HAL
open science

La myostatine : un régulateur négatif de la masse musculaire chez les vertébrés

Ilham Chelh, Julie Rodriguez, Anne Bonnieu, Isabelle Cassar-Malek, Patrick Cottin, Jean-Charles Gabillard, Serge S. Leibovitch, A. Hadj Sassi, Iban Seiliez, Brigitte B. Picard

To cite this version:

Ilham Chelh, Julie Rodriguez, Anne Bonnieu, Isabelle Cassar-Malek, Patrick Cottin, et al.. La myostatine : un régulateur négatif de la masse musculaire chez les vertébrés. INRA Productions Animales, 2009, 22 (5), pp.397-408. 10.20870/productions-animales.2009.22.5.3364 . hal-02664023

HAL Id: hal-02664023

https://hal.inrae.fr/hal-02664023v1

Submitted on 31 May 2020

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.

Inra Prod. Anim., 2009, 22 (5), 397-408

La myostatine : un régulateur négatif de la masse musculaire chez les vertébrés

I. CHELH[1], J. RODRIGUEZ[2,3,4], A. BONNIEU[2,3,4], I. CASSAR-MALEK[1], P. COTTIN[5,6], J.-C. GABILLARD[7], S. LEIBOVITCH[2,3,4], A. HADJ SASSI[5,6], I. SEILIEZ[8,9,10], B. PICARD[1]

[1] INRA, UR1213 Herbivores, F-63122 Saint-Genès Champanelle, France

[2] INRA, UMR866 Différenciation Cellulaire et Croissance, 2 place Viala, F-34060 Montpellier, France

[3] Université Montpellier 1, F-34060 Montpellier, France

[4] Université Montpellier 2, F-34060 Montpellier, France

[5] Université Bordeaux 1, Unité Protéolyse Croissance et Développement musculaire, F-33405 Talence, France

[6] INRA, USC2009, F-33405 Talence, France

[7] INRA, UR1037 SCRIBE, Campus de Beaulieu, F-35042 Rennes, France

[8] INRA, UMR1067 Nutrition Aquaculture et Génomique, F-64310 Saint-Pée-sur-Nivelle, France

[9] IFREMER, UMR1067 Nutrition Aquaculture et Génomique, F-29280 Plouzané, France

[10] Université Bordeaux 1, UMR 1067 Nutrition Aquaculture et Génomique, F-33405 Talence, France

Courriel : picard@clermont.inra.fr

L'inactivation de la myostatine chez la souris a pour conséquence de tripler sa masse musculaire. C'est ce phénomène qui est à l'origine de l'hypertrophie musculaire des bovins culards. Ce facteur de croissance semble également être impliqué dans le contrôle de la composition corporelle, d'où la nécessité de mieux connaître ses mécanismes d'action.

1 / La myostatine et l'hypertrophie musculaire

Les animaux domestiques sont depuis longtemps élevés et sélectionnés pour des caractères jugés économiquement avantageux, comme par exemple leur potentiel à produire une quantité importante de viande. Chez les bovins, le caractère culard, caractérisé par une augmentation généralisée de la masse des muscles (+ 25%, Menissier 1982a), est connu depuis plus de deux siècles (Culley 1807) et a été intensivement sélectionné. Ces animaux diffèrent aussi de leurs congénères «normaux» par une réduction de la taille des autres tissus et organes (- 40%) en particulier des tissus adipeux et squelettique. Le caractère culard se traduit également par une réduction des dimensions de carcasse (longueur de carcasse, profondeur de poitrine, hauteur et largeur du bassin) (Clinquart *et al* 1998). L'augmentation globale de la masse musculaire est liée principalement à un nombre accru de fibres musculaires (hyperplasie). Celle-ci est due à une prolifération plus importante des cellules de seconde génération correspondant aux fibres rapides glycolytiques au cours de la vie fœtale (Gagnière *et al* 1997). Cette composition en fibres s'accompagne d'un métabolisme moins oxydatif (plus glycolytique) des muscles des bovins culards (Gagnière *et al* 1997) comparativement à des bovins à musculature «normale». En conséquence de ces propriétés musculaires, les bovins culards ont une proportion plus élevée de viande maigre. Leur viande est pâle et tendre (Menissier 1982b), principalement en raison d'une proportion élevée des fibres rapides glycolytiques et de la faible teneur de leurs muscles en collagène (Bailey *et al* 1982, Hanset *et al* 1982). Elle présente une moindre flaveur du fait de faibles dépôts de gras intramusculaire (Bailey *et al* 1982). Ces bovins présentent de plus des caractéristiques physiologiques défavorables telles qu'une fatigabilité accrue à l'effort et une grande susceptibilité aux maladies respiratoires ainsi qu'une fertilité réduite, des difficultés de vêlage nécessitant des césariennes et une mortalité importante des veaux (Bellinge *et al* 2005). Malgré ces problèmes, leurs caractéristiques anatomiques font que ces bovins sont économiquement rentables pour la production de viande.

Le phénotype culard avait été initialement attribué à un gène majeur autosomal appelé *mh* (*muscle hypertrophy*, (Hanset et Michaux 1985), localisé à l'extrémité centromérique du chromosome 2 bovin (Charlier *et al* 1995). En 1997 (McPherron *et al* 1997) ont montré par des études de KO chez la souris, que l'invalidation du gène *myostatine* (facteur de croissance de la famille des TGFβ) induisait un phénotype hypermusclé fortement marqué, lié à la fois à une hyperplasie et à une hypertrophie des fibres musculaires. Par la suite, bénéficiant de ces résultats, plusieurs équipes ont démontré par clonage fonctionnel et positionnel, que le gène *myostatine* co-localisait au locus *mh* (Grobet *et al* 1997). Ainsi, le caractère culard découle de mutations induisant une perte de fonction du facteur de croissance myostatine. Une délétion dans le gène *myostatine* a ensuite été identifiée chez les souris «Compact» sélectionnées pour leur masse musculaire élevée et leur haute teneur en protéines (Szabo *et al* 1998).

2 / Un membre de la famille du TGFβ

2.1 / Le gène *myostatine*

Le gène *myostatine*, codant un membre de la superfamille des TGFβ, est localisé sur le chromosome 2 chez l'Homme (Gonzalez-Cadavid *et al* 1998) et le bovin (Grobet *et al* 1997, Smith *et al* 1997) et sur les chromosomes 15 chez le porc (Sonstegard *et al* 1998), 7 chez le poulet (Sazanov *et al* 1999), 1 chez la souris (Szabo *et al* 1998), et 9 et 22 chez le zebrafish (Xu *et al* 2003, Kerr *et al* 2005), respectivement.

Le gène *myostatine* a été caractérisé chez de nombreuses espèces de vertébrés (Rodgers et Garikipati 2008) où il présente la même organisation avec 3 exons et 2 introns. L'analyse phylogénétique des séquences de myostatine disponibles montre qu'à la différence de ce qui est observé chez les vertébrés supérieurs, les séquences de myostatines de poissons se distribuent en deux clades (MSTN-1 et MSTN-2) (Rodgers *et al* 2007). Ces deux clades résultent de la duplication ancestrale du génome des poissons (il y a 350 millions d'années). Chez les salmonidés, une seconde duplication plus récente (25-100 millions d'années) est à l'origine de l'apparition de 2 sous-clades, expliquant ainsi la présence de 4 gènes (MSTN-1a, MSTN-1b, MSTN2a et MSTN-2b) codant la myostatine (Østbye *et al* 2007).

2.2 / Structure de la protéine

La protéine myostatine possède toutes les caractéristiques des membres de la famille des TGFβ (figure 1). Elle est synthétisée sous forme d'un précurseur inactif comprenant une courte séquence signal amino-terminale pour la sécrétion, une pro-région représentant environ 70% de la protéine totale non mature et une courte région carboxy-terminale (région bioactive) codée par l'exon 3. Cette dernière comprend 9 résidus de cystéines, conservés parmi les membres de la famille et permettant la formation d'une structure dimérique. L'alignement des séquences protéiques montre que la protéine a été globalement bien conservée au cours de l'évolution (Rodgers *et al* 2007). Cependant, le degré de conservation de cette séquence est plus élevé au niveau du domaine bioactif de la protéine avec 88% d'homologie de séquence entre les myostatines de poissons et celle de l'homme. A l'inverse la pro-région (appelé LAP pour *Latency Associated Peptide*) est nettement moins bien conservée entre espèces.

La forme précurseur de la myostatine subit plusieurs clivages protéolytiques pour devenir active (figure 1). Le premier permet l'élimination du peptide signal, le second celle de la pro-région et la libération du peptide C-terminal sous forme de dimère. Ce dernier clivage est réalisé au niveau de la séquence RSRR (située à 110 acides aminés de l'acide aminé COOH-terminal) probablement par des protéases de la famille des subtilisines telles que la Furine.

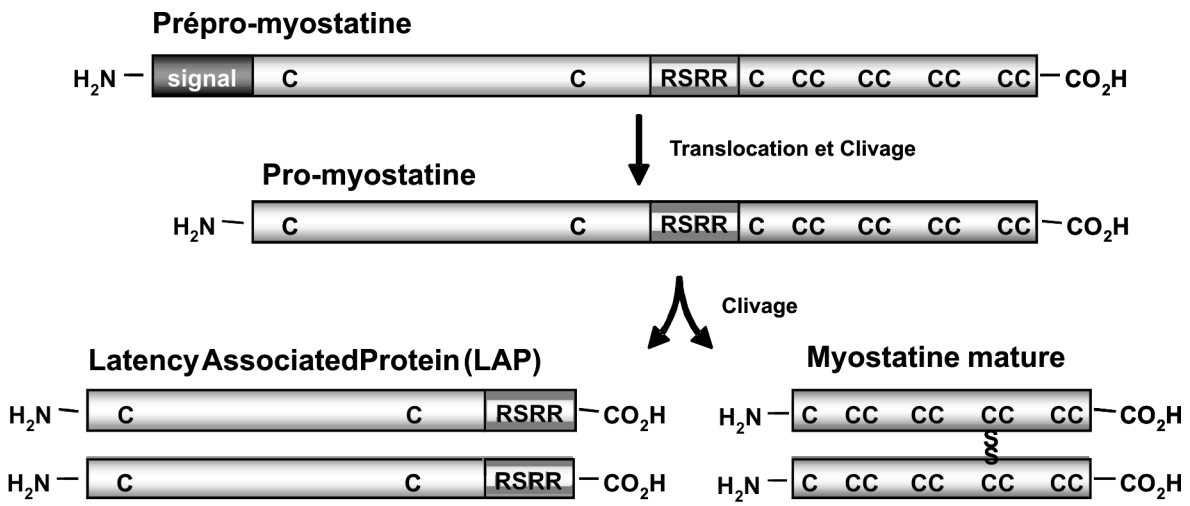
Suite à ces clivages, le dimère de peptide inactif et le pro-peptide restent liés de manière non covalente sous la forme d'un complexe latent inactif. Une dégradation protéolytique du pro-peptide est nécessaire pour libérer la myostatine active. *In vitro*, ce clivage est assuré par certaines métalloprotéinases de la famille des BMP-1/TLD (*bone morphogenetic protein-1/tolloid*) qui clivent le pro-peptide entre une Arg-75 et Asp-76, provoquant ainsi la dissociation du complexe latent pro-peptide/dimère actif (Wolfman *et al* 2003). Ce mécanisme a été récemment établi *in vivo* (Lee 2008).

2.3 / Différentes mutations

Des mutations «perte de fonction» associées à une hypertrophie musculaire ont été décrites, chez les bovins (Grobet *et al* 1997, McPherron and Lee 1997, Kambadur *et al* 2004), la souris (Szabo *et al* 1998), et plus récemment chez l'Homme (Schuelke *et al* 2004) et le chien (Mosher *et al* 2007). Chez la truite et le saumon, le gène MSTN-2b comporte plusieurs mutations et délétions dans la partie codante, et il est de ce fait considéré comme un pseudogène (Garikipati *et al* 2007).

Chez les bovins, une hétérogénéité allélique a été rapportée pour les races européennes et un certain nombre de mutations indépendantes ont été observées (Georges *et al* 1998). Plusieurs

Figure 1. *Structure et maturation de la forme précurseur de la myostatine en dimère actif.*



La forme précurseur de la myostatine (prépro-myostatine) subit un premier clivage protéolytique libérant le peptide signal. La pro-myostatine subit un deuxième clivage permettant la libération et la dimérisation des peptides carboxy-terminaux par un pont disulfure au niveau des cystéines indiquées formant ainsi la myostatine mature. Le pro-peptide (LAP) séquestre le dimère carboxy-termial bioactif dans un complexe latent inactif. Une dégradation protéolytique du pro-peptide est nécessaire pour libérer la myostatine active.

mutations «perte de fonction» ont été identifiées dans les 3 exons de la région codante du gène (Grobet *et al* 1997, Gonzalez-Cadavid *et al* 1998, Jeanplong *et al* 2001). Elles correspondent à : *a)* des délétions telles que la délétion nt821(del11) de 11-bp des nucléotides dans l'exon 3 en race Blanc Bleu Belge (Grobet *et al* 1997) ; *b)* des changements d'acides aminés tels que la mutation de C313Y dans l'exon 3 en races Piedmontaise et Gasconne, la mutation Q204X fréquente en race charolaise (Grobet *et al* 1998, Kambadur *et al* 2004) également souvent retrouvée dans la lignée synthétique INRA95, ou la mutation F94L spécifique de la race Limousine. Ces mutations induisent la synthèse d'une forme tronquée ou intégrale de myostatine dépourvue d'activité dans les deux cas.

Le gène muté se comporte comme un gène récessif concernant les performances en poids vif, car il est très difficile de faire la distinction entre les animaux hétérozygotes porteurs du gène muté et les homozygotes non porteurs. Toutefois, la présence d'une copie mutée du gène chez les hétérozygotes s'accompagne d'une amélioration des performances d'abattage et de qualité de viande (Menissier 1982a, b et c). Les caractéristiques musculaires (fibres, collagène, lipides) ont également des propriétés intermédiaires chez les hétérozygotes comparativement aux homozygotes porteurs et non porteurs de la mutation (Bouley *et al* 2005). Toutefois, certains animaux présentent une forte musculature sans qu'aucune des mutations fonctionnelles connues dans le gène ne soit présente (Grobet *et al* 1997, 1998). Ainsi, les bovins de race Blonde d'Aquitaine présentent des caractéristiques phénotypiques similaires à celles des culards qui ne sont pas associées à la détection de mutations dans le gène *myostatine* (Listrat *et al* 2001). Cependant, l'existence de mutations inhibant l'expression du gène *myostatine* ne peut être exclue dans cette race. On sait en effet qu'une mutation, créant un site illégitime pour des microARNs sur les transcrits qui entraîne une instabilité des ARNs myostatine, est responsable du phénotype hypermusclé des moutons Texel belges (Clop *et al* 2006).

2.4 / Expression

Contrairement à la majorité des gènes codant pour les membres de la famille des TGFβ, l'expression de *myostatine* n'est pas ubiquitaire puisqu'elle est essentiellement restreinte au muscle squelettique (McPherron *et al* 1997, Ji *et al* 1998, Sharma *et al* 1999). Cependant, des transcrits ont également été détectés en plus faible quantité dans le tissu adipeux de souris (McPherron *et al* 1997), la glande mammaire de truies en lactation (Ji *et al* 1998), et le cœur de souris et de mouton (Sharma *et al* 1999) où seule la forme non mature de la protéine est détectée. Chez les poissons, la myostatine (MSTN1a, MSTN1b et MSNT2a) est exprimée dans de très nombreux tissus (Rescan *et al* 2001, Garikipati *et al* 2006, 2007).

Des expériences d'hybridation *in situ* ont permis de localiser l'expression du gène dans les faisceaux de fibres plutôt que dans le tissu conjonctif (Ji *et al* 1998, Deveaux *et al* 2003). Chez le fœtus bovin, les ARN messagers *myostatine* sont détectés dans des cellules myogéniques exprimant des isoformes de chaîne lourde de myosine (MyHC) (Deveaux *et al* 2003). Cependant, seules les cellules les plus en retard dans leur différenciation contractile renferment ces transcrits. En fin de vie fœtale, l'expression est restreinte aux fibres de type IIA (Deveaux *et al* 2003). Chez le porc (Ji *et al* 1998) et les rongeurs, l'expression de *myostatine* est plus élevée dans les muscles rapides que dans les muscles lents (Carlson *et al* 1999, Wehling *et al* 2000) avec une corrélation positive entre le nombre de fibres exprimant les isoformes de MyHC IIb et l'expression de *myostatine* (Carlson *et al* 1999, Salerno *et al* 2004). Chez les poissons, l'expression de la MSTN1b est plus importante dans le muscle rouge que dans le muscle blanc (Rescan *et al* 2001). Ainsi le gène *myostatine* présente une expression différente selon les espèces, le type de muscle et le stade de développement de l'animal. De plus, selon Mendler *et al* (2000) et Sakuma *et al* (2000), il existerait une distribution tissulaire différente des transcrits et de la protéine, les données concernant l'abondance de la protéine selon le type de fibres demeurant contradictoires (Gonzalez-Cadavid *et al* 1998, Wehling *et al* 2000). Ces différents résultats peuvent être attribués, au moins en partie, aux anticorps utilisés qui pourraient reconnaître d'autres membres de la famille des TGFβ, en particulier GDF11, dont le domaine carboxy-terminal présente 90% d'homologie avec celui de la myostatine (McPherron *et al* 1997).

Le gène *myostatine* est exprimé très tôt au cours de la gestation. Ainsi, chez la souris, les transcrits sont détectés dès 9,5 jours *pc* dans les somites, dans les muscles au cours du développement embryonnaire et restent détectables, bien que plus faiblement, aux stades adultes (McPherron *et al* 1997). Chez le bovin, l'expression est détectée très faiblement à partir de 16 jours de gestation, puis augmente à partir de 30 jours (Kambadur *et al* 1997) au moment de la mise en place de la première génération de cellules musculaires (Picard *et al* 2002). L'expression présente un pic à 90-110 jours de gestation et se maintient ensuite à un niveau peu élevé au cours du dernier tiers de gestation (Oldham *et al* 2001, Deveaux *et al* 2003), caractérisé par une importante phase de différenciation contractile et métabolique. Après la naissance, elle chute à un niveau très faible (Jeanplong *et al* 2001). L'expression du gène est donc régulée au cours de la myogenèse chez le bovin (Oldham *et al* 2001, Deveaux *et al* 2003), ainsi que dans d'autres espèces telles que le porc (Ji *et al* 1998) ou le poulet (Kocamis *et al* 1999). Dans tous les cas, elle semble chuter avec la différenciation myogénique. La régulation de l'expression au cours de la progression de la myogenèse est cohérente avec la présence de séquences consensus pour des éléments de contrôle tels que des boîtes E (site de fixation des facteurs myogéniques), des séquences de fixation du complexe AP-1 ou de MEF-2 (Ferrell *et al* 1999, Jeanplong *et al* 2001). Cependant, aucune donnée ne permet actuellement de savoir si ces régulations sont essentielles à la régulation de l'expression de *myostatine*. *In vitro*, le gène *myostatine* n'est pas, ou très faiblement, exprimé pendant la prolifération (Mendler *et al* 2000, Kocamis *et al* 2001, Ríos *et al* 2001, Deveaux *et al* 2003). Son expression augmente dans la lignée C2C12 lorsque la différenciation est induite, et atteint un pic trois à quatre jours après induction, au moment de la fusion des myoblastes (Mendler *et al* 2000, Kocamis *et al* 2001). En culture primaire de myoblastes fœtaux et de cellules satellites, le pic d'expression est observé au début de la fusion (Kocamis *et al* 2001, Deveaux *et al* 2003), puis l'abondance des transcrits chute avec la progression de la différenciation. A ce stade, l'expression n'est jamais localisée dans les myotubes matures (Deveaux *et al* 2003), ce qui est cohérent avec les travaux *in vivo* qui montrent une chute de l'expression pendant la différenciation terminale. Ainsi, l'expression de *myostatine* est

transitoire *in vitro*. Le phénomène de fusion ne serait pas un préalable indispensable à son expression puisqu'elle survient en l'absence de différenciation morphologique dans les cellules musculaires de la lignée murine BC_3H1 (Mendler *et al* 2000). En revanche, dans les cellules myogéniques bovines, l'inhibition de la différenciation par la 5-bromo-désoxyuridine empêche la chute de l'expression au cours de la différenciation (Deveaux *et al* 2003), ce qui suggère que la diminution de l'expression est consécutive à l'entrée en différenciation.

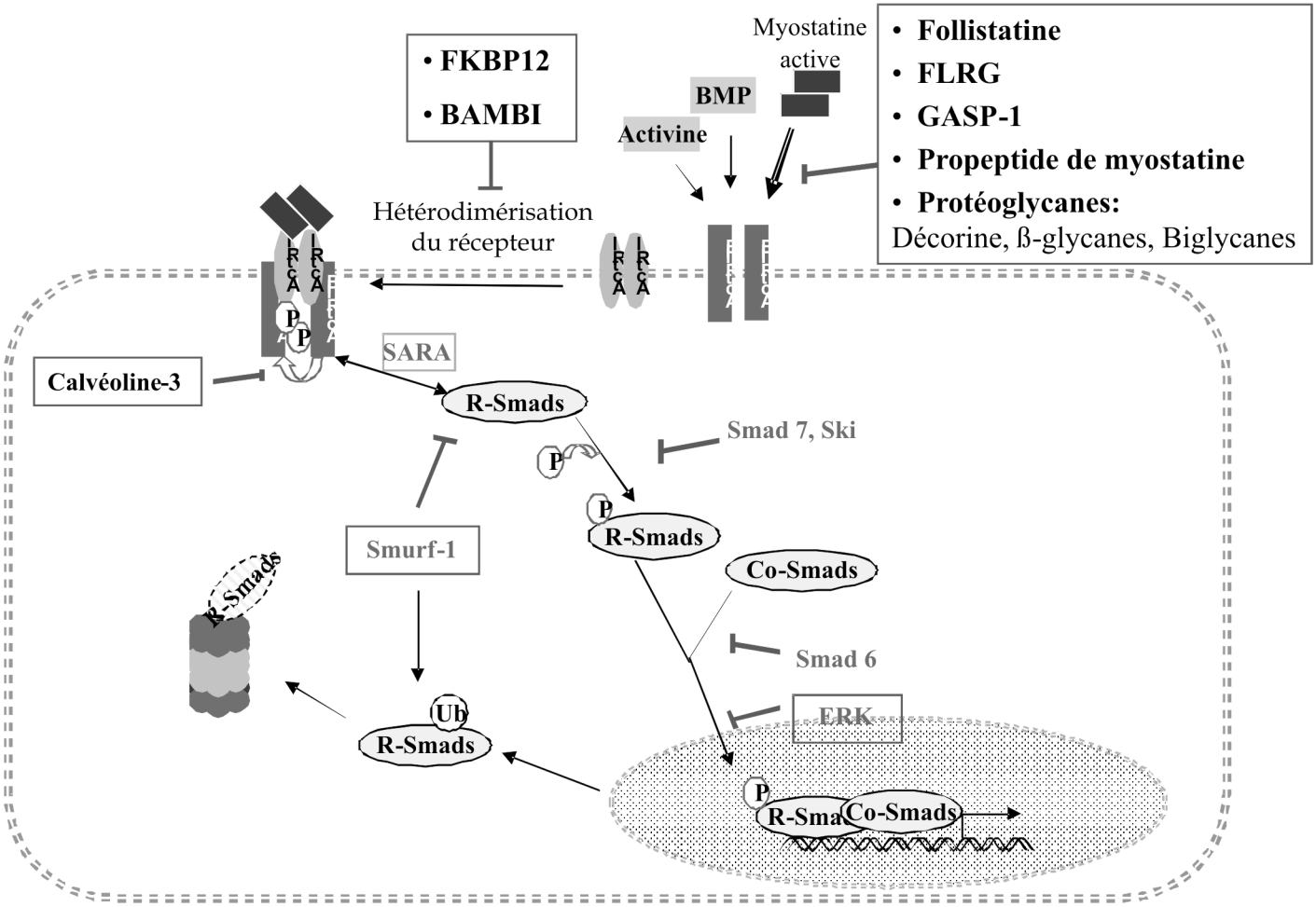
3 / Un facteur de croissance à activité finement régulée

3.1 / Protéines régulant la sécrétion et l'activité de la myostatine

La disponibilité et la fonction de la myostatine sont contrôlées par un réseau d'interactions protéiques. Outre le pro-peptide, de nombreuses protéines sont capables d'interagir avec la myostatine et d'inhiber son activité (figure 2). Des expériences de double-hybride ont permis d'identifier quatre partenaires de la myostatine décrits dans le muscle (follistatine, hSGT, Titin cap et décorine). De plus, deux protéines apparentées à la follistatine (*follistatin-related proteins FLRG et GASP*) ont été trouvées complexées avec la myostatine dans le sérum. Toutes ces protéines régulent négativement l'activité de la myostatine *in vivo* et *in vitro*.

La follistatine est une protéine capable de se lier à plusieurs membres de la famille des TGFβ et de les neutraliser. Les souris KO *follistatine* ne sont pas viables, ce qui confirme son rôle fondamental dans le développement (Matzuk *et al* 1995). Par ailleurs, les souris sur-

Figure 2. *Régulation de l'activité de la myostatine.*



Le dimère myostatine se fixe sur le récepteur RII de l'activine (ActRII). Cette étape peut être régulée négativement par la follistatine, et par des protéines apparentées à cette dernière (FRLG, GASP-1) ou par des constituants de la matrice extracellulaire, les protéoglycanes. Des facteurs de croissance comme l'activine et la BMP entrent en compétition avec la myostatine pour la fixation sur le récepteur. Après liaison de la myostatine, le récepteur ActRII s'hétérodimérise avec le récepteur ActRI (ALK). L'hétérodimérisation du récepteur et sa phosphorylation sont inhibées par les protéines FKBP12, BAMBI et calvéoline-3.

La transduction du signal myostatine est assurée notamment par une cascade de phosphorylation intracellulaire des protéines Smad, cible de facteurs activateurs comme la protéine SARA et de facteurs inhibiteurs appelés I-Smads (notamment Smad 7) et la protéine Ski qui interagissent avec les Régulateurs-Smads (ou R-Smads) en empêchant leur phosphorylation. Cette dernière est favorisée par la présence de la protéine SARA qui facilite l'accès des R-Smads au récepteur. Une ligase appelée Smurf1 peut intervenir pour ubiquitinyler les R-Smads en favorisant leur dégradation par le protéasome. Une fois phosphorylées, les R-Smads se complexent à leurs co-activateurs (Co-Smads), un processus qui est inhibé par Smad 6. Le complexe est transloqué dans le noyau où il régule la transcription de gènes cibles. La translocation nucléaire du complexe peut être bloquée par la kinase ERK. La myostatine induit également l'activation de la MAPK p38, responsable de l'activation de la transcription des atrogènes comme l'atrogine1 (non représenté sur la figure).

exprimant le gène *follistatine* sont caractérisées par une hypertrophie et une hyperplasie musculaire, ainsi que par une inhibition de la liaison de la myostatine à son récepteur (Lee et McPherron 2001, Amthor *et al* 2004). L'augmentation de masse musculaire chez les souris transgéniques *follistatine* est significativement plus importante que l'augmentation observée chez la souris *myostatine* -/- (Lee et McPherron 2001). De plus, la surexpression de *follistatine* chez des souris *myostatine* -/- provoque une augmentation de la masse musculaire deux fois supérieure à celle observée chez des souris *myostatine* -/- (Lee 2007). Ces données suggèrent donc que d'autres membres de la famille des TGFβ coopèrent avec la myostatine pour contrôler la croissance musculaire.

FLRG, initialement identifié comme homologue structural de la follistatine, est capable de bloquer l'activité des TGFβ (Tsuchida *et al* 2000). Par sa liaison avec la partie active de la myostatine, FLRG inhibe l'activité biologique de cette dernière (Hill *et al* 2002). GASP-1 (*growth and differentiation factor-associated serum protein 1*) est une protéine qui contient un domaine follistatine, ainsi que plusieurs domaines inhibiteurs de protéases. Elle inhibe l'activité de la myostatine en se fixant sur la forme active de cette dernière (Hill *et al* 2003). De plus, GASP-1 peut se lier directement au pro-peptide en l'absence du dimère myostatine actif (Lee 2004).

Des données *in vitro* montrent également l'existence d'une interaction entre la protéine Titin-Cap et la myostatine mature. Elle pourrait empêcher la libération de la myostatine active (Nicholas *et al* 2002). La protéine hSGT (*human small glutamin-rich tetratricopeptide repeat-containing protein*) est aussi capable de se lier à la myostatine au niveau de la région N-terminale du pro-peptide. Exprimée de façon ubiquitaire, cette protéine pourrait agir comme protéine chaperonne qui permettrait la sécrétion et l'activation de la myostatine (Wang *et al* 2003).

Enfin, des protéoglycanes comme la décorine, le biglycane et les β-glycanes réguleraient également l'activité de la myostatine. Présents dans la matrice extracellulaire, ils modifieraient sa biodisponiblité. La décorine, lierait la myostatine en présence de zinc et piègerait ce facteur dans la matrice extracellulaire, empêchant ainsi sa liaison à son récepteur (Miura *et al* 2006) et son effet antiprolifératif. Les effets de ces protéines fixant la myostatine sont résumés dans le tableau 1.

3.2 / Récepteurs et voies de signalisation de la myostatine

Bien qu'incomplètement caractérisées, les voies signalétiques et les mécanismes d'action de la myostatine semblent être similaires à ceux observés pour les membres de la superfamille des TGFβ. Les récepteurs des TGFβ sont des récepteurs à Serine/Thréonine kinases. Il a été montré que la myostatine se fixe sur les récepteurs de l'activine de type IIA (ActRIIA) et IIB (ActRIIB) (Lee et McPherron 2001, Rebbapragada *et al* 2003). Le dimère myostatine peut se fixer sur ActRIIA et ActRIIB, mais avec une plus grande affinité pour ce dernier. Des souris transgéniques exprimant une forme dominante négative du récepteur ActRIIB (mutation du domaine kinase) ont une augmentation spectaculaire de la masse musculaire comparable à celle observée chez les souris *myostatine* -/- (Lee et McPherron 2001).

La liaison de la myostatine au récepteur ActRIIB entraîne la phosphorylation et l'activation d'un récepteur activin-like kinase (ALK, de type 4 ou 5) ou récepteur de type I. Une fois activés, les récepteurs de type I propagent le signal en phosphorylant des protéines Smad, notamment Smad 2 et Smad 3. A l'état phosphorylé, ces protéines interagissent avec Smad 4. Les complexes Smad 2/4 et Smad 3/4 sont transcriptionnellement actifs et régulent l'expression de leurs gènes cibles (Langley *et al* 2002). Par ailleurs, la voie de transduction de la myostatine est inhibée par Smad 7 qui prévient la phosphorylation de Smad 2/3. La myostatine est capable d'inhiber sa propre expression par l'induction d'expression de Smad 7 (Zhu *et al* 2004, Forbes *et al* 2006). Il existe donc une boucle de régulation négative de l'expression de myostatine par elle-même.

Comme les membres de la famille des TGFβ, la myostatine peut induire l'activation de certaines voies des MAPkinases. La participation des MAPkinases p38 et Erk1/Erk2 dans la signalisation de la myostatine a été récemment établie. La myostatine acti-

Tableau 1. *Résumé des données sur les effets des protéines fixant la myostatine.*

	In vitro	*In vivo*
Myostatine Pro-peptide	Fixe la myostatine active Inhibe l'activité de la myostatine en inhibant sa fixation sur son récepteur	La surexpression du pro-peptide est associée à une augmentation de masse musculaire
FLRG	Fixe la myostatine active Inhibe l'activité de la myostatine en inhibant sa fixation sur son récepteur	La surexpression de FLRG est associée à une augmentation de masse musculaire
GASP 1	Fixe la myostatine active et le pro-peptide Inhibe l'activité de la myostatine	
hsgt	Fixe le peptide signal N-terminal de la myostatine Inhibe la sécrétion et l'activité de la myostatine	
Titin-cap	Fixe la myostatine active Inhibe la sécrétion et l'activité de la myostatine	
Follistatine	Fixe la myostatine active Inhibe la fixation de myostatine sur son récepteur Inhibe l'action négative de la myostatine dans la myogenèse	La surexpression de follistatine est associée à une augmentation de masse musculaire. L'inhibition de follistatine est associée à une perte de masse musculaire
Décorine	Fixe la myostatine active Séquestre la myostatine, bloque l'effet inhibiteur de myostatine sur la prolifération	

ve la MAPkinase p38 *via* TAK1-MKK6, indépendamment de l'activation des Smad (Philip *et al* 2005). La MAPkinase p38 peut également améliorer l'activité transcriptionnelle de la myostatine, indiquant une interaction fonctionnelle entre la voie des Smads et la voie TAK1-p38 MAPK. Il reste toutefois à déterminer comment ces deux voies intracellulaires interagissent. Yang *et al* (2006) ont montré que la myostatine est capable d'activer les MAPkinases Erk1/Erk2 *via* la protéine Ras, et que cette activation est impliquée dans l'inhibition de la différenciation des myoblastes par la myostatine. Ces auteurs ont également démontré l'implication de la voie PI3K/Akt/GSK-3β dans l'inhibition de la prolifération induite par la myostatine indiquant un lien entre la voie PI3K/Akt/GSK-3α et la voie de signalisation de la myostatine durant la myogenèse (Yang *et al* 2007). Ainsi, la myostatine peut activer diverses cascades de signalisation intracellulaire et les interactions entre ces voies pourraient avoir un rôle important dans la signalisation de la myostatine.

4 / Un facteur de croissance modulant la composition corporelle

4.1 / Contrôle de la masse musculaire

L'inactivation du gène *myostatine* conduit, chez la souris, à un phénotype hypermusclé (McPherron *et al* 1997), caractérisé par une hypertrophie des fibres musculaires (augmentation de la taille du diamètre des fibres) ainsi qu'une hyperplasie (augmentation du nombre de fibres musculaires). La myostatine agit donc comme un régulateur négatif de la masse musculaire. Toutes les mutations (expérimentales ou naturelles) répertoriées pour le gène *myostatine* sont associées à un phénotype d'hypermuscularité suggérant que la fonction de la myostatine est une fonction conservée entre les espèces.

Des travaux se sont intéressés à la régulation de la masse musculaire pendant la vie postnatale par l'intermédiaire d'approches modulant l'expression ou l'activité de la myostatine. L'injection d'anticorps anti-myostatine *in vivo* chez la souris MDX augmente la masse musculaire (Bogdanovich *et al* 2002). De même, l'invalidation postnatale du gène *myostatine* est suffisante pour induire une hypertrophie musculaire (Grobet *et al* 2003). A l'inverse, l'administration de myostatine *in vivo* induit un phénotype d'atrophie musculaire (Zimmers *et al* 2002). Cette atrophie est également retrouvée dans des expériences d'électroporation d'un plasmide codant myostatine dans le muscle de rat (Durieux *et al* 2007). La myostatine jouerait donc un rôle central dans l'équilibre atrophie/hypertrophie au cours de la vie postnatale, avec pour conséquence une régulation de la taille des fibres musculaires.

a) Régulation de la prolifération et de la différenciation

L'implication de la myostatine dans la régulation du cycle cellulaire semble bien établie. La surexpression de ce facteur ou l'administration de myostatine recombinante induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 de myoblastes en culture (myoblastes primaires bovins, cellules satellites murines, myoblastes de la lignée C2C12) et inhibe la prolifération et la différenciation (Thomas *et al* 2000b, Ríos *et al* 2001, 2002, McCroskery *et al* 2003). En accord avec cette induction de l'arrêt du cycle, il a été montré que la myostatine affecte les protéines de contrôle du cycle cellulaire : l'action antiproliférative de la myostatine est associée à une augmentation de l'expression de p21 et $p27^{Kip1}$ (protéines inhibitrices des kinases cyclines dépendantes), une diminution de la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (Rb), ainsi qu'une diminution de l'expression de Cdk-2 et Cdk-4 (cyclines dépendantes) (Thomas *et al* 2000b, Ríos *et al* 2001, Joulia *et al* 2003, McCroskery *et al* 2003). De plus, la surexpression de *myostatine* dans les cellules C2C12 induit une activation de GSK-3β et la dégradation de la cycline D1 (Yang *et al* 2007). L'effet inhibiteur de la myostatine sur la différenciation est associé à une diminution de l'expression des facteurs myogéniques myoD, myogénine et Myf5 (Langley *et al* 2002).

Cependant, chez les poissons, la myostatine ne semble pas influencer la croissance musculaire. Chez le poisson zèbre, l'injection de morpholino contre la myostatine augmente l'expression de MyoD et de Myogénine (Amali *et al* 2004). Curieusement, chez le poisson zèbre la surexpression du prodomaine de la myostatine ne modifie pas l'expression de MyoD, Myogénine et Myf-5, mais augmente légèrement le nombre de fibres musculaires (Xu *et al* 2003).

b) Régulation de l'activation des cellules satellites

Les cellules satellites qui jouent un rôle majeur dans la croissance postnatale et la régénération (Bischoff and Heintz 1994), sont l'une des principales cibles de la myostatine dans la régulation de la masse musculaire en période postnatale. En effet, la myostatine inhibe l'activation et le renouvellement des cellules satellites (McCroskery *et al* 2003). Il a été suggéré que cette action résulte en partie de l'induction de p21 et de la répression de Pax7 qui joue un rôle crucial dans l'activation des cellules satellites (McCroskery *et al* 2003, McFarlane *et al* 2008). En effet, des souris *myostatine* -/- présentent un plus grand nombre de cellules satellites que les animaux témoins (McCroskery *et al* 2003, Wagner *et al* 2005). Une augmentation de la proportion de cellules satellites marquées par le BrdU, témoin de l'activation de ces cellules, a également été observée (McCroskery *et al* 2003). De plus, les cellules satellites issues de muscles de souris *myostatine* -/- prolifèrent et se différencient plus rapidement que les cellules satellites provenant des muscles des animaux témoins. Ces données suggèrent qu'une des fonctions de la myostatine dans le tissu musculaire est de maintenir les cellules satellites dans un état de quiescence et de bloquer leur activation. Cette action de la myostatine sur les cellules satellites a été récemment remise en question puisque les travaux de Amthor *et al* (2009) n'ont pas permis de mettre en évidence une activation plus importante des cellules satellites dans un muscle adulte déficient en myostatine par rapport à un muscle normal. Il semble donc que l'hypertrophie musculaire observée à la suite de la perte de fonction de la myostatine ne nécessiterait pas une activation des cellules satellites mais serait due plutôt à l'augmentation de la taille du domaine myonucléaire.

c) Régulation de la balance hypertrophie/atrophie

Les signatures moléculaires (protéome et transcriptome) associées à l'inactivation de la myostatine ont été examinées chez le bovin (Bouley *et al* 2005, Cassar-Malek *et al* 2007) et la souris (Steelman *et al* 2006, Chelh *et al* 2009). Elles ont confirmé les caractéristiques déjà décrites des muscles hypertrophiés (orientation glycolytique du métabolisme, modification de la matrice extracellulaire, diminution du métabolisme lipidique intramusculaire). Elles ont également révélé de nouvelles cibles de

la perte de fonction de la myostatine, notamment une activation de la voie PI3kinase/akt et une surexpression de gènes et de protéines impliquées dans la protection contre l'apoptose (Chelh 2009, Chelh *et al* 2009). Les muscles des souris KO renferment un pourcentage moins élevé de noyaux apoptotiques, et présentent une diminution de l'activité des caspases (3, 8 et 9) et de l'abondance de leurs cibles et régulateurs (Chelh 2009). Malgré l'existence de données contradictoires entre myostatine et l'apoptose *in vitro* (Thomas *et al* 2000b, Ríos *et al* 2001, Joulia *et al* 2003, Yang *et al* 2005), ceci suggère une contribution de la myostatine à la régulation de la balance survie/apoptose dans les muscles en faveur de la survie cellulaire. En l'absence de myostatine fonctionnelle, les muscles développeraient une résistance à l'apoptose ce qui limiterait la perte de noyaux musculaires avec pour conséquence une augmentation de la taille du domaine nucléo-cytoplasmique, un facteur essentiel pour la synthèse protéique musculaire. Ainsi, cette action anti-apoptotique *in vivo* participerait à l'hypertrophie, conjointement avec les autres mécanismes connus.

Lors d'une surexpression de myostatine en réponse à une immobilisation du muscle, Chen *et al* (2007) ont observé une diminution de l'expression de certains gènes codant la calpaïne 3 et la calpastatine. La calpaïne 3 interviendrait sur la réponse anti-apoptotique de la voie NF-κB et/ou en altérant l'activité du protéasome. La calpastatine serait impliquée dans la voie anti-apoptotique par son effet inhibiteur des μ et m-calpaïnes. Raynaud *et al* (2004) ont montré une forte accumulation de la m-calpaïne dans le noyau durant la phase G1. Cependant les calpaïnes sont capables de dégrader certains inhibiteurs des CDK tel que p21 entraînant l'arrêt de la progression G1/S ou $p27^{Kip1}$, dans les préadipocytes, bloquant l'entrée en phase G2/M (Patel et Lane 2000). Le taux de m-calpaïne augmente dans le noyau avec l'activation de ces cellules qui s'engagent en prolifération puis en différenciation pour régénérer le muscle endommagé. En même temps, une localisation de MyoD dans le noyau est aussi observée. En présence d'une forte concentration de myostatine dans le milieu de culture de cellules C2C12 (1μg/mL), la calpastatine est fortement détectée dans les noyaux de myoblastes en confluence et disparaît au stade différenciation (Deveaux 2002). Comme la myostatine est indétectable au début de la prolifération et augmente pour atteindre un maximum à la confluence, il est donc probable que ce facteur favoriserait l'induction de signaux permettant la translocation de la calpastatine dans le noyau afin d'inhiber l'activité de la m-calpaïne, permettant ainsi la sortie des myoblastes du cycle cellulaire. Dans ces conditions, des interactions protéolyse calcium dépendante (calpaïne/calpastatine), myostatine, facteurs de transcription myogéniques (essentiellement MyoD) et inhibiteur des CDK sont envisageables.

Lors de situations supraphysiologiques au cours desquelles la masse musculaire est modifiée, une régulation de l'expression de *myostatine* a été observée. Ainsi, dans le cas d'une hypertrophie musculaire provoquée par l'administration d'hormone de croissance ou d'androgènes, une diminution de l'expression de *myostatine* a été observée (Liu *et al* 2003, Mendler *et al* 2007). En revanche, une surexpression de *myostatine* a été retrouvée dans des situations d'atrophie musculaire induites par une immobilisation, une sarcopénie ou une cachexie (Zachwieja *et al* 1999, Yarasheski *et al* 2002, Zimmers *et al* 2002). Les glucocorticoïdes induisent également l'augmentation de l'expression de *myostatine,* ce qui explique en partie l'induction de l'atrophie du muscle squelettique *in vivo* et *in vitro* par ces hormones (Artaza *et al* 2002, Ma *et al* 2003). L'atrophie concerne plus particulièrement les fibres rapides type II (Schakman *et al* 2008). En accord avec ces résultats, un apport en glutamine diminue l'expression de myostatine et inhibe l'atrophie musculaire induite par les glucocorticoïdes (Salehian *et al* 2006). La myostatine semble avoir un rôle important dans le contrôle des processus de synthèse et de dégradation des protéines musculaires. Un réseau complexe de voies signalétiques participe au processus de synthèse ou de dégradation des protéines musculaires. Ainsi, deux grandes voies sont impliquées dans l'équilibre atrophie/hypertrophie : la voie de l'IGF-1/Akt/mTOR qui augmente la synthèse protéique *via* ses cibles anaboliques et la voie des facteurs de transcription FOXO qui contrôle l'expression des gènes impliqués dans les processus cataboliques (ubiquitine-protéasome, autophagosome-Lysosome et calpaïnes) conduisant à l'atrophie musculaire. Il a été démontré que la surexpression *in vivo* de *myostatine* (par électroporation d'un plasmide codant myostatine) dans le muscle squelettique induit une atrophie des fibres musculaires et provoque une inhibition de la phosphorylation de Akt (voie impliquée dans la synthèse protéique). Ces travaux indiquent aussi que le système ubiquitine-protéasome (système de dégradation protéique) n'est pas ciblé par cette surexpression de *myostatine*. De façon réciproque, l'inhibition de *myostatine* par injection d'anticorps anti-myostatine dans le muscle augmente la masse musculaire en stimulant la phosphorylation de Akt (Welle 2009). Enfin, la surexpression *in vitro* de *myostatine* inhibe l'hypertrophie des myotubes induite par l'IGF-1 alors que son inhibition induit une hypertrophie dépendante de Akt (Morissette *et al* 2009). De même la myostatine réprime la voie de signalisation de l'hypertrophie Akt/mTOR : S6Kinases, inhibant à la fois la différenciation musculaire et la taille des myotubes en culture (Trendelenburg *et al* 2009). Ainsi, elle contrôlerait la masse musculaire en agissant préférentiellement sur la voie de la synthèse protéique. L'action de la myostatine sur la dégradation des protéines est, quant à elle, actuellement peu caractérisée et controversée. McFarlane *et al* (2006) ont montré que, *in vitro,* la myostatine induit l'atrophie *via* l'activation du système ubiquitine protéasome. Toutefois, cette activation (induction des E3 ligases MuRF1 et MAFbx) n'est pas observée par Trendelenburg *et al* (2009). Selon ces derniers auteurs, la diminution de la masse musculaire induite par la myostatine s'expliquerait davantage par une inhibition globale du programme de différenciation que par l'induction d'un «programme d'atrophie».

Ainsi, l'ensemble des observations réalisées dans les espèces présentant des mutations du gène *myostatine* indique que ce facteur est un régulateur négatif de la croissance et de la masse du muscle squelettique. Ce rôle s'exercerait à plusieurs étapes cruciales de la myogenèse : *a)* la détermination du nombre de fibres musculaires *via* une régulation de la prolifération des précurseurs myogéniques, *b)* la différenciation des fibres, *c)* leur croissance (Bogdanovich *et al* 2002, Wagner *et al* 2002, Grobet *et al* 2003) notamment en régulant l'activité des cellules satellites, *d)* la régulation de l'équilibre entre les processus anaboliques et cataboliques dans le muscle. Les mécanismes par lesquels la myostatine intervient dans la balance atrophie/hypertrophie restent encore à clarifier. Enfin, après la naissance, la myostatine semble également jouer un rôle dans les processus de régénération des fibres musculaires chez l'adulte

(Mendler *et al* 2000, Sakuma *et al* 2000, Thomas *et al* 2000a, Yamanouchi *et al* 2000).

4.2 / Rôle dans l'adipogenèse et l'ostéogenèse ?

Comme cela a été suggéré par les différents phénotypes observés chez les bovins et les souris porteurs de mutations, la myostatine serait également impliquée dans le contrôle de la composition corporelle, en régulant potentiellement l'adipogenèse et l'ostéogenèse. En effet, une diminution de la masse grasse est observée chez les bovins culards (Wegner *et al* 2000) et chez les souris présentant une inactivation du gène *myostatine* (Lin *et al* 2002, McPherron et Lee 2002). En revanche, la masse totale de dépôts adipeux est augmentée chez des souris transgéniques surexprimant ce gène (Reisz-Porszasz *et al* 2003). Ainsi, l'influence de la myostatine pourrait s'exercer très tôt au cours du développement, en contrôlant l'orientation des cellules précurseurs vers les lignages musculaires, adipogéniques, ostéogéniques et chondrogéniques (Artaza *et al* 2005). En effet, l'administration de myostatine recombinante à des cellules mésenchymateuses C3H 10T(1/2) inhibe l'expression de marqueurs de la myogenèse (MyoD, Myogénine) et stimule l'expression de marqueurs de l'adipogenèse (C/EBPα, Adiponectine). En revanche, elle inhibe la conversion adipogénique des cellules pluripotentes 3T3L1 (Kim *et al* 2001) et la différenciation des cellules 3T3L1 et C3H 10T(1/2) dont l'adipogenèse a été préalablement induite par le facteur adipogénique BMP-7 (Rebbapragada *et al* 2003). Shibata *et al* (2006) ont proposé que la myostatine pourrait contribuer au développement des adipocytes intra-musculaires de la viande pendant la phase d'engraissement des bovins en stimulant l'adipogenèse. Il reste toutefois à déterminer si la myostatine régule directement la masse adipeuse. En effet il est possible que les effets de la myostatine sur la masse adipeuse découlent d'un effet indirect de l'absence de myostatine dans le muscle. Dans ce sens, il a été montré que l'inhibition spécifique de myostatine dans le muscle induit une diminution de la masse du tissu adipeux alors que l'inhibition spécifique de myostatine dans le tissu adipeux n'a pas d'effet sur la masse de ce tissu (Guo *et al* 2009). Ces résultats suggèrent que les changements du métabolisme adipeux chez les souris KO *myostatine* pourraient résulter d'une altération du muscle squelettique plutôt que d'un effet direct de l'inactivation de *myostatine* dans le tissu adipeux.

Le muscle et le tissu adipeux étant en compétition pour l'utilisation métabolique des nutriments, on peut aussi envisager que les effets «adipogéniques» de la myostatine s'exercent en partie par des mécanismes métaboliques en faveur de l'utilisation métabolique des nutriments préférentiellement par le tissu adipeux.

La perte de fonction de la myostatine a également été associée à une augmentation de la différenciation *in vitro* des cellules mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse et de l'expression des facteurs ostéogéniques tels que BMP2 et IGF-1 (Hamrick *et al* 2007). En revanche, l'administration de myostatine recombinante induit une diminution de l'expression de ces facteurs ostéogéniques. Ces données suggèrent que la myostatine pourrait donc être un facteur anti-ostéogénique. La question d'un effet direct ou indirect de myostatine sur la composition corporelle *via* une régulation de la conversion myogénique/adipogénique/ostéogénique des précurseurs reste donc ouverte.

5 / Des effets incitant à une utilisation raisonnée en agronomie

La possibilité d'appliquer ces connaissances afin de produire dans différentes espèces, des animaux hypermusclés par l'utilisation d'antagonistes de la myostatine, ou par transgenèse, ne semble pas envisageable pour des raisons éthiques et économiques. Toutefois, les connaissances sur ce facteur de croissance et son mode d'action peuvent apporter des applications concrètes en agronomie, chez les animaux producteurs de viande comme le bovin afin d'augmenter les rendements et la qualité de la viande. L'objectif n'est pas de produire des animaux homozygotes culards. En effet, la sélection d'homozygotes porteurs du gène culard, par exemple en race Blanc Bleu Belge où la majorité de la production est constituée d'homozygotes culards, s'accompagne d'effets non désirés. Elle conduit à une baisse de la fertilité, une augmentation de la fréquence des dystocies conduisant à un recours fréquent à une césarienne, des problèmes d'aplombs dus au poids trop élevé de ces animaux, etc. (Bellinge *et al* 2005). En conséquence, les éleveurs, notamment en France, ont choisi d'éliminer les homozygotes «culards» au profit des hétérozygotes. Ceci semble d'autant plus justifié que la présence d'un seul allèle muté s'accompagne d'une augmentation significative de la masse musculaire (Smith *et al* 1997) et d'une amélioration des performances d'abattage et des qualités bouchères de la viande (Allais *et al* 2008). Ainsi, repérer et ne conserver que les animaux porteurs d'une seule copie mutée permettrait de s'affranchir des effets négatifs associés aux homozygotes. Chez les bovins, ceci est réalisable grâce aux tests génétiques commercialisés par LABOGENA. Dans d'autres espèces, une sélection des allèles de gènes partenaires de la myostatine pourrait être envisagée. Une autre voie est de croiser les homozygotes culards avec des races à faible muscularité afin d'améliorer les rendements en viande (Menissier 1982c), ce qui est déjà mis en pratique par MIDATEST en collaboration avec l'INRA en France. Enfin, une amélioration de la connaissance des mécanismes de régulation et d'action de myostatine au cours de la vie postnatale permettrait d'induire une hypertrophie musculaire seulement après la naissance, ce qui conduirait à éliminer les problèmes de dystocie et faciliterait ainsi l'élevage de ces animaux.

Chez le mouton, le caractère «culard» a récemment été expliqué par une mutation créant une cible illégitime pour des micro-ARN sur les transcrits *myostatine*, entraînant leur dégradation et donc l'absence de traduction de la protéine (Clop *et al* 2006). Cette mutation n'aboutit pas à une transformation majeure de la morphologie des animaux mais elle semble prometteuse pour l'obtention d'un épaississement des masses musculaires, notamment des gigots, et d'une réduction de l'état d'engraissement. C'est pourquoi l'introgression de cette mutation est en cours en race Lacaune à l'INRA.

En complément, la connaissance de l'effet adipogénique de la myostatine permettrait de contrôler le rapport masse maigre/masse grasse, et ainsi de maîtriser à la fois la quantité de viande produite, sa tendreté et son persillage.

Conclusion

Si les connaissances sur la myostatine ont bien avancé au cours des dernières années, son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. C'est pourquoi plusieurs Unités de Recherche

de l'INRA, se sont associées dans un programme ANR MYOTROPHY (2009-2011) afin d'identifier les cibles moléculaires de ce facteur de croissance et de comprendre les mécanismes de régulation de son activité. Dans cet objectif différents modèles complémentaires cellulaires et animaux (souris, bovins, poissons) présentant une sur- ou sous-expression de ce gène, sont utilisés. Les résultats de ce projet associés aux données bibliographiques, devraient apporter des informations applicables en agronomie pour gérer la masse musculaire et ses propriétés dans un objectif d'efficacité de production et de qualité de viande. Ils sont également susceptibles d'apporter des informations utiles en clinique humaine afin d'espérer contrôler la perte de masse musculaire liée au vieillissement, à l'immobilisation ou à certaines pathologies comme le diabète, le cancer ou le sida.

Références

Allais S., Leveziel H., Hocquette J.F., Lepetit J., Denoyelle C., Bernard C., Bonnot A., Journaux L., Renand G., 2008. Qualités des carcasses et des viandes de jeunes bovins hétérozygotes pour les mutations Q204x et nt821 du gène de la myostatine dans trois races allaitantes françaises. Renc. Rech. Rum. 2008, 419-422.

Amali A.A., Lin C.J.F., Chen Y.H., Wang W.L., Gong H.Y., Lee C.Y., Ko Y.L., Lu J.K., Her G.M., Chen T.T., Wu J.L., 2004. Up-regulation of muscle-specific transcription factors during embryonic somitogenesis of zebrafish (*Danio rerio*) by knock-down of myostatin-1. Dev. Dynamics, 229, 847-856.

Amthor H., Nicholas G., McKinnell I., Kemp C.F., Sharma M., Kambadur R., Patel K., 2004. Follistatin complexes Myostatin and antagonises Myostatin-mediated inhibition of myogenesis. Dev. Biol., 270, 19-30.

Amthor H., Otto A., Vulin A., Rochat A., Dumonceaux J., Garcia L., Mouisel E., Hourde C., Macharia R., Friedrichs M., Relaix F., Zammit P.S., Matsakas A., Patel K., Partridge T., 2009. Muscle hypertrophy driven by myostatin blockade does not require stem/precursor-cell activity. Proc. Nat. Acad. Sci., 106, 7479-7484.

Artaza J.N., Bhasin S., Mallidis C., Taylor W., Ma K., Gonzalez-Cadavid N.F., 2002. Endogenous expression and localization of myostatin and its relation to myosin heavy chain distribution in C2C12 skeletal muscle cells. J. Cell. Physiol., 190, 170-179.

Artaza J.N., Bhasin S., Magee T.R., Reisz-Porszasz S., Shen R.Q., Groome N.P., Fareez M.M., Gonzalez-Cadavid N.F., 2005. Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. Endocrinology, 146, 3547-3557.

Bailey A.J., Enser M.B., Dransfield E., Restall D.J., Avery N.C., 1982. Muscle and adipose tissue from normal and double muscled cattle: collagen types, muscle fiber diameter, fat cell size and fatty acid composition and organoleptic properties. Muscle hypertrophy of genetic origin and its use to improve beef production. King J.W.B., Ménissier F. (Eds). Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science, Martinus Nijhoff, The Netherlands, 16, 178-204.

Bellinge R.H.S., Liberles D.A., Iaschi S.P., O'Brien A.A., Tay G.K., 2005. Myostatin and its implications on animal breeding: a review. Anim. Genet., 36, 1-6.

Bischoff R., Heintz C., 1994. Enhancement of skeletal-muscle regeneration. Dev. Dynamics, 201, 41-54.

Bogdanovich S., Krag T.O., Barton E.R., Morris L.D., Whittemore L.A., Ahima R.S., Khurana T.S., 2002. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. Nature, 420, 418-421.

Bouley J., Meunier B., Chambon C., De Smet S., Hocquette J.F., Picard B., 2005. Proteomic analysis of bovine skeletal muscle hypertrophy. Proteomics, 5, 490-500.

Carlson C.J., Booth F.W., Gordon S.E., 1999. Skeletal muscle myostatin mRNA expression is fiber-type specific and increases during hindlimb unloading. Am. J. Physiol., Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 277, R601-R606.

Cassar-Malek I., Passelaigue F., Bernard C., Leger J., Hocquette J.F., 2007. Target genes of myostatin loss-of-function in muscles of late bovine fetuses. BMC Genomics, 8, 63.

Charlier C., Coppieters W., Farnir F., Grobet L., Leroy P.L., Michaux C., Mni M., Schwers A., Vanmanshoven P., Hanset R., 1995. The mh gene causing double-muscling in cattle maps to bovine Chromosome 2. Mammal. Genome, 6, 788-792.

Chelh I., 2009. Cibles moléculaires de la myostatine impliquées dans l'hypertrophie musculaire chez la souris et le bovin. Thèse Université d'Auvergne, 114p.

Chelh I., Meunier B., Picard B., Reecy M.J., Chevalier C., Hocquette J.F., Cassar-Malek I., 2009. Molecular profiles of Quadriceps muscle in myostatin-null mice reveal PI3K and apoptotic pathways as myostatin targets. BMC Genomics, 10, 196.

Chen Y.W., Gregory C.M., Scarborough M.T., Shi R., Walter G.A., Vandenborne K., 2007. Transcriptional pathways associated with skeletal muscle disuse atrophy in humans. Physiol. Genomics, 31, 510-520.

Clinquart A., Hornick J.L., Van Eenaeme C., Istasse L., 1998. Le caractère culard en Blanc Bleu Belge. INRA Prod. Anim., 11, 285-297.

Clop A., Marcq F., Takeda H., Pirottin D., Tordoir X., Bibe B., Bouix J., Caiment F., Elsen J.M., Eychenne F., Larzul C., Laville E., Meish F., Milenkovic D., Tobin J., Charlier C., Georges M., 2006. A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. Nature Genetics, 38, 813-818.

Culley G., 1807. Observations on livestock. 4th Ed. London, U.K., G. Woodfall, 1735-1813.

Deveaux V., 2002. Influence du facteur de croissance Myostatine sur la prolifération et la différenciation des cellules musculaires bovines. Thèse, Ecole Doctorale Clermont II, 1333p.

Deveaux V., Picard B., Bouley J., Cassar-Malek I., 2003. Location of myostatin expression during bovine myogenesis *in vivo* and *in vitro*. Reprod. Nutr. Dev., 43, 527-542.

Durieux A.C., Amirouche A., Banzet S., Koulmann N., Bonnefoy R., Pasdeloup M., Mouret C., Bigard X., Peinnequin A., Freyssenet D., 2007. Ectopic expression of myostatin induces atrophy of adult skeletal muscle by decreasing muscle gene expression. Endocrinology, 148, 3140-3147.

Ferrell R.E., Conte V., Lawrence E.C., Roth S.M., Hagberg J.M., Hurley B.F., 1999. Frequent sequence variation in the human myostatin (GDF8) gene as a marker for analysis of muscle-related phenotypes. Genomics, 62, 203-207.

Forbes D., Jackman M., Bishop A., Thomas M., Kambadur R., Sharma M., 2006. Myostatin auto-regulates its expression by feedback loop through Smad7 dependent mechanism. J. Cell Physiol., 206, 264-272.

Gagnière H., Picard B., Jurie C., Geay Y., 1997. Comparative study of metabolic differentiation of foetal muscle in normal and double-muscled cattle. Meat Sci., 45, 145-152.

Garikipati D.K., Gahr S.A., Rodgers B.D., 2006. Identification, characterization, and quantitative expression analysis of rainbow trout myostatin-1a and myostatin-1b genes. J. Endocrinol., 190, 879-888.

Garikipati D.K., Gahr S.A., Roalson E.H., Rodgers B.D., 2007. Characterization of rainbow trout myostatin-2 Genes (rtMSTN-2a and -2b): Genomic organization, differential expression, and pseudogenization. Endocrinology, 148, 2106-2115.

Georges M., Grobet L., Poncelet D., Royo L.J., Pirottin D., Brouwers B., 1998. Positional candidate cloning of the bovine mh locus identifies an allelic series of mutations disrupting the myostatin function and causing double muscling in cattle. In: Quantitative genetic theory; selection theory and experiments; internationalisation of breeding programs; detection of quantitative trait loci; exploitation of quantitative trait loci; quantitative trait loci maps; transgenics; developmental genetics., Proc. 6th World Congr. Genet. Applied Livest. Prod., Armidale, Australia, January 11-16, 26, 195-202.

Gonzalez-Cadavid N.F., Taylor W.E., Yarasheski K., Sinha-Hikim I., Ma K., Ezzat S., Shen R., Lalani R., Asa S., Mamita M., Nair G., Arver S., Bhasin S., 1998. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. Proc. Nat. Acad. Sci., 95, 14938-14943.

Grobet L., Martin L.J., Poncelet D., Pirottin D., Brouwers B., Riquet J., Schoeberlein A., Dunner S., Menissier F., Massabanda J., Fries R., Hanset R., Georges M., 1997. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscled phenotype in cattle. Nature Genet., 17, 71-74.

Grobet L., Poncelet D., Royo L.J., Brouwers B., Pirottin D., Michaux C., Menissier F., Zanotti M., Dunner S., Georges M., 1998. Molecular definition of an allelic series of mutations dis-

rupting the myostatin function and causing double-muscling in cattle. Mammalian Genome, 9, 210-213.

Grobet L., Pirottin D., Farnir F., Poncelet D., Royo L.J., Brouwers B., Christians E., Desmecht D., Coignoul F., Kahn R., Georges M., 2003. Modulating skeletal muscle mass by postnatal, muscle-specific inactivation of the myostatin gene. Genesis, 35, 227-238.

Guo T., Jou W., Chanturiya T., Portas J., Gavrilova O., McPherron A.C., 2009. Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity. PLoS One, 4, e4937.

Hamrick M.W., Shi X., Zhang W., Pennington C., Thakore H., Haque M., Kang B., Isales C.M., Fulzele S., Wenger K.H., 2007. Loss of myostatin (GDF8) function increases osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells but the osteogenic effect is ablated with unloading. Bone, 40, 1544-1553.

Hanset R., Michaux C., 1985. On the genetic determinism of muscular hypertrophy in the Belgian White and Blue cattle breed .1. Experimental-Data. Genet. Sel. Evol., 17, 359-368.

Hanset R., Michaux C., Dessy-Doize C., Burtonboy G., 1982. Studies on the 7th rib in double muscled and conventional cattle. In: Muscle hypertrophy of genetic origin and its use to improve beef production. King J.W.B., Ménissier F. (Eds). Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science, Martinus Nijhoff, The Netherlands, 16, 341-349.

Hill J.J., Davies M.V., Pearson A.A., Wang J.H., Hewick R.M., Wolfman N.M., Qiu Y., 2002. The myostatin propeptide and the follistatin-related gene are inhibitory binding proteins of myostatin in normal serum. J. Biol. Chem., 277, 40735-40741.

Hill J.J., Qiu Y., Hewick R.M. Wolfman N.M., 2003. Regulation of myostatin in vivo by GASP-1: a novel protein with protease inhibitor and follistatin domains. Mol. Endocrinol., me.2002-0366.

Jeanplong F., Sharma M., Somers W.G., Bass J.J., Kambadur R., 2001. Genomic organization and neonatal expression of the bovine myostatin gene. Mol. Cell. Biochem., 220, 31-37.

Ji S., Losinski R.L., Cornelius S.G., Frank G.R., Willis G.M., Gerrard D.E., Depreux F.F.S., Spurlock M.E., 1998. Myostatin expression in porcine tissues: tissue specificity and developmental and postnatal regulation. Am. J. Physiol., Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 275, R1265-R1273.

Joulia D., Bernardi H., Garandel V., Rabenoelina F., Vernus B., Cabello G., 2003. Mechanisms involved in the inhibition of myoblast proliferation and differentiation by myostatin. Exp. Cell Res., 286, 263-275.

Kambadur R., Sharma M., Smith T.P.L., Bass J.J., 1997. Mutations in myostatin (GDF8) in double-muscled Belgian Blue and Piedmontese cattle. Genome Res., 7, 910-915.

Kambadur R., Bishop A., Salerno M.S., McCroskery S., Sharma M., 2004. Role of myostatin in muscle growth. In: Muscle development of livestock animals: physiology, genetics and meat quality, CABI Publishing, Wallingford UK, 297-316.

Kerr T., Roalson E.H., Rodgers B.D., 2005. Phylogenetic analysis of the myostatin gene subfamily and the differential expression of a novel member in zebrafish. Evol. Dev., 7, 390-400.

Kim H.S., Liang L., Dean R.G., Hausman D.B., Hartzell D.L., Baile C.A., 2001. Inhibition of preadipocyte differentiation by myostatin treatment in 3T3-L1 cultures. Biochem. Biophys. Res. Commun., 281, 902-906.

Kocamis H., Richter J., Klandorf H., Killefer J., 1999. The ontogeny of myostatin and follistatin mRNA expression during chicken embryonic development. FASEB J., 13, A356-A356.

Kocamis H., Gahr S., Richter J.J., Killefer J., 2001. *In ovo* IGF-I effect on the developmental pattern of myostatin, follistatin, activin B, and TGF-beta 2 gene expression during chick embryonic development. FASEB J., 15, A756-A756.

Langley B., Thomas M., Bishop A., Sharma M., Gilmour S., Kambadur R., 2002. Myostatin inhibits myoblast differentiation by down-regulating myod expression. J. Biol. Chem., 277, 49831-49840.

Lee S.J., 2004. Regulation of muscle mass by myostatin. Ann. Rev. Cell .Dev. Biol., 20, 61-86.

Lee S.J., 2007. Quadrupling muscle mass in mice by targeting TGF-beta signaling pathways. PLoS ONE, 2, e789.

Lee S.J., 2008. Genetic analysis of the role of proteolysis in the activation of latent myostatin. PLoS ONE, 3, e1628.

Lee S.J., McPherron A.C., 2001. Regulation of myostatin activity and muscle growth. Proc. Nat. Acad. Sci., 98, 9306-9311.

Lin J., Arnold H.B., Della-Fera M.A., Azain M.J., Hartzell D.L., Baile C.A., 2002. Myostatin knockout in mice increases myogenesis and decreases adipogenesis. Biochem. Biophys. Res. Commun., 291, 701 - 716.

Listrat A., Picard B., Jailler R., Collignon H., Peccatte J.R., Micol D., Geay Y., Dozias D., 2001. Grass valorisation and muscular characteristics of blonde d'Aquitaine steers. Anim. Res., 50, 105-118.

Liu W., Thomas S.G., Asa S.L., Gonzalez-Cadavid N., Bhasin S., Ezzat S., 2003. Myostatin Is a Skeletal muscle target of growth hormone anabolic action. J. Clin. Endocrinol. Metabolism, 88, 5490-5496.

Ma K., Mallidis C., Bhasin S., Mahabadi V., Artaza J., Gonzalez-Cadavid N., Arias J., Salehian B., 2003. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabolism, 285, E363-E371.

Matzuk M.M., Lu N., Vogel H., Sellheyer K., Roop D.R., Bradley A., 1995. Multiple defects and perinatal death in mice deficient in follistatin. Nature, 374, 360-363.

McCroskery S., Thomas M., Maxwell L., Sharma M., Kambadur R., 2003. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. J. Cell Biol., 162, 1135-1147.

McFarlane C., Plummer E., Thomas M., Hennebry A., Ashby M., Ling N., Smith H., Sharma M., Kambadur R., 2006. Myostatin induces cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF-kappaB-independent, FoxO1-dependent mechanism. J. Cell. Physiol., 209, 501-514.

McFarlane C., Hennebry A., Thomas M., Plummer E., Ling N., Sharma M., Kambadur R., 2008. Myostatin signals through Pax7 to regulate satellite cell self-renewal. Exp. Cell Res., 314, 317-329.

McPherron A.C., Lee S.J., 1997. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. Proc. Nat. Acad. Sci., 94, 12457-12461.

McPherron A.C., Lee S.J., 2002. Suppression of body fat accumulation in myostatin-deficient mice. J. Clin. Inv., 109, 595-601.

McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J., 1997. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. Nature, 387, 83-90.

Mendler L., Zador E., Ver Heyen M., Dux L., Wuytack F., 2000. Myostatin levels in regenerating rat muscles and in myogenic cell cultures. J. Muscle Res. Cell Motility, 21, 551-563.

Mendler L., Baka Z., Kovacs-Simon A., Dux L., 2007. Androgens negatively regulate myostatin expression in an androgen-dependent skeletal muscle. Biochem. Biophys. Res. Commun., 361, 237-242.

Menissier F., 1982a. General survey of the effect of double muscling on cattle performance. In: Muscle hypertrophy of genetic origin and its use to improve beef production. King J.W.B., Ménissier F. (Eds). Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science, Martinus Nijhoff, The Netherlands, 16, 21-53.

Menissier F., 1982b. Present state of knowledge about the genetic determination of muscular hypertrophy or the double muscled trait in cattle. In: Muscle hypertrophy of genetic origin and its use to improve beef production. King J.W.B., Ménissier F. (Eds). Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science, Martinus Nijhoff, The Netherlands, 16, 387-428.

Menissier F., 1982c. Advantages of using muscled sires in crossbreeding and the selection of a specialised double muscled sire line in France. In: Muscle hypertrophy of genetic origin and its use to improve beef production. King J.W.B., Ménissier F. (Eds). Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science, Martinus Nijhoff, The Netherlands, 16, 480-536.

Miura T., Kishioka Y., Wakamatsu J.I., Hattori A., Hennebry A., Berry C.J., Sharma M., Kambadur R., Nishimura T., 2006. Decorin binds myostatin and modulates its activity to muscle cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 340, 675-680.

Morissette M.R., Cook S.A., Buranasombati C., Rosenberg M.A., Rosenzweig A., 2009. Myostatin inhibits IGF-I-induced myotube hypertrophy through Akt. Am. J. Physiol. Cell Physiol., 297, C1124-C1132.

Mosher D.S., Quignon P., Bustamante C.D., Sutter N.B., Mellersh C.S., Parker H.G., Ostrander E.A., 2007. A Mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. PLoS Genetics, 3, 79.

Nicholas G., Thomas M., Langley B., Somers W., Patel K., Kemp C.F., Sharma M., Kambadur R., 2002. Titin-cap associates with, and regulates secretion of, Myostatin. J. Cell. Physiol., 193, 120-131.

Oldham J.M., Martyn J.A.K., Sharma M., Jeanplong F., Kambadur R., Bass J.J., 2001. Molecular expression of myostatin and MyoD is greater in double-muscled than normal-muscled cattle fetuses. Am. J. Physiol., Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 280, R1488-R1493.

Østbye T.K.K., Wetten O.F., Tooming-Klunderud A., Jakobsen K.S., Yafe A., Etzioni S., Moen T., Andersen Ø., 2007. Myostatin

(MSTN) gene duplications in Atlantic salmon (*Salmo salar*): Evidence for different selective pressure on teleost MSTN-1 and -2. Gene, 403, 159-169.

Patel Y.M., Lane M.D., 2000. Mitotic Clonal expansion during preadipocyte differentiation: calpain-mediated turnover of p27. J. Biol. Chem., 275, 17653-17660.

Philip B., Lu Z., Gao Y., 2005. Regulation of GDF-8 signaling by the p38 MAPK. Cell. Signalling, 17, 365-375.

Picard B., Lefaucheur L., Berri C., Duclos J.M., 2002. Muscle fibre ontogenesis in farm animal species. Reprod. Nutr. Dev., 42, 415-431.

Raynaud F., Carnac G., Marcilhac A., Benyamin Y., 2004. m-Calpain implication in cell cycle during muscle precursor cell activation. Exp. Cell Res., 298, 48-57.

Rebbapragada A., Benchabane H., Wrana J.L., Celeste A.J., Attisano L., 2003. Myostatin signals through a transforming growth factor I²-Like signaling pathway to block adipogenesis. American Society for Microbiology, 23, 7230-7242.

Reisz-Porszasz S., Bhasin S., Artaza J.N., Shen R., Sinha-Hikim I., Hogue A., Fielder T.J., Gonzalez-Cadavid N.F., 2003. Lower skeletal muscle mass in male transgenic mice with muscle-specific overexpression of myostatin. Am. J. Physiol., Endocrinology and Metabolism, 285, E876-E888.

Rescan P.Y., Jutel I., Ralliere C., 2001. Two myostatin genes are differentially expressed in myotomal muscles of the trout (*Oncorhynchus mykiss*). J. Exp. Biol., 204, 3523-3529.

Ríos R., Carneiro I., Arce V.M., Devesa J., 2001. Myostatin regulates cell survival during C2C12 Myogenesis. Biochem. Biophys. Res. Commun., 280, 561-566.

Ríos R., Carneiro I., Arce V.M., Devesa J., 2002. Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation. Am. J. Physiol., Cell Physiol. 282, C993-C999.

Rodgers B.D., Garikipati D.K., 2008. Clinical, agricultural and evolutionary biology of myostatin; a comparative review. Endocrine Rev., er.2008-0003.

Rodgers B.D., Roalson E.H., Weber G.M., Roberts S.B., Goetz F.W., 2007. A proposed nomenclature consensus for the myostatin gene family. Am. J. Physiol., Endocrinol. and Metabolism, 292, E371-E372.

Sakuma K., Watanabe K., Sano M., Uramoto I., Totsuka T., 2000. Differential adaptation of growth and differentiation factor 8/myostatin, fibroblast growth factor 6 and leukemia inhibitory factor in overloaded, regenerating and denervated rat muscles. Biochim. Biophys. Acta, Molecular Cell Research, 1497, 77-88.

Salehian B., Mahabadi V., Bilas J., Taylor W.E., Ma K., 2006. The effect of glutamine on prevention of glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with myostatin suppression. Metabol. Clin. Exp., 55, 1239-1247.

Salerno M.S., Thomas M., Forbes D., Watson T., Kambadur R., Sharma M., 2004. Molecular analysis of fiber type-specific expression of murine myostatin promoter. Am. J. Physiol., Cell Physiology, 287, C1031-C1040.

Sazanov A., Ewald D., Buitkamp J., Fries R., 1999. A molecular marker for the chicken myostatin gene (GDF8) maps to 7p11. Anim. Genet., 30, 388-389.

Schakman O., Gilson H., Thissen J.P., 2008. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. J. Endocrinol., 197, 1-10.

Schuelke M., Wagner K.R., Stolz L.E., Hubner C., Riebel T., Komen W., Braun T., Tobin J.F., Lee S.J., 2004. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. New Engl. J. Med., 350, 2682-2688.

Sharma M., Kambadur R., Matthews B.G., Somers W.G., Devlin G.P., Conaglen J.V., Fowke P.J., Bass J.J., 1999. Myostatin, a transforming growth factor-beta superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. J. Cell. Physiol., 180, 1-9.

Shibata M., Matsumoto K., Aikawa K., Muramoto T., Fujimura S., Kadowaki M., 2006. Gene expression of myostatin during development and regeneration of skeletal muscle in Japanese Black Cattle. J. Anim. Sci., 84, 2983-2989.

Smith T.P.L., Lopez-Corrales N.L., Kappes S.M., Sonstegard T.S., 1997. Myostatin maps to the interval containing the bovine mh locus. Mammalian Genome, 8, 742-744.

Sonstegard T.S., Rohrer G.A., Smith T.P.L., 1998. Myostatin maps to porcine chromosome 15 by linkage and physical analyses. Anim. Genet., 29, 19-22.

Steelman C.A., Recknor J.C., Nettleton D., Reecy J.M., 2006. Transcriptional profiling of myostatin-knockout mice implicates Wnt signaling in postnatal skeletal muscle growth and hypertrophy. FASEB J., 20, 580-582.

Szabo G., Dallmann G., Muller G., Patthy L., Soller M., Varga L., 1998. A deletion in the myostatin gene causes the compact (Cmpt) hypermuscular mutation in mice. Mammalian Genome, 9, 671-672.

Thomas M., Langley B., Berry C., Sharma M., Kirk S., Bass J., Kambadur R., 2000a. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. J. Biol. Chem., 275, 40235-40243.

Thomas M., Langley B., Berry C., Sharma M., Kirk S., Bass J., Kambadur R., 2000b. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. J. Biol. Chem., 275, 40235-40243.

Trendelenburg A.U., Meyer A., Rohner D., Boyle J., Hatakeyama S., Glass D.J., 2009. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. Am. J. Physiol., Cell Physiology, 296, C1258-C1270.

Tsuchida K., Arai K.Y., Kuramoto Y., Yamakawa N., Hasegawa Y., Sugino H., 2000. Identification and characterization of a novel follistatin-like protein as a binding protein for the TGF-beta family. J. Biol. Chem., 275, 40788-40796.

Wagner K.R., McPherron A.C., Winik N., Lee S.J., 2002. Loss of myostatin attenuates severity of muscular dystrophy in mdx mice. Ann. Neurol., 52, 832-836.

Wagner K.R., Liu X., Chang X., Allen R.E., 2005. Muscle regeneration in the prolonged absence of myostatin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 102, 2519-2524.

Wang H.X., Zhang Q., Zhu D.H., 2003. hSGT interacts with the N-terminal region of myostatin. Biochem. Biophys. Res. Commun., 311, 877-883.

Wegner J., Albrecht E., Fiedler I., Teuscher F., Papstein H.J., Ender K., 2000. Growth- and breed-related changes of muscle fiber characteristics in cattle. J. Anim. Sci., 78, 1485-1496.

Wehling M., Cai B.Y., Tidball J.G., 2000. Modulation of myostatin expression during modified muscle use. FASEB J., 14, 103-110.

Welle S.L., 2009. Myostatin and muscle fiber size. Focus on Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood and Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. Am. J. Physiol., Cell Physiology, 296, C1245-C1247.

Wolfman N.M., McPherron A.C., Pappano W.N., Davies M.V., Song K., Tomkinson K.N., Wright J.F., Zhao L., Sebald S.M., Greenspan D.S., Leet S.I., 2003. Activation of latent myostatin by the BMP-1/tolloid family of metalloproteinases. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 100, 15842-15846.

Xu C., Wu G., Zohar Y., Du S.J., 2003. Analysis of myostatin gene structure, expression and function in zebrafish. J. Exp. Biol., 206, 4067-4079.

Yamanouchi K., Soeta C., Naito K., Tojo H., 2000. Expression of myostatin gene in regenerating skeletal muscle of the rat and its localization. Biochem. Biophys. Res. Commun., 270, 510-516.

Yang W., Zhang Y., Ma G., Zhao X., Chen Y., Zhu D., 2005. Identification of gene expression modifications in myostatin-stimulated myoblasts. Biochem. Biophys. Res. Commun., 326, 660-666.

Yang W., Chen Y., Zhang Y., Wang X., Yang N., Zhu D., 2006. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase pathway is involved in myostatin-regulated differentiation repression. Cancer Res., 66, 1320-1326.

Yang W., Zhang Y., Li Y., Wu Z., Zhu D., 2007. Myostatin induces cyclin D1 degradation to cause cell cycle arrest through a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3 beta pathway and is antagonized by insulin-like growth factor 1. J. Biol. Chem., 282, 3799-3808.

Yarasheski K.E., Bhasin S., Sinha-Hikim I., Pak-Loduca J., Gonzalez-Cadavid N.F., 2002. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. J. Nutr. Health Aging, 6, 343-348.

Zachwieja J.J., Smith S.R., Sinha-Hikim I., Gonzalez-Cadavid N., Bhasin S., 1999. Plasma myostatin-immunoreactive protein is increased after prolonged bed rest with low-dose T3 administration. J. Gravit. Physiol., 6, 11-15.

Zhu X., Topouzis S., Liang L.F., Stotish R.L., 2004. Myostatin signaling through Smad2, Smad3 and Smad4 is regulated by the inhibitory Smad7 by a negative feedback mechanism. Cytokine, 26, 262-272.

Zimmers T.A., Davies M.V., Koniaris L.G., Haynes P., Esquela A.F., Tomkinson K.N., McPherron A.C., Wolfman N.M., Lee S.J., 2002. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. Science, 296, 1486-1488.

Résumé

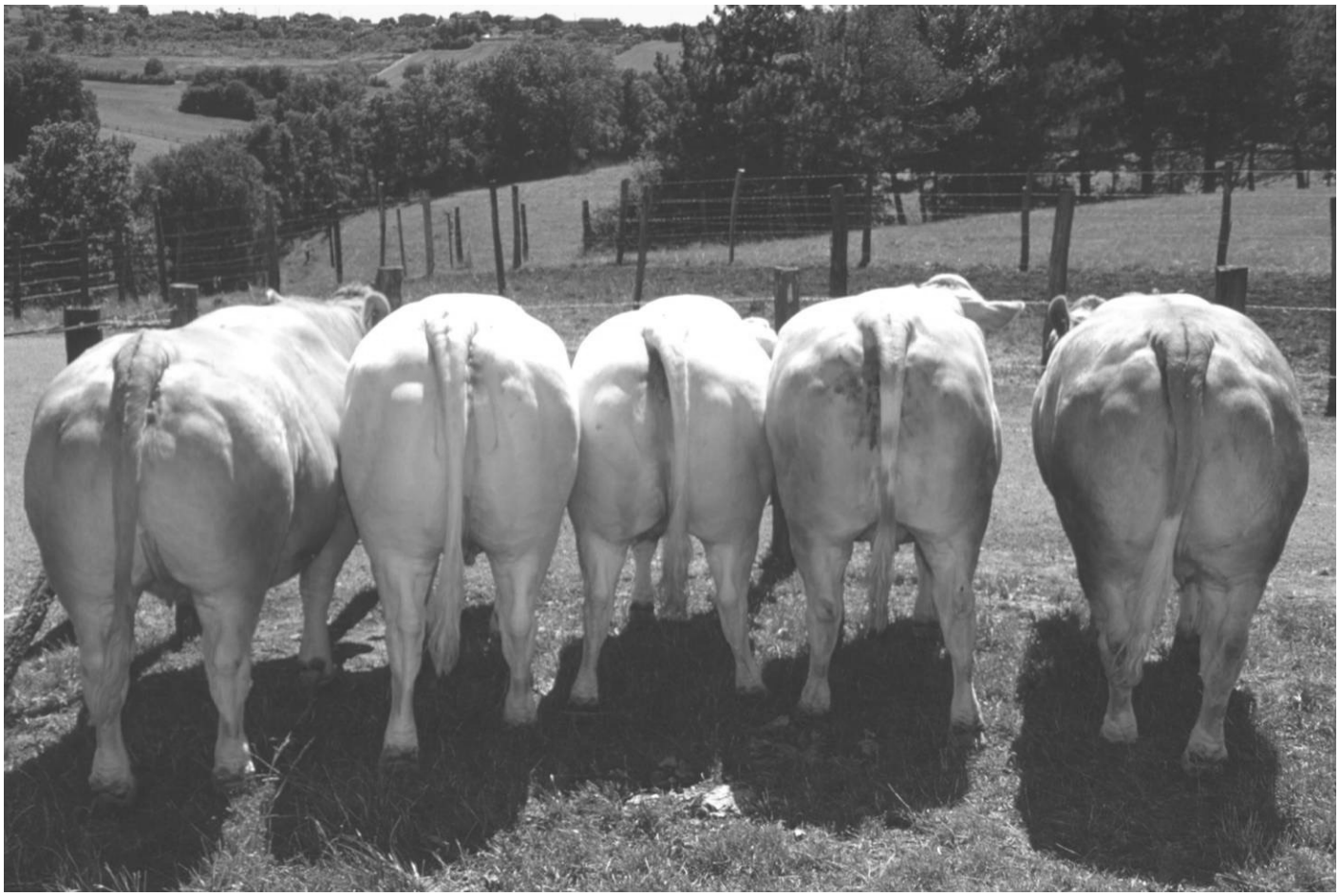
Le facteur de croissance myostatine initialement identifié chez la souris, est un régulateur négatif de la masse musculaire. Des mutations naturelles ou expérimentales dans le gène codant ce facteur sont à l'origine d'un phénotype d'hypermuscularité, notamment chez les bovins culards. La myostatine régule la myogenèse et la balance atrophie/hypertrophie musculaire. Elle intervient dès la vie fœtale en contrôlant la prolifération des cellules musculaires et donc le nombre total de fibres musculaires. Pendant la vie postnatale elle participe au contrôle de la taille des fibres musculaires en régulant l'activité des cellules satellites et la synthèse protéique. Elle est également impliquée dans la fonte musculaire. Il semblerait qu'elle intervienne aussi dans le contrôle de l'adipogenèse et de l'ostéogenèse. Cette revue fait le point sur l'état des connaissances actuelles concernant l'expression et l'activité de ce facteur et leur régulation moléculaire. Ces données permettront à terme d'envisager une utilisation raisonnée de ces connaissances en agronomie pour la production de viande.

Abstract

Myostatin: a negative regulator of muscle mass in vertebrates

In livestock the double-muscled phenotype is well known and has been selected in certain breeds, in order to increase carcass yield . Even though the chromosomal location of the gene responsible for the double-muscled phenotype in cattle has been known for a long time, the gene was identified more recently with studies in mice. In fact, mutations present in the growth factor myostatin gene cause the double-muscled phenotype. Myostatin is a negative regulator of muscle mass and plays a key role in muscle homeostasis. Myostatin also appears to be involved in the control of adipogenesis and osteogenesis. This review provides an update on the current state of the knowledge of myostatin and on the rational use of such knowledge in agronomy for meat production.

CHELH I., RODRIGUEZ J., BONNIEU A., CASSAR-MALEK I, COTTIN P., GABILLARD J.-C., LEIBOVITCH S., HADJ SASSI A., SEILIEZ I., PICARD B., 2009. La myostatine : un régulateur négatif de la masse musculaire chez les vertébrés. Inra Prod. Anim., 22, 397-408.



INRA : G. Cattiau