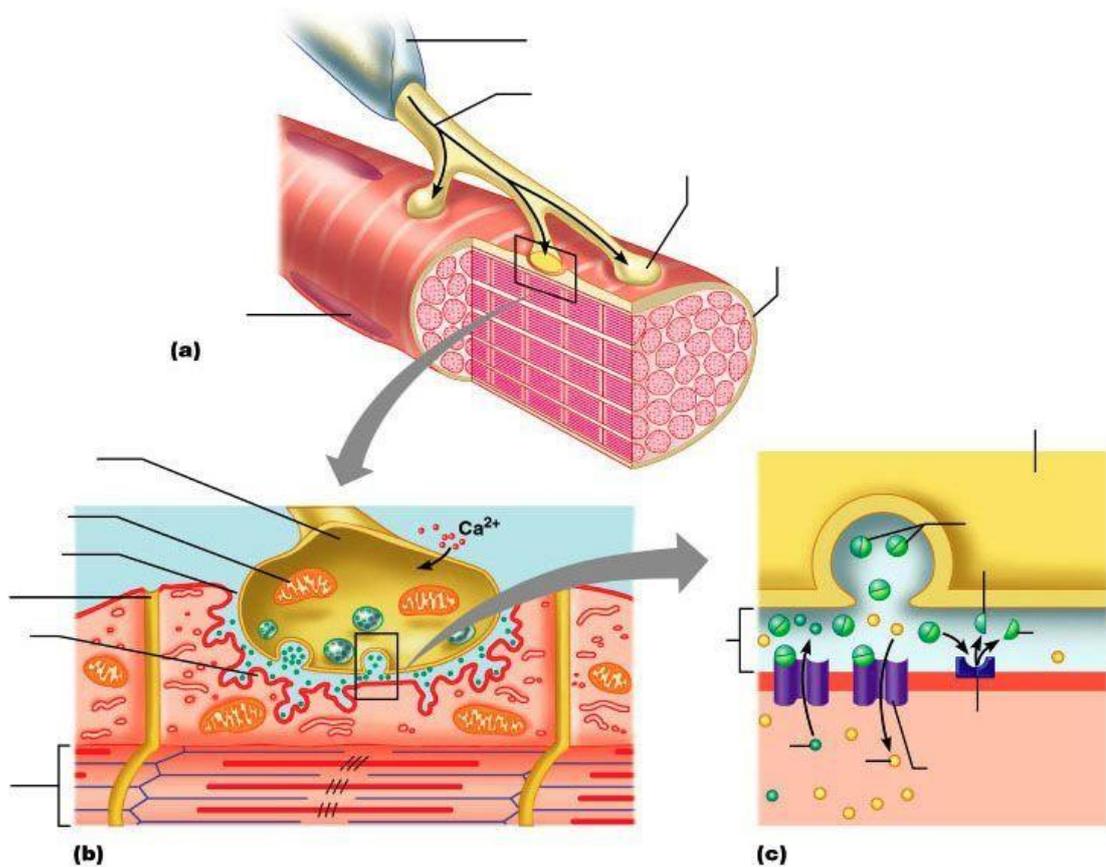


PHYSIOLOGIE MUSCULAIRE

J-M Mienville, UNS

I. PLAQUE MOTRICE



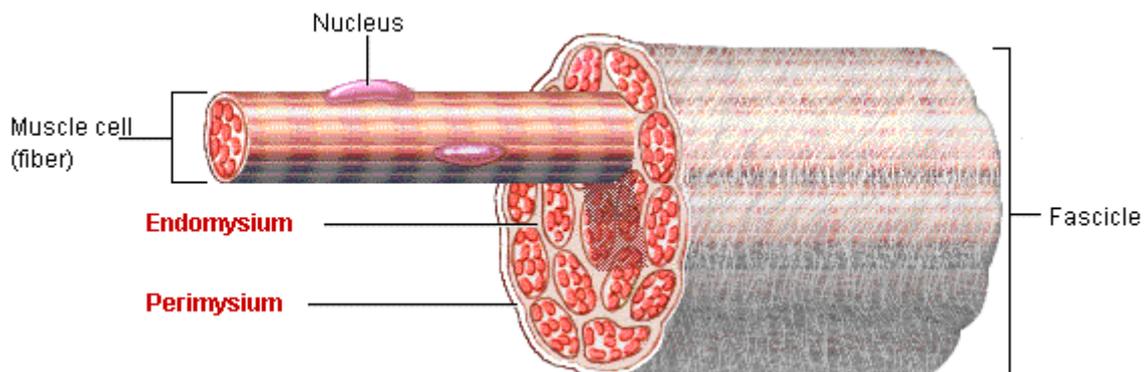
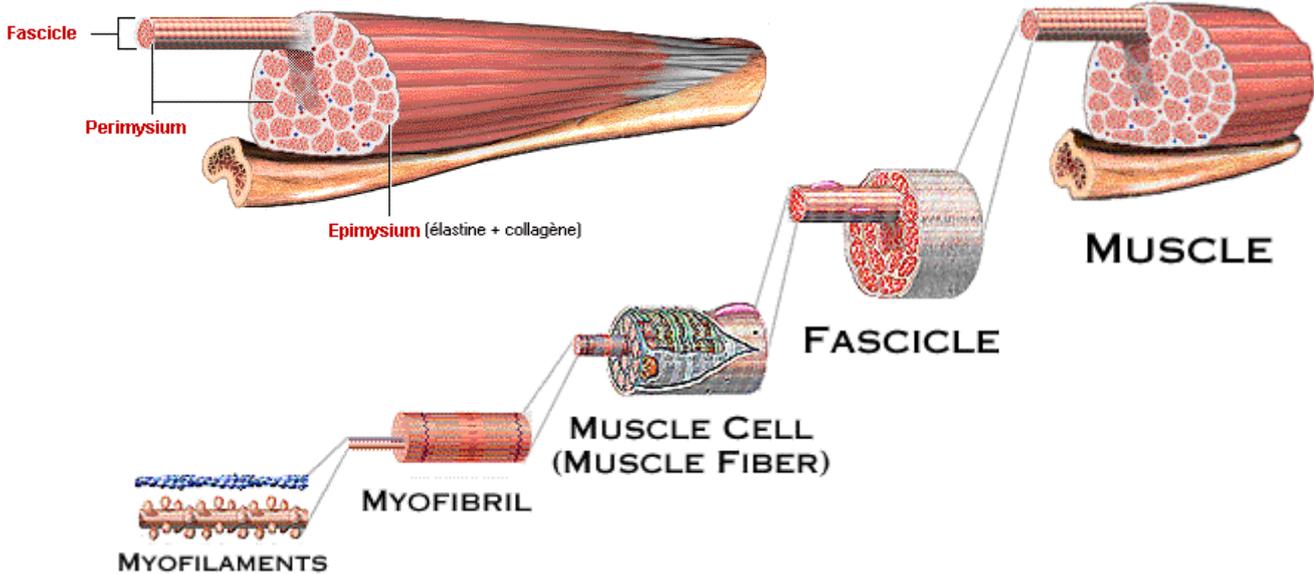
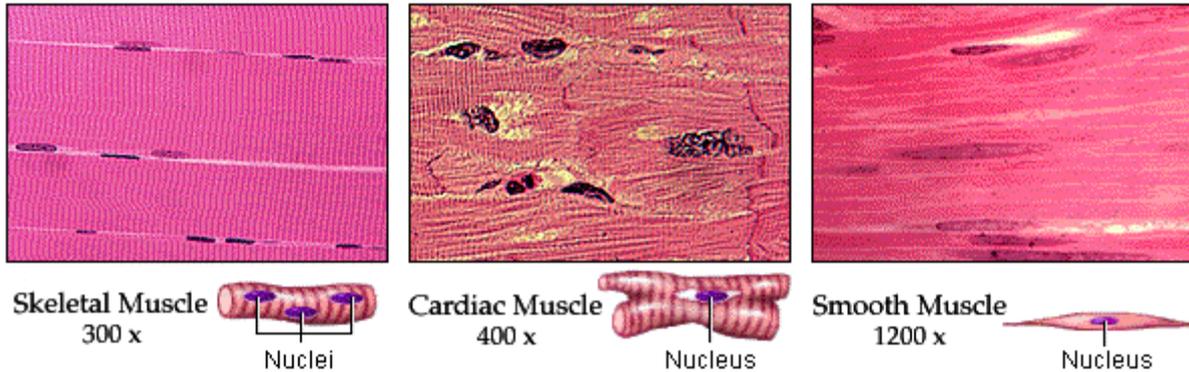
Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

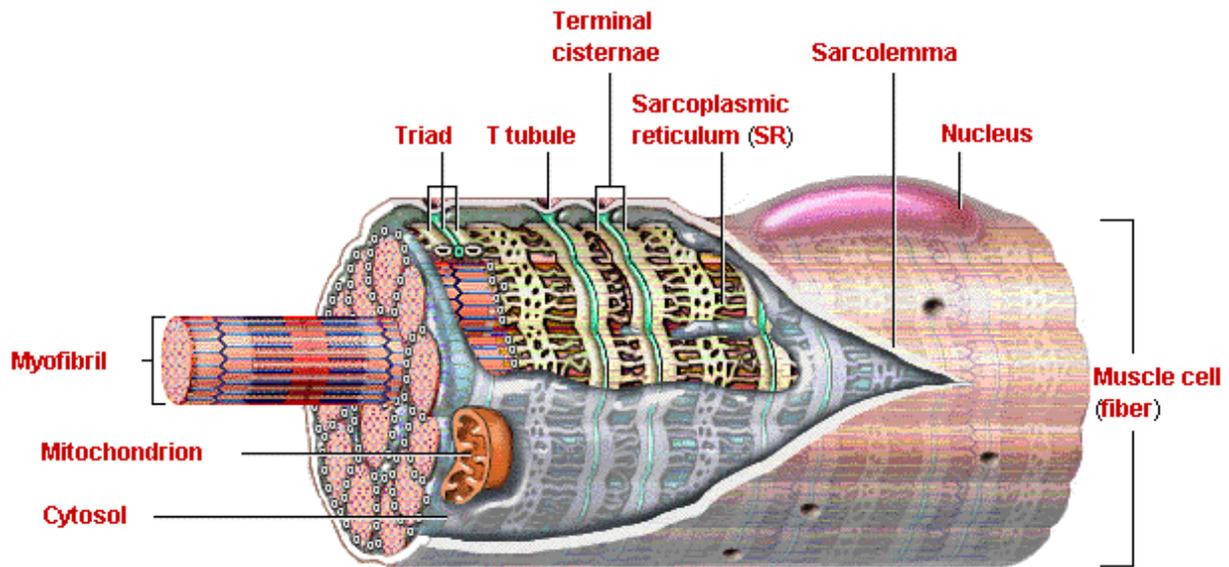
- Perte de la myéline à l'approche de la JNM
- Division en branches fines
- « Creux » synaptiques contenant des plis
- 10^7 - 10^8 récepteurs ACh / JNM à l'embouchure des plis
- Présence postsynaptique d'AChestérase
- Pas de PA au niveau postjonction, seulement des PPM propagés aux zones excitables par conduction électrotonique.

II. APPAREIL CONTRACTILE DU MUSCLE STRIÉ

Classes : squelettique, cardiaque, lisse, ou : innervation somatique / autonome (mais cf. oesophage supérieur, oeil...) → organes « creux » (parois syst digestif, vasculaire, utérus...)
 Somatique = volontaire ; muscles normalement au repos → recrutés pour générer des mouvements (locomotion, mastication, respiration, etc...)

Plusieurs centaines de m chez le mammifère → 40-50% de la masse du corps
 Excepté le coeur, les sphincters, l'oesophage supérieur et certains muscles attachés à la peau, les muscles striés s'attachent au squelette par des tendons ou aponévroses (collagène).

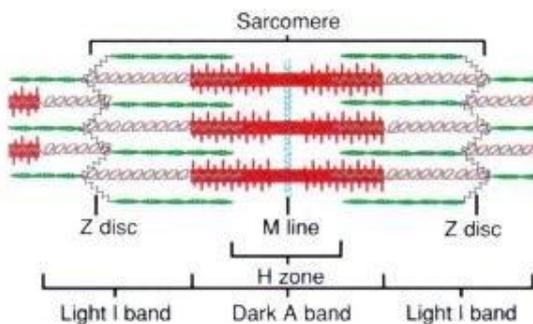
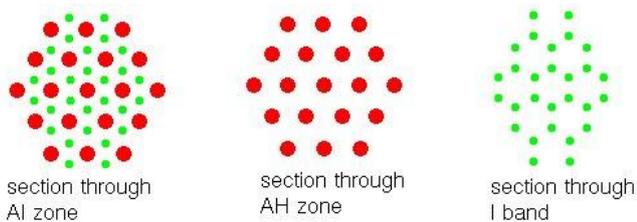
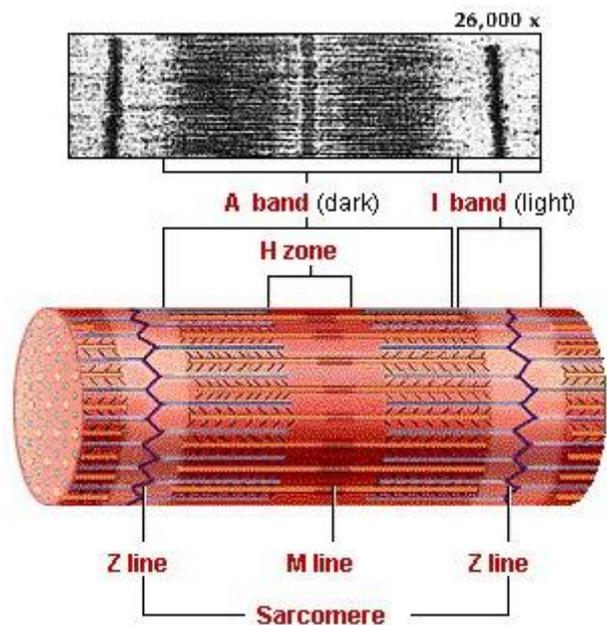




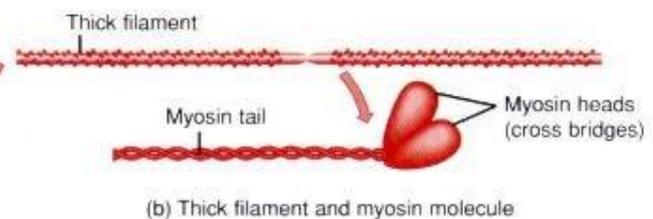
Faisceau : 0,1-1 mm de diamètre → contient des fibres (cellules) de 10-100 µm de diamètre et plusieurs cm de long

Les fibres contiennent une centaine de myofibrilles présentant des stries dues à l'alternance actine-myosine.

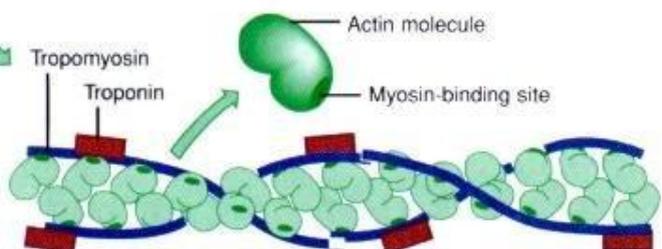
Chaque myofibrille se compose de sarcomères (unités contractiles de base) de 2 µm de long (Z-Z), eux-mêmes composés de 2000 filaments fins et 1000 filaments épais (structure hexagonale en coupe)



(a) Sarcomere



(b) Thick filament and myosin molecule

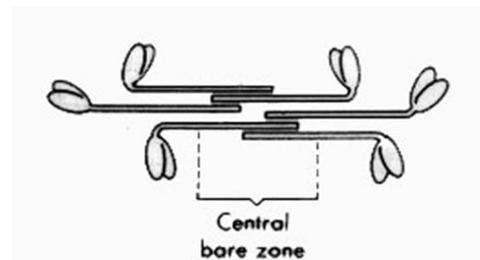
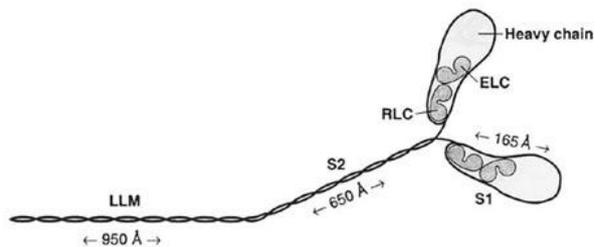


(c) Portion of a thin filament and actin molecule

Le cytosquelette structure la géométrie des 2 types de filaments en faisant intervenir des éléments transverses (synémimine [Z] ; squelémimine [M]) et longitudinaux (titine, nébuline, desmine...). La titine relie le cytosquelette transverse à l'extrémité du sarcomère et comporte une partie élastique. La nébuline règle la longueur du filament fin à 1,05 μm ; elle est absente dans le coeur et le muscle lisse. Des filaments intermédiaires couplent aussi les sarcomères de myofibrilles adjacentes.

Toutes les cellules possèdent un système contractile interne, mais dans le cas du muscle ce système représente l'essentiel de la structure et de la fonction de la cellule. Les filaments fins par ex sont constitutifs de toutes les cellules nucléées. Ils sont constitués essentiellement d'actine et tropomyosine, l'actine polymérisant pour former des filaments à 2 brins. La tropomyosine comprend 2 chaînes linéaires insolubles enroulées en superspires, et chaque molécule s'associe avec 6 ou 7 molécules d'actine globulaire. La troponine est une protéine régulatrice de l'interaction actine/myosine dans le muscle strié.

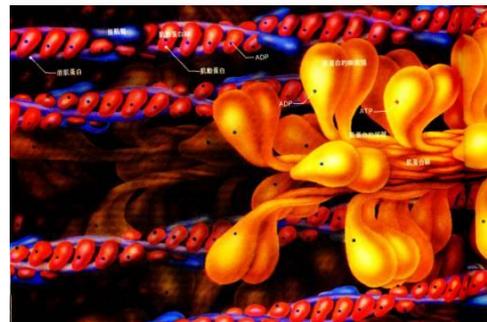
NB : les filaments fins sont structurellement polarisés : <----- Z ----->, ce qui permet une interaction directionnelle spécifique avec la myosine.



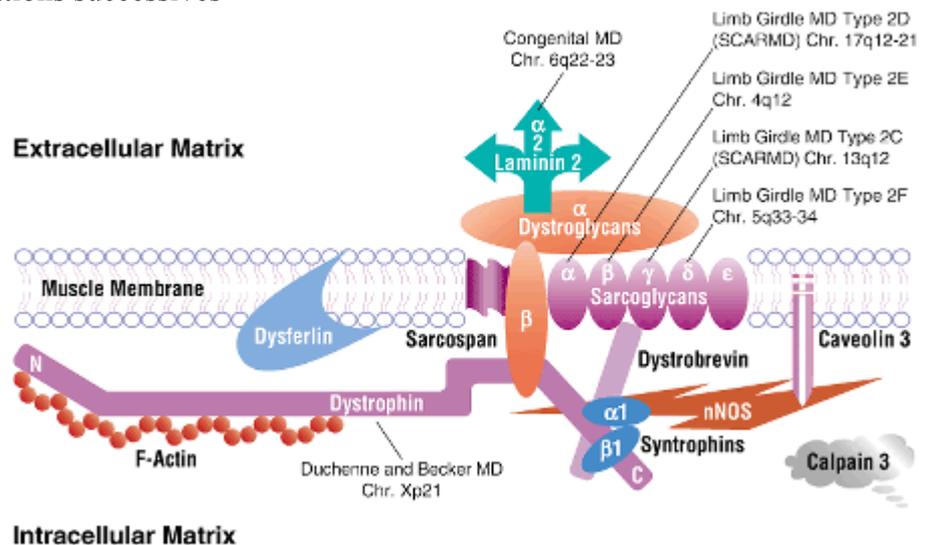
Les filaments épais consistent essentiellement en myosine II et titine. La myosine consiste en un assemblage de 6 polypeptides : 1 paire de chaînes lourdes et 2 paires de chaînes légères. Les 2 chaînes lourdes forment une superspire (queue + bras) terminée par une structure tertiaire globulaire \rightarrow 2 têtes (le tout visible en microscopie électronique !).

Bras + tête = pont d'union

Filament épais = 1,6 μm avec 300-400 ponts (= 300 mol de myosine) \rightarrow rotations successives

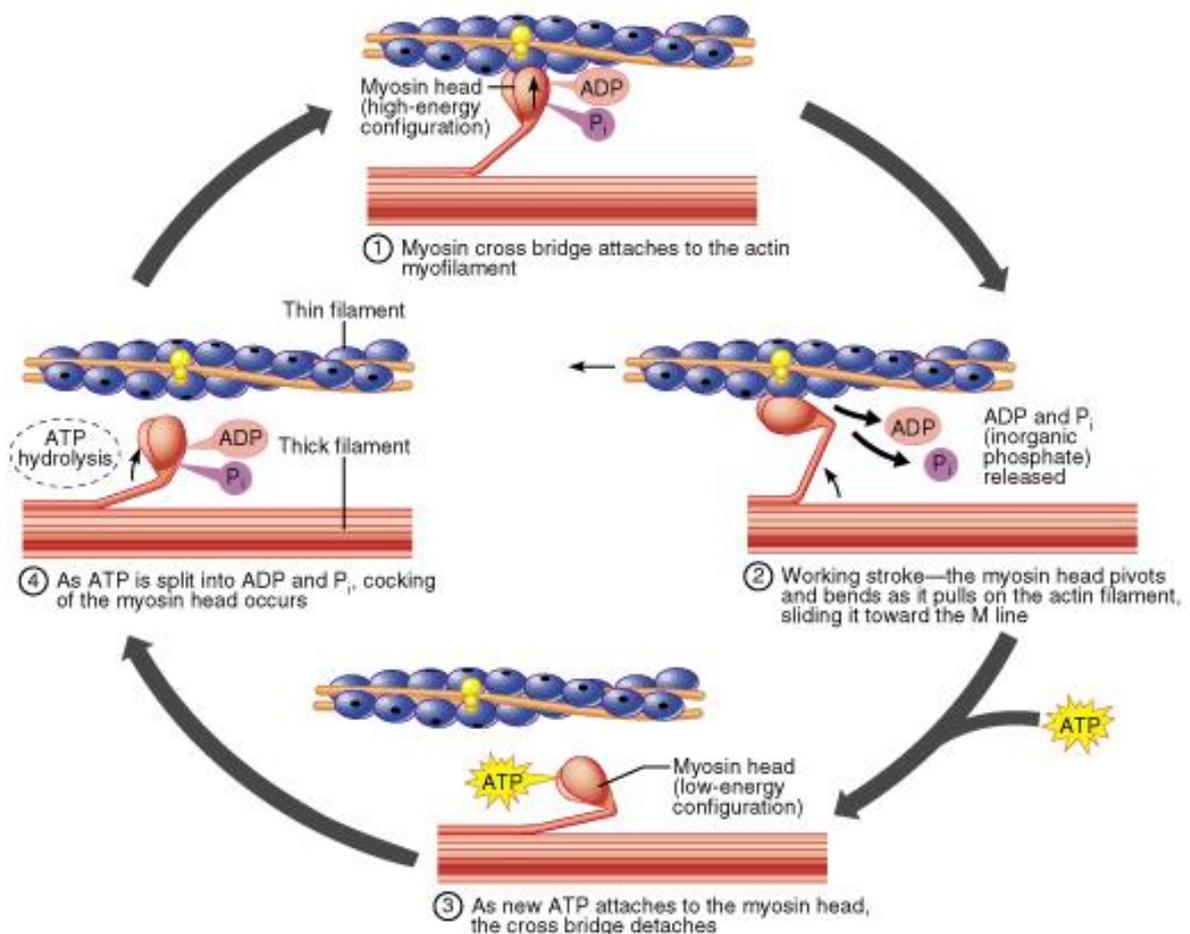
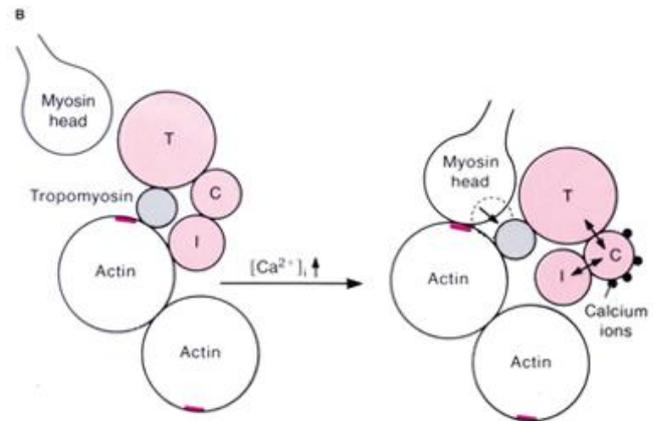


Les filaments fins et épais sont ancrés au sarcolemme par, entre autres, la dystrophine \rightarrow impliquée dans certaines dystrophies musculaires génétiques liées à une dysfonction des complexes protéiques couplant les filaments à la matrice extracellulaire.



La myosine catalyse l'hydrolyse d'ATP en ADP + Pi. (inhibé par le Mg^{2+})
 L'activité ATPase est stimulée par le complexe actomyosine (\rightarrow conversion d'une énergie chimique en énergie mécanique).

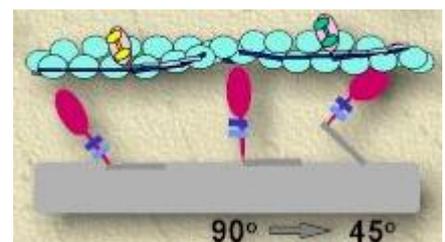
Au repos, l'interaction actine / myosine est inhibée par la tropomyosine. Lors d'une excitation, le PA se propage aux triades par les tubules T (situés aux extrémités des filaments épais), ce qui ouvre les canaux Ca^{2+} du RS. A partir de $>0,1 \mu M$ de Ca^{2+} , la liaison (coopérative) de 4 ions à la troponine C permet à celle-ci de déplacer la tropomyosine et démasquer ainsi les sites de liaison de l'actine à la myosine.



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Cycle des ponts

En présence d'ATP, ADP et Pi sont liés aux têtes \rightarrow haute affinité pour l'actine. La liaison à l'actine (à 90°) entraîne la libération d'ADP et Pi et un changement de conformation (45°). Le résultat de cette force de $3-5 \times 10^{-12} N$ est un glissement de 10 nm des filaments d'actine le long des filaments de myosine (et un raccourcissement des zones H et I). (Le cycle s'arrête là en



absence d'ATP ; cf. rigor mortis). La liaison d'une nouvelle molécule d'ATP diminue alors l'affinité pour l'actine. La séparation actine / myosine entraîne la dégradation de l'ATP en ADP + Pi, etc...

NB : de multiples cycles asynchrones sur l'ensemble des filaments permettent le raccourcissement global et graduel du sarcomère, et le raccourcissement max du muscle dépend du nombre de sarcomères.

[Cardiomyopathies : mutations de gènes des chaînes L et I des têtes de myosine → hypertrophie pour compenser le déficit de contractilité]

Si du Ca^{2+} est encore là (et si l'ATP est disponible), le cycle recommence (jusqu'à raccourcissement max). En fait, l'augmentation du Ca^{2+} myoplasmique est un stimulus des pompes Ca^{2+} (affinité > à la troponine + augmentée par phosphorylation du phospholamban) → en absence de PA, clairance Ca^{2+} : 2 mol Ca^{2+} /mol ATP ; échangé contre Mg^{2+} pour électroneutralité.

Dans le RS, le Ca^{2+} est lié à des complexes protéiques de basse affinité et haute capacité → le Ca^{2+} libre est à 0,5 mM au lieu de 20 mM (↓ gradient) s'il n'y avait pas ces protéines. Une fois le Ca^{2+} repompé et dissocié de la troponine, la tropomyosine vient de nouveau masquer le site AM.

III. MÉCANIQUE ET ÉNERGÉTIQUE

Relations stress (N/m^2) - longueur :

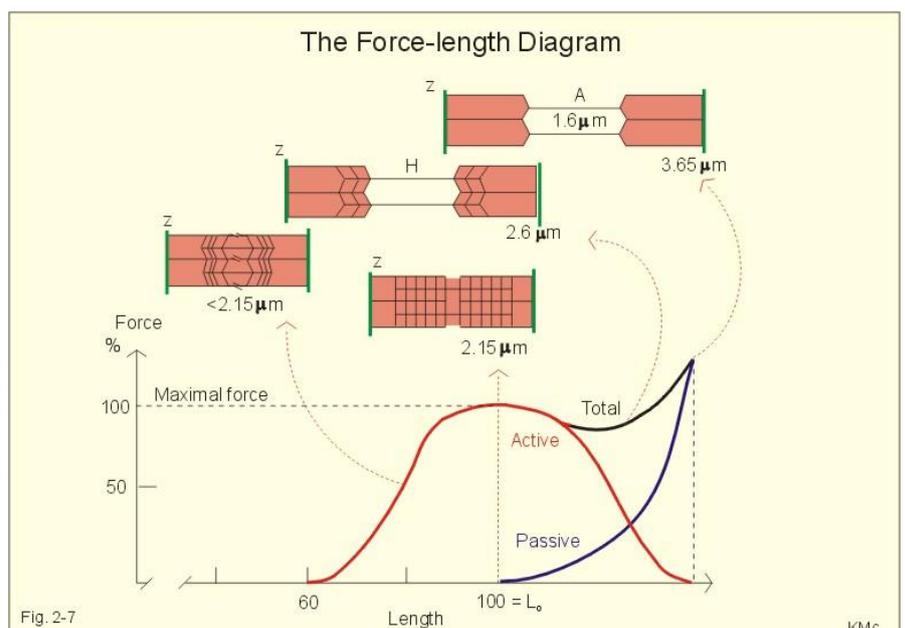
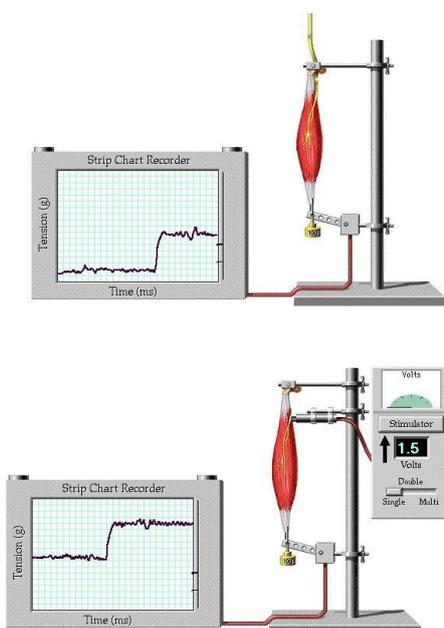
- Au repos (pas de stim → force passive) → reflet des propriétés du tissu conjonctif + cytosquelette (titine)

- En contraction isométrique (→ force totale) → reflet des propriétés globales

- Différence = force active → propriétés du système contractile

La longueur de sarcomère optimale correspond au nb max de ponts pouvant interagir avec l'actine. A cette longueur, le stress maximal généré par le muscle squelettique des vertébrés est de $3 \times 10^5 N/m^2$ (3 kg/cm²).

NB : La variation de longueur des muscles squelettiques n'excède pas 30% de la longueur de repos. Ainsi, même en cas de flexion max d'un membre, les muscles sont capables de produire une tension ≈ 50% de la tension max.



Relations stress - vitesse :

La vitesse de contraction isotonique dépend de la charge (maintenue constante).

NB : la force de liaison des ponts aux filaments fins > à celle du déplacement des ponts
→ le muscle peut supporter une plus lourde charge d'étirement (brièvement) que la force de contraction isométrique max.

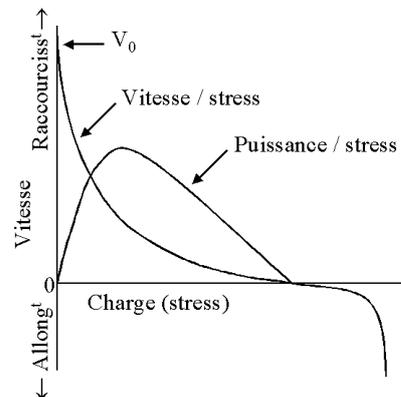
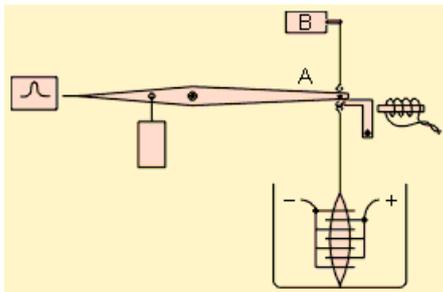
$$P = W/t, W = F \times d \text{ et } v = d/t \rightarrow P = F \times v$$

On voit que la puissance max est obtenue avec une charge = 30% de la force max. A ce point, l'efficacité (conversion d'une énergie chimique [ATP] en énergie mécanique) est de 40-45% (+ chaleur).

V_0 (proportionnelle à l'activité ATPasique d'une fibre donnée) ne dépend que de l'isoforme de myosine exprimée par la fibre.

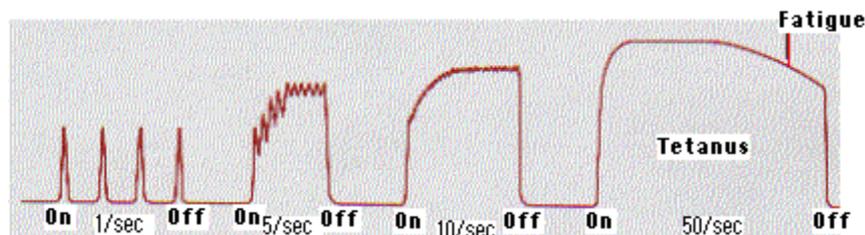
La force peut être augmentée par hypertrophie (↑ du diamètre cellulaire par ↑ du nb de myofibrilles) ou hyperplasie.

La vitesse de contraction et la capacité de raccourcissement (\neq force) peuvent être augmentées en augmentant le nb de sarcomères → maximisé par un arrangement parallèle. Un arrangement oblique permet d'augmenter le nb de fibres attachées à un tendon et ainsi d'augmenter la force mais la vitesse est diminuée.



TETANOS

Un PA isolé peut déclencher une contraction submaximale (twitch = secousse). Des PA répétés causent une sommation qui peut aboutir à un tétanos partiel ou complet (concentrations de Ca^{2+} saturantes pour la troponine).



ÉNERGÉTIQUE

Le métabolisme cellulaire de base ainsi que l'activation (PA + libé Ca^{2+}) de l'appareil contractile ne représentent qu'une fraction infime de l'énergie de contraction.

1 cycle des ponts consomme 1 molécule d'ATP

La vitesse du cycle est max quand la charge est nulle → conso max d'ATP

↑ charge → ↓ ATP consommé

En contraction isométrique ($W = 0$), de l'ATP est consommé car les ponts se font et se défont au même endroit, mais le rendement est bcp +faible qu'en contraction isotonique.

1) a) Phosphorylation directe : $ADP \rightarrow ATP$ à partir de la créatine phosphate (20 mM)
Permet de maintenir une concentration d'ATP de 3-5 mM dans le cytoplasme. Très rapide mais ne permet que quelques twitches.

b) Myokinase : $2 ADP \rightarrow ATP + AMP$

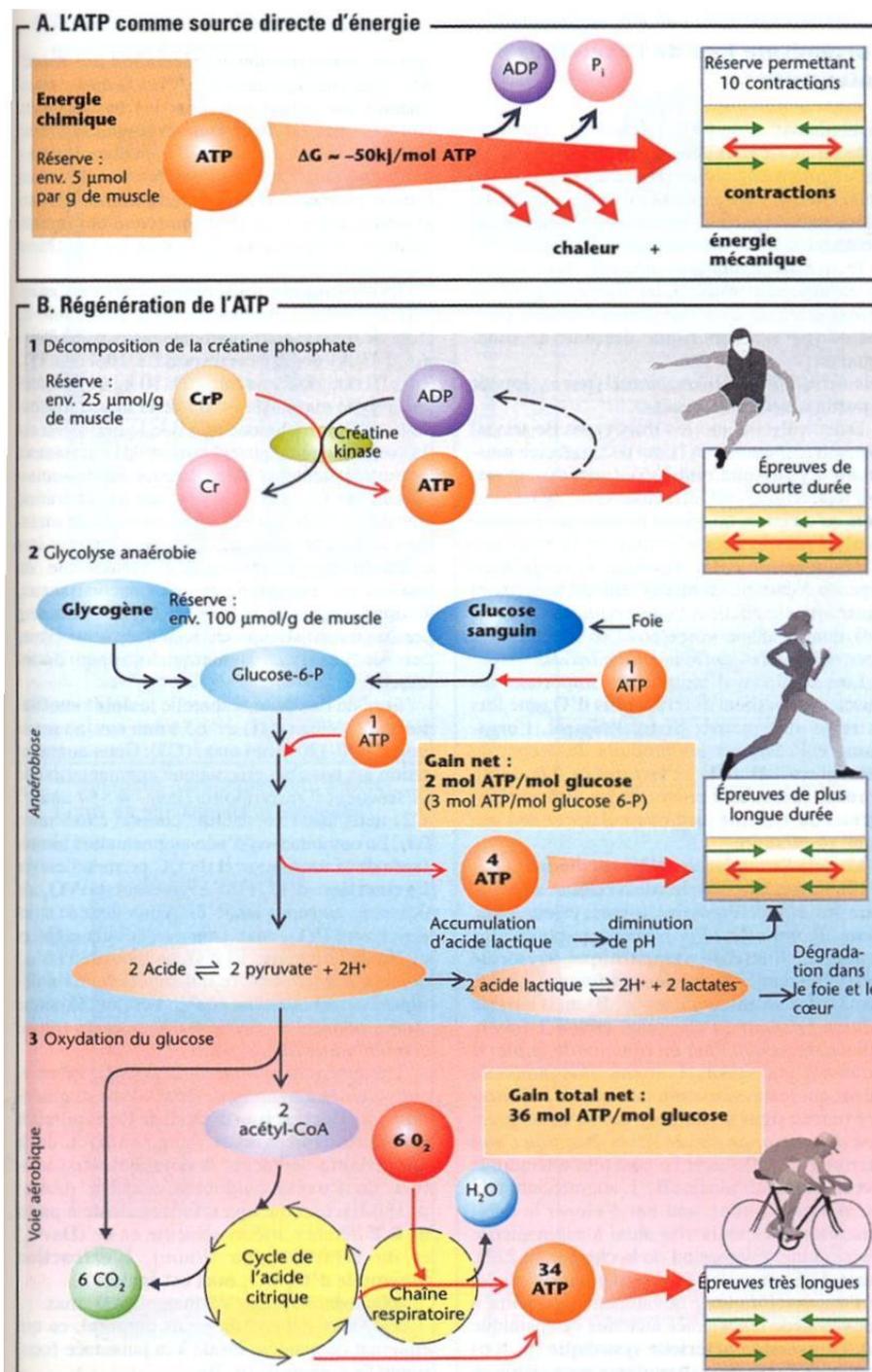
2) Glycolyse (anaérobie) : rapide (2x oxydation) \rightarrow utilisée par les fibres « rapides » ou quand l'apport d' O_2 est inadéquat.

(Pyruvate : $-O_2 \rightarrow$ lactate ; $+O_2 \rightarrow CO_2 \rightarrow \uparrow$ rendement)

2-3 mol ATP / mol glucose \rightarrow inefficace et, de plus, limité par les stocks de glycogène

3) Phosphorylation oxydative des glucides et acides gras = source première des muscles activés fréquemment

36 mol ATP / mol glucose \rightarrow peut opérer en continu mais phénomène lent



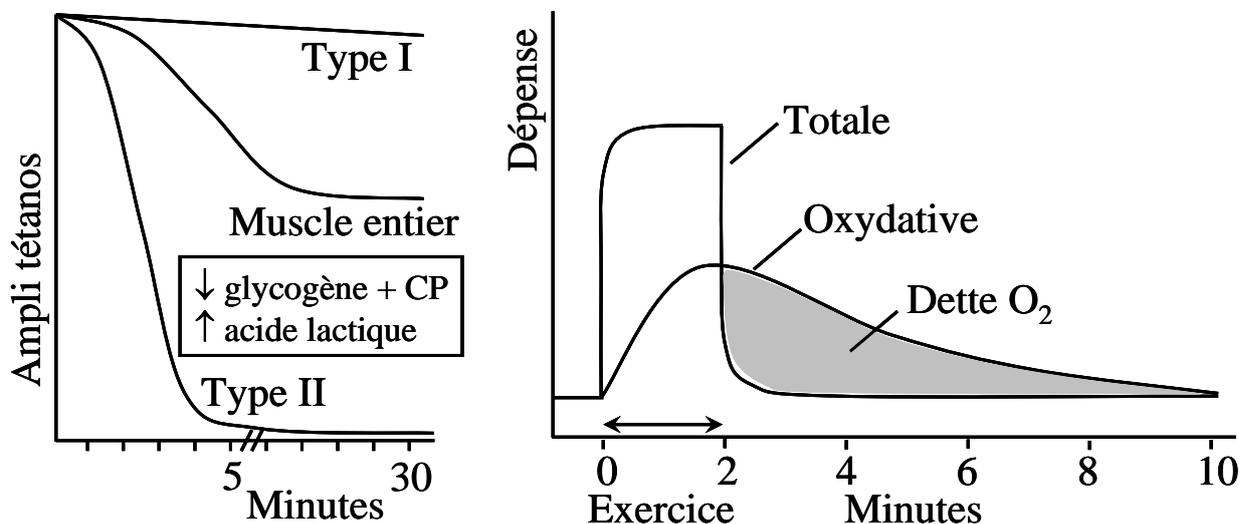
On distingue 3 types de fibres en fonction du métabolisme :

	Type I : lentes-rouges	Type IIB : rapides-blanches	Type IIA : rapides-rouges
Iso-myosine (ATPase)	Lente	Rapide	Rapide
Capture Ca^{2+}	Modérée	Elevée	Elevée
Diamètre	Moyen	Grand	Petit
Capa oxydative *	Elevée	Basse	Très élevée
Capa glycolytique	Modérée	Elevée	Elevée
Fatigabilité	Basse	Elevée	Basse

* densité mitochondriale et capillaire + vacuoles lipidiques + myoglobine

NB : les IIA sont rares chez l'homme.

Le rouge provient de l'hémo-myoglobine + cytochrome (cf. coeur rouge car activité continue...).



A - Fatigue

B - Dette d'oxygène = énergie consommée - énergie produite par oxydation ; utilisée pour restaurer l'homéostasie cellulaire et reconstituer les stocks de glycogène et CP.

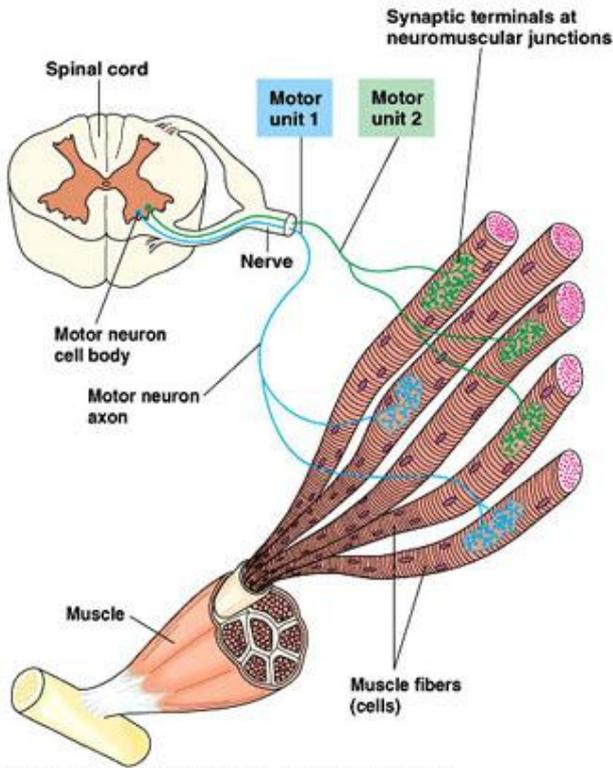
Le type de fibre est déterminé pendant le développement selon l'innervation par des motoneurones gros (type II, rapide) ou petits (type I, lent) à partir d'un type « indifférencié » lent (I) (cf. aussi « dédifférenciation » en apesanteur).

IV. UNITÉS MOTRICES

1 motoneurone + toutes les fibres m connectées (3 à >1000 !) → contraction synchrone
→ unité contractile fonctionnelle.

Il n'y a pas de ségrégation anatomique des UM (mélangées dans le muscle).

Pour chaque UM, toutes les fibres sont du même type :



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

	Type I	Type II
<u>Propriétés du motoneurone</u>		
Diamètre	Petit	Grand
Conduction	Modérée	Rapide
Excitabilité	Elevée	Basse
<u>Propriétés de l'UM</u>		
Nb de fibres	Faible	Elevé
Contraction	Faible	Puissante
Vitesse de contraction	Modérée	Elevée

Le recrutement se fait selon le *principe de taille* : des + petites (cf. diamètre axone) aux + grandes UM (type I → II).

La gradation de la contraction est le résultat du recrutement ET de la téτανisation des UM par augmentation de la fréquence des PA.

NB : le recrutement permet d'augmenter la vitesse de contraction grâce (1) à la mise en jeu d'UM rapides (type II) et (2) à l'allègement de la charge sur les fibres (cf. p. 6).

Les UM oxydatives sont les plus utilisées (ex.

posture) ; les efforts intenses recrutant des UM rapides sont limités dans le temps à cause de l'épuisement du glycogène.

Les mouvements précis nécessitent un grand nombre d'UM ; ex. 2000 UM (mais de très peu de fibres) au niveau des muscles oculaires externes.

DÉNÉRVATION

1) Fasciculations : contractions irrégulières dues au relargage d'ACh des terminaisons en dégénérescence.

2) Plusieurs jours après, apparaissent des fibrillations : contractions répétitives dues à la redistribution des récepteurs ACh sur toute la membrane = situation embryonnaire + hypersensibilité à l'ACh.

3) Atrophie : commence 3 à 4 mois post dénérvation = remplacement de la fibre musculaire par du tissu graisseux et conjonctif en 1 à 2 ans → réversible si réinnervation par collatérales en qq mois... Selon les motoneurones, le phénotype peut être modifié (types I ↔ II). La réinnervation peut être améliorée par stimulation ; des stimulations chroniques (pacemaker) peuvent convertir des UM rapides en UM lentes, et inversement (↓ excitation corne ventrale → UM rapides).

L'effet de la stimulation est certainement lié au nombre de mitochondries et à l'expression d'enzymes glycolytiques et d'isoformes de myosine.

V. MUSCLE LISSE

Alors que le squelette constitue une structure de soutien et de coordination commune aux fibres striées, en son absence le muscle lisse doit être capable de contractions coordonnées et/ou soutenues (tonus), souvent de manière non linéaire et sur de très grandes longueurs (cf. vaisseaux et intestins), ce qui est possible grâce aux systèmes nerveux et hormonal. L'absence de squelette au niveau de la musculature lisse requiert donc une communication (et une synchronisation) extensive entre cellules, ainsi que la capacité de fonctionner en mode économique (conso minimum d'ATP).

Deux types de muscles :

- Phasique : tractus digestif (TD), système urogénital → commande par PA
- Tonique : sphincters, vaisseaux, voies respiratoires → pas de PA ; modulation du potentiel de membrane.

Structure

- Couches en anneaux (vaisseaux, bronches) ou circulaires + longitudinales (TD) coordonnées par des plexus entre les 2 couches.

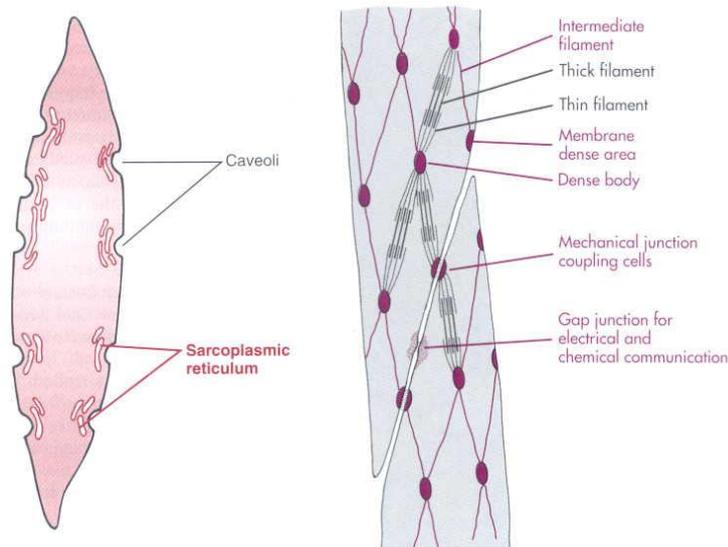
Le muscle n'est jamais en contact avec le contenu des organes → endothélium vasculaire ou muqueuse digestive + tissu conjonctif pour soutenir la tension des organes creux (ex. vessie, rectum...).

Les cellules sont liées à des matrices de tissu conjonctif, ainsi qu'entre elles par des jonctions gap qui servent aussi à la communication électrique et chimique (TD).

Les cellules embryonnaires ne fusionnent pas et les cellules adultes sont donc mononucléées. Elles peuvent atteindre 40 à 600 µm de long, 2 à 10 µm de diamètre, et sont généralement

fusiformes (mais changent de forme en contraction).

Il n'y a pas de tubules T mais des cavéoles (qui pourraient représenter des ébauches de tubules T mais dont le rôle est mal connu). Le RS est peu développé, mais les filaments étant proches du sarcolemme, la majeure partie du Ca^{2+} utilisé entre par les canaux membranaires. Néanmoins, la contraction utilise aussi en moindre proportion le Ca^{2+} du RS.

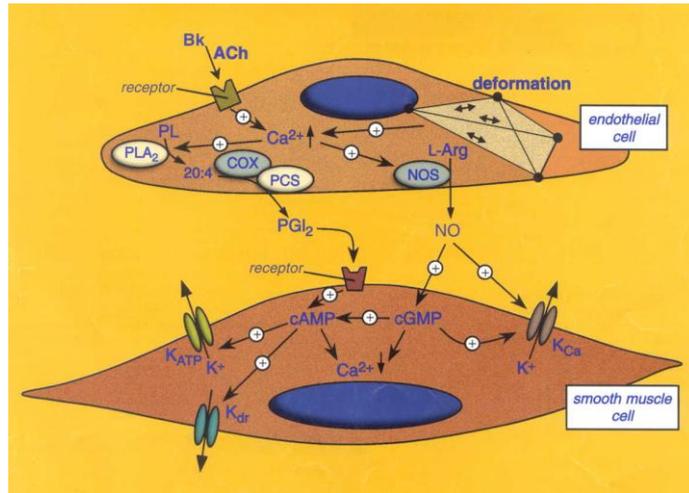
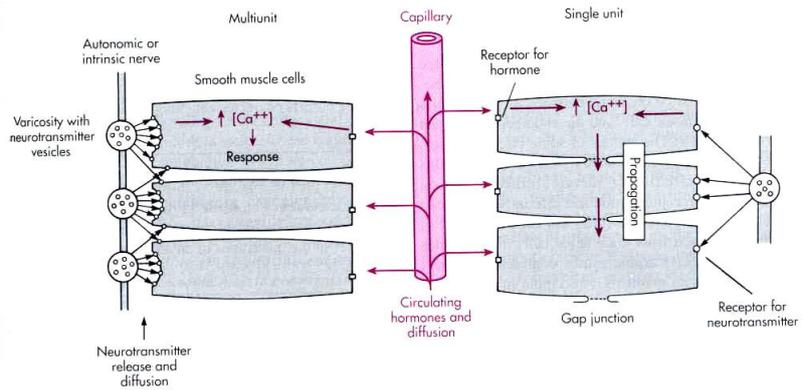
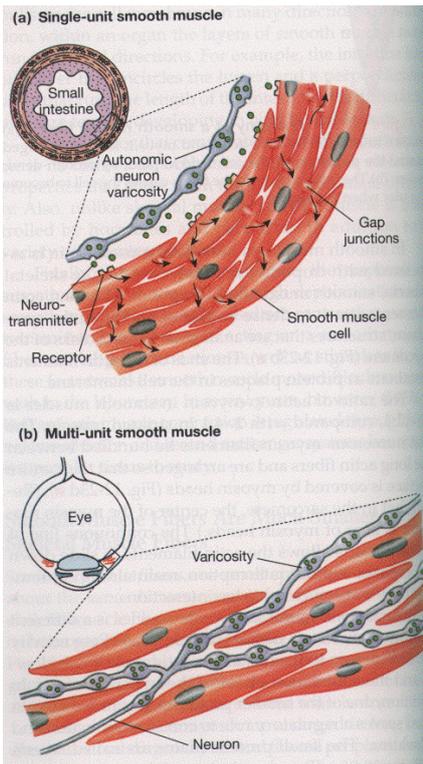


Appareil contractile

Il n'y a pas de myofibrilles ni de disques Z. Les filaments fins et épais sont à peu près organisés transversalement et reliés par les corps denses (équivalents des disques Z) où s'attachent les filaments fins et le réseau des filaments intermédiaires (desmine, vimentine).

La composition des filaments est semblable à celle du m squelet sauf en ce qui concerne l'absence de troponine et nébuline et la présence de caldesmone et calponine. Il y a 2 fois plus d'actine et tropomyosine que dans le m squelet et 1/4 de la myosine → alignements de 3-5 filaments épais entourés de nombreux filaments fins (équivalents des sarcomères ?).

L'appareil contractile de cellules contiguës est couplé par les zones denses.



Contrôle

SNA : innervation 1) extrinsèque ; 2) intrinsèque (« SN » TD > m squelet, i.e. ME) ; 3) afférents sensoriels (réflexes).

A la place de la JNM, on a des varicosités face à une membrane postsynaptique peu spécialisée (espace de 6 à >100 nm !).

Cas de l'ACh : 1) Stim endoth → NO → relax artérioles

2) Stim m lisse TD → contraction

Cas de l'adénosine : ↑ métabolisme m squelet → ATP → adénosine → relax artérioles → ↑ flux

Il y a 2 types d'organisation (généralités → ne pas prendre à la lettre) :

- Multiunitaire : ex. artérioles ; activité tonique (**tonus neurogène**) ; peu de couplage ; contrôle par l'innervation intrinsèque ou les hormones ; pas de PA.

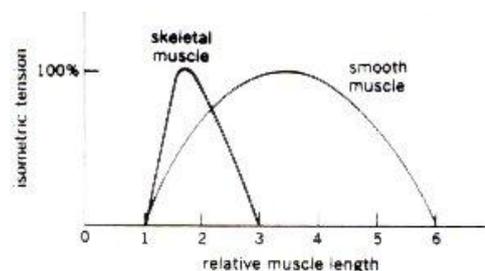
- Unitaire : ex. syst digestif ; activité phasique (ex. péristaltisme) ; couplage extensif ; PA déclenché par des pacemakers (**tonus myogène**) et propagé par les gaps.

Mécanique et biochimie

Bien que le principe du glissement A-M soit le même, l'arrangement non linéaire des filaments produit une courbe force-longueur plus étalée que celle du m squelet. Mais la caractéristique principale est que la contraction est beaucoup plus lente (100 x) à cause des isomyosines exprimées. Aussi, en contraste avec le m squelet, la vitesse et le nombre des ponts sont modulés par la phosphorylation des ponts.

NB : pas de troponine → régulation indirecte par le Ca^{2+} :

↑ Ca^{2+} → calmoduline-4Ca → liaison myosine kinase → phosphorylation de la chaîne légère régulatrice → cycle (même force + raccourcissement). Le cycle s'arrête quand Ca^{2+} ↓ → déphosphorylation par la myosine phosphatase.



Énergétique

1 ATP / cycle

Avec la lenteur du détachement des ponts, le m lisse génère une force importante avec une faible conso d'ATP, bien que la phosphorylation nécessaire des ponts requière une conso d'ATP supplémentaire voisine de celle du cycle. Les muscles lisses sont souvent sollicités pour des contractions isométriques (cf. tonus ; $W = 0$). Ainsi, pour une force donnée, le m lisse consomme 300x moins d'ATP que le m squelet ! Etant donné cette lenteur, le métabolisme est oxydatif → pas de fatigue...

Régulation du Ca^{2+} myoplasmique

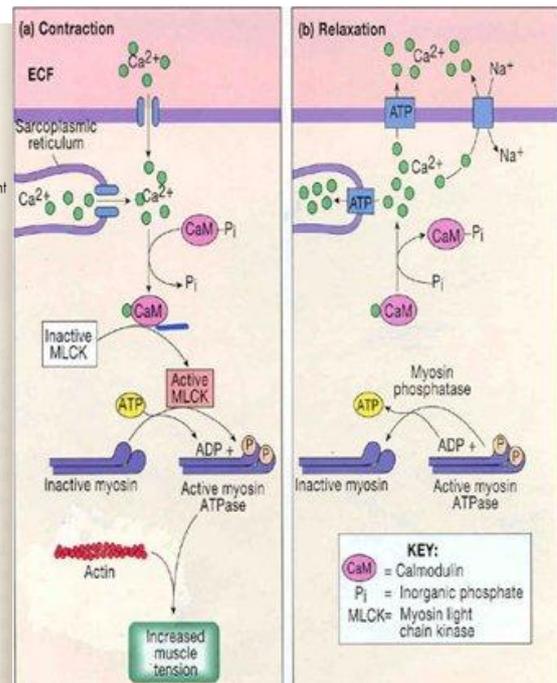
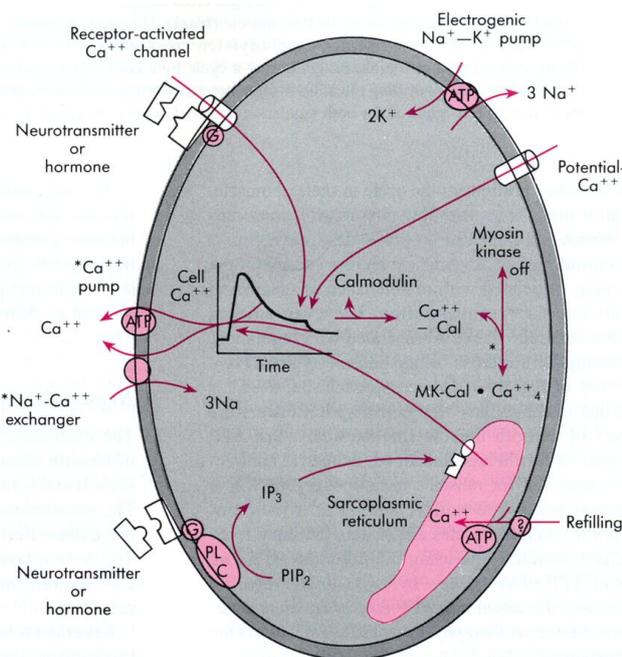
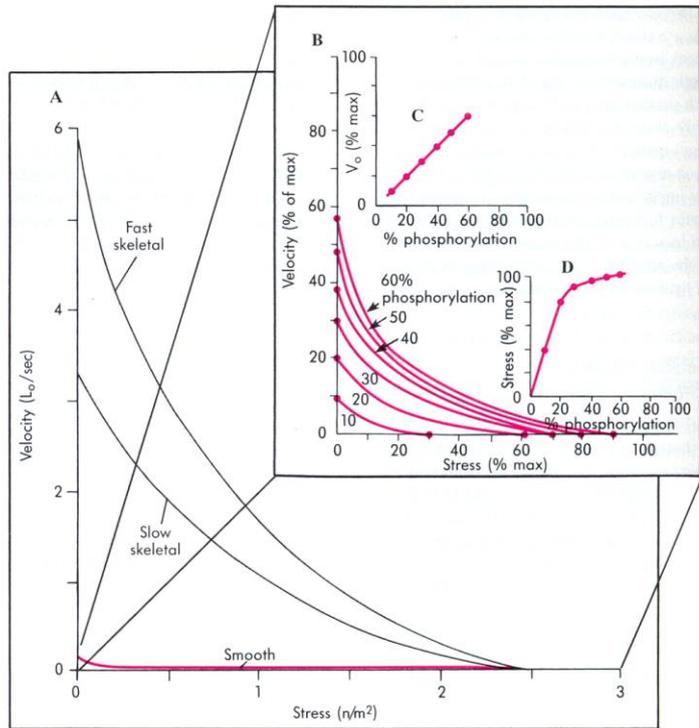
1) RS : $PIP_2 \rightarrow IP_3$ via $G_q + PLC$

(mais le Ca^{2+} externe est indispensable au remplissage ATP dépendant des pools).

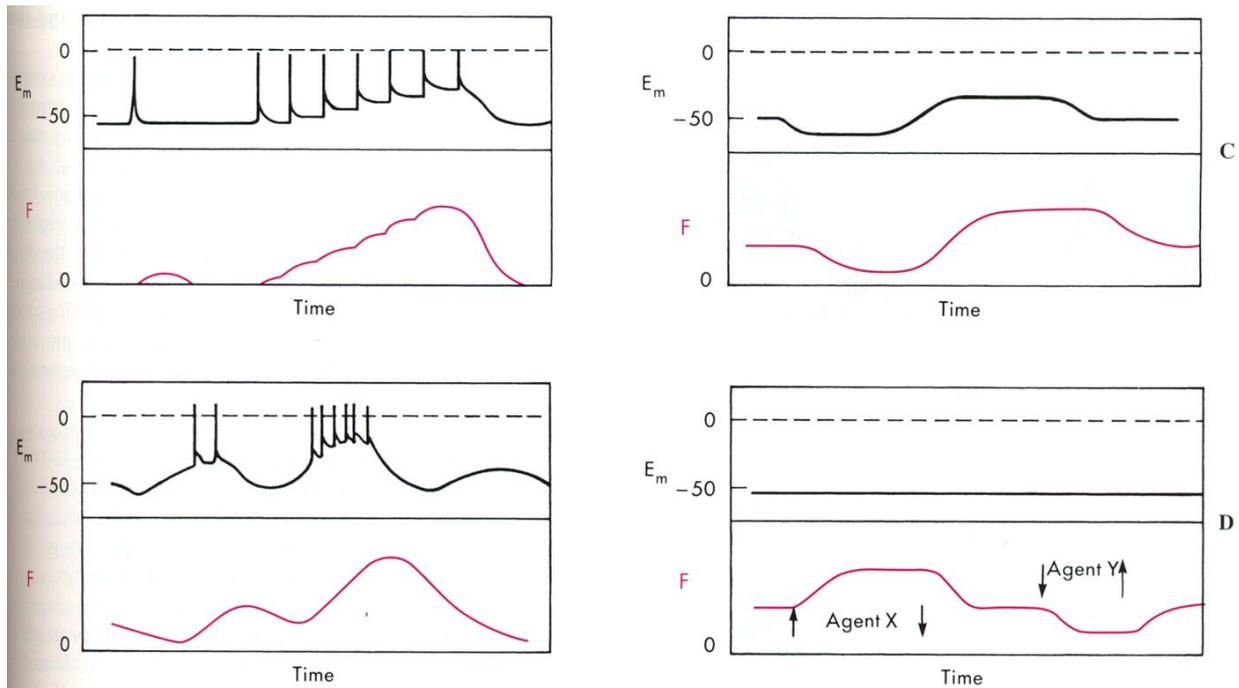
2) Canaux membranaires

- Voltage dépendants ; NB : possibilité de régulation par I_K (ex. $\downarrow I_K \rightarrow$ dépol $\rightarrow \uparrow Ca^{2+}$ interne) ou par les gaps.

- Récepteur dépendants : couplés à une protéine G ; incluent des récepteurs inhibiteurs qui, comme le NO, diminuent le Ca^{2+} interne ($GMPC \rightarrow PKG \rightarrow$ phospho pompes).



Résumé des activités électrique et mécanique



HG : PAs et tétanos ; unitaire

BG : ondes lentes (TD ; Δ activité pompes électrogènes ?)

HD : tonus neurogène \rightarrow multiunitaire

BD : couplage pharmacomécanique

Adaptation

En réponse à une augmentation de charge (ex. hypertension chronique), le m peut s'accroître par hypertrophie cellulaire = polyploïdie \rightarrow \uparrow prot contractiles.

Exx. Hypertrophie + \uparrow couplage gap du myomètre avant parturition : sous influence oestrogénique.

Les cellules peuvent se différencier pour sécréter des protéines (collagène, élastine et protéoglycans) de la matrice extracellulaire. La

dégénérescence des filaments fins et épais laisse place à la croissance du RER et du Golgi. Dans l'athérosclérose due à l'hypertension, le diabète ou le tabagisme, des lésions de l'endo- et du subendothélium activent monocytes, lymphos T et plaquettes qui sécrètent des facteurs chimiotactiques et mitogéniques. Ceux-ci induisent la prolifération et la migration des cellules du m lisse vers le subendothélium où se forment les plaques fibreuses.

