

199

Conclusion

La modélisation est un modèle original de la vie de l'organisme hyperplastique. Cette modélisation est destinée à être utilisée par les biologistes pour étudier les relations entre les différents aspects de la vie de l'organisme.

Références bibliographiques

Abourkhalil A. 1980. Etude morpho-fonctionnelle de l'appareil locomoteur de deux espèces de diptères commensaux. Thèse de doctorat de l'Université de Rennes I.

Baker J. Cheryl Y. Gagnon R. (1980) W. 1980. M. 1980. Type specific changes in the structure and function of the cell following the development of the cell. J. Cell Physiol. 131: 1-10.

Cheryl Y. Gagnon R. W. 1980. M. 1980. Type specific changes in the structure and function of the cell following the development of the cell. J. Cell Physiol. 131: 1-10.

Cheryl Y. Gagnon R. W. 1980. M. 1980. Type specific changes in the structure and function of the cell following the development of the cell. J. Cell Physiol. 131: 1-10.

Le rôle de la GH peut-il constituer un marqueur de la variabilité des caractères de croissance entre types génétiques? Etude chez le bovin et le lapin



(Agronomie)

Bougehe d'arwi Zsubir

Dayton W.R., Hataway M.R., 1991. Myogenic cell proliferation and differentiation. *Poult. Sci.*, 70, 1815-1822.

Duclos M.J., Chevalier B., Ricard F.H., Simon J., 1993. Croissance des cellules satellites issues de deux lignées de poulet à croissance rapide ou lente. Communications du 5<sup>e</sup> Colloque National sur les Maladies Neuromusculaires, Strasbourg, 21-25 juin 1993. Association Française contre les Myopathies, Paris.

Duclos M.J., Chevalier B., Simon J., 1994. Higher stimulation of DNA synthesis by IGF1 in muscle cells from chickens selected for growth. *Growth Regulation*, 4, suppl. 1, 67.

Fowler S. P., Campion D. R., Marks H. L., Reagan J. O., 1980. Analysis of skeletal muscle response to selection for rapid growth in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Growth*, 44, 235-252.

Mauro A., 1961. Satellite cells of skeletal muscle fibres. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 9, 493-495.

Moss F.P., 1968. The relationship between the dimensions of the fibres and the number of nuclei

during normal growth of skeletal muscle in the domestic fowl. *Am. J. Anat.*, 122, 555-564.

Ott M.O., Robert B., Buckingham M., 1990. Le muscle : d'où vient-il ? *Medecine/Sciences*, 6, 653-663.

Rémignon H., Lefaucheur L., Blum J.C., Ricard F. H., 1994. Effects of divergent selection for body-weight on three skeletal muscles characteristics in the chicken. *Br. Poult. Sci.*, 35, 65-76.

Ricard F. H., 1975. Essai de sélection sur la forme de la courbe de croissance chez le poulet. *Ann. Génét. Sélect. Anim.*, 7, 427-443.

Ricard F.H., Marché G., Le Bihan-Duval E., 1994. Essai d'amélioration par sélection de la qualité de carcasse du poulet de chair. *INRA Prod. Anim.*, 7, 253-261.

Tesseraud S., Cammas J.C., Chagneau A.M., 1994. Effect of age and divergent selection for body weight on muscle protein turn-over in chickens. *Reprod. Nutr. Develop.*, 34, 638-639.

Y. CHEREL,  
M. WYERS  
INRA URA  
Développement et  
pathologie du tissu  
musculaire  
École Nationale  
Vétérinaire de Nantes  
CP 3013,  
44087 Nantes  
Cedex 03

## Modèles génétiques de différenciation musculaire : croissance et sensibilité aux agressions chez la dinde

Le modèle génétique développé dans le laboratoire pour étudier le développement musculaire et les capacités de réponse du tissu aux agressions est un modèle dinde, comparant deux souches commerciales sélectionnées dans le but de fournir des produits très différents. La souche légère (LW) est une souche dite fermière (Bétina) élevée à l'extérieur en conditions de reproduction naturelle et qui fournit les dindes label consommées rôties entières à Noël. Les animaux abattus sont âgés d'au moins 6 mois. La souche lourde (BUT T9) produit des animaux abattus à 15 semaines et utilisés exclusivement en découpe. A cet âge, les animaux de souche lourde (HW) sont environ 2,5 fois plus lourds que les animaux de souche légère.

### Croissance allométrique des différentes parties du corps

Le nombre, la localisation et les points d'insertion des muscles de la cuisse sont identiques dans les deux souches.

Si les proportions corporelles sont identiques pour les ailes (5%), les pattes (14%) et le tronc (54%), les pectoraux représentent 14% du poids du corps dans la souche légère et 27% dans la souche lourde. L'étude de l'al-

lométrie de croissance révèle que les proportions corporelles sont stables à partir de l'âge de 30 jours à l'exception des pectoraux de la souche lourde qui continuent à croître aux dépens du tronc pendant toute la durée de l'étude (1 250 jours).

### Composition histoenzymologique des muscles

Cinq types histoenzymologiques sont observés chez la dinde : les fibres I (lentes, spastiques), IIa (rapides, oxydo-glycolytiques), IIb (rapides, glycolytiques), IIIa et IIIb (lentes, toniques). Les muscles peuvent être composés d'un seul type de fibres (muscles homogènes) ou d'une mosaïque (muscles hétérogènes). Certains muscles hétérogènes sont mixtes, c'est-à-dire composés d'une portion homogène rapide et d'une portion hétérogène, mélange de fibres rapides et lentes.

Les deux souches de dinde présentent des muscles de même structure générale ; par contre, l'ampleur de la zone homogène et le pourcentage relatif de fibres I (ou III) et II dans la zone hétérogène peuvent varier : le *Plantaris* (hétérogène II-III) possède, par exemple, 46 ± 3% de fibres III dans la souche légère et 65 ± 8% dans la souche lourde.

**Chez la dinde, le nombre de fibres musculaires à la naissance est identique dans les souches lourde et légère, mais on observe une prolifération post-natale dans la souche lourde.**

## Phénomènes de prolifération cellulaire

### Prolifération cellulaire ante-natale

Le nombre de fibres musculaires est identique dans les deux souches à la naissance, pour l'ALD (*Anterior Latissimus Dorsi*, muscle lent III) comme pour le PLD (*Posterior Latissimus Dorsi*, muscle rapide II).

### Prolifération cellulaire post-natale spontanée

Le nombre total de fibres est fixé à la naissance pour le PLD et pour l'ALD de la souche légère. Au contraire, dans la souche lourde, on observe une hyperplasie post-natale marquée (de 12 000 fibres à 1 jour à 20 000 fibres à 15 semaines). En immunocytochimie, la population de fibres néoformées exprime une isoforme de myosine ventriculaire.

### Prolifération cellulaire post-natale provoquée par l'étirement (*stretching*)

Nous avons appliqué un poids égal à 7 % du poids vif pendant 15 jours à des animaux de 4 jours d'âge. Rapidement, on observe un œdème interstitiel et l'afflux de cellules inflammatoires dans l'ALD. L'hyperplasie observée au bout de 15 jours est importante pour la souche lourde (+2 127 ± 600 fibres par rapport au muscle controlatéral). Elle est beaucoup plus modérée et significativement inférieure pour la souche légère (+ 968 ± 569). Dans les deux souches, de nombreux noyaux de cellules satellites ayant proliféré (marquage BrdU) sont observés dans des fibres matures.

### Prolifération cellulaire post-natale provoquée par la dénervation

Après dénervation par section du nerf sciatique, on observe une activation des cellules satellites (immunocytochimie anti-PCNA). Cette activation est notable dès 10 jours. Elle est beaucoup plus importante pour la souche lourde (90 ± 5 cellules activées pour 100 fibres à 21 jours) que pour la souche légère (10 ± 2) dans le muscle *Tibialis cranialis*. Toutefois cette différence n'est pas observée dans tous les muscles.

## Phénomènes de différenciation et de dédifférenciation des myocytes

De 1 jour jusqu'à 5 semaines, la croissance en largeur des fibres de l'ALD est identique dans les deux souches (HW : 10,3 ± 1,3 µm, LW : 10,3 ± 1,4 µm à 1 jour ; HW : 32,6 ± 3,8 µm, LW : 31,7 ± 0,7 µm à 5 semaines).

De 5 à 15 semaines la croissance est beaucoup plus rapide dans la souche lourde, pour atteindre 84,3 ± 12,8 µm contre 51,5 ± 3,5 µm pour la souche légère.

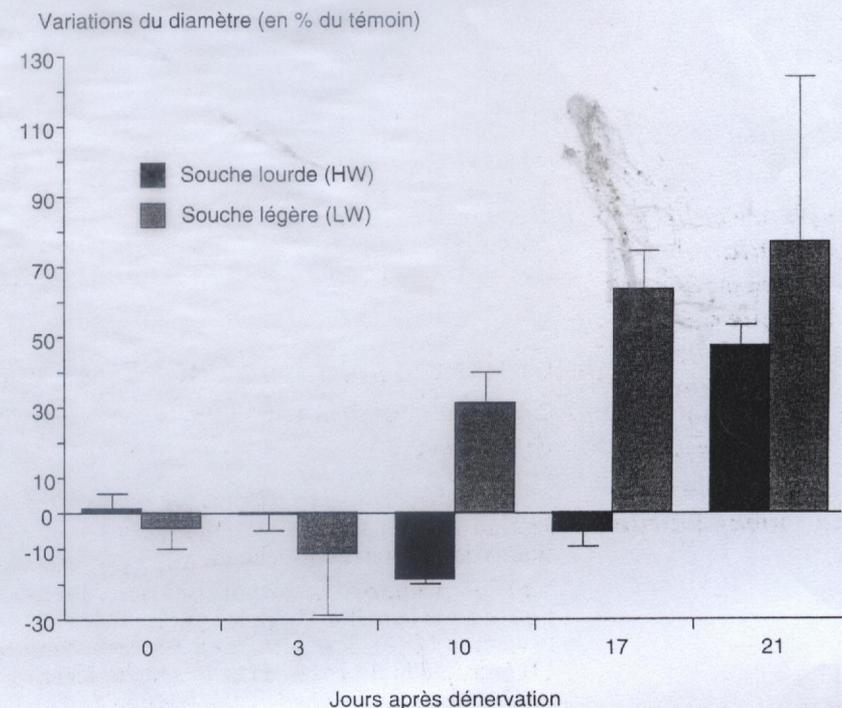
La dénervation provoque une atrophie des fibres de type II qui est identique dans les deux souches pendant les trois premières semaines. Au contraire, l'hypertrophie des fibres lentes (I et III) est plus précoce dans la souche légère que dans la souche lourde. Elle débute dès 10 jours pour LW et atteint + 70 % à 21 jours dans le *Gastrocnemius lateralis* (fibres I) alors qu'elle ne débute qu'à 21 jours pour la souche lourde.

## Différenciation des myotubes pendant la régénération musculaire

L'administration d'un antibiotique ionophore provoque une nécrose disséminée des fibres de type II situées en zone hétérogène des muscles. La croissance des myotubes consécutive à cette nécrose est identique dans les deux souches pendant les 12 premiers jours.

Si une dénervation est réalisée sur un membre avant administration du ionophore, dans la souche légère la croissance des myotubes est ralentie de façon très importante dans le muscle dénervé par rapport au muscle témoin. Au contraire, dans la souche lourde, le diamètre des myotubes est peu affecté par la dénervation (figure 1).

Figure 1. Evolution du diamètre des fibres de type I dans le muscle *Gastrocnemius lateralis* après dénervation chez la dinde.



## Conclusion

Le modèle dinde est un modèle original du fait de l'existence d'une hyperplasie post-natale, qui n'est pas décrite chez les mammifères ou d'autres oiseaux. Il présente de ce fait, un intérêt zootechnique certain.

Les variations de capacité de prolifération des cellules satellites, qui différencient très nettement les deux souches, en font également un modèle intéressant pour l'étude des mécanismes de la croissance musculaire. Ce modèle semble aussi tout à fait adapté à l'étude des relations nerf-muscle.

## Références bibliographiques

Abourachid A., 1990. Etude morpho-fonctionnelle de l'appareil locomoteur de deux souches de dindons domestiques. Thèse de doctorat de l'Université de Rennes I.

Bakou S., Cherel Y., Gabineau B., Guigand L., Wyers M., 1995. Type specific changes in fiber size and satellite cell activation following denervation of two strains turkey muscles. *J. Anat.* (sous presse).

Cherel Y., Bakou S., Wyers M., 1995. Hypertrophy as a response to denervation of multi-innervated fibers in two strains of turkey. *Biology of the cell* (sous presse).

Cherel Y., Bakou S., Wyers M., 1995. Satellite cell activation and evolution following muscle denervation in two strains of turkey. *Biology of the cell* (sous presse).

Abourachid A., 1990. Etude morpho-fonctionnelle de l'appareil locomoteur de deux souches de dindons domestiques. Thèse de doctorat de l'Université de Rennes I.

Bakou S., Cherel Y., Gabineau B., Guigand L., Wyers M., 1995. Type specific changes in fiber size and satellite cell activation following denervation of two strains turkey muscles. *J. Anat.* (sous presse).

Cherel Y., Bakou S., Wyers M., 1995. Hypertrophy as a response to denervation of multi-innervated fibers in two strains of turkey. *Biology of the cell* (sous presse).

Cherel Y., Bakou S., Wyers M., 1995. Satellite cell activation and evolution following muscle denervation in two strains of turkey. *Biology of the cell* (sous presse).

H. JAMMES,  
J. DJIANE  
INRA Unité d'Endocrinologie moléculaire  
78352 Jouy-en-Josas  
Cedex

## Le récepteur de la GH peut-il constituer un marqueur de la variabilité des capacités de croissance entre types génétiques ? Etude chez le bovin et le lapin

L'implication de l'hormone de croissance (GH) dans la croissance post-natale est clairement établie. Elle se caractérise, entre autres, par une mise en place des récepteurs de la GH (RGH) à la surface des cellules hépatiques, conférant ainsi une sensibilité accrue à la GH. Le clonage de l'ADNc du récepteur de la GH (Leung *et al* 1987) a permis de mettre en évidence une expression du gène du RGH ubiquitaire (cœur, rein, muscle, glande mammaire) et précoce (chez le fœtus ovin : O'Mahoney *et al* 1994 ; rat : Garcia-Aragon *et al* 1992) bien que la détection biochimique du récepteur par mesure de la liaison de la GH fut négative. De plus, des ostéoblastes ou des hépatocytes de fœtus présentent une réponse cellulaire à la GH *in vitro*. Ces résultats suggèrent donc une intervention directe de la GH via son récepteur sur le développement fœtal et néo-natal au niveau de types cellulaires impliqués dans la croissance, telles les cellules musculaires et les ostéoblastes.

Le travail présenté s'organise en trois parties : l'implication de l'axe somatotrope au

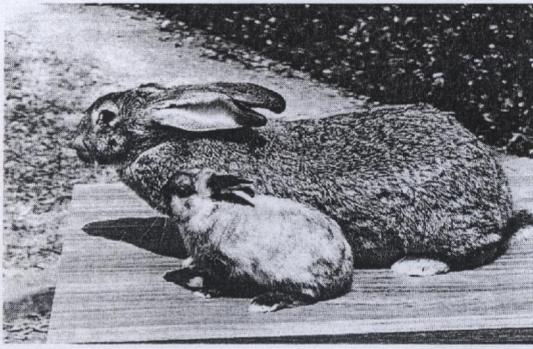
cours du développement post-natal dans le cas de phénotypes extrêmes (espèce cunicole), l'expression du gène du RGH dans le muscle au cours du développement fœtal bovin et la recherche de séquences régulatrices de l'expression du gène du RGH.

### Implication de l'axe somatotrope dans les phénotypes « nain » et « géant » chez le lapin

(en collaboration avec J. Ouhayoun et F. Hulot, INRA Recherches Cunicoles, et B. Guillaume, INA P-G)

L'espèce cunicole se caractérise par une grande variabilité de taille et de poids au stade adulte. Les races Géant des Flandres et Nain de couleur représentent les extrêmes : 7 kg et 1 kg respectivement pour l'adulte (figure 1). La race Néo-Zélandaise blanche (NZ)

**Figure 1.** Lapins « Géant des Flandres » et « Nain de couleur ». (lapins mâles adultes).



est le prototype de la race moyenne (4 kg). Les phénotypes « nain » et « géant » peuvent rendre compte de multiples défauts de régulation de l'axe somatotrope : dérèglement hypophysaire, défaut de réceptivité hépatique ou des tissus périphériques, résistance à la GH et/ou aux somatomédines.

Les profils de GH sérique, déterminés pour ces trois races aux jours 1, 28 et 56 après la naissance ne peuvent rendre compte des phénotypes extrêmes étudiés.

En utilisant la GH bovine comme ligand radioiodé ( $^{125}\text{I}$ -bGH), une augmentation de la liaison spécifique est observée dans le foie au cours du développement post-natal. Cette augmentation est beaucoup plus marquée pour les lapins nains que pour les NZ (x6 et x4, respectivement), et inexistante pour les géants. L'analyse des courbes de compétition de liaison par régression non linéaire (programme multifit) démontre que ces variations de la liaison spécifique sont principalement la conséquence d'une augmentation du nombre de récepteurs. Au contraire, l'affinité des récepteurs pour l'hormone diminue entre 1 jour et 28 jours après la naissance. Dans le sérum, la protéine de liaison de la GH est détectée par mesure de la liaison de  $^{125}\text{I}$ -bGH par HPLC. Les taux de protéine de liaison mesurés dans ces conditions sont corrélés à ceux des récepteurs membranaires. L'analyse de l'expression du gène du récepteur de la GH (RGH), réalisée par Northern blot en utilisant comme sonde un ADNc RGH de lapin, démontre la présence d'un transcrite majoritaire de 4,5 kb spécifique du RGH dans le foie pour les trois races de lapins et à chaque stade étudié. L'expression du gène du RGH augmente de manière significative au cours du développement postnatal chez les NZ et les nains, et non chez les géants. Une excellente corrélation existe entre le taux d'expression du gène du RGH et le taux de récepteurs membranaires.

L'analyse de l'expression du gène de l'IGF1, comme marqueur de la fonctionnalité du RGH dans le foie, a été réalisée par Northern blot en utilisant une sonde ADNc de l'IGF1 humain. Pour les trois races de lapins les taux d'ARNm d'IGF1 augmentent au cours du développement post-natal. Cependant, chez les lapins nains, ces taux restent significativement inférieurs à ceux des lapins NZ de réf-

rence. Ce résultat est d'autant plus surprenant que les lapins nains possèdent un nombre élevé de RGH hépatiques.

En conclusion, chez le lapin en croissance, le taux de récepteurs hépatiques ainsi que celui de la protéine de liaison sérique sont une conséquence directe du niveau d'expression du gène du RGH. Ainsi, l'expression du gène du RGH au cours du développement est tout à fait dépendante de l'âge. Chez les lapins géants, nous observons une répression très marquée de la transcription du gène du RGH. Chez les lapins nains, la situation est inversée, la transcription du gène du RGH n'est pas soumise à cette régulation négative. Ces deux phénotypes extrêmes sont donc d'excellents modèles de régulation du gène du RGH.

Chez les lapins géants, l'axe somatotrope semble en état de veille et son implication dans le déterminisme de ce phénotype est difficile à définir. Chez les lapins nains, le RGH est présent, capable de lier l'hormone et de transduire le message hormonal puisqu'une synthèse d'IGF1 dépendante de la GH est observée. Toutefois, cette synthèse est réduite comparativement au lapin de référence (NZ) au vu des taux respectifs des récepteurs membranaires et pourrait provenir d'une efficacité médiocre dans la cascade de phosphorylations intracellulaires impliquées dans le mécanisme transductionnel. Cette dernière hypothèse est à explorer.

Les lapins de petit format atteignent plus rapidement l'état final de maturation musculaire, c'est-à-dire prédominance des fibres rapides et réduction des fibres lentes, que les lapins de grand format. L'implication de la GH dans ce processus est à démontrer. Dans ce cadre, nous avons mis en évidence une augmentation de l'expression du gène du RGH dans le muscle long dorsal au cours du développement post-natal avec des intensités différentes selon le type de lapins étudié. Cette expression est corrélée à celle du gène de l'IGF1. Toutefois, la liaison de  $^{125}\text{I}$ -bGH sur des préparations de membranes musculaires reste difficilement détectable et cela malgré l'utilisation d'une technique de purification de fractions de membranes cytoplasmiques plus efficace (Mickelson et Louis 1985). Il reste à déterminer le rôle de la GH et de son récepteur dans la maturation musculaire en fonction du type de lapins et pour les trois stades étudiés.

### **Ontogénie de l'expression du RGH au cours de la gestation dans le muscle fœtal bovin (Charolais) normal et culard**

(en collaboration avec A. Listrat, B. Picard et J. Robelin, INRA Croissance et Métabolismes des Herbivores)

L'ontogénie de l'expression du gène du RGH et sa localisation dans le muscle fœtal bovin