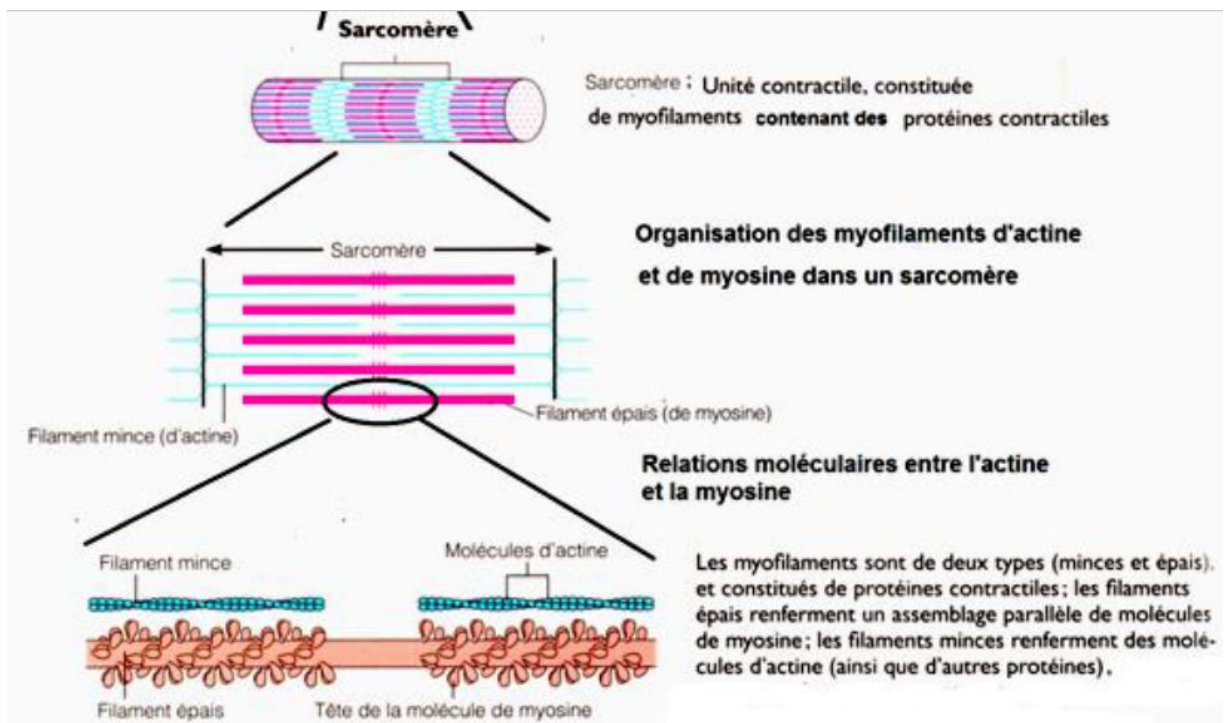
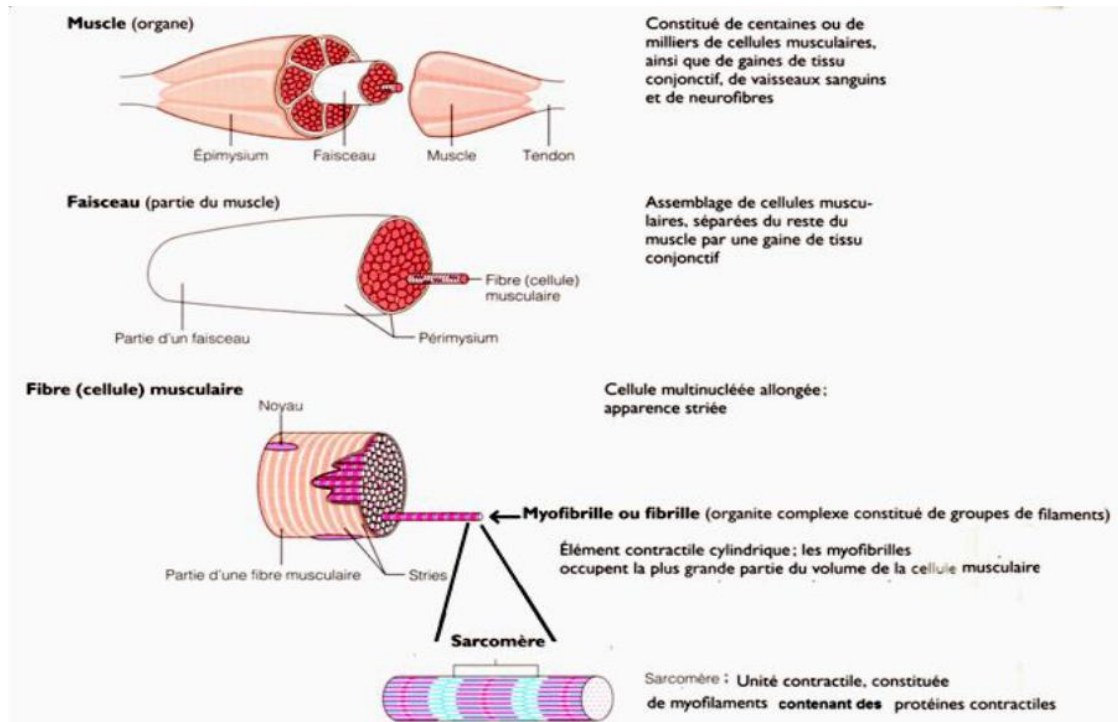


Biochimie des muscles et du système cardiovasculaire

Structure et niveau d'organisation d'un muscle squelettique

Le muscle squelettique est constitué de cellules géantes, les myocytes, (longs de plusieurs centimètres). Dans chaque cellule, le cytosquelette s'agence en de nombreuses unités identiques appelées myofibrilles. Chaque myofibrille est constituée par une juxtaposition linéaire de sarcomères, mesurant $3\mu\text{m}$ environ, liés par leurs disques Z. Des filaments intermédiaires, constitués de desmine (protéine de 53 kDa), entourent les myofibrilles au niveau des disques Z du sarcomère. Ils rendent les myofibrilles solidaires les unes des autres et de la membrane de la cellule (géante) et réalisent l'alignement des sarcomères qui confère aux muscles squelettique son caractéristique aspect strié en microscopie optique.

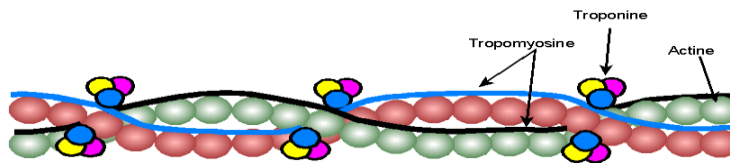


Structure fine des filaments fins et épais

Les muscles striés ont une structure remarquablement organisée basée sur la répétition de sarcomères, composés de deux sortes de filaments : les filaments fins et les filaments épais.

1) Les filaments fins

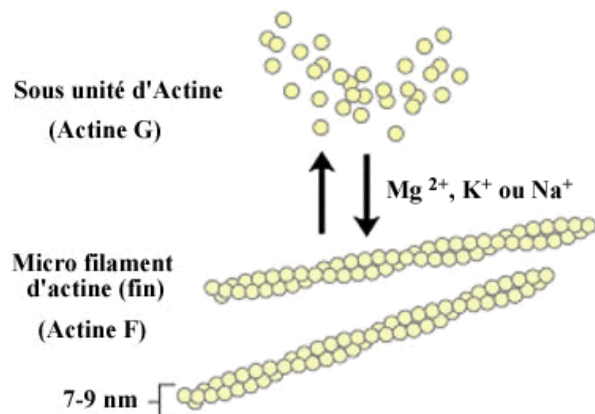
Ils ont un diamètre d'environ 7 nm et sont constitués de plusieurs types de molécules: l'actine, la tropomyosine et la troponine.



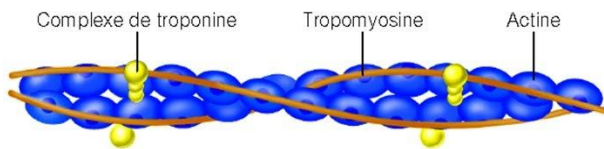
1.1. L'actine

L'actine monomérique (ou actine G pour Globulaire) est une molécule globulaire pouvant polymériser pour former des filaments (**actine F** pour **Filamenteuse**).

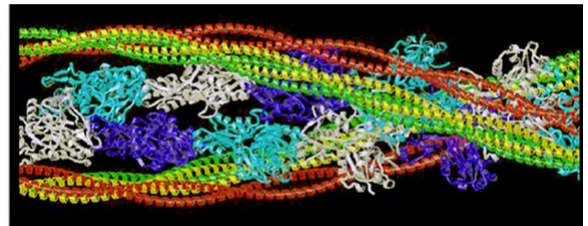
Les filaments d'actine sont composés de deux chaînes linéaires qui s'enroulent l'une autour de l'autre pour former une double hélice.



1.2. La tropomyosine est une protéine allongée homodimérique ou hétérodimérique, chaque monomère étant constitué de 284 acides aminés adoptant une structure en hélice α s'enroulant l'une autour de l'autre pour former une superhélice. Elle va se lier à l'actine en se logeant au creux des sillons de la double hélice formée par l'actine (A l'état de repos, les molécules de myosine sont également en contact avec la tropomyosine).



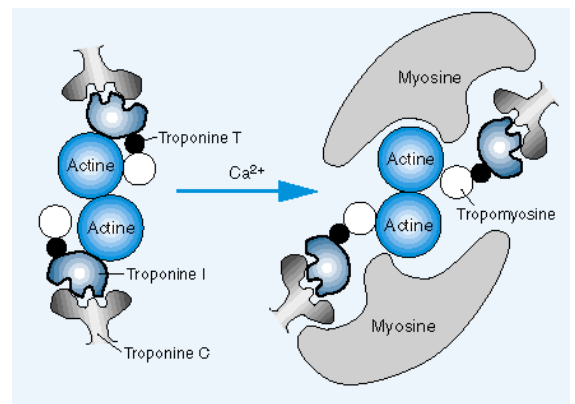
A chaque extrémité d'une molécule de tropomyosine, soit un intervalle correspondant à **7** molécules d'actine, une molécule de **troponine** vient se lier avec la tropomyosine.



1.3. La troponine est une molécule composée de 3 chaînes respectivement dénommées **troponine-T**, **troponine-I** et **troponine-C**.

Chaque chaîne possède une fonction différente :

- * **La troponine-T** est responsable de la liaison troponine-tropomyosine ;
- * **La troponine-I** possède une activité inhibitrice de l'activité ATPasique de la myosine ;
- * **La troponine-C** possède 4 sites de fixation pour le **calcium** qui, lorsqu'ils sont occupés, lèvent l'action de la troponine I.

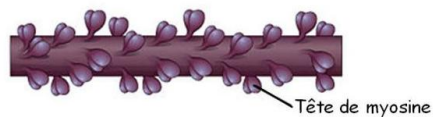
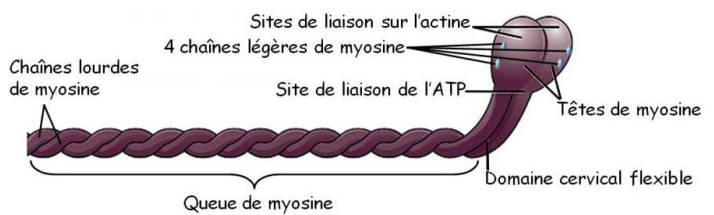


2) Les filaments épais

Les filaments épais ont un diamètre d'environ 15 nm et sont essentiellement constitués de **la myosine II**.

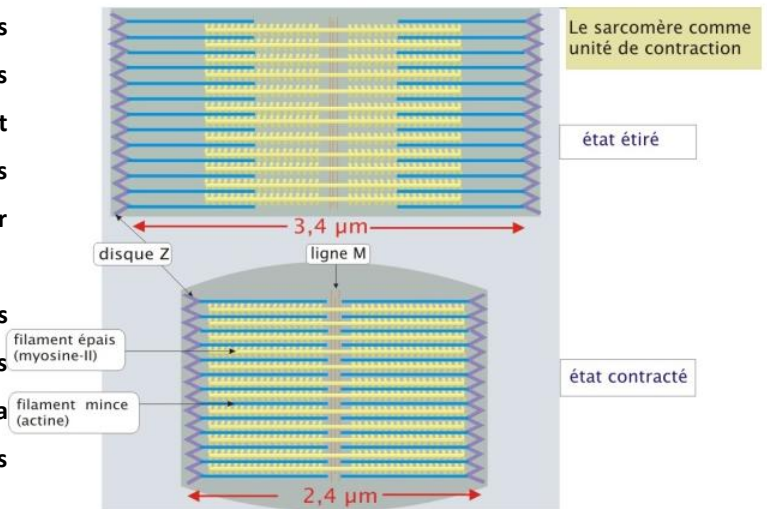
La myosine II est une molécule allongée de 2x240kDa composée de 2 chaînes lourdes (environ 200 kDa chacune) et de 4 chaînes légères (environ 20 kDa chacune). Chaque chaîne lourde est constituée d'une queue C-terminale allongée et fibrillaire en hélice α , d'une tête globulaire N-terminale enzymatique à activité ATPasique associée à 2 chaînes légères, et d'un domaine cervical déformable reliant les deux extrémités. Tête globulaire et partie cervicale forment la méromyosine lourde, la partie fibrillaire caudale formant la méromyosine légère. Les queues allongées de deux chaînes lourdes de myosine s'enroulent l'une autour de l'autre en une superhélice.

- Plusieurs centaines de molécules de myosine II s'assemblent pour former un filament épais.
- Les parties caudales de ces molécules sont rassemblées parallèlement.
- Les têtes globulaires dépassent en périphérie de ce filament et sont donc disponibles pour pouvoir se fixer aux filaments d'actine.
- Les molécules de myosine étant disposées en deux groupes tête-bêche, la partie centrale du filament est dénudée, c'est à dire dépourvue de tête globulaire.



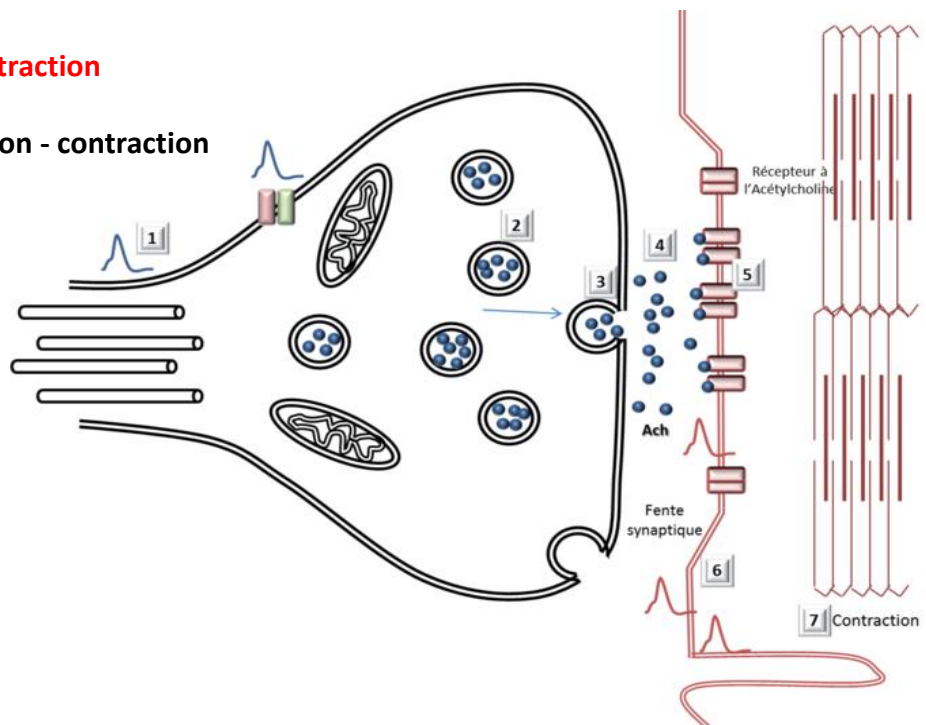
Lors d'une contraction, les sarcomères voient leur taille diminuer. Les filaments d'actines « se croisent » alors qu'ils n'étaient pas croisés à l'état relâché. Les myofilaments d'actine semblent coulisser sur la myosine lors de la contraction.

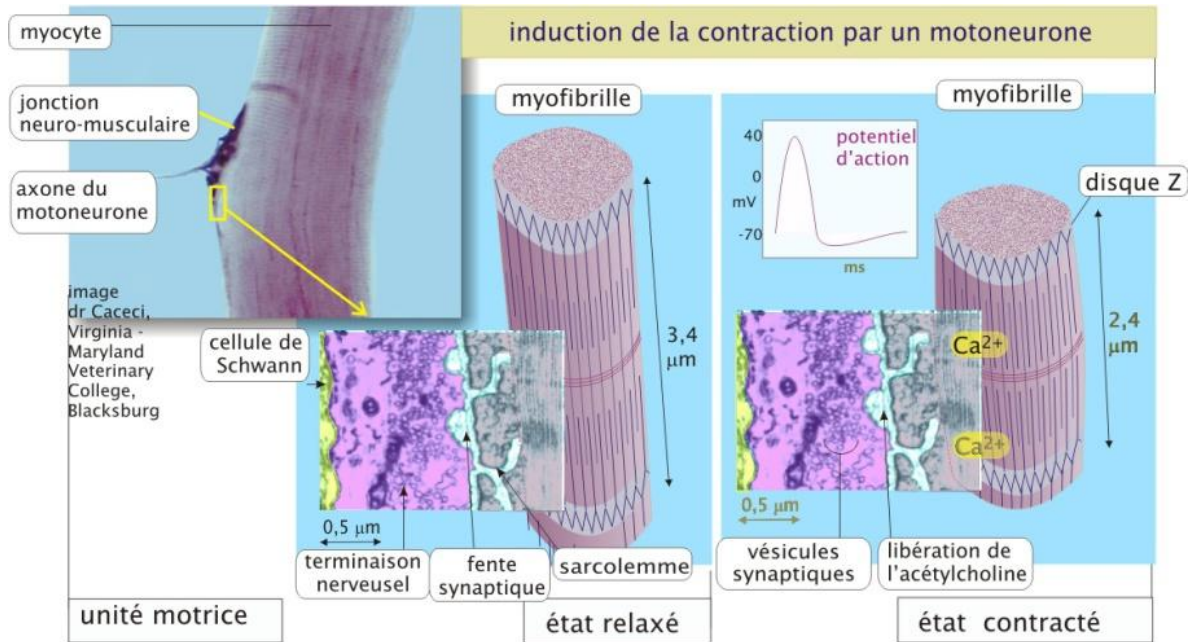
Ainsi le raccourcissement des sarcomères contribue au raccourcissement des myofibrilles, provoquant la diminution de la taille de la cellule musculaire : Il y a alors contraction du muscle.



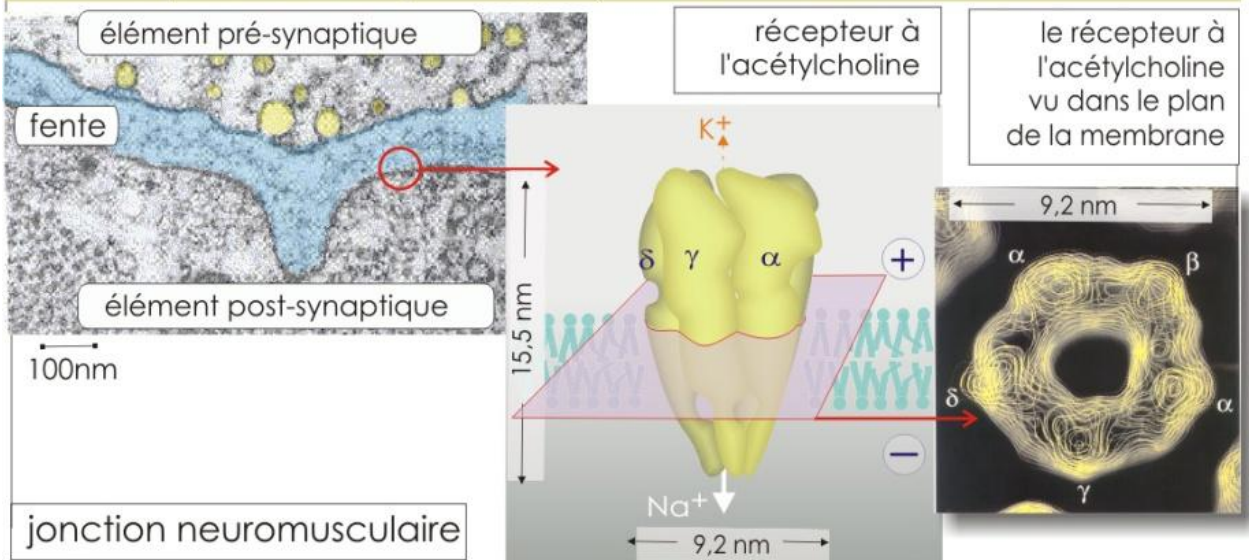
Biochimie de la contraction

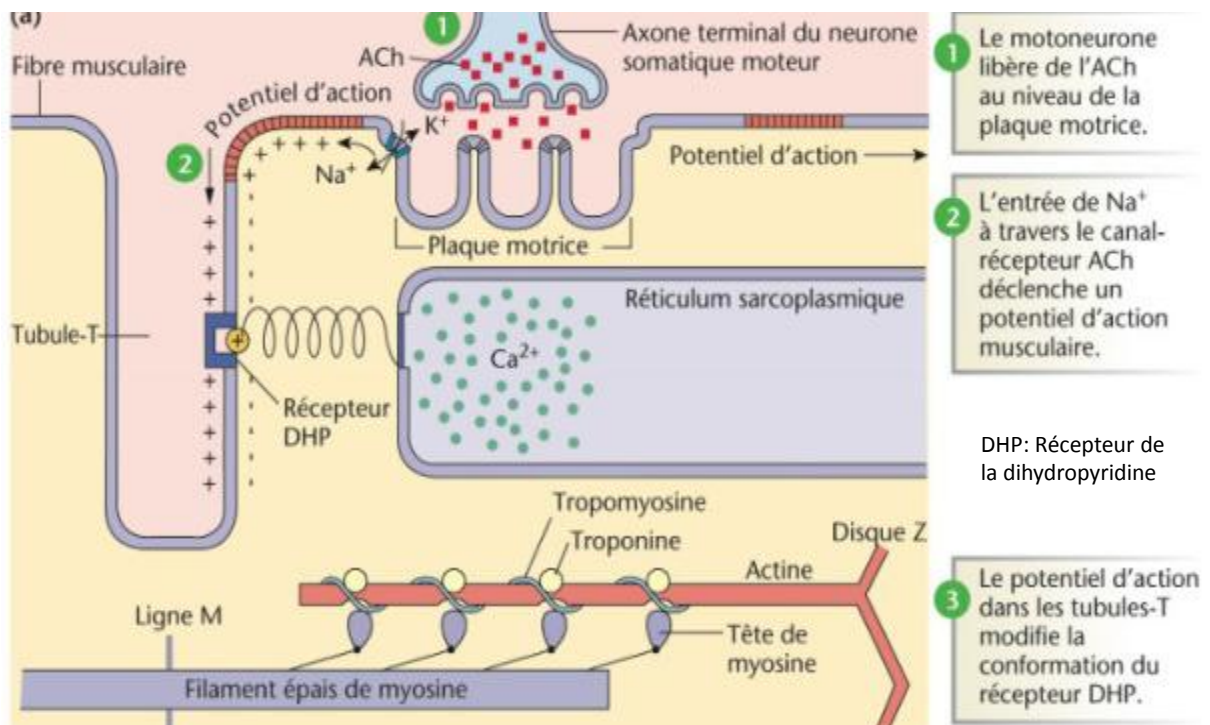
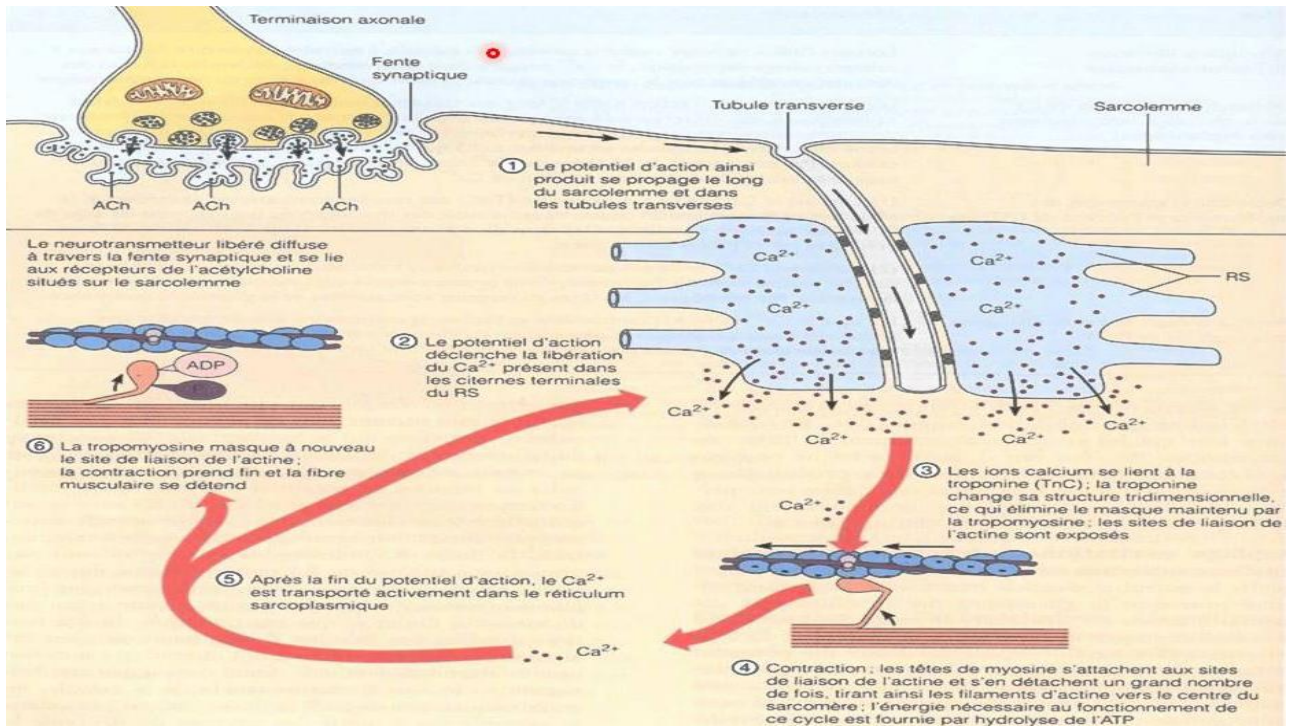
Le couplage excitation - contraction



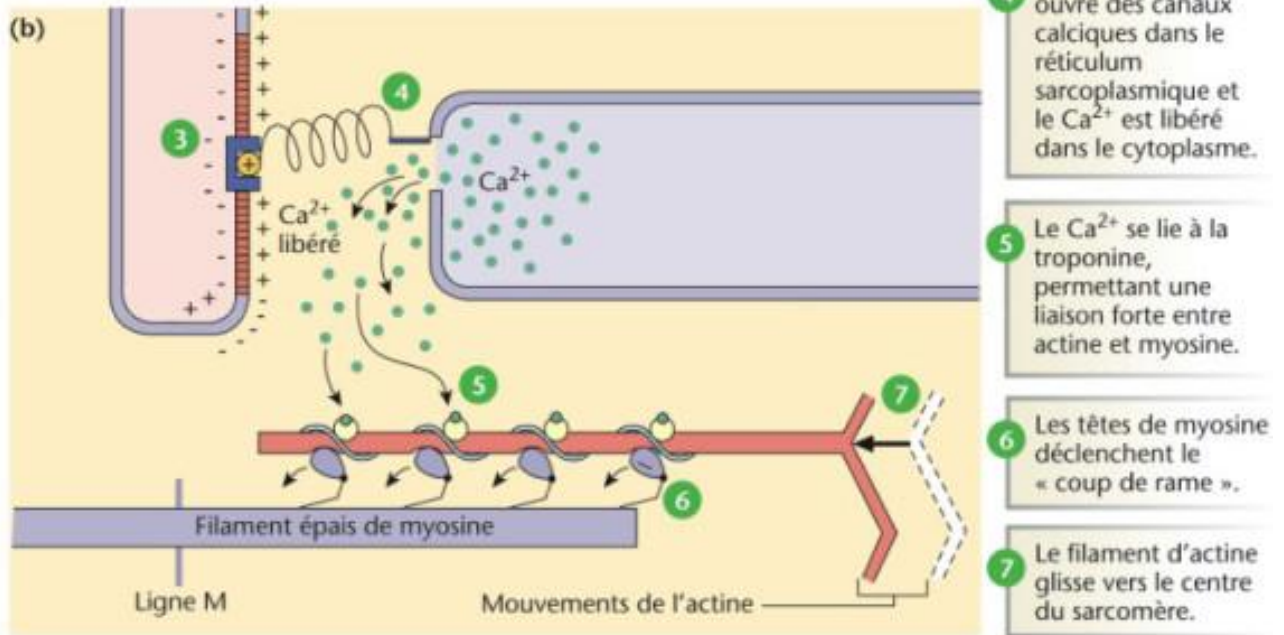


le récepteur nicotinique à l'acétylcholine est un canal à Na⁺ et K⁺

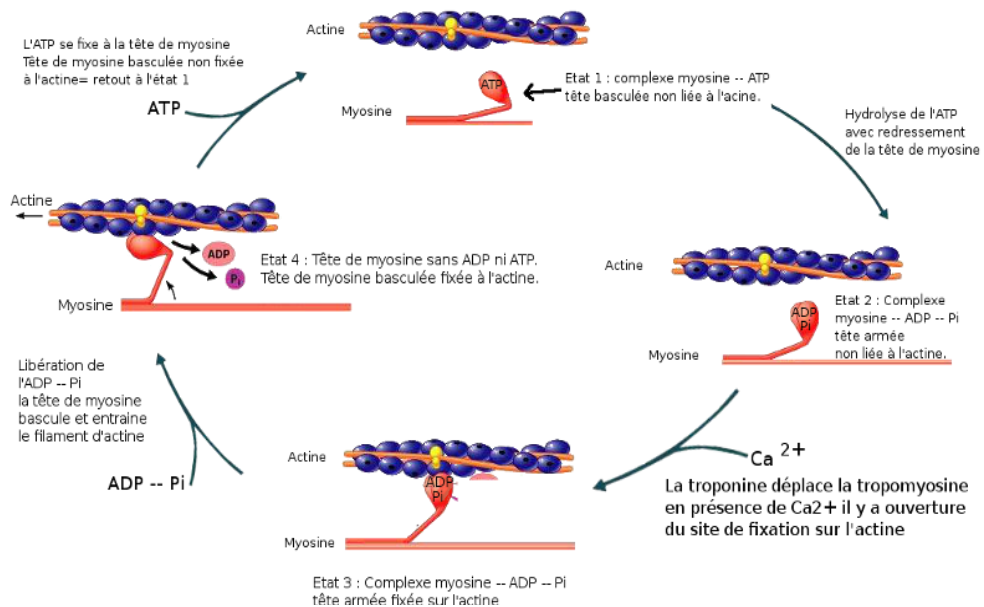


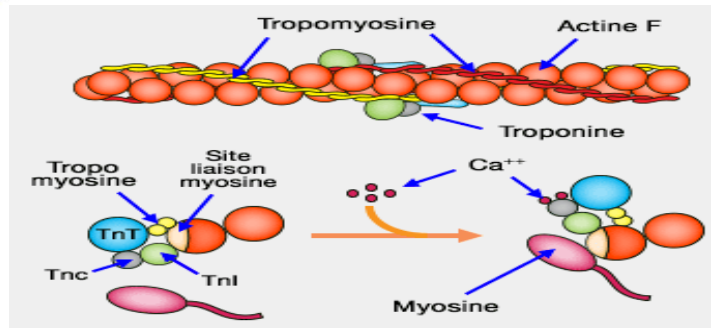
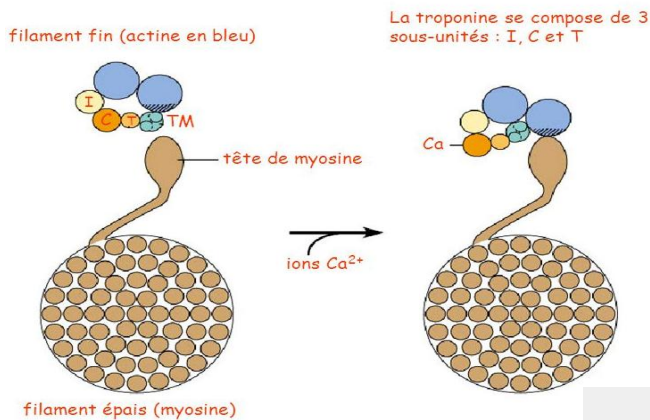


Récepteur de la dihydropyridine (DHP)



Cycle des interactions entre actine et myosine au cours d'une contraction musculaire.





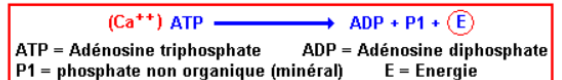
Métabolismes musculaires

De façon générale, l'énergie musculaire est fournie (en présence de calcium) par l'hydrolyse de l'ATP présente dans le muscle.

Cette voie utilise le glycogène du muscle pour régénérer l'ATP, mais la glycolyse s'accompagne de production d'acide lactique, responsable de fatigue musculaire rapide et de crampes. Mais il existe trois variétés d'utilisation (ou trois régimes de fonctionnement) :

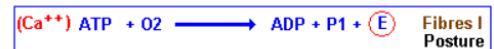
Phénomènes chimiques de la contraction musculaire

Principe général de la production d'énergie

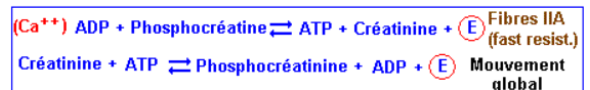


APPLICATION AU MOUVEMENT (trois régimes de fonctionnement)

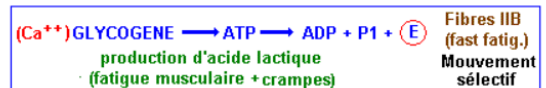
AÉROBIE dépense énergétique faible



ANAÉROBIE ALACTIQUE dépense énergétique moyenne



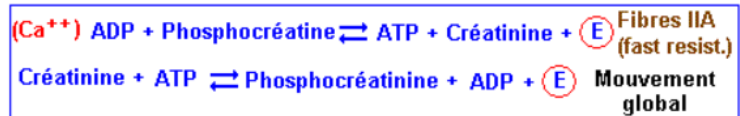
ANAÉROBIE LACTIQUE dépense énergétique forte



Métabolismes musculaires

Le muscle dispose de différents **moyens métaboliques** pour générer de l'ATP. Le stock d'ATP dans le muscle est très faible, ce stock ne couvre les besoins que durant les **premières secondes** de contraction. En revanche le muscle est capable de régénérer de l'ATP via différentes voies:

Voie 1: Le muscle contient naturellement de la **phosphocréatine**. La liaison entre le phosphate et la créatine est hautement énergétique. Ainsi l'hydrolyse de la phosphocréatine en créatine+ Pi, permet la synthèse d'ATP à partir d'ADP+Pi. **ANAEROBIE ALACTIQUE** dépense énergétique moyenne

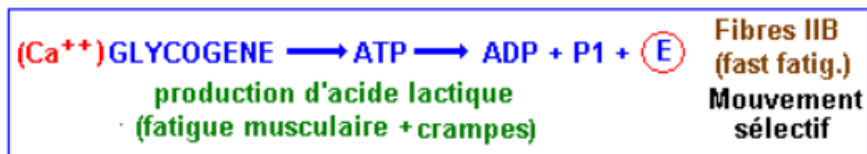


Cette voie de la phosphocréatine est **rapidement mobilisable** mais ne fournit au muscle de l'énergie que **quelques dizaines de secondes**. La phosphocréatine est ensuite régénérée au repos par le muscle (utilise de l'ATP).

Métabolismes musculaires

Voie 2: Une fois la phosphocréatine consommée, l'ATP est généré par la **fermentation lactique** (voie anaérobie). Ce processus permet de générer de l'ATP de manière non négligeable entre la **10ème seconde** qui suit le début de l'effort et la **5ème minute**. Par la suite, la formation d'ATP par fermentation lactique est faible puis nulle. L'acide lactique, déchets de cette voie métabolique anaérobie, est à l'origine des crampes.

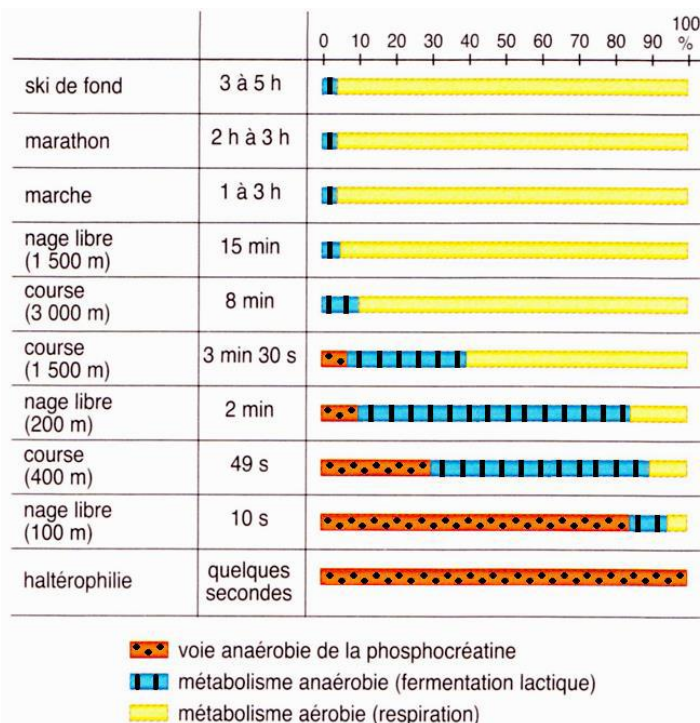
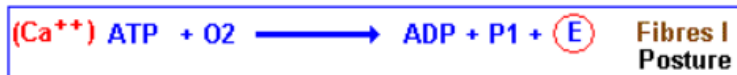
ANAEROBIE LACTIQUE dépense énergétique forte



Métabolismes musculaires

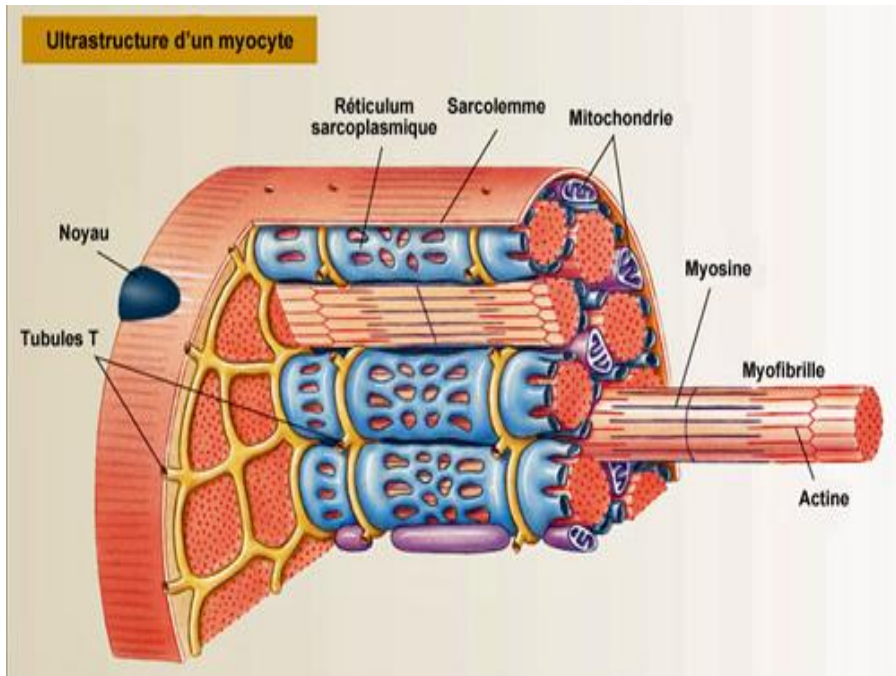
Voie 3: Après environ la première minute d'effort, la respiration cellulaire (mitochondrie) commence. Cette voie aérobie, devient prépondérante dans la régénération d'ATP après environ 2 minutes. Cette dernière voie est donc relativement longue à se mettre en place, mais fournit ensuite le muscle en ATP jusqu'au bout de l'effort.

AEROBIE dépense énergétique faible

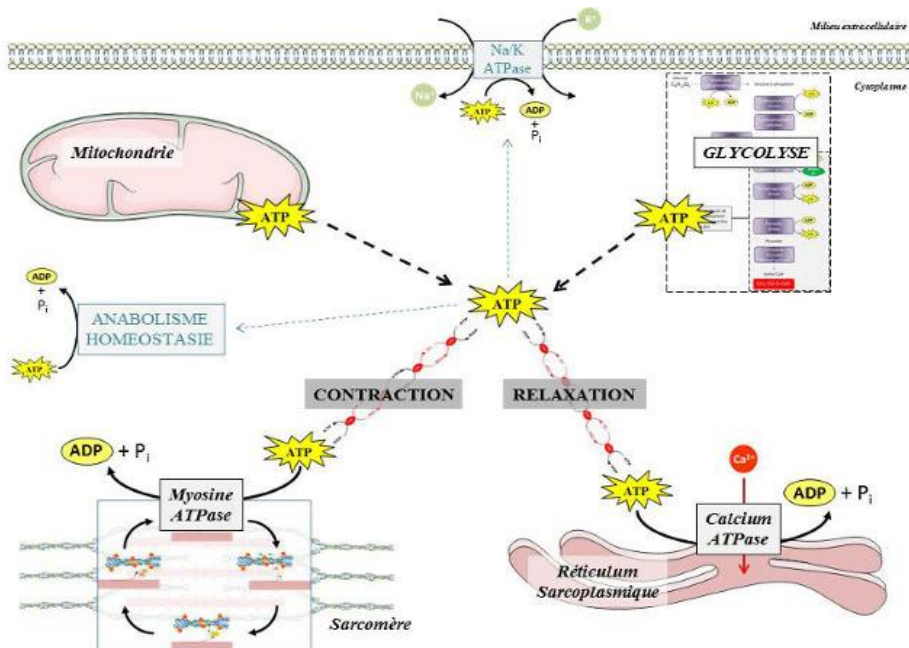


- Ainsi pour un effort court (100m, frapper une balle de baseball...) le muscle génère son ATP, par l'intermédiaire de la phosphocréatine.
- Pour un effort un peu plus long compris entre 30 secondes et 2 min (200m de nage, 400m...), l'ATP est principalement régénéré par la fermentation lactique (voie anaérobie).
- Pour les efforts plus longs (marathon, ski de fond...) l'ATP est régénéré par la respiration cellulaire (voie aérobie).

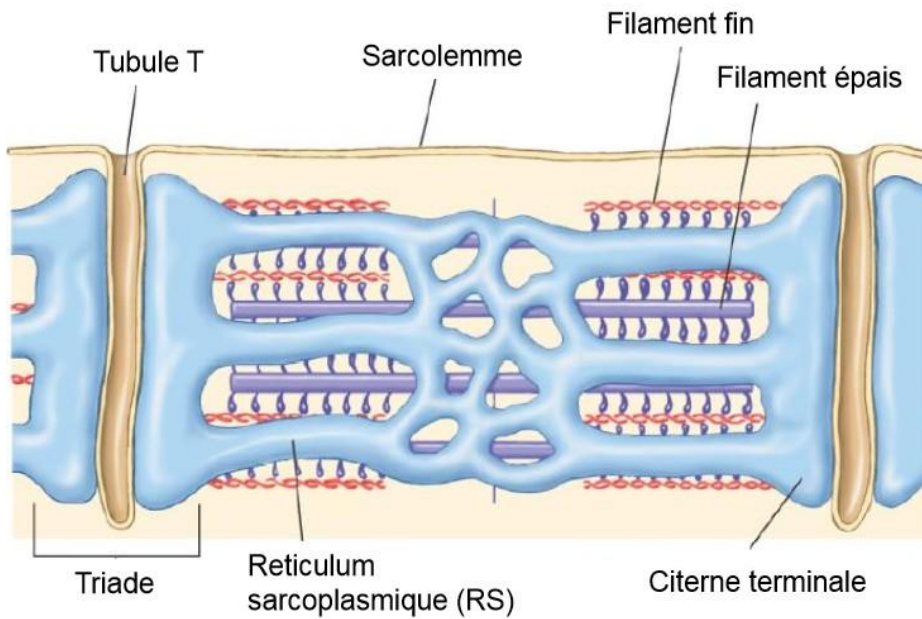
Emplacement des mitochondrie et des SP dans la fibre musculaire



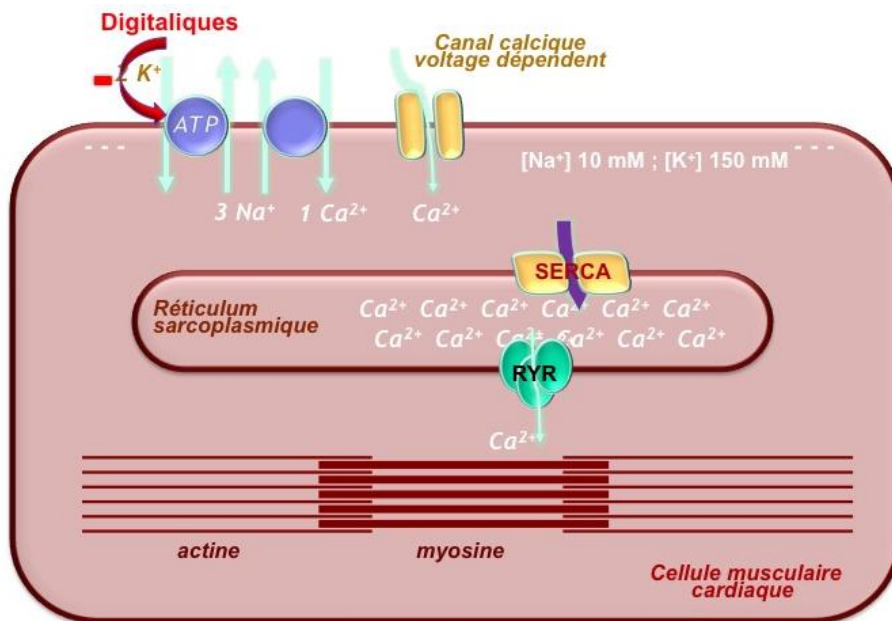
Intégration énergétique mitochondriale dans le processus de la contraction



Le réticulum sarcoplasmique couplé à la contraction



Le réticulum sarcoplasmique couplé à la contraction



Contraction musculaire et calcium

- L'augmentation de la concentration de calcium est à l'origine de la contraction musculaire et sa diminution de la relaxation.
- Cependant les transferts de calcium diffèrent selon la nature des muscles : muscle strié cardiaque, muscle strié squelettique, muscle lisse vasculaire.
- Dans la contraction du **muscle strié cardiaque** interviennent à la fois:
 - ✓ l'entrée du Ca^{2+} extracellulaire par des canaux de la membrane plasmique et
 - ✓ libération par le réticulum sarcoplasmique.

La variation de la concentration de Ca^{2+} myocardique durant la révolution cardiaque illustre la rapidité et l'importance des échanges

- ✓ Les canaux calciques voltage-dépendants concourent à l'élévation de la concentration de calcium intracytoplasmique des fibres myocardiques. Cette augmentation provoque un renforcement de leur contraction.
- ✓ L'inhibition de l'entrée de calcium par les anticalciques peut provoquer un effet inotrope (contraction musculaire) négatif.

--- L'élévation de la concentration d'AMPc intracellulaire, en favorisant la phosphorylation des canaux calciques voltage-dépendants, tend à augmenter l'entrée de calcium.

L'AMPc augmente de plus le repompage du calcium par le réticulum sarcoplasmique, ce qui diminue la durée de la contraction.

- Dans la contraction des **muscles striés squelettiques**, c'est la libération de calcium intracellulaire et sa recapture par le RS qui jouent le rôle essentiel; ceci est une des explications de l'absence d'effet des inhibiteurs des canaux calciques sur les muscles striés squelettiques.

La cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV)

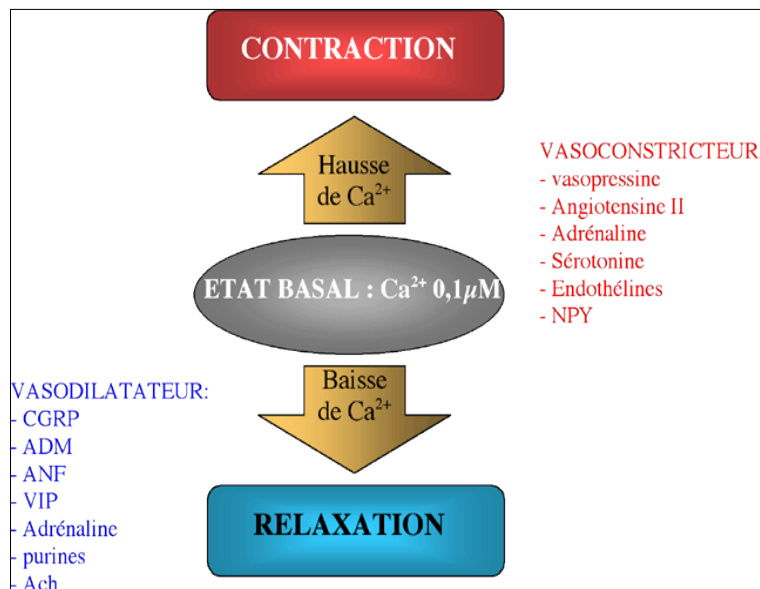
Régulation de la contraction/relaxation de la CML

Contrôle hormonal

De nombreuses hormones contrôlent la contraction des CMLV.

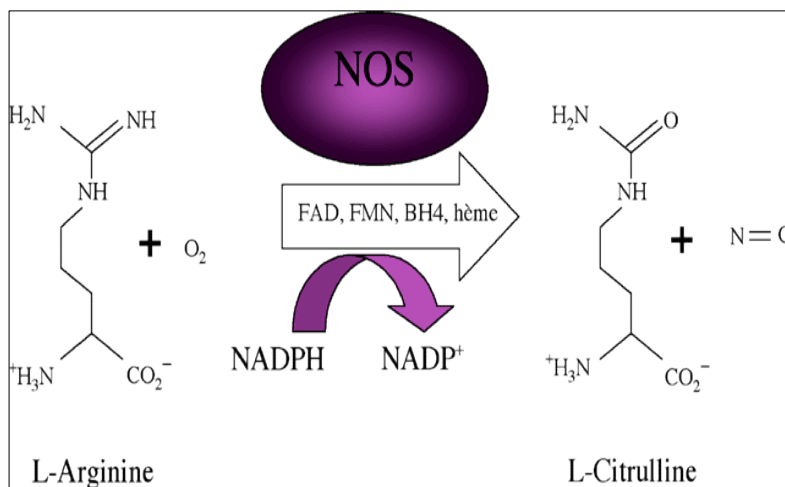
Les principales hormones régulant la contractilité des vaisseaux sont **l'adrénaline et la noradrénaline, l'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine, l'ANF** (Facteur Atrial Natriurétique), le système rénine-angiotensine-aldostérone, les kinines (bradykinine), l'histamine, la sérotonine, mais aussi le CGRP, l'Adrénomédulline, les prostaglandines, etc. Ces substances sont soit vasorelaxantes, soit vasoconstrictrices.

Régulation hormonale de l'état contractile des CMLV. Les vasodilatateurs induisent une baisse de Ca^{2+} alors que les vasoconstricteurs augmentent ce taux.



Rôle des cellules endothéliales dans la contraction des CMLV

- Les cellules endothéliales de la paroi vasculaire ont une importance considérable dans le contrôle de l'état de contraction des CML qui se situe à proximité.
- Une grande part des hormones circulantes peut provoquer une vasodilatation indirecte via les cellules endothéliales en provoquant une libération de monoxyde d'azote (NO) qui va diffuser vers les CML proches et provoquer une vasodilatation par production de GMPc via l'activation d'une Guanylate cyclase (GC).
- Cette hausse du taux de GMPc entraîne au niveau des CML une activation des PKG qui elle va entraîner la phosphorylation du phospholambane. Ce dernier favorise le recaptage du Ca^{2+} par les **SERCAs** (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase) et donc la relaxation.

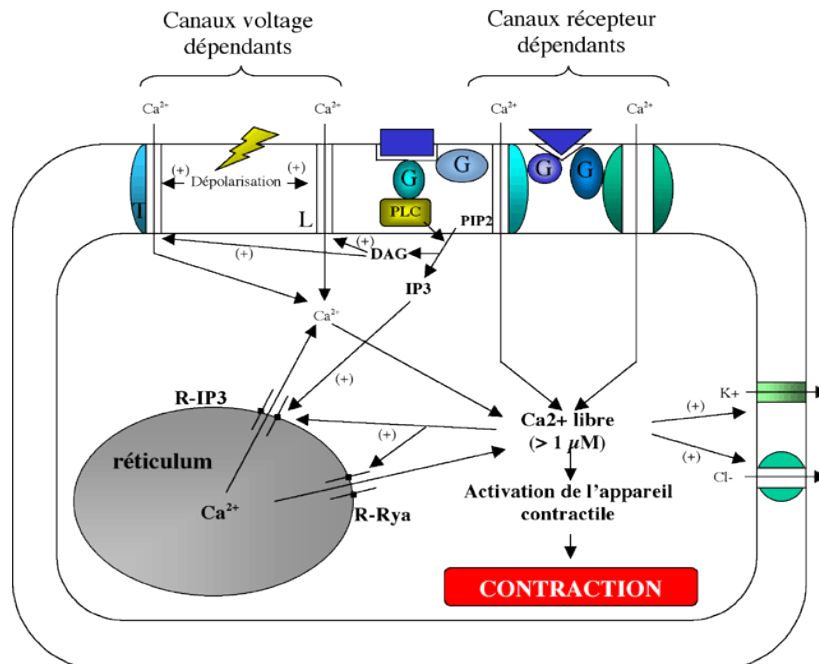


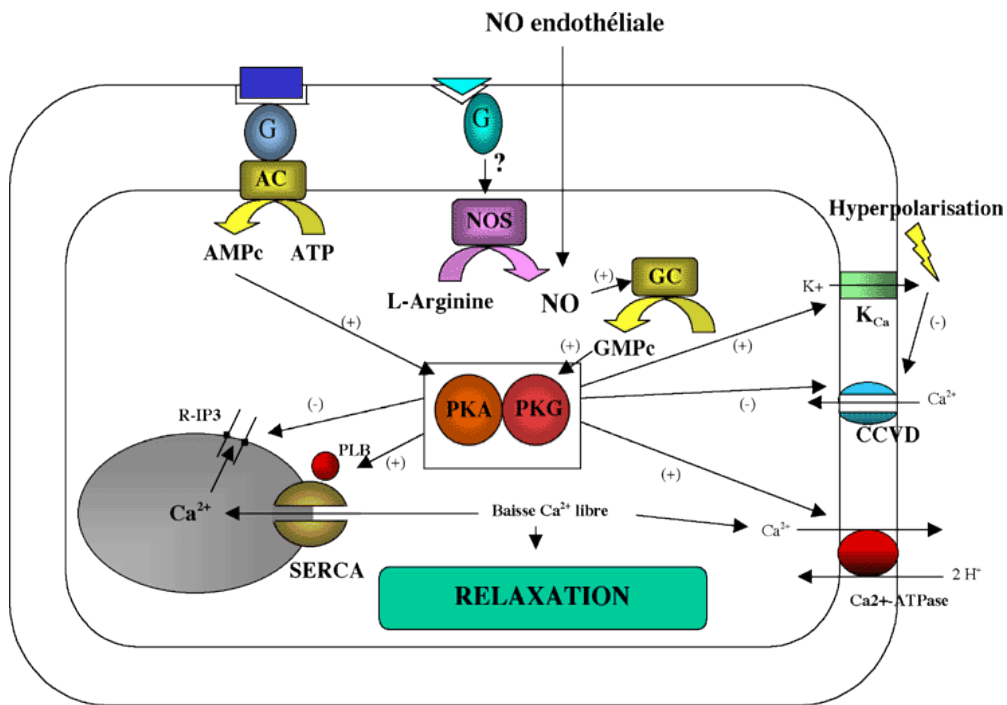
Formation de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales. La réaction est catalysée par une enzyme la NO synthase (NOS) en présence de différents cofacteurs : La flavine Adénine dinucléotide (FAD), la Flavine mononucléotide (FMN), la BH_4 et l'hème oxygénéoréductase

Le stimulus physiologique le plus important de la production de NO par les cellules endothéliales est lié au frottement du sang sur l'endothélium. En cas de hausse du débit sanguin, ces contraintes de cisaillement que subissent les cellules endothéliales vont être augmentées.

Dans ce cas, la production de NO par ces cellules va augmenter afin de vaso-dilater le vaisseau pour diminuer ces contraintes. La production de NO par les cellules endothéliales est principalement activée par ces forces de friction du sang sur la mono-couche de cellules endothéliales.

Le rôle du Ca^{++} dans la contraction -relaxation des muscles lisses





Vasoconstricteurs

La plupart des vasoconstricteurs exercent leurs effets par action directe sur les CML de la paroi vasculaire. Dans la majorité des cas, la contraction est due à une hausse de la concentration cytoplasmique de calcium. Cette hausse fait suite à l'activation d'une $\text{PLC}\beta$ et à la libération d' IP_3 et de DAG. L'activation de la $\text{PLC}\beta$ est directement couplée à la fixation du ligand sur son récepteur. Dans ce cas, la présence des récepteurs est limitée aux CMLVs, les CE n'ont elles pas de récepteurs à leurs surfaces.

Vasodilatateurs

Les substances ayant des effets vasodilatateurs exercent le plus souvent leurs effets sur les cellules endothéliales. Les CE vont ensuite libérer le NO responsable de la relaxation des CMLV. Les récepteurs de ces substances sont, dans ce cas, surtout localisés au niveau des CE, les CMLV ne possédant pas ou peu de récepteurs.