
- Bruno, J.F., Xu, Y., Song, J., and Berelowitz, M. (1994) -Pituitary and hypothalamic somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in the food-deprived and diabetic rat. *Endocrinology.*, **135** : 1787-92.
- Butler, J., Cosmos, E., and Brierley, J. (1982) -Differentiation of muscle fiber types in aneurogenic brachial muscles of the chick embryo. *J.Exp.Zool.*, **224** : 65-80.
- Butler-Browne, G.S., Barbet, J.P., and Thornell, L.E. (1990) -Myosin heavy and light chain expression during human skeletal muscle development and precocious muscle maturation induced by thyroid hormone. *Anat.Embryol.(Berl.)*, **181** : 513-22.

C

- Cappa, M., Bizzarri, C., Martinez, C., Porzio, O., Giannone, G., Turchetta, A., and Calzolari, A. (2001) - Neuroregulation of growth hormone during exercise in children. *Int.J.Sports Med.2000.Nov;21.Suppl.2:S125-8.*, **21 Suppl 2:S125-8.** : S125-8.
- Cartee, G.D. (1994) -Influence of age on skeletal muscle glucose transport and glycogen metabolism. *Med.Sci.Sports Exerc.*, **26** : 577-85.
- Carter-Su, C., Argetsinger, L.S., Campbell, G.S., Wang, X., Ihle, J., and Witthuhn, B. (1994) -The identification of JAK2 tyrosine kinase as a signaling molecule for growth hormone. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, **206** : 210-5.
- Carter-Su, C., King, A.P., Argetsinger, L.S., Smit, L.S., Vanderkuur, J., and Campbell, G.S. (1996) -Signalling pathway of GH. *Endocr.J.*, **43 Suppl:S65-70.** : S65-70.
- Carter-Su, C., Schwartz, J., and Smit, L.S. (1996) -Molecular mechanism of growth hormone action. *Annu.Rev.Physiol.*, **58:187-207.** : 187-207.
- Clejan, S., Collipp, P.J., and Maddaiah, V.T. (1980) -Hormones and liver mitochondria: influence of growth hormone, thyroxine, testosterone, and insulin on thermotropic effects of respiration and fatty acid composition of membranes. *Arch.Biochem.Biophys.*, **203** : 744-52.
- Clement, K., Ruiz, J., Cassard-Doulier, A.M., Bouillaud, F., Ricquier, D., Basdevant, A., Guy-Grand, B., and Froguel, P. (1996) -Additive effect of A-->G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*, **20**

: 1062-6.

- Corpas, E., Harman, S.M., Pineyro, M.A., Roberson, R., and Blackman, M.R. (1993) -Continuous subcutaneous infusions of growth hormone (GH) releasing hormone 1-44 for 14 days increase GH and insulin-like growth factor-I levels in old men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, **76** : 134-8.
- Cortright RN, Zheng D, Jones JP, Fluckey JD, DiCarlo SE, Grujic D, Lowell BB, Dohm. (1999) -Regulation of skeletal muscle UCP-2 and UCP-3 gene expression by exercise and denervation. *Am J Physiol.* **276**:E217-21.
- Cosman, D., Lyman, S.D., Idzerda, R.L., Beckmann, M.P., Park, L.S., Goodwin, R.G., and March, C.J. (1990) -A new cytokine receptor superfamily. *Trends.Biochem.Sci.*, **15** : 265-70.
- Crow, M.T. and Stockdale, F.E. (1986) -Myosin expression and specialization among the earliest muscle fibers of the developing avian limb. *Dev.Biol.*, **113** : 238-54.
- Cunningham, B.C., Ultsch, M., De Vos, A.M., Mulkerrin, M.G., Clauser, K.R., and Wells, J.A. (1991) -Dimerization of the extracellular domain of the human growth hormone receptor by a single hormone molecule. *Science.*, **254** : 821-5.
- Czyba, J. C., Dubois, P., Girod, C., Legay, J. M. (1975). — Eléments de biologie humaine : Embryologie et histologie. Flammarion médecine —science .

D

- Davidson, M.B., Shen, D.C., Venkatesan, N., and Sladen, G. (1987) -In vivo insulin antagonism but evanescent in vitro tissue effect in rats with growth hormone-secreting tumors. *J.Endocrinol.Invest.*, **10** : 569-74.
- Delehay-Zervas, M.C., Mertani, H., Martini, J.F., Nihoul-Fekete, C., Morel, G., and Postel-Vinay, M.C. (1994) -Expression of the growth hormone receptor gene in human digestive tissue. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, **78** : 1473-80.
- DeNardi, C., Ausoni, S., Moretti, P., Gorza, L., Velleca, M., Buckingham, M., and Schiaffino, S. (1993) -Type 2X-myosin heavy chain is coded by a muscle fiber type-specific and developmentally regulated gene. *J.Cell Biol.*, **123** : 823-35.
- Denjean, F., Desplanches, D., Lachuer, J., Cohen-Adad, F., Mayet, M.H., and Duchamp, C. (1999) -Muscle-specific up-regulation of rat UCP3 mRNA expression by long-term hindlimb unloading. *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, **266** : 518-22.
- DeNoto, F.M., Moore, D.D., and Goodman, H.M. (1981) -Human growth hormone DNA sequence and mRNA structure: possible alternative splicing. *Nucleic.Acids.Res.*, **9** : 3719-30.
- Desplanches, D. (1997) -Structural and functional adaptations of skeletal muscle to weightlessness. *Int.J.Sports Med.*, **18 Suppl 4**:S259-64. : S259-64.
- Desplanches, D., Hoppeler, H., Mayet, M.H., Denis, C., Claassen, H., and Ferretti, G. (1998) -Effects of bedrest on deltoideus muscle morphology and enzymes. *Acta Physiol.Scand.*, **162** : 135-40.
- Desplanches, D., Hoppeler, H., Tuscher, L., Mayet, M.H., Spielvogel, H., Ferretti, G., Kayser, B., Leuenberger, M., Grunenfelder, A., and Favier, R. (1996) -Muscle tissue adaptations of high-altitude natives to training in chronic hypoxia or acute normoxia. *J.Appl.Physiol.*, **81** : 1946-51.
- Desplanches, D., Kayar, S.R., Sempore, B., Flandrois, R., and Hoppeler, H. (1990) -Rat soleus muscle ultrastructure after hindlimb suspension. *J.Appl.Physiol.*, **69** : 504-8.
- Desplanches, D., Mayet, M.H., Ilyina-Kakueva, E.I., Frutoso, J., and Flandrois, R. (1991) -Structural and metabolic properties of rat muscle exposed to weightlessness aboard Cosmos 1887. *Eur.J.Appl.Physiol.Occup.Physiol.*, **63** : 288-92.

- DeVos, A.M. Ultsc, M. Kossiakoff, A.A. (1992)b — Human growth hormone and extracellular domain of its receptor. Crystal structure of the complex. *Science* **225** : 306-312.
- Dieguez, C., Carro, E., Seoane, L.M., Garcia, M., Camina, J.P., Senaris, R., Popovic, V., and Casanueva, F.F. (2001) -Regulation of somatotroph cell function by the adipose tissue. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.2000.Jun;24.Suppl.2:S100-3.*, **24 Suppl 2**:S100-3. : S100-3.
- DiMario, J.X. (2001) -Protein kinase C signaling controls skeletal muscle fiber types. *Exp.Cell Res.2001.Feb.1;263(1):23-32.*, **263** : 23-32.
- Dimitriadis, G., Parry-Billings, M., Leighton, B., Piva, T., Dunger, D., Calder, P., Bond, J., and Newsholme, E. (1994) -Studies on the effects of growth hormone administration in vivo on the rates of glucose transport and utilization in rat skeletal muscle. *Eur.J.Clin.Invest.*, **24** : 161-5.
- Dix, D.J. and Eisenberg, B.R. (1988) -In situ hybridization and immunocytochemistry in serial sections of rabbit skeletal muscle to detect myosin expression. *J.Histochem.Cytochem.*, **36** : 1519-26.
- Donnelly, R., Reed, M.J., Azhar, S., and Reaven, G.M. (1994) -Expression of the major isoenzyme of protein kinase-

C in skeletal muscle, nPKC theta, varies with muscle type and in response to fructose-induced insulin resistance. *Endocrinology.*, **135** : 2369-74.

- Draeger, A., Weeds, A.G., and Fitzsimons, R.B. (1987) -Primary, secondary and tertiary myotubes in developing skeletal muscle: a new approach to the analysis of human myogenesis. *J.Neurol.Sci.*, **81** : 19-43.

E

- Echtay KS, Liu Q, Caskey T, Winkler E, Frischmuth K, Bienengraber M, Klingenberg M. (1999).- Regulation of UCP3 by nucleotides is different from regulation of UCP1. *FEBS Lett.* **450**:8-12.
- Edens, A. and Talamantes, F. (1998) -Alternative processing of growth hormone receptor transcripts. *Endocr.Rev.*, **19** : 559-82.
- Edmondson, S.R., Werther, G.A., Russell, A., LeRoith, D., Roberts, C.T., Jr., and Beck, F. (1995) -Localization of growth hormone receptor/binding protein messenger ribonucleic acid (mRNA) during rat fetal development: relationship to insulin-like growth factor-I mRNA. *Endocrinology.*, **136** : 4602-9.
- Eppard PJ, Bauman DE, McCutcheon SN. (1985).- Effect of dose of bovine growth hormone on lactation of dairy cows. *J Dairy Sci.* **68**:1109-15.

F

- Fares FA, Gruener N, Carmeli E, Reznick AZ. (1996).- Growth hormone (GH) retardation of muscle damage due to immobilization in old rats. Possible intervention with a new long-acting recombinant GH. *Ann N Y Acad Sci* **786**:430-43.
- Febbraio, M.A., Chiu, A., Angus, D.J., Arkinstall, M.J., and Hawley, J.A. (2001) -Effects of carbohydrate ingestion before and during exercise on glucose kinetics and performance. *J.Appl.Physiol.*2000.Dec;89(6):2220-6., **89** : 2220-6.
- Fernandez-Pastor, V.J., Ruiz, M., Diego-Acosta, A.M., Avila, C., Garcia, J.C., Perez, F., Guirado, F., and Noguer, N. (1999) -Metabolic and hormonal changes during aerobic exercise in distance runners. *J.Physiol.Biochem.*, **55** : 7-16.
- Fisker, S., Kristensen, K., Rosenfalck, A.M., Pedersen, S.B., Ebdrup, L., Richelsen, B., Hilsted, J., Christiansen, J.S., and Jorgensen, J.O. (2001) -Gene expression of a truncated and the full-length growth hormone (GH) receptor in subcutaneous fat and skeletal muscle in GH-deficient adults: impact of GH treatment. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*2001.Feb;86(2):792-6., **86** : 792-6.
- Fleury, C. Neverova, M. Collins, S. Raimbault, S. Champigny, O. Levi-Meyrueis, C. Bouillaud, F. Seldin, M.F. Surwit, R. S. Riquier, D. and Warden, C. H. (1997) — Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat. Genet.* **15** (269-272).
- Florini, J.R. and Magri, K.A. (1989) -Effects of growth factors on myogenic differentiation. *Am.J.Physiol.*, **256** : C701-11.
- Frank, S.J., Yi, W., Zhao, Y., Goldsmith, J.F., Gilliland, G., Jiang, J., Sakai, I., and Kraft, A.S. (1995) -Regions of the JAK2 tyrosine kinase required for coupling to the growth hormone receptor. *J.Biol.Chem.*, **270** : 14776-85.
- Fuh G, Mulkerrin MG, Bass S, McFarland N, Brochier M, Bourell JH, Light DR, Wells JA. (1990). - The human growth hormone receptor. Secretion from *Escherichia coli* and disulfide bonding pattern of the extracellular binding domain. *J Biol Chem.* **265**:3111-5.

- Fumeron, F., Durack-Bown, I., Betoulle, D., Cassard-Doulier, A.M., Tuzet, S., Bouillaud, F., Melchior, J.C., Ricquier, D., and Apfelbaum, M. (1996) -Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and beta 3 adrenoreceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*, **20** : 1051-4.

G

- Garcia-Caballero, T., Mertani, H.M., Lambert, A., Gallego, R., Fraga, M., Pintos, E., Forteza, J., Chevallier, M., Lobie, P.E., Vonderhaar, B.K., Beiras, A., and Morel, G. (2001) -Increased expression of growth hormone and prolactin receptors in hepatocellular carcinomas. *Endocrine.*2000.Jun;12(3):265-71., **12** : 265-71.
- Gardetto, P.R., Schluter, J.M., and Fitts, R.H. (1989) -Contractile function of single muscle fibers after hindlimb suspension. *J.Appl.Physiol.*, **66** : 2739-49.
- Gaur, S., Yamaguchi, H., and Goodman, H.M. (1996) -Growth hormone regulates cytosolic free calcium in rat fat

cells by maintaining L-type calcium channels. *Am.J.Physiol.*, **270** : C1478-84.

- Giger, J.M., Haddad, F., Qin, A.X., and Baldwin, K.M. (2001) -In vivo regulation of the beta-myosin heavy chain gene in soleus muscle of suspended and weight-bearing rats. *Am.J.Physiol.Cell Physiol.*2000.Jun;278(6):C1153-61., **278** : C1153-61.
- Glasscock, G.F., Gelber, S.E., Lamson, G., McGee-Tekula, R., and Rosenfeld, R.G. (1990) -Pituitary control of growth in the neonatal rat: effects of neonatal hypophysectomy on somatic and organ growth, serum insulin-like growth factors (IGF)-I and -II levels, and expression of IGF binding proteins. *Endocrinology.*, **127** : 1792-803.
- Goldspink, D.F. and Goldberg, A.L. (1975) -Influence of pituitary growth hormone on DNA synthesis in rat tissues. *Am.J.Physiol.*, **228** : 302-9.
- Gong, D. W. He, Y. Karas, M. and Reitman, M. (1997) — Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, beta3-adrenergic agonists, and leptin. *J. Biol. Chem.* **272**: 24129-24132.
- Gong, T.W., Meyer, D.J., Liao, J., Hodge, C.L., Campbell, G.S., Wang, X., Billestrup, N., Carter-Su, C., and Schwartz, J. (1998) -Regulation of glucose transport and c-fos and egr-1 expression in cells with mutated or endogenous growth hormone receptors. *Endocrinology.*, **139** : 1863-71.
- Gorza, L. (1990) -Identification of a novel type 2 fiber population in mammalian skeletal muscle by combined use of histochemical myosin ATPase and anti-myosin monoclonal antibodies. *J.Histochem.Cytochem.*, **38** : 257-65.
- Grandmontagne, M. Vaage, N. Kf pke Vf Ilestade, N. and Hermansen, L. (1982). - Confrontation des méthodes histochimiques et d'immunofluorescence pour le typage des fibres du muscle squelettique de rat. Laboratoire de physiologie, ERA CNRS 330, Faculté de médecine Grange-Blanche, F-69373 Lyon cedex 08 et institut de physiologie du muscle, Oslo (Norvège).
- Grossman, A., Savage, M.O., Lytras, N., Preece, M.A., Sueiras-Diaz, J., Coy, D.H., Rees, L.H., and Besser, G.M. (1984) -Responses to analogues of growth hormone-releasing hormone in normal subjects, and in growth-hormone deficient children and young adults. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*., **21** : 321-30.
- Gura, T. (1998) -Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes. *Science.*, **280** : 1369-70.
- Guth, L. and Samaha, F.J. (1969) -Qualitative differences between actomyosin ATPase of slow and fast mammalian muscle. *Exp.Neurol.*, **25** : 138-52.

H

- Harvey, S. and Hull, K.L. (1997) -Growth hormone. A paracrine growth factor *Endocrine.*, **7** : 267-79.
- Hauschka, E.O., Roy, R.R., and Edgerton, V.R. (1987) -Size and metabolic properties of single muscle fibers in rat soleus after hindlimb suspension. *J.Appl.Physiol.*, **62** : 2338-47.
- Hellgren, G., Jansson, J.O., Carlsson, L.M., and Carlsson, B. (1999) -The growth hormone receptor associates with Jak1, Jak2 and Tyk2 in human liver. *Growth Horm.IGF.Res.*, **9** : 212-8.
- Hirano, T. (1996) -Effects of stress and hypophysectomy on the uptake of [3H]2-deoxy-D-glucose in the mouse adrenal medulla: an autoradiographic study. *J.Auton.Nerv.Syst.*, **60** : 17-22.
- Hjeltnes, N. Fernstrom, M. Zierath, J.R. Krook, A. (1999). - Regulation of UCP2 and UCP3 by muscle disuse and physical activity in tetraplegic subjects. *Diabetologia.* **42**:826-30.
- Howard, G., Steffen, J.M., and Geoghegan, T.E. (1989) -Transcriptional regulation of decreased protein synthesis during skeletal muscle unloading. *J.Appl.Physiol.*, **66** : 1093-8.
- Hull, K.L. and Harvey, S. (1998) -Autoregulation of central and peripheral growth hormone receptor mRNA in domestic fowl. *J.Endocrinol.*, **156** : 323-9.
- Huppertz C, Fischer BM, Kim YB, Kotani K, Vidal-Puig A, Sliker LJ, Sloop KW, Lowell BB, Kahn BB. (2001). - Uncoupling protein 3 (UCP3) stimulates glucose uptake in muscle cells through a phosphoinositide 3-kinase-dependent mechanism. *J Biol Chem.* **276**:12520-9.
- Husman B, Gustafsson JA, Andersson G. (1988). - Receptor-mediated endocytosis and degradation of bovine growth hormone in rat liver. *Mol Cell Endocrinol.* **59** (1-2):13-25.
- Huxley, A. F. (1975). The origin of force in skeletal muscle. *Ciba. Found. Symp.* 271-90.
- Ishikawa, M., Tachibana, T., Kamioka, T., Horikawa, R., Katsumata, N., and Tanaka, T. (2001) -Comparison of the somatogenic action of 20 kDa- and 22 kDa-human growth hormones in spontaneous dwarf rats. *Growth Horm.IGF.Res.*2000.Aug;10(4):199-206., **10** : 199-206.

I

- Ishibashi, T. and Shiino, M. (1989). - *Endocrinology* (Baltimore). **124** : 1056.

J

- Jansson, J.O., Eden, S., and Isaksson, O. (1985) -Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion. *Endocr.Rev.*, **6** : 128-50.
- Jeay, S., Sonenshein, G.E., Postel-Vinay, M.C., and Baixeras, E. (2001) -Growth hormone prevents apoptosis through activation of nuclear factor-kappaB in interleukin-3-dependent Ba/F3 cell line. *Mol.Endocrinol.*2000.May;14(5):650-61., **14** : 650-61.
- Jenkins, R.C. and Ross, R.J. (1999) -The growth hormone IGF-I axis in dilated cardiomyopathy. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*., **50** : 415-6.
- Jennische, E. and Andersson, G.L. (1991) -Expression of GH receptor mRNA in regenerating skeletal muscle of normal and hypophysectomized rats. An in situ hybridization study. *Acta Endocrinol.(Copenh)*., **125** : 595-602.
- Jezek, P. and Urbankova, E. (2001) -Specific sequence of motifs of mitochondrial uncoupling proteins. *IUBMB.Life* 2000.Jan;49(1):63-70., **49** : 63-70.
- Jiang, B., Roy, R.R., Navarro, C., and Edgerton, V.R. (1993) -Absence of a growth hormone effect on rat soleus atrophy during a 4-day spaceflight. *J.Appl.Physiol.*, **74** : 527-31.
- Jostarndt, K., Puntchart, A., Hoppeler, H., and Billeter, R. (1996) -Fiber-type-specific expression of essential (alkali) myosin light chains in human skeletal muscles. *J.Histochem.Cytochem.*, **44** : 1141-52.

K

- Kanbara, K., Sakai, A., Watanabe, M., Furuya, E., and Shimada, M. (1997) -Distribution of fiber types determined by in situ hybridization of myosin heavy chain mRNA and enzyme histochemistry in rat skeletal muscles. *Cell Mol.Biol.(Noisy-le-grand)*., **43** : 319-27.
- Keller, U. and Miles, J.M. (1991) -Growth hormone and lipids. *Horm.Res.*, **36 Suppl 1:36-40.** : 36-40.
- Kelly, A.M. and Rubinstein, N.A. (1986) -Development of neuromuscular specialization. *Med.Sci.Sports Exerc.*, **18** : 292-8.
- Kelly, P. A. Ali, S. Rozakis, M. goujon L, Nagano M, Pelligrini, I. Gould, D. Djiane, J. Edery, M. Finidori, J. Postel-Vinay, M. C. (1993)- The growth hormone/prolactin receptor family. *Recent Prog Horm Res.* **48**:123-164.
- Kelly, P.A., Djiane, J., Postel-Vinay, M.C., and Edery, M. (1991) -The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr.Rev.*, **12** : 235-51.
- Kelly, R.G., Zammit, P.S., Schneider, A., Alonso, S., Biben, C., and Buckingham, M.E. (1997) -Embryonic and fetal myogenic programs act through separate enhancers at the MLC1F/3F locus. *Dev.Biol.*, **187** : 183-99.
- Klitgaard, H., Zhou, M., and Richter, E.A. (1990) -Myosin heavy chain composition of single fibres from m. biceps brachii of male body builders. *Acta Physiol.Scand.*, **140** : 175-80.
- Kostyo, J.L. (1968) -Rapid effects of growth hormone on amino acid transport and protein synthesis. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, **148** : 389-407.

L

- Lange, K.H., Isaksson, F., Juul, A., Rasmussen, M.H., Bulow, J., and Kjaer, M. (2001) -Growth hormone enhances effects of endurance training on oxidative muscle metabolism in elderly women. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.*2000.Nov;279(5):E989-96., **279** : E989-96.
- Langfort, J., Zernicka, E., Mayet-Sornay, M.H., Dubaniewicz, A., and Desplanches, D. (1997) -Effects of acute and chronic hindlimb suspension on sensitivity and responsiveness to insulin in the rat soleus muscle. *Biochem.Cell Biol.*, **75** : 41-4.
- Lanzi, R., Losa, M., Mignogna, G., Caumo, A., and Pontiroli, A.E. (1999) -The control on growth hormone release by free fatty acids is maintained in acromegaly. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, **84** : 1234-8.
- Larsson, L. and Ansved, T. (1985) -Effects of long-term physical training and detraining on enzyme histochemical

and functional skeletal muscle characteristic in man. *Muscle Nerve.*, **8** : 714-22.

- Lean, M.E., James, W.P., Jennings, G., and Trayhurn, P. (1986) -Brown adipose tissue uncoupling protein content in human infants, children and adults. *Clin.Sci.(Colch).*, **71** : 291-7.
- Leung, K.C. and Ho, K.K. (1997) -Stimulation of mitochondrial fatty acid oxidation by growth hormone in human fibroblasts. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, **82** : 4208-13.
- Lewis, U.J., Sinha, Y.N., and Haro, L.S. (1994) -Variant forms and fragments of human growth hormone in serum. *Acta Paediatr.Suppl.*, **399:29-31**; **discussion** : 29-31; discussion 32.
- Li, C.H. and Dixon J.S. (1971). - Human pituitary growth hormone.32. The primary structure of the hormone:revision. *Arch Biochem Biophys.* **146** (1);223-6.
- Li, C.H., Chung, D., Izdebski, J., Majewski, T., and Mowles, T.F. (1988) -Isolation and characterization of growth hormone from blue fox pituitary glands. *Int.J.Pept.Protein Res.*, **31** : 201-4.
- Linderman, J.K., Gosselink, K.L., Booth, F.W., Mukku, V.R., and Grindeland, R.E. (1994) -Resistance exercise and growth hormone as countermeasures for skeletal muscle atrophy in hindlimb-suspended rats. *Am.J.Physiol.*, **267** : R365-71.
- Lissett, C.A. and Shalet, S.M. (2001) -Effects of growth hormone on bone and muscle. *Growth Horm.IGF.Res.2000.Apr;10.Suppl.B:S95-101.*, **10 Suppl B:S95-101.** : S95-101.
- Lobie, P.E., Allevato, G., Nielsen, J.H., Norstedt, G., and Billestrup, N. (1995) -Requirement of tyrosine residues 333 and 338 of the growth hormone (GH) receptor for selected GH-stimulated function. *J.Biol.Chem.*, **270** : 21745-50.
- Lobie, P.E., Mertani, H., Morel, G., Morales-Bustos, O., Norstedt, G., and Waters, M.J. (1994) -Receptor-mediated nuclear translocation of growth hormone. *J.Biol.Chem.*, **269** : 21330-9.
- Lobie, P.E., Sadir, R., Graichen, R., Mertani, H.C., and Morel, G. (1999) -Caveolar internalization of growth hormone. *Exp.Cell Res.*, **246** : 47-55.
- Loughna, P.T., Bates, P.C. (1994) - Interactions between growth hormone and nutrition in hypophysectomised rats : skeletal muscle heavy chain levels. *Biochem Biophys Res Commun.*, **198** : 97-102.
- Lowell, B.B. (1999) -Uncoupling protein-3 (UCP3): a mitochondrial carrier in search of a function. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*, **23 Suppl 6:S43-5.** : S43-5.

M

- MaClaren, D.P.M. and Close, G.L. (2001) -Effect of carbohydrate supplementation on simulated exercise of rugby league referees. *Ergonomics.2000.Oct;43(10):1528-37.*, **43** : 1528-37.
- Marchal, S., Cassar-Malek, I., Magaud, J.P., Rouault, J.P., Wrutniak, C., **Ca.** (1995)- Stimulation of avian myoblast differentiation by triiodothyronine possible involvement of the cAMP pathway. *Exp Cell Res.*, **220** : 1-10.
- Marieb, E.N.(1993). - Anatomie et physiologie humaine. *Edition du Renouveau Pédagogique Inc.*
- McCall, G.E., Byrnes, W.C., Fleck, S.J., Dickinson, A., and Kraemer, W.J. (1999) -Acute and chronic hormonal responses to resistance training designed to promote muscle hypertrophy. *Can.J.Appl.Physiol.*, **24** : 96-107.
- Mercado, M. and Baumann, G. (1995) -Characteristics of the somatotrophic axis in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch.Med.Res.*, **26** : 101-9.
- Mertani, H.C. and Morel, G. (1995) -In situ gene expression of growth hormone (GH) receptor and GH binding protein in adult male rat tissues. *Mol.Cell Endocrinol.*, **109** : 47-61.
- Mertani, H.C., Garcia-Caballero, T., Lambert, A., Gerard, F., Palayer, C., Boutin, J.M., Vonderhaar, B.K., Waters, M.J., Lobie, P.E., and Morel, G. (1998) -Cellular expression of growth hormone and prolactin receptors in human breast disorders. *Int.J.Cancer.*, **79** : 202-11.
- Mertani, H.C., Morel, G., and Lobie, P.E. (1999) -Cytoplasmic and nuclear cytokine receptor complexes. *Vitam.Horm.*, **57:79-121.** : 79-121.
- Mertani, H.C., Waters, M.J., Jambou, R., Gossard, F., and Morel, G. (1994) -Growth hormone receptor binding protein in rat anterior pituitary. *Neuroendocrinology.*, **59** : 483-94.
- Miller, J.B. and Stockdale, F.E. (1986) -Developmental origins of skeletal muscle fibers: clonal analysis of myogenic cell lineages based on expression of fast and slow myosin heavy chains. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, **83** : 3860-4.
- Moller, C., Emtner, M., Arner, P., and Norstedt, G. (1994) -Growth hormone regulation of lipid metabolism in cells transfected with growth hormone receptor cDNA. *Mol.Cell Endocrinol.*, **99** : 111-7.
- Morel, G. (1991)- techniques en microscopie électronique cryométhodes immunocytologie autoradiographie hybridation *in situ*. Les éditions INSERM, Paris. 620p.
- Morel, G. (1993)- Ultrastructural *In situ* hybridization on ultrathin frozen sections. In hybridization techniques for electron microscopy. Morel G. (ed), CRC Press., Boca Raton-New-York,163-220.
- Morey, E.R., Sabelman, E.E., Turner, R.T., and Baylink, D.J. (1979) -A new rat model simulating some aspects of space flight. *Physiologist.*, **22** : S23-4.
- Morrison, P.R., Montgomery, J.A., Wong, T.S., and Booth, F.W. (1987a) -Cytochrome c protein-synthesis rates and

mRNA contents during atrophy and recovery in skeletal muscle. *Biochem.J.*, **241** : 257-63.

- Morrison, P.R., Muller, G.W., and Booth, F.W. (1987b) -Actin synthesis rate and mRNA level increase during early recovery of atrophied muscle. *Am.J.Physiol.*, **253** : C205-9.
- Musacchia, X.J., Steffen, J.M., Fell, R.D., Dombrowski, M.J., Oganov, V.W., and Ilyina-Kakueva, E.I. (1992) - Skeletal muscle atrophy in response to 14 days of weightlessness: vastus medialis. *J.Appl.Physiol.*, **73** : 44S-50S.
- Muzzin, P., Boss, O., and Giacobino, J.P. (1999) -Uncoupling protein 3: its possible biological role and mode of regulation in rodents and humans. *J.Bioenerg.Biomembr.*, **31** : 467-73.

N

- Nada, M.A., Abdel-Aleem, S., and Schulz, H. (1995) -On the rate-limiting step in the beta-oxidation of polyunsaturated fatty acids in the heart. *Biochim.Biophys.Acta.*, **1255** : 244-50.
- Narusawa, M., Fitzsimons, R.B., Izumo, S., Nadal-Ginard, B., Rubinstein, N.A., and Kelly, A.M. (1987) -Slow myosin in developing rat skeletal muscle. *J.Cell Biol.*, **104** : 447-59.
- Nemeth, P.M., Meyer, D., and Kark, R.A. (1980) -Effects of denervation and simple disuse on rates of oxidation and on activities of four mitochondrial enzymes in type I muscle. *J.Neurochem.*, **35** : 1351-60.
- Niall, H.D. (1971) -Automated sequence analysis of proteins and peptides. *J.Agric.Food Chem.*, **19** : 638-44.
- Niall, H.D. (1971) -Revised primary structure for human growth hormone. *Nat.New Biol.*, **230** : 90-1.
- Niall, H.D., Hogan, M.L., Sauer, R., Rosenblum, I.Y., and Greenwood, F.C. (1971) -Sequences of pituitary and placental lactogenic and growth hormones: evolution from a primordial peptide by gene reduplication. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, **68** : 866-70.
- Nicoll, C.S., Mayer, G.L., and Russell, S.M. (1986) -Structural features of prolactins and growth hormones that can be related to their biological properties. *Endocr.Rev.*, **7** : 169-203.
- Nuoffer, J.M., Fluck, C., Deladoey, J., Eble, A., Dattani, M.T., and Mullis, P.E. (2001) -Regulation of human GH receptor gene transcription by 20 and 22 kDa GH in a human hepatoma cell line. *J.Endocrinol.2000.May;165(2):313-20.*, **165** : 313-20.

O

- Oishi, Y., Ishihara, A., Yamamoto, H., and Miyamoto, E. (1998) -Hindlimb suspension induces the expression of multiple myosin heavy chain isoforms in single fibres of the rat soleus muscle. *Acta Physiol.Scand.*, **162** : 127-34.
- Olson EN. (1993). - Signal transduction pathways that regulate skeletal muscle gene expression. *Mol Endocrinol.* **11**:1369-78.
- Ontell, M., Ontell, M.P., and Buckingham, M. (1995) -Muscle-specific gene expression during myogenesis in the mouse. *Microsc.Res.Tech.*, **30** : 354-65.

P

- Pangu-Hansen, A. (1970) — *A. J. Clin. Invest.* **49**- 1806-1971.
- Pangu-Hansen, A. (1973) — *Diabetes.* **22**- 619.
- Parkin JM. (1986). - Exercise as a test of growth hormone secretion. *Acta Endocrinol Suppl.* **279**:47-50.
- Pedersen SB, Kristensen K, Fisker S, Jorgensen JO, Christiansen JS, Richelsen B. (1999) — Regulation of uncoupling protein-2 and -3 by growth hormone in skeletal muscle and adipose tissue in growth hormone-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* **84**:4073-8.
- Pette, D. and Heilmann, C. (1979) -Some characteristics of sarcoplasmic reticulum in fast- and slow-twitch muscles. *Biochem.Soc.Trans.*, **7** : 765-7.
- Pette, D. and Staron, R.S. (1990) -Cellular and molecular diversities of mammalian skeletal muscle fibers. *Rev.Physiol.Biochem.Pharmacol.*, **116**:1-76. : 1-76.
- Peuker, H., Conjard, A., and Pette, D. (1998) -Alpha-cardiac-like myosin heavy chain as an intermediate between MHCIIa and MHCI beta in transforming rabbit muscle. *Am.J.Physiol.*, **274** : C595-602.
- Phillips, G.N., Jr., Fillers, J.P., and Cohen, C. (1986) -Tropomyosin crystal structure and muscle regulation. *J.Mol.Biol.*, **192** : 111-31.
- Pilegaard, H., Ordway, G.A., Saltin, B., and Neufer, P.D. (2001) -Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.2000.Oct;279(4):E806-14.*, **279** : E806-14.

- Postel-Vinay, M.C. (1994) -[Growth hormone receptor and dwarfism]. *Rev.Prat.*, **44** : 1281-5.
- Postel-Vinay, M.C. and Finidori, J. (1995) -Growth hormone receptor: structure and signal transduction. *Eur.J.Endocrinol.*, **133** : 654-9.

R

- Raimbault S., Dridi S., Denjean F., Lachuer J., Couplan E., Bouillaud F., Duchamp C., Taouis M., Ricquier D. (1986) - An uncoupling protein homologue putatively involved in facultative muscle thermogenesis in birds., **353** (Pt3) : 441-444.
- Rafael, J., Fesser, W., and Nicholls, D.G. (1986) -Cold adaptation in guinea pig at level of isolated brown adipocyte. *Am.J.Physiol.*, **250** : C228-35.
- Recher, S., Raccurt, M., Lambert, A., Lobie, P.E., Mertani, H.C., and Morel, G. (2001) -Prenatal and adult growth hormone gene expression in rat lymphoid organs. *J.Histochem.Cytochem.2001.Mar*;49(3):347-54., **49** : 347-54.
- Ricquier, D. and Bouillaud, F. (1997) -The mitochondrial uncoupling protein: structural and genetic studies. *Prog.Nucleic.Acid.Res.Mol.Biol.*, **56:83-108.** : 83-108.
- Rieu, M. (1995) -[Role of physical activities in a public health policy]. *Bull.Acad.Natl.Med.*, **179** : 1417-26; discussion 1426-.
- Rivero, J.L., Talmadge, R.J., and Edgerton, V.R. (1998) -Fibre size and metabolic properties of myosin heavy chain-based fibre types in rat skeletal muscle. *J.Muscle Res.Cell Motil.*, **19** : 733-42.
- Rolfe, D.F. and Brand, M.D. (1996) -Contribution of mitochondrial proton leak to skeletal muscle respiration and to standard metabolic rate. *Am.J.Physiol.*, **271** : C1380-9.
- Rosenbloom, A.L. (2001) -Physiology and disorders of the growth hormone receptor (GHR) and GH-GHR signal transduction. *Endocrine.2000.Apr*;12(2):107-19., **12** : 107-19.
- Rosenfeld, R.G. and Hintz, R.L. (1980) -Compartmentalization of human growth hormone by cultured human lymphocytes. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, **51** : 368-75.
- Ruderman NB, Dean D. 1998. Malonyl CoA, long chain fatty acyl CoA and insulin resistance in skeletal muscle. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* **9** (2-4):295-308. Review.
- Rudman, D., Feller, A.G., Cohn, L., Shetty, K.R., Rudman, I.W., and Draper, M.W. (1991) -Effects of human growth hormone on body composition in elderly men. *Horm.Res.*, **36 Suppl 1:73-81.** : 73-81.
- Rutherford, O.M., Jones, D.A., Round, J.M., Buchanan, C.R., and Preece, M.A. (1991) -Changes in skeletal muscle and body composition after discontinuation of growth hormone treatment in growth hormone deficient young adults. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*., **34** : 469-75.

S

- Samec, S., Seydoux, J., and Dulloo, A.G. (1999) -Post-starvation gene expression of skeletal muscle uncoupling protein 2 and uncoupling protein 3 in response to dietary fat levels and fatty acid composition: a link with insulin resistance. *Diabetes.*, **48** : 436-41.
- Samec, S., Seydoux, J., and Dulloo, A.G. (2000) - Downregulation of skeletal muscle UCP-3 gene expression during refeeding is prevented by cold exposure. *Pflugers Arch.*, **439** : 723-729.
- Samuels, H.H., Stanley, F., and Shapiro, L.E. (1976) -Dose-dependent depletion of nuclear receptors by L-triiodothyronine: evidence for a role in induction of growth hormone synthesis in cultured GH1 cells. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, **73** : 3877-81.
- Sanchez, J., Navarro, J.A., Bernabe, A., Serrano, J., and Gomez, S. (1993) -Immunogold identification of the GH cells of goat in different physiological conditions. *Histol.Histopathol.*, **8** : 83-9.
- Sawchenko, P.E., Arias, C., Krasnov, I., Grindeland, R.E., and Vale, W. (1992) -Effects of spaceflight on hypothalamic peptide systems controlling pituitary growth hormone dynamics. *J.Appl.Physiol.*, **73** : 158S-165S.
- Schiaffino, S. and Reggiani, C. (1994) -Myosin isoforms in mammalian skeletal muscle. *J.Appl.Physiol.*, **77** : 493-501.
- Schiaffino, S. and Reggiani, C. (1996) -Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance. *Physiol.Rev.*, **76** : 371-423.
- Schmid SL. (1997). - Clathrin-coated vesicle formation and protein sorting: an integrated process. *Annu Rev Biochem.* **66** :511-48. Review.
- Schrauwen, P., Troost, F.J., Xia, J., Ravussin, E., and Saris, W.H. (1999) -Skeletal muscle UCP2 and UCP3 expression in trained and untrained male subjects. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*, **23** : 966-72.
- Schuler, M. and Pette, D. (1996) -Fiber transformation and replacement in low-frequency stimulated rabbit fast-twitch muscles. *Cell Tissue Res.*, **285** : 297-303.

- Schwartz, Y. and Goodman, H.M. (1990) -Refractoriness to the insulin-like effects of growth hormone depends upon calcium. *Endocrinology.*, **127** : 170-6.
- Schwartz, Y., Yamaguchi, H., and Goodman, H.M. (1992) -Growth hormone increases intracellular free calcium in rat adipocytes: correlation with actions on carbohydrate metabolism. *Endocrinology.*, **131** : 772-8.
- Seeburg, P.H., Shine, J., Martial, J.A., Baxter, J.D., and Goodman, H.M. (1977) -Nucleotide sequence and amplification in bacteria of structural gene for rat growth hormone. *Nature.*, **270** : 486-94.
- Shibasaki, T., Shizume, K., Nakahara, M., Masuda, A., Jibiki, K., Demura, H., Wakabayashi, I., and Ling, N. (1984) - Age-related changes in plasma growth hormone response to growth hormone-releasing factor in man. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, **58** : 212-4.
- Shoemaker, S.D., Ryan, A.F., and Lieber, R.L. (1999) -Transcript-specific mRNA trafficking based on the distribution of coexpressed myosin isoforms. *Cells Tissues.Organs.*, **165** : 10-5.
- Simonsen, L., Stallknecht, B., and Bulow, J. (1993) -Contribution of skeletal muscle and adipose tissue to adrenaline-induced thermogenesis in man. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*, **17 Suppl 3:S47-51; d** : S47-51; discussion S68.
- Smerdu, V., Karsch-Mizrachi, I., Campione, M., Leinwand, L., and Schiaffino, S. (1994) -Type Iix myosin heavy chain transcripts are expressed in type IIb fibers of human skeletal muscle. *Am.J.Physiol.*, **267** : C1723-8.
- Solanes, G., Vidal-Puig, A., Grujic, D., Flier, JS., and Lowell, BB. (1997) -The human Uncoupling Protein-3 Gene. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*, **272 (41)** pp 25433-25436.
- Solomon, S.S., Sibley, S.D., and Cunningham, T.M. (1990) -Growth hormone receptors are up-regulated in diabetic adipocytes. *Endocrinology.*, **127** : 1544-6.
- Sosnicki, A.A., Lutz, G.J., Rome, L.C., and Goble, D.O. (1989) -Histochemical and molecular determination of fiber types in chemically skinned single equine skeletal muscle fibers. *J.Histochem.Cytochem.*, **37** : 1731-8.
- Spamer, C. and Pette, D. (1977) -Activity patterns of phosphofructokinase, glyceraldehydephosphate dehydrogenase, lactate dehydrogenase and malate dehydrogenase in microdissected fast and slow fibres from rabbit psoas and soleus muscle. *Histochemistry.*, **52** : 201-16.
- Spamer, C. and Pette, D. (1979) -Activities of malate dehydrogenase, 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase and fructose-1,6-diphosphatase with regard to metabolic subpopulations of fast- and slow-twitch fibres in rabbit muscles. *Histochemistry.*, **60** : 9-19.
- Staten, N.R., Byatt, J.C., and Krivi, G.G. (1993) -Ligand-specific dimerization of the extracellular domain of the bovine growth hormone receptor. *J.Biol.Chem.*, **268** : 18467-73.
- Stevens, L., Mounier, Y., Holy, X., and Falempin, M. (1990) -Contractile properties of rat soleus muscle after 15 days of hindlimb suspension. *J.Appl.Physiol.*, **68** : 334-40.
- Stump, C.S., Tipton, C.M., and Henriksen, E.J. (1997) -Muscle adaptations to hindlimb suspension in mature and old Fischer 344 rats. *J.Appl.Physiol.*, **82** : 1875-81.
- Sweeney, H.L., Kushmerick, M.J., Mabuchi, K., Sreter, F.A., and Gergely, J. (1988) -Myosin alkali light chain and heavy chain variations correlate with altered shortening velocity of isolated skeletal muscle fibers. *J.Biol.Chem.*, **263** : 9034-9.

T

- Tai, P.K., Liao, J.F., Chen, E.H., Dietz, J., Schwartz, J., and Carter-Su, C. (1990) -Differential regulation of two glucose transporters by chronic growth hormone treatment of cultured 3T3-F442A adipose cells. *J.Biol.Chem.*, **265** : 21828-34.
- Takahashi-Yanaga, F., Morimoto, S., and Ohtsuki, I. (2001) -Effect of Arg145Gly mutation in human cardiac troponin I on the ATPase activity of cardiac myofibrils. *J.Biochem.(Tokyo) 2000.Mar;127(3):355-7.*, **127** : 355-7.
- Takekura, H. and Yoshioka, T. (1987) -Determination of metabolic profiles on single muscle fibres of different types. *J.Muscle Res.Cell Motil.*, **8** : 342-8.
- Takekura, H. and Yoshioka, T. (1988) -Acute exhaustive exercise changes the metabolic profiles in slow and fast muscles of rat. *Jpn.J.Physiol.*, **38** : 689-97.
- Takekura, H. and Yoshioka, T. (1990) -Different metabolic responses to exercise training programmes in single rat muscle fibres. *J.Muscle Res.Cell Motil.*, **11** : 105-13.
- Talmadge, R.J., Roy, R.R., and Edgerton, V.R. (1996) -Distribution of myosin heavy chain isoforms in non-weight-bearing rat soleus muscle fibers. *J.Appl.Physiol.*, **81** : 2540-6.
- Talon, S. Huchet-Cadiou, C. Loety, C. (1999) — Inositol1,4,5-triphosphate-sensitive Ca²⁺ release in rat fast- and slow-twitch skinned muscle fibres. *Pflugers Arch.* **438** (6):804-16.
- Tannenbaum, G.S. and Martin, J.B. (1976) -Evidence for an endogenous ultradian rhythm governing growth hormone

secretion in the rat. *Endocrinology*, **98** : 562-70.

- Teisinger, J., Erzen, I., Bass, A., Vejsada, R., and Hnik, P. (1981) -Activity of some enzymes of energy metabolism during denervation and reflex atrophy in rat slow and fast muscles. *Physiol.Bohemoslov.*, **30** : 353-8.
- Termin, A., Staron, R.S., and Pette, D. (1989) -Myosin heavy chain isoforms in histochemically defined fiber types of rat muscle. *Histochemistry*, **92** : 453-7.
- Thomas, M.J. (1998) -The molecular basis of growth hormone action. *Growth Horm.IGF.Res.*, **8** : 3-11.
- Thomason, D.B. and Booth, F.W. (1990) -Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting. *J.Appl.Physiol.*, **68** : 1-12.
- Thomason, D.B., Morrison, P.R., Oganov, V., Ilyina-Kakueva, E., Booth, F.W., and Baldwin, K.M. (1992) -Altered actin and myosin expression in muscle during exposure to microgravity. *J.Appl.Physiol.*, **73** : 90S-93S.
- Thorstensson, A., Sjodin, B., Tesch, P., and Karlsson, J. (1977) -Actomyosin ATPase, myokinase, CPK and LDH in human fast and slow twitch muscle fibres. *Acta Physiol.Scand.*, **99** : 225-9.
- Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O. (2001). - Mitochondrial uncoupling protein 3 (UCP3) in skeletal muscle. *Front Biosci.* **1** (6):D570-4. Review.
- Tsuboyama-Kasaoka, N., Tsunoda, N., Maruyama, K., Takahashi, M., Kim, H., Ikemoto, S., and Ezaki, O. (1998) - Up-regulation of uncoupling protein 3 (UCP3) mRNA by exercise training and down-regulation of UCP3 by denervation in skeletal muscles. *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, **247** : 498-503.

U

- Uber, A. and Pette, D. (1993) -PCR-based assignment of two myosin heavy chain cDNA clones to biochemically and histochemically defined single type IIB and IID fibers of rabbit muscle. *FEBS Lett.*, **331** : 193-7.
- Ullman, M. and Oldfors, A. (1989a) -Effects of growth hormone on skeletal muscle. I. Studies on normal adult rats. *Acta Physiol.Scand.*, **135** : 531-6.
- Ullman, M., Alameddine, H., Skottner, A., and Oldfors, A. (1989b) -Effects of growth hormone on skeletal muscle. II. Studies on regeneration and denervation in adult rats. *Acta Physiol.Scand.*, **135** : 537-43.

V

- van Kerkhof, P., Govers, R., Alves Dos Santos, C.M., and Strous, G.J. (2001) -Endocytosis and degradation of the growth hormone receptor are proteasome-dependent. *J.Biol.Chem.*2000.Jan.21;275(3):1575-80., **275** : 1575-80.
- Vance ML, Kaiser DL, Martha PM Jr, Furlanetto R, Rivier J, Vale W, Thorner MO. (1989). - Lack of in vivo somatotroph desensitization or depletion after 14 days of continuous growth hormone (GH)-releasing hormone administration in normal men and a GH-deficient boy. *J Clin Endocrinol Metab.* **68**:22-8.
- Vandeburgh, H., Del Tatto, M., Shansky, J., Goldstein, L., Russell, K., Genes, N., Chromiak, J., and Yamada, S. (1998) -Attenuation of skeletal muscle wasting with recombinant human growth hormone secreted from a tissue-engineered bioartificial muscle. *Hum.Gene Ther.*, **9** : 2555-64.
- VanderKuur, J.A., Wang, X., Zhang, L., Campbell, G.S., Allevalo, G., Billestrup, N., Norstedt, G., and Carter-Su, C. (1994) -Domains of the growth hormone receptor required for association and activation of JAK2 tyrosine kinase. *J.Biol.Chem.*, **269** : 21709-17.
- Vanhelder, W.P., Goode, R.C., and Radomski, M.W. (1984) -Effect of anaerobic and aerobic exercise of equal duration and work expenditure on plasma growth hormone levels. *Eur.J.Appl.Physiol.Occup.Physiol.*, **52** : 255-7.
- Vidal-Puig, A., Solanes, G., Grujic, D., Flier, J.S., and Lowell, B.B. (1997) -UCP3: an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, **235** : 79-82.
- Vidal-Puig, A.J., Grujic, D., Zhang, C.Y., Hagen, T., Boss, O., Ido, Y., Szczepanik, A., Wade, J., Mootha, V., Cortright, R., Muoio, D.M., and Lowell, B.B. (2001) -Energy metabolism in uncoupling protein 3 gene knockout mice. *J.Biol.Chem.*2000.May.26;275(21):16258-66., **275** : 16258-66.
- Villa Moruzzi, E., Bergamini, E., and Bergamini, Z.G. (1981) -Glycogen metabolism and the function of fast and slow muscles of the rat. *Pflugers Arch.*, **391** : 338-42.

W

- Wada, M., Uchida, H., Ikeda, M., Tsunekawa, B., Naito, N., Banba, S., Tanaka, E., Hashimoto, Y., and Honjo, M. (1998) -The 20-kilodalton (kDa) human growth hormone (hGH) differs from the 22-kDa hGH in the complex

formation with cell surface hGH receptor and hGH-binding protein circulating in human plasma. *Mol.Endocrinol.*, **12** : 146-56.

- Wallis, M. (1992) -The expanding growth hormone/prolactin family. *J.Mol.Endocrinol.*, **9** : 185-8.
- Watts, C. and Marsh, M. (1992) -Endocytosis: what goes in and how *J.Cell Sci.*, **103** : 1-8.
- Weigle DS, Selfridge LE, Schwartz MW, Seeley RJ, Cummings DE, Havel PJ, Kuijper.(1998) - Elevated free fatty acids induce uncoupling protein 3 expression in muscle : a potential explanation for the effect of fasting. *Diabetes*. **47** (2):298-302
- Welle, S. (1998). - Growth hormone and insulin-like growth factor-1 as anabolic agents. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*.**1** (3):257-62.
- Wright, C., Haddad, F., Qin, A.X., and Baldwin, K.M. (1997) -Analysis of myosin heavy chain mRNA expression by RT-PCR. *J.Appl.Physiol.*, **83** : 1389-96.

X

- Xu, Y., Berelowitz, M., and Bruno, J.F. (1995) -Dexamethasone regulates somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in rat pituitary GH4C1 cells. *Endocrinology.*, **136** : 5070-5.

Y

- Yamashita, S. and Melmed, S. (1987) -Insulinlike growth factor I regulation of growth hormone gene transcription in primary rat pituitary cells. *J.Clin.Invest.*, **79** : 449-52.
- Yamauchi, H. and Kasuga, N. (1991) -[Fiber types and some contractile properties of extensor digitorum longus and soleus muscles in different animal species]. *Nippon.Seirigaku.Zasshi.*, **53** : 197-206.
- Yi, W., Kim, S.O., Jiang, J., Park, S.H., Kraft, A.S., Waxman, D.J., and Frank, S.J. (1996) -Growth hormone receptor cytoplasmic domain differentially promotes tyrosine phosphorylation of signal transducers and activators of transcription 5b and 3 by activated JAK2 kinase. *Mol.Endocrinol.*, **10** : 1425-43.
- Yu, F., Gothe, S., Wikstrom, L., Forrest, D., Vennstrom, B., Larsson, L. (2000)- Effects of thyroid hormone receptor gene disruption on myosin isoform expression in mouse skeletal muscles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **278** : R1545-R1554.

Z

- Zhang, Y., Jiang, J., Kopchick, JJ., Frank, SJ. (1999)- Disulfide linkage of growth hormone (GH) receptors (GHR) reflects

GH-induced GHR dimerization. Association of JAK2 with the GHR is enhanced by receptor dimerization. *J Biol Chem.*, **274** : 33072-84.