

Hormones thyroïdiennes et phénotype musculaire : proposition d'implication de nouvelles voies de régulation

André-Xavier Bigard¹, Nathalie Koulmann¹, Lahoucine Bahi², Hervé Sanchez¹ et Renée Ventura-Clapier²

¹ Département des facteurs humains, centre de recherche du service de santé des armées, BP 87, 38702 La Tronche Cedex, France

² Inserm U769, Université Paris-Sud, 92296 Châtenay-Malabry, France

Auteur correspondant : André-Xavier Bigard, xbigard@crssa.net

Reçu le 24 décembre 2007

Résumé – Les hormones thyroïdiennes (HT) sont connues pour contrôler le développement, la croissance, ainsi que la détermination du phénotype musculaire chez l'adulte. Les HT agissent par des récepteurs nucléaires, et elles exercent ainsi soit un contrôle positif, soit un contrôle négatif sur des gènes cibles qui codent des protéines contractiles ou métaboliques. L'activité contractile est aussi une cause importante de modulation du phénotype musculaire; de nombreuses voies de signalisation intracellulaire sont impliquées dans la transduction des signaux liés à l'activité contractile, dont la voie de la calcineurine-NFAT. L'activité calcineurine est contrôlée négativement par une protéine MCIP-1 (*modulatory calcineurin-interacting protein-1*). Nous rapportons ici les résultats d'une expérimentation visant à tester les effets spécifiques et combinés de l'inhibition pharmacologique de la calcineurine (par l'administration de cyclosporine-A, CsA) et de la suppression des HT. Les effets attendus du traitement par la CsA ne sont observés que si les HT sont présentes. L'hypothyroïdie supprime les effets propres de la CsA. De plus, l'absence d'HT diminue de manière importante l'expression des protéines MCIP-1 et MCIP-2, inhibiteurs endogènes de la calcineurine ce qui laisse à penser que les HT pourraient interagir avec la voie de signalisation de la calcineurine/NFAT.

Mots clés : Myosine / mitochondries / calcineurine / NFAT / MCIP

Abstract – Thyroid hormones and muscle phenotype: involvement of new signaling pathways.

Thyroid hormones (TH) are known to control development, body and muscle growth, as well as to determine muscle phenotype in the adult. TH affect muscle properties through nuclear receptors; they act either by a positive or a negative control on target genes that encode proteins accounting for contractile or metabolic phenotypes. Contractile activity and muscle load also affect muscle phenotype; several intracellular signaling pathways are involved in the transduction of signals related to contractile activity, including the calcineurin/NFAT pathway. Calcineurin activity is negatively controlled by MCIP-1 protein (*modulatory calcineurin-interacting protein-1*). We recently performed an experiment aimed at examining the specific and combined effects of the pharmacological calcineurin inhibition (using cyclosporin-A CsA administration) and thyroid hormone deficiency. The expected effects of CsA administration were only observed if TH were available, while thyroid deficiency totally blunted the muscle responses to calcineurin inhibition. In conditions of thyroid hormone deficiency, there was no response to the pharmacological inhibition of calcineurin, usually known to induce a slow-to-fast IIA transition associated with an enhancement of mitochondrial biogenesis in normothyroid rats. Moreover, thyroid deficiency markedly decreased the expression of MCIP-1 and MCIP-2 mRNA and proteins, two endogenous calcineurin

inhibitors; such results clearly suggest that thyroid hormone and calcineurin pathways are interconnected.

Key words: Myosin / mitochondriae / calcineurin / NFAT / MCIP

Les hormones thyroïdiennes (HT) contrôlent des fonctions essentielles pour le développement harmonieux des organismes vivants, leur croissance, et leur vie de relation. Ces hormones jouent en particulier un rôle primordial pour le métabolisme énergétique et la consommation d'oxygène (Oppenheimer *et al.*, 1987). Chez l'adulte, les HT provoquent des effets thermogéniques importants et un amaigrissement. Ces hormones influent beaucoup sur les propriétés du muscle qui se trouve être une de leurs cibles privilégiées; ces effets des HT sont d'autant plus importants que les muscles striés squelettiques jouent un rôle majeur dans le contrôle du métabolisme énergétique et du métabolisme des protéines. Les HT induisent ainsi une augmentation des dépenses énergétiques, même si les mécanismes en restent parfois mal identifiés et mal compris. On a cependant montré qu'au niveau du muscle squelettique, tissu important pour la production de chaleur, l'augmentation de la thermogénèse est en partie liée au découplage mitochondrial par modulation de l'expression de protéines de découplage spécifiques (Lebon *et al.*, 2001).

Hormones thyroïdiennes et phénotype musculaire. Les HT contribuent largement à la détermination du phénotype musculaire. On peut considérer que le phénotype musculaire repose sur l'expression de gènes qui codent pour des protéines contractiles (phénotype contractile) et des protéines métaboliques (phénotype métabolique) (Figure 1). Les isoformes de chaînes lourdes de myosine (MHC) sont le produit d'une famille de gènes très conservés qui sont exprimés dans les muscles de mammifères. Le profil des isoformes de MHC exprimées au sein d'un muscle représente un des marqueurs les plus fidèles du phénotype contractile. De multiples facteurs sont connus pour assurer le contrôle des protéines qui permettent de rendre compte du phénotype contractile, dont les isoformes de MHCs; parmi ces facteurs, on retient l'imprégnation hormonale de l'organisme, et en particulier en hormones thyroïdiennes (Figure 1).

Il est classique de constater que les HT favorisent l'expression de protéines associées au phénotype rapide. C'est le cas pour l'expression de formes rapides de MHC, comme les isoformes MHC-IIx et MHC-IIb chez le petit rongeur (Figure 2). Avec l'administration d'HT, le contenu du muscle en forme lente de MHC diminue en parallèle, et ce sous l'influence d'évènements de nature transcriptionnelle. Ces observations sont valides aussi bien pour des muscles qui ont un profil de muscle lent (muscles à fonction posturale) que pour

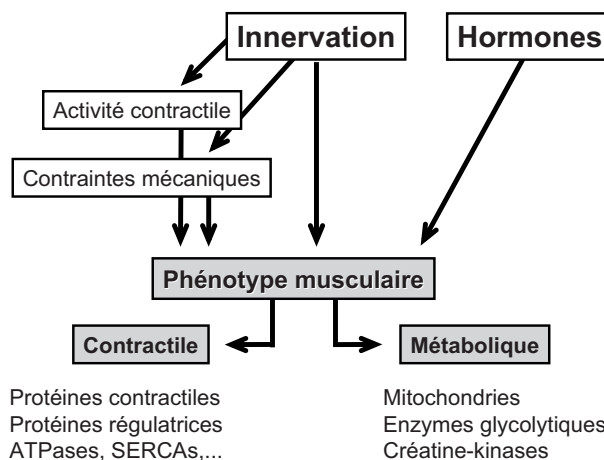


Fig. 1. Représentation schématique de l'influence de l'imprégnation hormonale et de l'activité contractile sur l'expression de protéines qui rendent compte du comportement contractile (phénotype contractile) et du métabolisme énergétique (phénotype métabolique).

ceux qui ont un profil initial de muscle rapide (muscles impliqués dans des mouvements phasiques). On peut cependant constater que la sensibilité des deux types de muscles n'est pas similaire, les muscles lents étant plus sensibles à la présence de l'HT que les muscles rapides (Figure 2). Cette sensibilité variant suivant le profil initial des muscles est en partie liée à la présence des récepteurs aux HT; les muscles lents possèdent en effet une densité plus importante en récepteurs aux HT (sous-unités α et β) (Bahí *et al.*, 2005).

Les propriétés du métabolisme énergétique représentent un autre volet important du phénotype musculaire. Dans la plupart des cas, et dans des conditions de stabilité physiologique, les phénotypes contractile et métabolique sont co-régulés, ce qui fait que le phénotype contractile lent est communément associé au phénotype oxydatif. Il existe cependant des circonstances pour lesquelles il existe une dissociation de cette co-régulation. Les modulations de la présence d'HT constituent une de ces situations. Les HT sont connues depuis longue date pour affecter les qualités et les propriétés du tissu musculaire; cette question a été réexaminée en utilisant des puces à ADNc, ce qui a permis d'évaluer l'influence des HT sur les modulations d'activité transcriptionnelle de près de 24 000 gènes (Clément *et al.*, 2002). Il est ainsi possible de démontrer que ces hormones ont

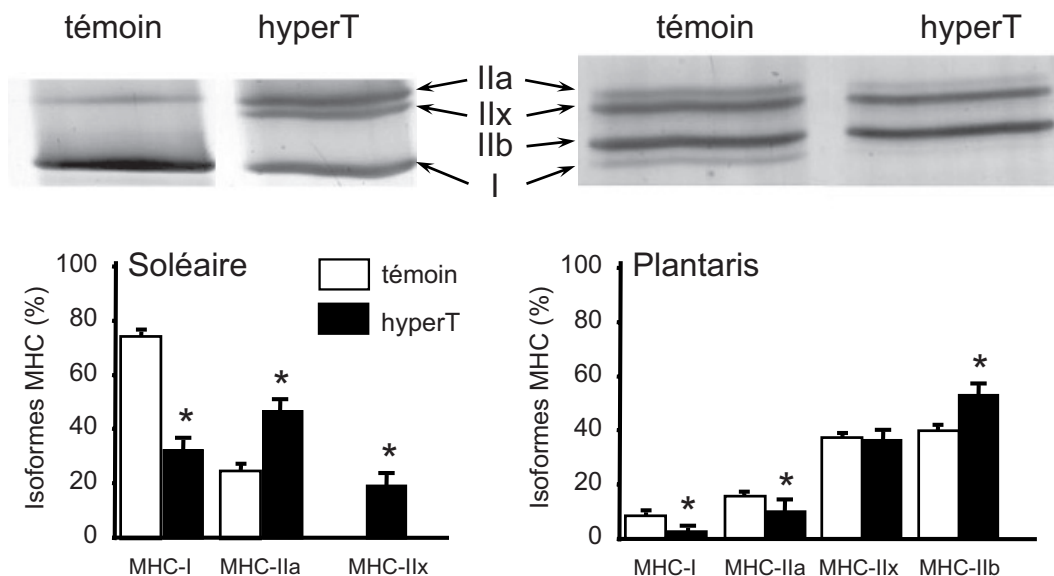


Fig. 2. Conséquences de l'administration d'hormones thyroïdiennes sur le contenu du muscle en isoformes de chaînes lourdes de myosine (MHC), dans un muscle lent (soléaire) et un muscle de type rapide (plantaris). Les valeurs sont rapportées en pourcentage de l'ensemble des isoformes de MHC. Sont considérées, la forme lente de MHC (de type I), et les formes rapides (IIa, IIx et IIb), évaluées chez des animaux normothyroïdiens (groupe témoin) ou hyperthyroïdiens (groupe hyperT). * différence avec le groupe témoin, $P < 0,001$ (d'après Bahi *et al.*, 2005).

des effets directs, en augmentant la transcription de gènes qui codent des éléments de multiples voies de signalisation intracellulaire, des protéines du cytosquelette, et surtout du métabolisme énergétique (Figure 3). De plus, les HT ont des effets indirects sur l'expression du génome, en contrôlant la transcription de gènes qui codent des protéines impliquées dans le contrôle post-transcriptionnel de gènes-cibles. Le rôle joué par ces hormones sur le métabolisme énergétique se traduit par une augmentation des capacités oxydatives musculaires dans le muscle lent postural, après administrations répétées d'HT; ce qui est *a priori* paradoxal, c'est de constater que cette augmentation est parallèle à une transition du phénotype contractile vers une forme moins lente (donc, en théorie associé à une baisse des capacités oxydatives) (Figures 2 et 4). Des résultats similaires sont rapportés au niveau du muscle rapide qui devient plus oxydatif, et acquiert un pourcentage plus élevé de formes rapides de MHCs (Figures 2 et 4) (Bahi *et al.*, 2005). De même, l'absence d'HT induit un effondrement des capacités oxydatives musculaires, tandis que le phénotype contractile devient plus lent (Zoll *et al.*, 2001; Koulmann *et al.*, 2007) (Figures 2 et 4).

Il est assez facile de constater qu'au niveau du muscle squelettique, les HT et l'activité physique (ou toute autre situation d'augmentation importante de l'activité contractile des muscles squelettiques) ont des cibles communes qui déterminent les phénotypes

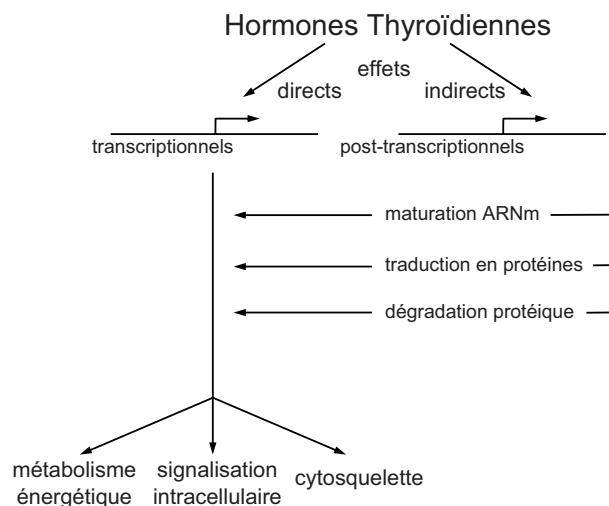


Fig. 3. Représentation schématique des effets des hormones thyroïdiennes sur les contrôles transcriptionnel et post-transcriptionnel de gènes cibles (d'après Clément *et al.*, 2002).

contractile et métabolique; cependant, leurs effets associés s'opposent souvent par certains aspects, ce qui laisse supposer que des interactions pourraient exister, au niveau des mécanismes impliqués dans la régulation de la transcription génique médiée par les HT et/ou de voies de signalisation intracellulaire spécifiques impliquées dans les réponses à l'activité musculaire.

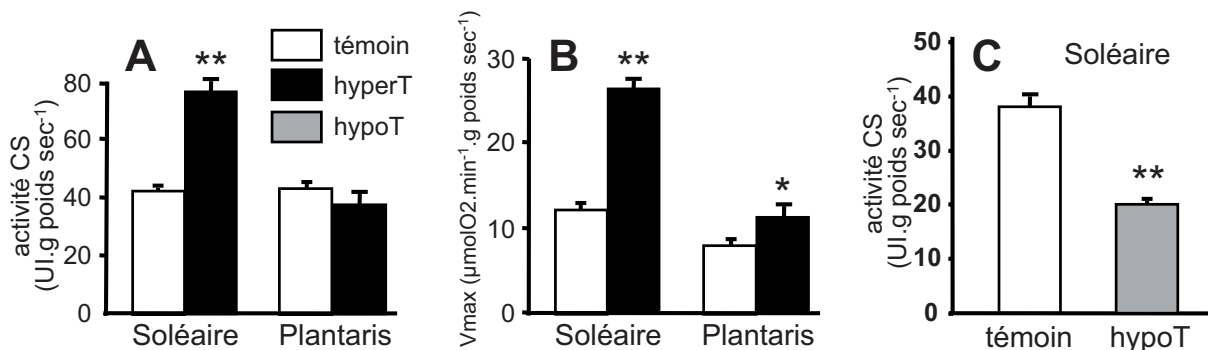


Fig. 4. Effets des hormones thyroïdiennes sur les capacités oxydatives musculaires. Sont évalués les effets de l'administration d'hormones thyroïdiennes (groupe hyperT, **A** et **B**) ou l'état d'hypothyroïdie (groupe hypoT, **C**), sur des muscles lents (soléaire) ou rapides (plantaris). Les capacités oxydatives sont estimées par l'activité de la citrate synthase, enzyme clé du cycle de Krebs (CS, **A** et **C**), et par la consommation maximale d'oxygène mesurée sur fibres isolées perméabilisées (V_{max} , **B**). * différence avec le groupe témoin, $P < 0,05$. ** différence avec le groupe témoin, $P < 0,001$ (d'après Bahi *et al.*, 2005; Zoll *et al.*, 2001).

Médiation des effets des HT et de l'activité contractile. Les effets des HT sont médiés par des récepteurs à haute affinité qui existent principalement sous trois formes, et font partie de la grande famille des récepteurs nucléaires; ce type de récepteurs assure la transduction biologique de molécules lipophiles comme les hormones stéroïdes, de certaines vitamines comme l'acide rétinoïque et la vitamine D₃, certains acides gras, etc. Les récepteurs aux HT sont naturellement présents à l'état d'homodimères, ou le plus souvent d'hétérodimères, liés alors au récepteur à l'acide rétinoïque (RXR). Les HT sont susceptibles de contrôler positivement certains gènes cibles, en activant leur transcription, alors que ces hormones pourront contrôler négativement d'autres gènes, en induisant leur répression. Dans le cas de contrôle positif par les HT, si les récepteurs nucléaires à ces hormones sont fixés sur les séquences de reconnaissance spécifique (TRE, *thyroid response element*) de la zone de régulation transcriptionnelle des gènes cibles, ces gènes seront naturellement réprimés en l'absence d'HT (voir revue de Lazar, 2003). Ce type de gène cible oscille toujours entre deux états distincts, celui de répression et d'activation de la transcription. L'absence d'hormone réprime le gène cible, alors que la fixation de l'hormone sur son récepteur favorisera la transcription du gène (Figure 5). À l'inverse, certains gènes subissent un contrôle négatif par les HT; les mécanismes de leur répression par les HT sont probablement multiples, encore assez mal connus, et pas obligatoirement similaires à ceux du contrôle positif.

L'activité physique régulière et/ou la charge de travail appliquée au muscle induisent des réponses adaptatives qui vont se traduire par la détermination d'un phénotype lent et oxydatif (voir revue de Koulmann et Bigard, 2006). Les voies de signalisation qui permettraient d'expliquer les modulations

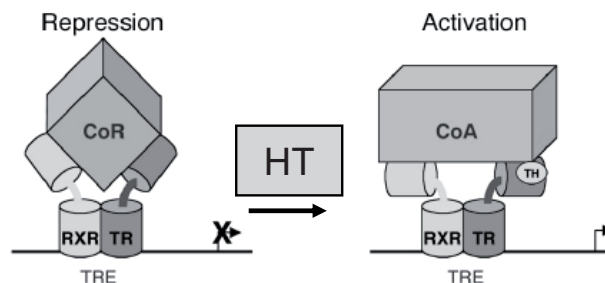


Fig. 5. Représentation du contrôle positif exercé par les hormones thyroïdiennes (HT) sur le niveau de transcription de gènes cibles contenant des séquences TRE (*thyroid response element*) dans leur zone de régulation transcriptionnelle (d'après Lazard, 2003).

d'expression génique sont multiples, agissent probablement en interaction les unes avec les autres, en fonction de la forme, de l'intensité et de la durée de la contraction musculaire. Cependant, une de ces voies semble jouer un rôle important, c'est la voie de la calcineurine/NFAT (*nuclear factor of activated T-cell*); la calcineurine est une sérine/thréonine phosphatase, dépendante de la calcium-calmoduline. C'est le trafic neuronal de type tonique (potentiels d'action de basse fréquence et appliqués longtemps) appliqué sur le nerf moteur qui va induire l'accumulation de calcium dans le secteur intracellulaire et activer la calcineurine. L'activité phosphatasique de cette enzyme va ensuite déphosphoryler un facteur de transcription de la famille NFAT (NFAT2/4) qui va ensuite être transloqué dans le noyau et interagir, en coopération avec d'autres facteurs de transcription (en particulier de types MEF2, AP1, ou GATA), sur des zones de reconnaissances spécifiques de type NRE (*NFAT responsive element*) présentes dans la zone de régulation transcriptionnelle de gènes cibles (Figure 6) (Chin *et al.*,

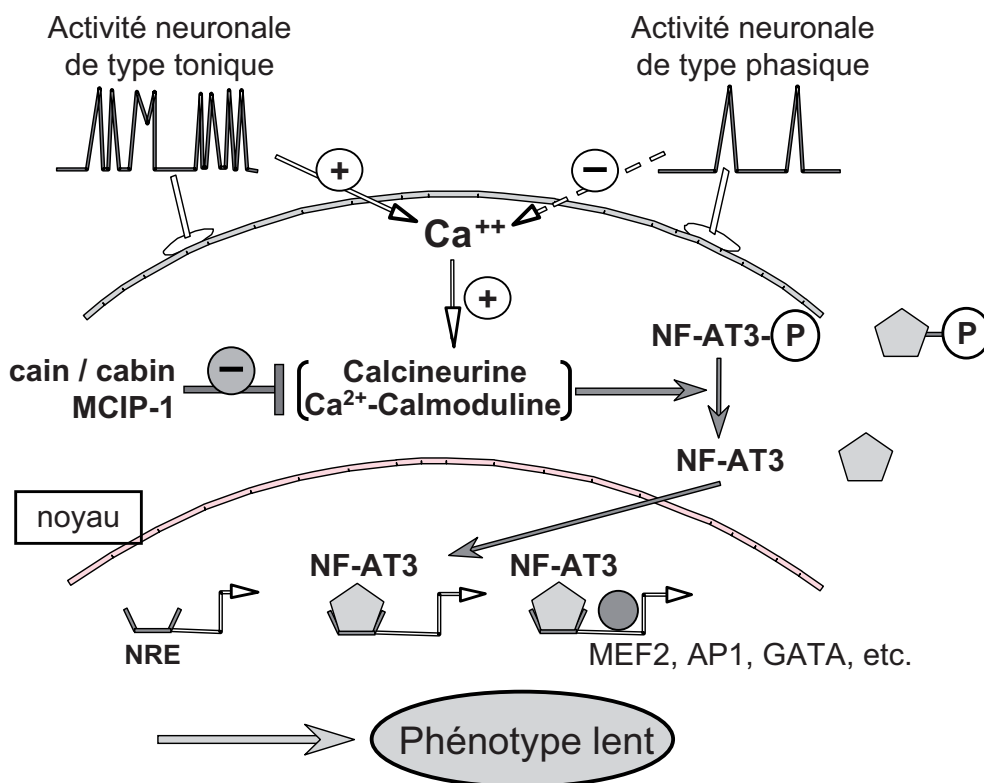


Fig. 6. Relation mécanistique entre la forme de l'activité neuronale (forme et fréquence du trafic de potentiels d'action) et la modulation d'expression de gènes cibles qui rendent compte du phénotype musculaire, *via* l'activité calcineurine et la Ca^{2+} -calmoduline, et la déphosphorylation des facteurs de transcription de la famille NFAT (*nuclear factor of activated T-cell*). Ces facteurs se fixent sur des sites de reconnaissance spécifique de la zone de régulation transcriptionnelle de type NRE (*NFAT responsive element*).

1998). La transfection de formes actives de la calcineurine d'une part, et l'administration d'inhibiteurs pharmacologiques de la calcineurine d'autre part ont parfaitement montré que cette phosphatase était impliquée dans la détermination du phénotype musculaire, *via* les facteurs de transcription NFAT (Bigard *et al.*, 2000; Naya *et al.*, 2000). Au sein de la fibre musculaire, l'activité phosphatase de la calcineurine est principalement contrôlée par la Ca^{2+} -calmoduline; mais il existe aussi des inhibiteurs endogènes, telles que les protéines cain/cabin, ou les protéines de la famille MCIP (*modulatory calcineurin-interacting proteins*) (Figure 7) (Rotermel *et al.*, 2000). Deux isoformes principales de MCIP sont connues pour contrôler négativement l'activité calcineurine, MCIP-1 et MCIP-2, en se fixant directement sur la sous-unité catalytique de la calcineurine, qui l'inhibe en retour, créant ainsi une boucle de régulation rapide en feed-back négatif (Yan *et al.*, 2000). L'autre protéine inhibitrice de calcineurine, MCIP-2, est contrôlée positivement par les HT. Il est ainsi probable que le statut thyroïdien interfère sur

les réponses musculaires à l'exercice physique, médiées par la voie de la calcineurine/NFAT.

Interactions entre hormones thyroïdiennes et calcineurine. Afin de mieux comprendre les mécanismes de ces interactions, il est possible de créer des situations de compétition ou de coopération des effets spécifiques de la calcineurine et des HT sur des gènes cibles identifiés. Une telle situation de compétition permettant d'étudier les interactions entre les HT et la voie de la calcineurine/NFAT (impliquée dans l'orientation du phénotype musculaire observée à l'exercice), c'est la combinaison de l'absence d'HT (hypothyroïdie) et l'inhibition de l'activité calcineurine par l'administration répétée de cyclosporine-A (CsA). L'induction d'un état d'hypothyroïdie (hypoT) devrait induire une augmentation de la présence de forme lente de MHC dans le muscle, avec un effondrement des capacités oxydatives (Baldwin & Haddad, 2001), alors que le traitement par la CsA devrait induire l'inverse, une transition vers un phénotype contractile rapide (de type IIa) et une augmentation des capacités oxydatives (Bigard *et al.*, 2000).

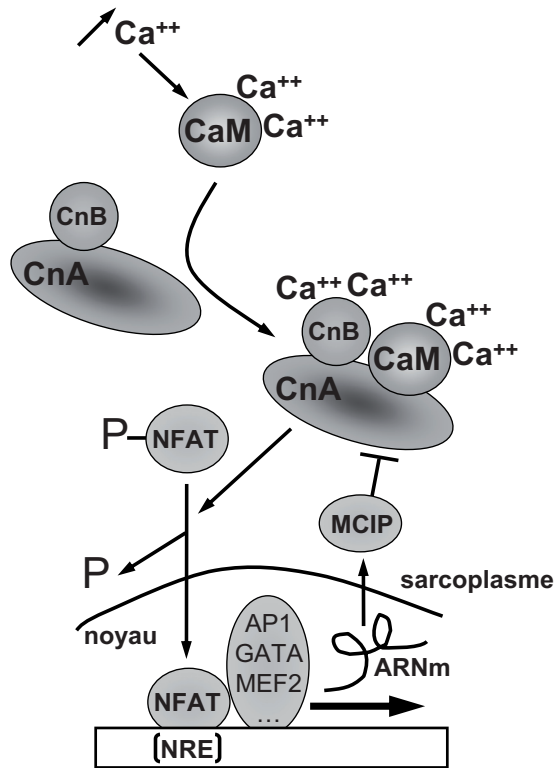


Fig. 7. Activation de la sous-unité catalytique de la calcineurine (CnA) par la Ca^{2+} -calmoduline (CaM), déphosphorylation de NFAT, et action en retour des protéines inhibitrices MCIP (*modulatory calcineurin-interacting proteins*). CnB, sous-unité constitutionnelle de la calcineurine; NFAT, *nuclear factor of activated T-cell*; NRE, *NFAT responsive element*; MEF2, AP1, GATA, facteurs de transcriptions coopérant avec NFAT.

Nous avons récemment réalisé un travail au cours duquel nous avons traité par la CsA des rats Wistar mâles, soit normothyroïdiens, soit rendus hypothyroïdiens (groupes NT-CsA et hypoT-CsA); ces animaux ont été comparés à des animaux recevant une substance placebo dans les mêmes conditions que la CsA (groupes NT-P1 et hypoT-P1). Au cours de cette expérimentation, nous pouvons évaluer les effets propres de l'administration de CsA en comparant les résultats obtenus sur les animaux appartenant aux groupes NT-P1 et NT-CsA. C'est ainsi que nous pouvons confirmer les effets de l'administration de CsA sur la transition du phénotype contractile vers une forme plus rapide, résultant principalement d'une régulation transcriptionnelle du gène qui code MHC-IIa (Figure 8A). Comme cela a été précédemment décrit, cette transition vers un phénotype contractile de type intermédiaire a pour particularité, chez le rongeur, d'être associée avec une augmentation des capacités oxydatives (Sanchez *et al.*, 2003). Cette notion se confirme ici, avec une augmentation de l'ac-

tivité de la citrate synthase après traitement à la CsA. Cette augmentation du potentiel oxydatif musculaire est logiquement associée à une augmentation de la transcription du co-facteur PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ coactivator-1 α*), l'un des déterminants majeurs de la biogenèse mitochondriale (Figures 8B et 8C). Enfin, la transcription de PGC-1 α est en grande partie déterminée par l'activation de la MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) p38 dont la forme phosphorylée augmente sous l'influence du traitement par la CsA (Figure 8D). Ce résultat est concordant avec la fonction qu'on accorde maintenant à la MAPK p38 dans la transcription de PGC-1 α et la biogenèse mitochondriale dans le muscle, au moins au cours de l'exercice physique (Akimoto *et al.*, 2005). Comme on s'y attendait, le traitement prolongé par la CsA affecte la transcription du gène codant MCIP-1, ce qui reflète une diminution de l'activité phosphatase de la calcineurine (Figure 9A) (Yang *et al.*, 2000). Par contre, un des résultats surprenants de cette étude, c'est la baisse de transcription du gène codant MCIP-2 par la CsA, alors qu'on pensait que ce gène était principalement contrôlé par les HT (Figure 9B) (Yang *et al.*, 2000).

L'absence quasi-totale d'HT se traduit (dans les conditions d'administration du placebo), comme on l'a vu ci-dessus, par une baisse du contenu musculaire en forme rapide de la myosine (isoforme MHC-IIa), aussi bien au plan transcriptionnel que protéique (Figure 8). Mais c'est surtout une baisse majeure des capacités oxydatives caractérisée par une baisse de l'activité CS, sous l'influence de PGC-1 α et de l'inhibition de la phosphorylation de p38 MAPK qui caractérise les conséquences de l'état d'hypothyroïdie sur le muscle. L'absence d'HT affecte aussi de manière importante la transcription des gènes MCIP-1 et MCIP-2 (Figure 9). Comme c'était le cas pour la CsA, l'inhibition de transcription de ces gènes, inhibiteurs endogènes de l'activité phosphatase de la calcineurine, n'est pas sélective des HT ou de la calcineurine (Yang *et al.*, 2000); l'absence d'HT affecte de manière importante à la fois la transcription de MCIP-1, qui constitue un des marqueurs de l'activité calcineurine, et la transcription de MCIP-2. Par ailleurs, l'absence d'HT diminue la transcription du gène qui code la sous-unité catalytique de la calcineurine, ainsi que le contenu musculaire en protéine.

La situation où les effets de la CsA sont combinés à l'absence d'HT permet de mettre en évidence une interaction statistique très forte entre les effets attendus de ces deux situations; à l'évidence, les effets attendus de la CsA (sur la transition vers la forme rapide de myosine de type MHC-IIa, et sur l'augmentation des capacités oxydatives musculaires) dépendent strictement de la présence d'HT. C'est ainsi que les animaux hypothyroïdiens traités par la CsA

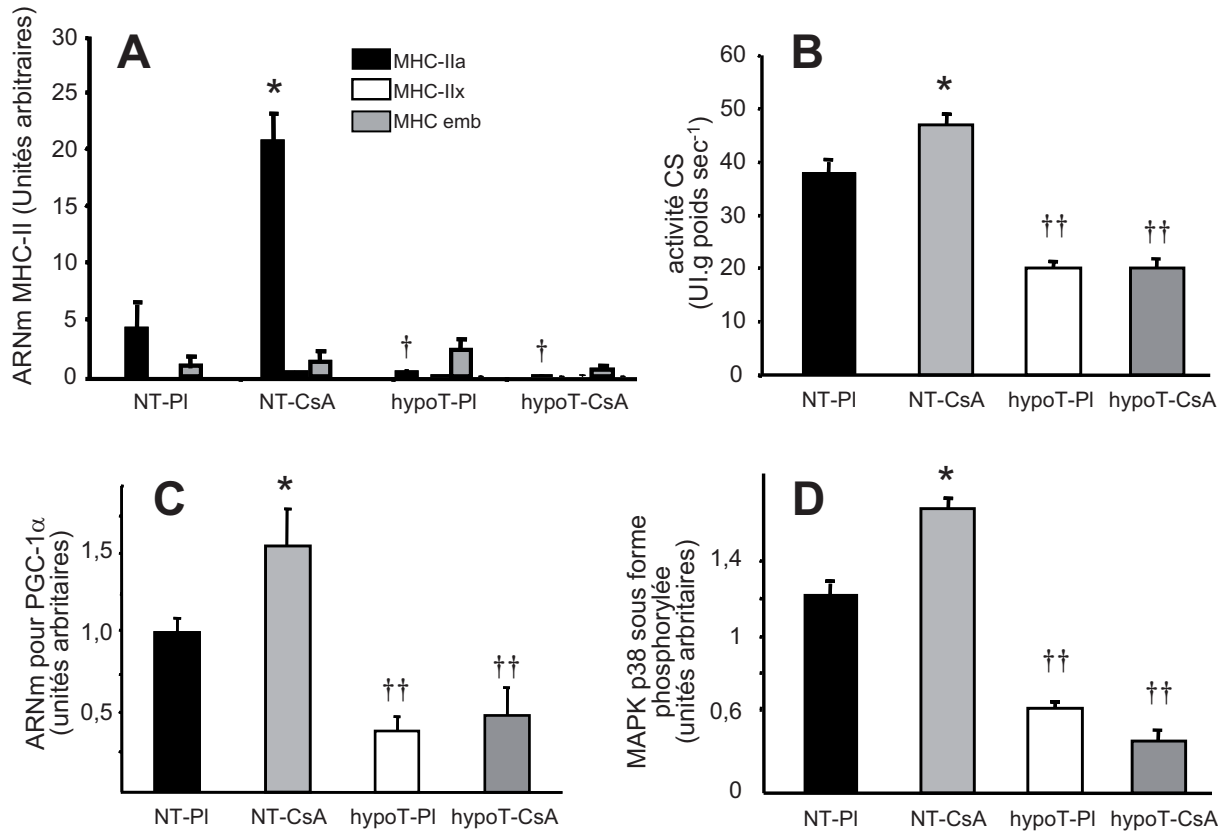


Fig. 8. Effets spécifiques et combinés de l'inhibition de la calcineurine par l'administration de cyclosporine-A (CsA) (comparés à un placebo, PI) et de l'hypothyroïdie (hypoT) (comparés à l'état de normothyroïdie, NT), sur la transcription des gènes codant les isoformes rapides de MHC (A), l'activité citrate synthase (CS) (B), le niveau de transcription du gène codant PGC-1 α (C), et le niveau de phosphorylation de la MAPK p38 (D). * différence avec le groupe PI correspondant, $P < 0,05$; † différence avec le groupe NT correspondant, $P < 0,05$; †† différence avec le groupe NT correspondant, $P < 0,001$ (d'après Koulmann *et al.*, 2008).

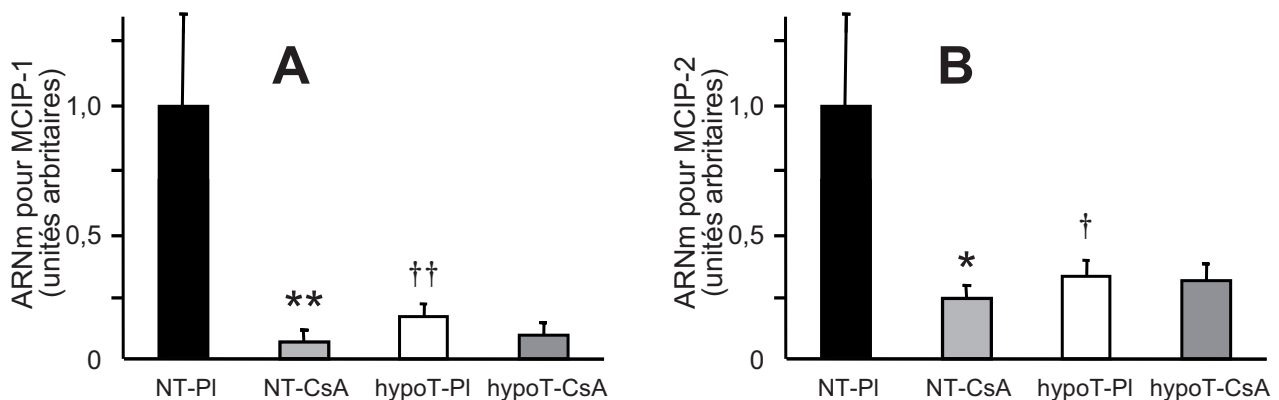


Fig. 9. Effets spécifiques et combinés de l'inhibition de la calcineurine par l'administration de cyclosporine-A (CsA) (versus un placebo, PI) et de l'hypothyroïdie (hypoT) (versus l'état de normothyroïdie, NT), sur la transcription des gènes codant les protéines inhibitrices de l'activité calcineurine, MCIP-1 (A) et -2 (B) (*modulatory calcineurin-interacting proteins*). * différence avec le groupe PI correspondant, $P < 0,05$; ** différence avec le groupe PI correspondant, $P < 0,001$; † différence avec le groupe NT correspondant, $P < 0,05$; †† différence avec le groupe NT correspondant, $P < 0,001$ (d'après Koulmann *et al.*, 2008).

(groupe hypoT-CsA) se comportent comme les animaux hypoT-Pl, c'est-à-dire sans effet propre de la CsA ; on n'observe plus de transition vers MHC-IIa, plus d'augmentation des capacités oxydatives (plus d'augmentation de la transcription de PGC-1 α , ni de la phosphorylation de p38 MAPK) (Figure 8). Les effets propres de l'absence d'HT sur le contenu du muscle en calcineurine (notamment pour sa forme active, la sous-unité catalytique) pourraient expliquer, au moins en partie, les effets fortement éteints (si non absents) de l'administration répétée de CsA ; la baisse du contenu en calcineurine empêcherait ainsi son inhibition. Une autre interprétation plausible de ces résultats, c'est la pré-éminence des effets inhibiteurs de l'absence d'HT sur la transcription de gènes cibles comme les isoformes rapides de MHC ; ceux-ci ne pourraient donc être transcrits par suite de l'inhibition de la calcineurine. Cette explication demanderait cependant à être confirmée ; il manque probablement un intermédiaire moléculaire afin d'expliquer la baisse majeure du potentiel oxydatif en absence d'HT, altération initiale reposant sur une baisse du niveau de phosphorylation de p38 MAPK, et non pas sur une altération de nature transcriptionnelle. Il est probable que pourrait intervenir une phosphatase non encore identifiée.

En conclusion, l'expression du phénotype du muscle lent et oxydatif est sous le contrôle des hormones thyroïdiennes. En l'absence d'hormones thyroïdiennes, les effets attendus de l'inhibition de la voie de signalisation calcineurine/NFAT ne sont plus observés. La réduction très importante du potentiel oxydatif musculaire est en grande partie dépendante d'une diminution de la phosphorylation de la MAPK p38, non directement liée au contrôle transcriptionnel exercé par les hormones thyroïdiennes. Il se pourrait alors que ces hormones interfèrent sur d'autres voies de signalisation, en particulier celle de la calcineurine/NFAT. D'autres expérimentations sont nécessaires afin de conforter cette hypothèse, en particulier dans des situations combinées d'administration d'HT et/ou de stimulation de l'activité calcineurine.

Références

- Akimoto T., Pohnert S.C., Li P., Zhang M., Gumbs C., Rosenberg P.B., Williams R.S., & Yan Z. Exercise stimulates PGC-1F transcription in skeletal muscle through activation of the p38 MAPK pathway. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 19587–19593.
- Bahi L., Garnier A., Fortin D., Serrurier B., Veksler V., Bigard A.X., & Ventura-Clapier R. Differential effects of thyroid hormones on energy metabolism of rat slow and fast-twitch muscles. *J. Cell. Physiol.*, 2005, 203, 589–598.
- Baldwin K.M., & Haddad F. Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle. *J. Appl. Physiol.*, 2001, 90, 345–357.
- Bigard A.X., Sanchez H., Zoll J., Mateo P., Rousseau V., Veksler V., & Ventura-Clapier R. Calcineurin co-regulates contractile and metabolic components of slow muscle phenotype. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 19653–19660.
- Chin E., Olson E., Richardson J., Yang Q., Humphries C., Shelton J., Wu H., Zhu W., Bassel-Duby R., & Sanders R. A calcineurin-dependent transcriptional pathway controls skeletal muscle fiber type. *Genes Dev.*, 1998, 12, 2499–2509.
- Clément K., Viguerie N., Diehn M., Alizadeh A., Barbe P., Thalamos C. Storey J.D., Brown P.O., Barsh G.S., & Langin D. In vivo regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid hormone. *Genome Res.*, 2002, 12, 281–291.
- Koulmann N., Bahi L., Ribera F., Sanchez H., Serrurier B., Chapot R., Peinnequin A., Ventura-Clapier R., & Bigard A.X. Thyroid hormone is required for the phenotype transitions induced by the pharmacological inhibition of calcineurin in adult soleus muscle of rats. *Am. J. Physiol.* 2008, 294, 467–476.
- Koulmann N., & Bigard A.X. Interaction between signaling pathways involved in skeletal muscle responses to endurance exercise. *Pflügers Arch.* 2006, 452, 125–139.
- Lazar, M.A. Thyroid hormone action : a binding contract. *J. Clin. Invest.* 2003, 112, 497–499.
- Lebon V., Dufour S., Petersen K.F., Ren J., Jucker B.M., Slezak L.A., Cline G.W., Rothman D.L., & Shulman G.L. Effect of triiodothyronine on mitochondrial energy coupling in human skeletal muscle. *J. Clin. Invest.*, 2001, 108, 733–737.
- Naya F.J., Mercer B., Shelton J., Richardson J.A., Williams R.S., & Olson E.N. Stimulation of slow skeletal muscle fiber gene expression by calcineurin in vivo. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 4545–4548.
- Oppenheimer J.H., Schwartz H.L., Mariash C.N., Kinlaw W.B., Wong N.C.W., & Freake H.C. Advances in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level. *Endocr. Rev.*, 1987, 198, 288–308.
- Rothermel B., Vega R.B., Yang J., Wu H., Bassel-Duby R., & Williams R.S. A protein encoded within the Down syndrome critical region is enriched in striated muscles and inhibits calcineurin signaling. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 8719–8725.
- Sanchez H., N'Guessan B., Ribera F., Ventura-Clapier R., Bigard X. Cyclosporin A treatment increases rat soleus muscle oxidative capacities. *Muscle Nerve*, 2003, 28, 324–329.
- Yang J., Rothermel B., Vega R.B., Frey N., McKinsey T.A., Olson E.N., Bassel-Duby R., & Williams R.S. Independent signals control expression of the calcineurin proteins MCIP-1 and MCIP-2 in striated muscles. *Circ. Res.*, 2000, 87, 61–68.
- Zoll J., Ventura-Clapier R., Serrurier B., & Bigard A.X. Response of mitochondrial function to hypothyroidism in normal and regenerated rat skeletal muscle. *J. Muscle Res. Cell Motil.*, 2001, 22, 141–147.