

Chapitre VIII: La fibre musculaire et la contraction musculaire

Introduction

Les cellules musculaires, comme beaucoup d'autres, sont capables de mouvement mais leur caractéristique propre est leur capacité à se contracter. Elles fonctionnent sous forme « d'unités contractiles » pluricellulaires.

Plusieurs paramètres permettent de les différencier et notamment leur aspect en microscopie optique, leur composition histologique ou encore leur mode de contrôle et leur capacité à se contracter de manière volontaire ou non. Relativement à ce paramètre, On distingue trois catégories de muscles : les muscles lisses, qui se contractent lentement et involontairement, localisées dans les parois du tube digestif, des artères et des bronches ; le muscle cardiaque qui assure la circulation du sang ; et enfin, les muscles striés squelettiques dont la fonction est de mobiliser les différentes parties du squelette pour assurer la posture, et la manipulation.

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons pas à l'histologie (étude des tissus), ni au fonctionnement global des différents muscles (physiologie des systèmes), mais nous essayerons de développer les caractères structuraux des fibres musculaires (cellules musculaires) ainsi que les éléments cellulaires qui interviennent dans le mécanisme de contraction.

1-Structure de la cellule musculaire striée squelettique

1-1 Organisation

La fibre musculaire mesure 1 à 40mm de longueur sur moins de 10 à 100 µm de diamètre. Elle est constituée par mille à deux mille cellules juxtaposées. Ce sont des myocytes très allongés (20 à 100 µm de long, 5 à 10 µm de diamètre), poly nucléés (100 noyaux par cellule), riches en mitochondries. Le cytoplasme (sarcoplasme) est riche en sels minéraux, acides aminés, des peptides, (du glycogène, des enzymes solubles, en particulier celles qui catalysent la glycolyse, de l'ATP et de la créatine phosphate. Le réticulum endoplasmique lisse (réticulum sarcoplasmique) possède des vésicules riches en Ca²⁺.

Le cytosquelette est riche en myofibrilles constituées de protéines contractiles. unies à la membrane plasmique (sarcolemme), attachée à l'endomysium. (Figure 1)

Les myocytes ne se divisent pas. En cas de lésions, la réparation est assurée par la multiplication de cellules indifférenciées, presque invisibles au repos, situés entre les myocytes. Ces cellules satellites se transforment en myoblastes, se multiplient et s'associent en myotubes reconstituant ainsi le muscle.

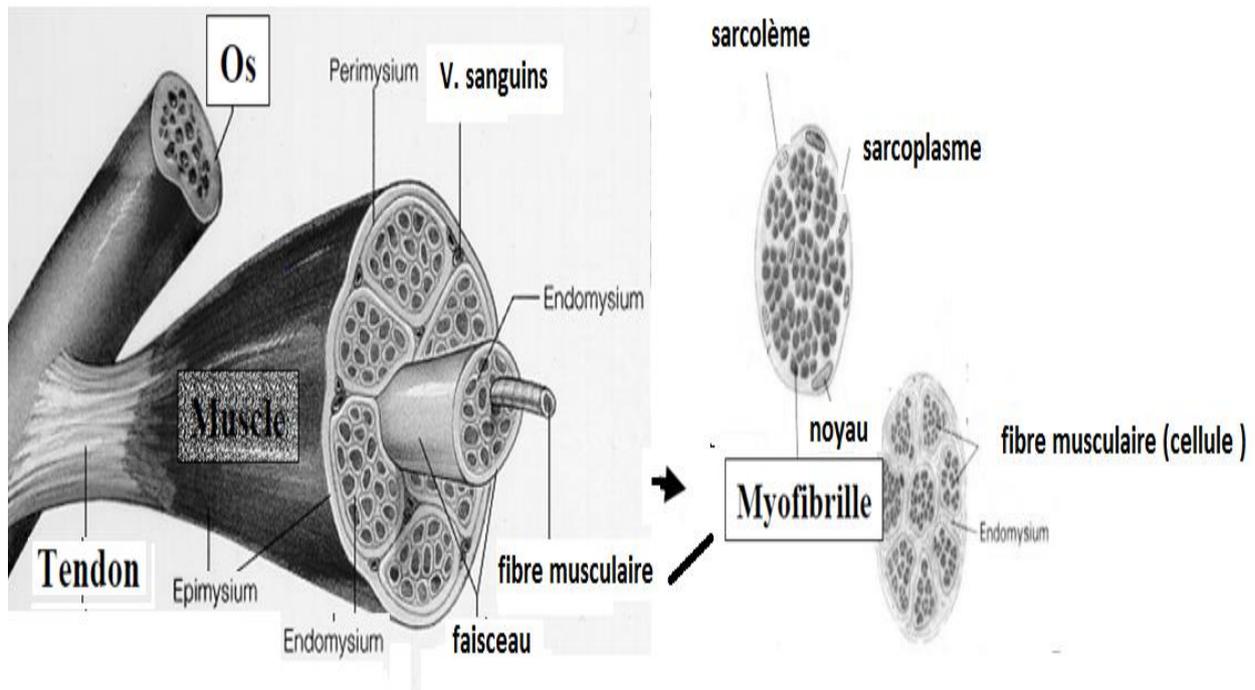


Figure 1 : Organisation de la cellule musculaire striée. Les fibres musculaires sont attachées à l'endomysium, ce dernier au contact du perimysium, l'ensemble est entouré par l'epimysium enveloppant le muscle.

1-2 Les structures membranaires intervenant dans la contraction de la cellule musculaire striée

1-2-1 Structure du récepteur nicotinique

Le récepteur nicotinique a été le premier récepteur à être isolé et purifié. Il s'agit d'un récepteur canal cationique, Il appartient au groupe des récepteurs polymériques de la membrane plasmique incluant un canal ionique (hétéro-oligomère glycoprotéique transmembranaire). Ce groupe de récepteurs, outre les récepteurs nicotiniques, comprend les récepteurs A de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA A), les récepteurs 5-HT3 de la sérotonine, le récepteur de la glycine et les récepteurs des acides aminés excitateurs. Les récepteurs nicotiniques sont des éléments clés dans la transmission cholinergique, que ce soit au niveau de la jonction neuromusculaire des muscles striés, de la synapse des ganglions du système autonome périphérique, ou dans différentes régions du cerveau.

Le récepteur est un pentamère constitué de cinq sous-unités arrangées autour d'un pseudo-axe de symétrie. Sa masse moléculaire est d'environ 280 000. En microscopie électronique, il est visible comme une protéine transmembranaire de 11 nanomètres de long en forme de rosette de 8 nanomètres de diamètre. La cavité centrale est un canal ionique qui, au stade de repos, est imperméable aux ions ; son diamètre est d'environ 6,5 angströms. (fig.1)

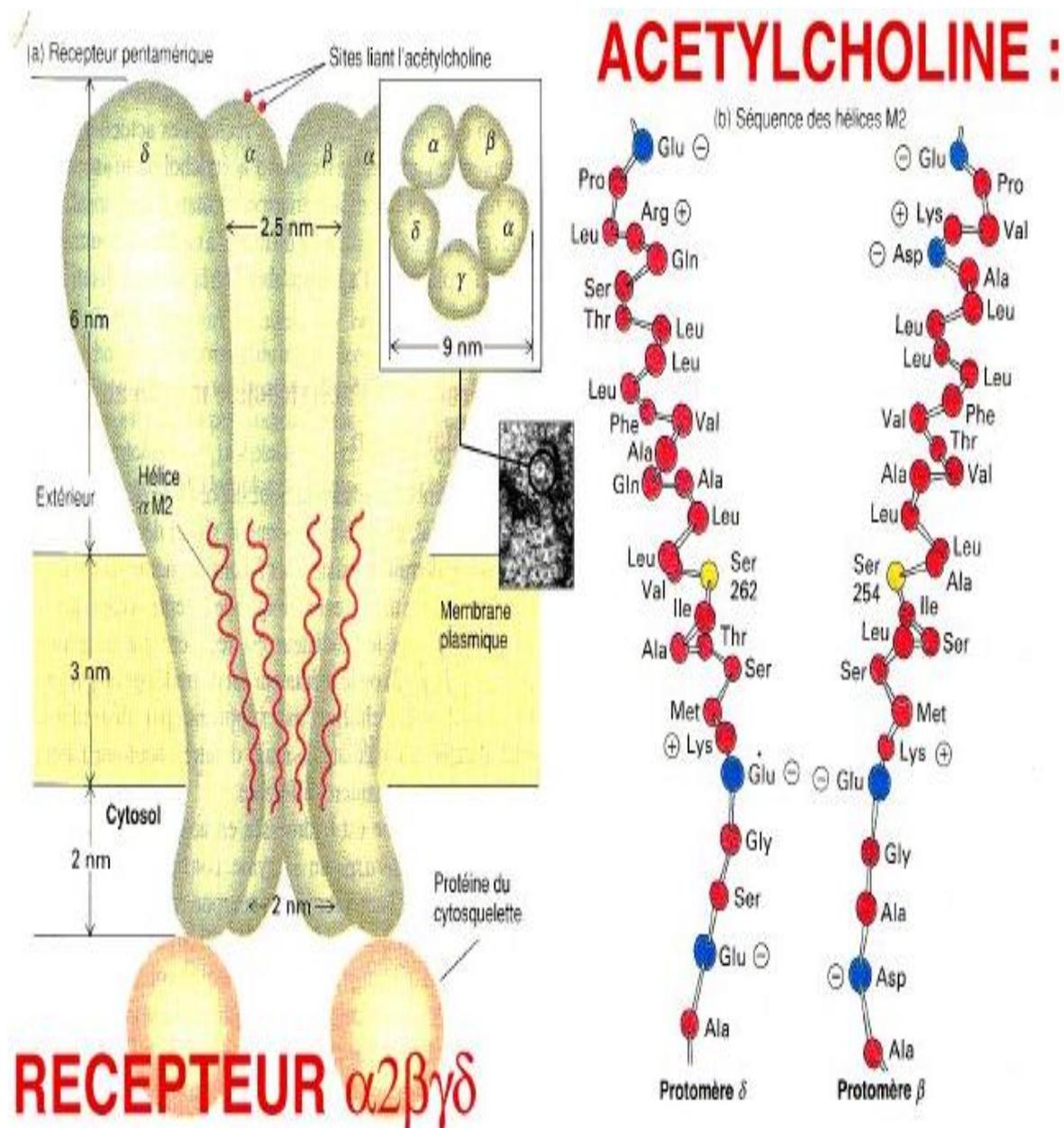


Figure 1 : section sagittale du récepteur nicotinique .

Figure 2 : Organisation transmembranaire d'une sous-unité d'un récepteur nicotinique.

1.2.2 Les canaux

La membrane plasmique des cellules musculaires est très riche en canaux sodiques voltage dépendants qui s'ouvrent à leur tour de telle sorte que la dépolarisation partie de la plaque motrice se propage à la totalité de la cellule. La vague de dépolarisation propagée sur tout le sarcolemme ouvre des canaux calciques voltage dépendant de type L (à inactivation lente) appelés aussi récepteurs aux dihydropyridine (DHPR). L'ouverture de ce canal provoque une entrée de calcium à l'intérieur de la cellule musculaire. (Figure 3)

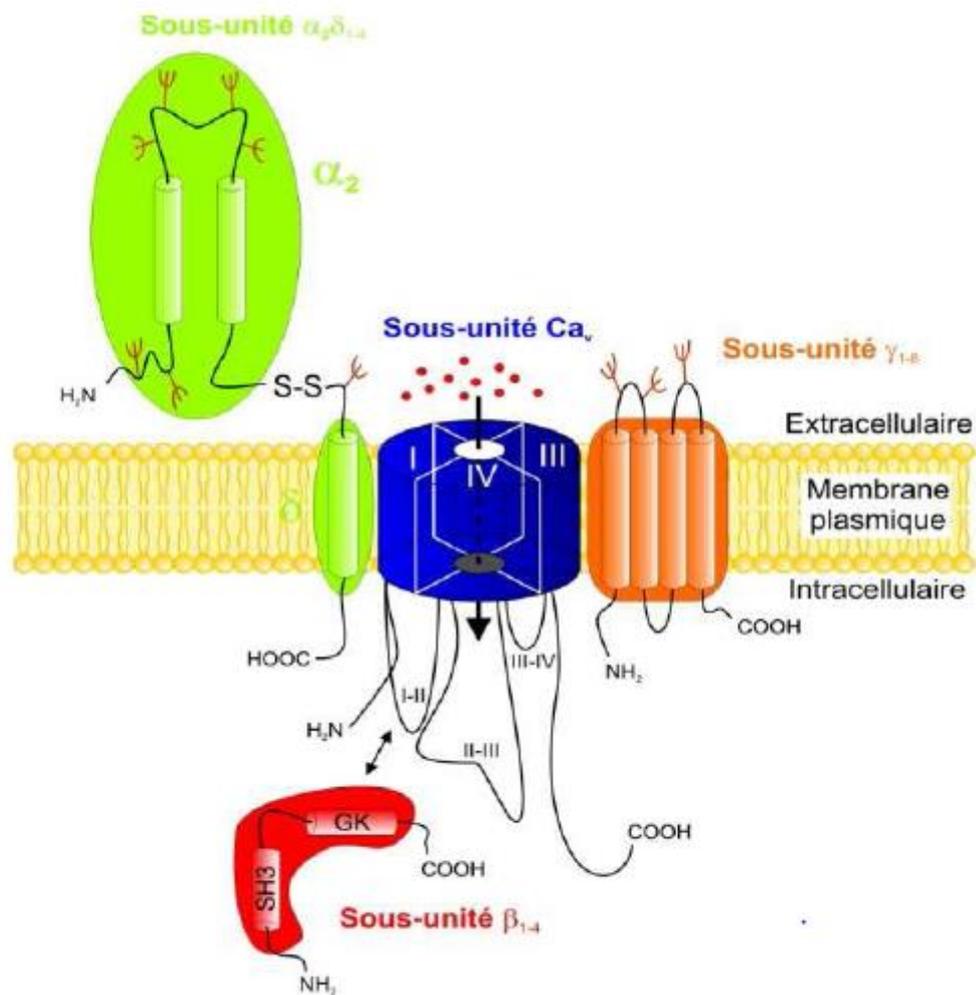


Figure 3: Représentation schématique de la structure moléculaire d'un canal calcique voltage dépendant. le DHPR est un hétérotétramère constitué d'une sous-unité principale, le pore sélectif aux ions Ca^{2+} , α_1 (transmembranaire), et de trois sous-unités régulatrices, la sous-unité $\alpha_2\delta$ qui présente un domaine transmembranaire et un domaine extracellulaire, la sous-unité γ transmembranaire et la sous-unité β entièrement cytoplasmique. Ces sous-unités sont associées de manière non covalente. (Weiss, 2006)

1.2.3 Pontage entre la membrane plasmique et le réticulum sarcoplasmique = la triade

Le sarcolemme, présente de fines invaginations tubulaires, ou tubules T perpendiculaires à l'axe de la cellule. La triade ou système T est une zone où le réticulum endoplasmique se développe en citernes latérales se rapprochant du tubule T. Nous avons deux citernes latérales pour un tube T. (figure 4) L'organisation structurale de la triade constitue un véritable pontage entre les protéines membranaires du tubule T et celles du réticulum, expliquant le couplage entre l'influx électrique, la dépolarisation et la mobilisation du calcium. En effet, Le système T transmet l'onde de dépolarisation vers les vésicules du réticulum sarcoplasmique qui renferment de grandes quantités de Ca^{2+} fixés à une protéine la calséquestrine (porte jusqu'à 50 ions/ molécule) Dans la membrane des citernes terminales du réticulum sarcoplasmique, se trouvent des canaux calciques appelés récepteurs sensibles à la ryanodine (inactivé par cette substance végétale terpénique) ils s'ouvrent et laissent passer les ions de Ca^{2+} des vésicules dans le cytoplasme. (figure5, figure 6)

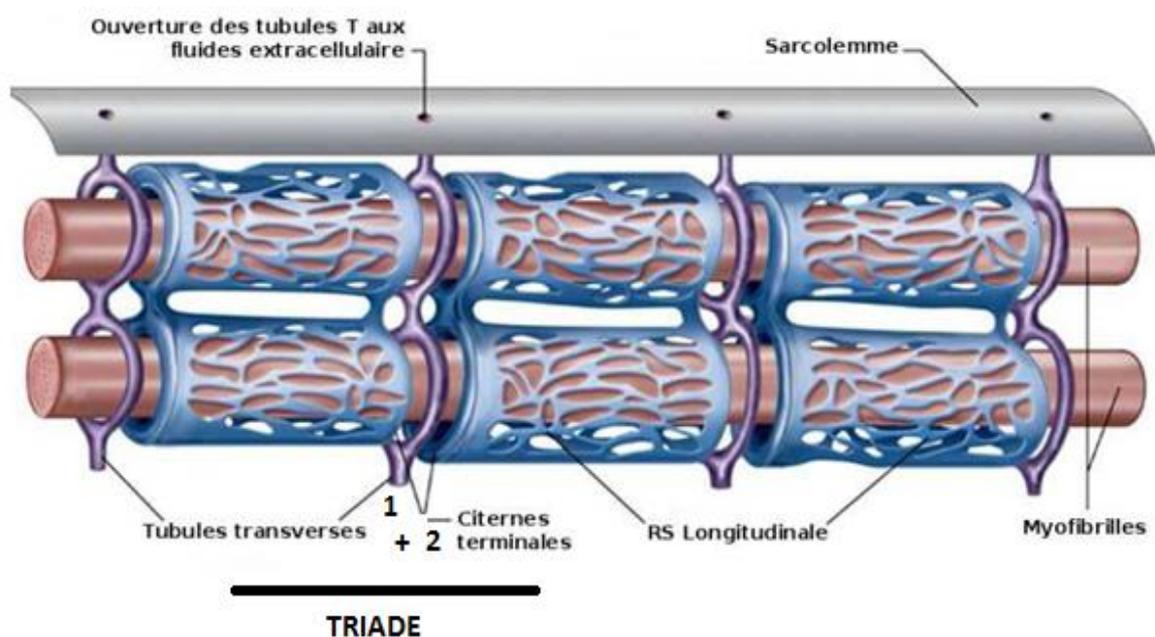


FIGURE 4: Vue détaillée du réticulum sarcoplasmique et des tubules T de la fibre musculaire squelettique. Deux citernes latérales plus un tubule transverse = triade.

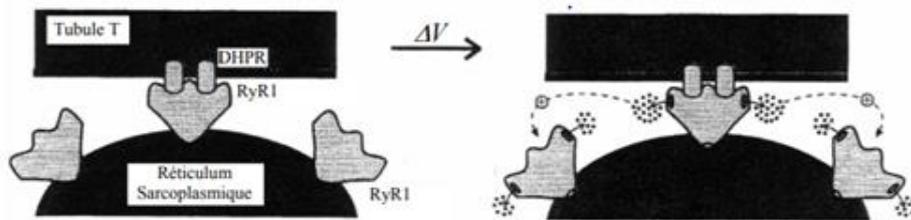


Figure 4. Libération de calcium du réticulum sarcoplasmique dans le muscle squelettique adapté de (Berridge 1997)

Figure 5 : libération du calcium du réticulum sarcoplasmique dans le muscle squelettique. (Berridge 1997)

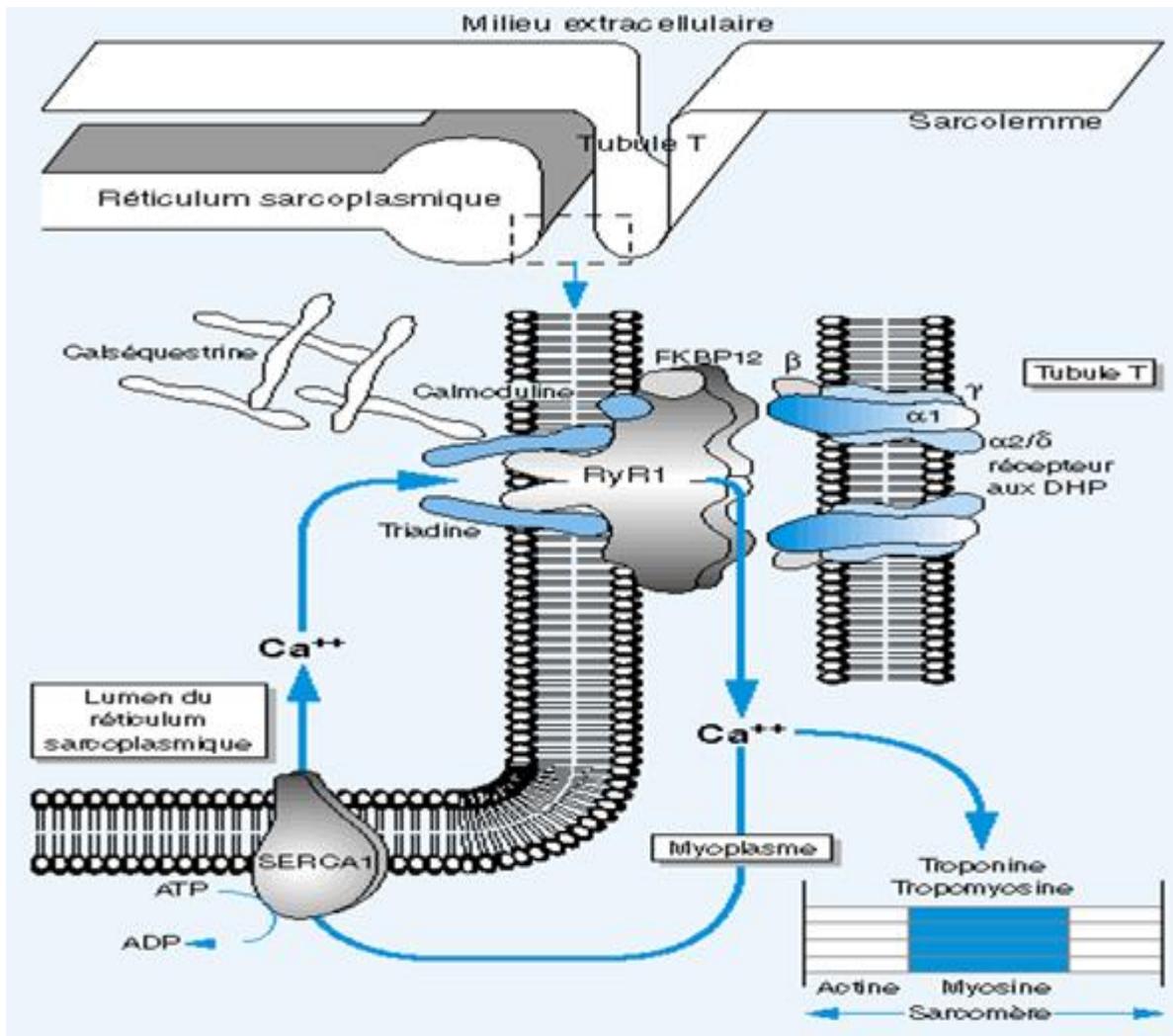


Figure 6 : rôle de la triade dans couplage excitation-contraction (CEC).

1.3 Le cytosquelette : sarcomère

1.3.1 Organisation

Le cytosquelette dans les cellules musculaires striées s'organise en une trame hexagonale ,

structure appelée le sarcomère. L'organisation du sarcomère confère à la fibre musculaire, en microscopie optique un aspect strié : chaque sarcomère est limité à ses deux extrémités par une strie Z. Il comprend une bande A (disques sombres, anisotropes) en région médiane et deux demi-bandes I (disque clair, isotropes) de part et d'autre. Chaque bande A présente dans sa région médiane une région plus claire, la bande H, contenant elle-même dans sa partie médiane, une bande sombre plus étroite, la strie M. (figure 7)

Au niveau de la bande I on ne trouve que les filaments fins, alors que la bande A contient des filaments fins et épais. (Figure 8)

Lors de la contraction, le sarcomère se raccourcit de 20 à 40 % grâce au glissement des filaments fins sur les filaments épais.

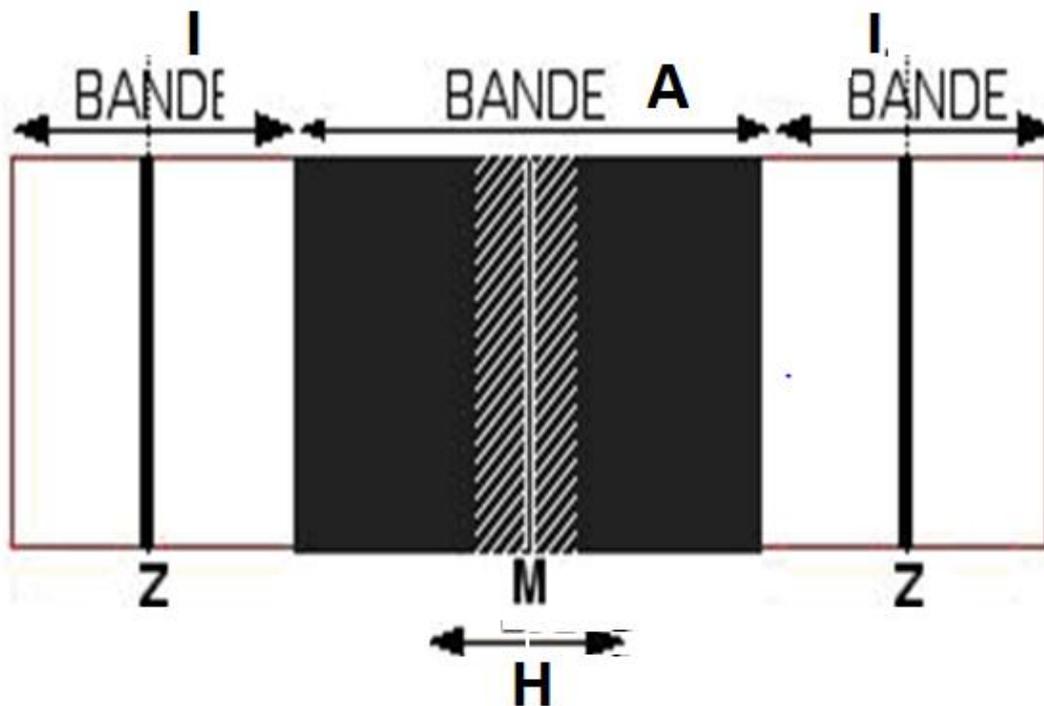


Figure 7 : Sarcomère d'une myofibrille, vu au microscope optique.

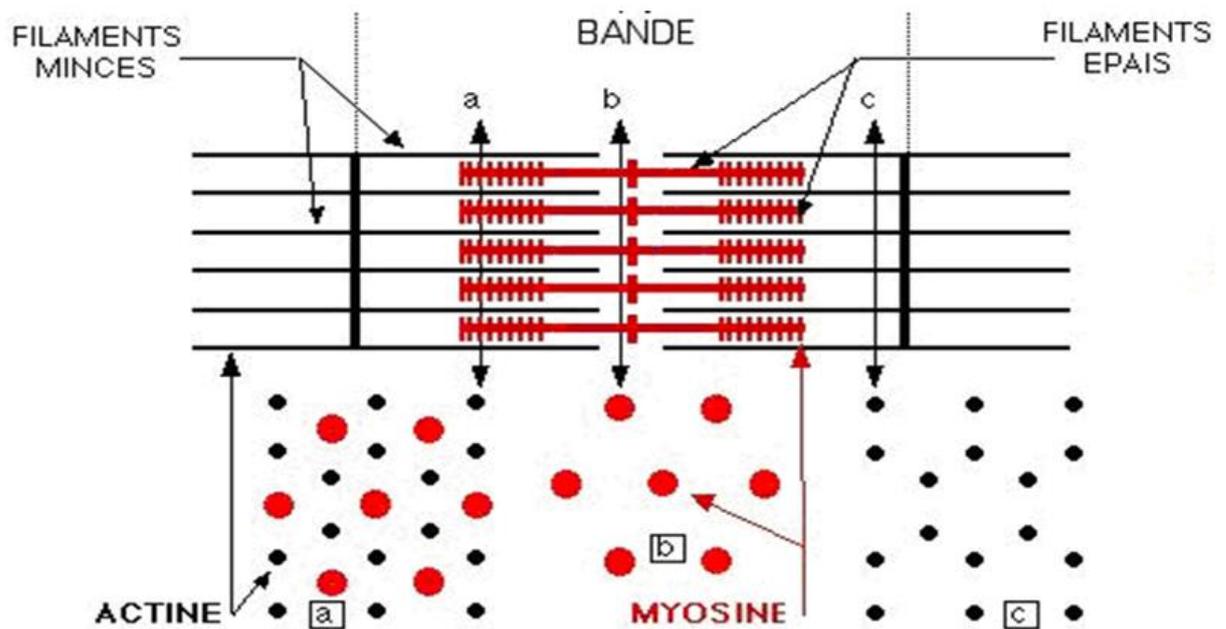


Figure 8 : Sarcomère d'une myofibrille, vu au microscope électronique.

1.3.2 Ultrastructure

Le cytosquelette est composé de deux sortes de filaments : les filaments fins et les filaments épais. Aux filaments fins, sont attachées des protéines, qui interviennent dans l'attachement de l'actine à la myosine lors de la contraction. (Figure 9)

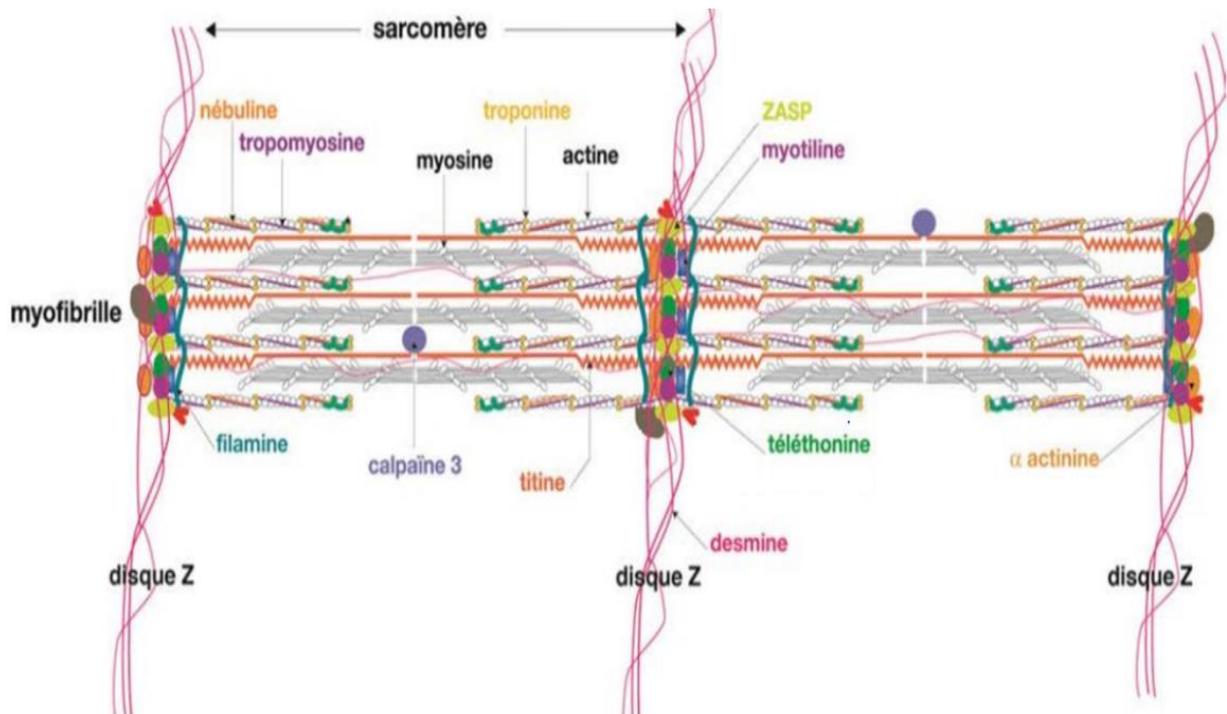


Figure 9 : les protéines contractiles impliquées dans la structure du sarcomère. D'après « avancées dans les myopathies des ceintures » Savoir et comprendre - juin 2016 – AFM

1.3.2.1 Les filaments fins

Les filaments fins ont un diamètre d'environ 6 nm dont l'unité structurale est l'actine contractile monomérique G (globulaire) de 42 kDa pouvant polymériser pour former des filaments actine F (Filamenteuse) polarisés sur toute leur longueur de part et d'autres des stries Z au quels ils sont attachés. Les filaments d'actine sont composés de deux chaînes linéaires qui s'enroulent l'une autour de l'autre pour former une double hélice. (Figure 10)

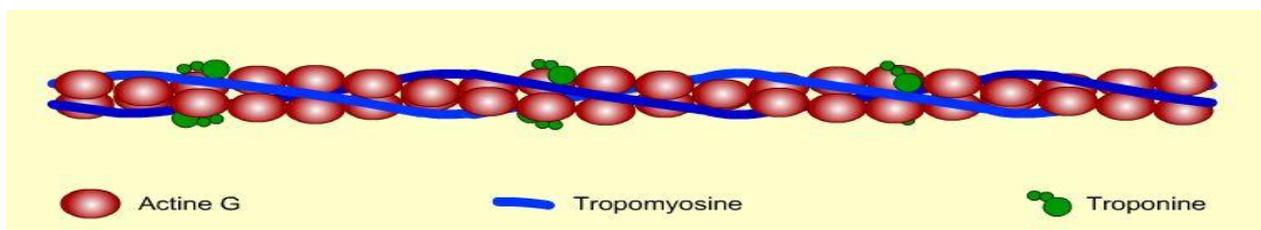


Figure 10 : filament d'actine dans la cellule musculaire striée squelettique.

1.3..2.2 La tropomyosine

C'est une protéine allongée a une forme de filament souple de 70KDa chaque monomère étant constitué de 259 résidus adoptant une structure en hélice alpha

s'enroulant l'une autour de l'autre pour former une superhélice. La tropomyosine est localisée à la surface des sillons des polymères d'actine F, elle se déplace vers le fond du sillon au moment de la stimulation de la contraction. Sa saillie en dehors du sillon rend l'interaction actine-myosine impossible. Le déplacement de la tropomyosine est provoqué par la fixation du calcium à un complexe appelé troponine. 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. (voir figure 10)

1.3.2.3 La troponine

C'est une molécule composée de 3 chaînes respectivement dénommées troponine-T, troponine-I et troponine-C. Chaque chaîne possède une fonction différente : (figure 11)

- La troponine-T (initiale de tropomyosine), sur laquelle elle se fixe.
- La troponine-I (initiale de inhibitrice) inhibe l'activité ATPasique de la myosine;
- la troponine-C (initiale de calcium) possède 4 sites de fixation pour le calcium qui, lorsqu'ils sont occupés, lèvent l'action de la troponine- I c'est une protéine allostérique, change de conformation chaque fois qu'un ion de Ca^{2+} se fixe.

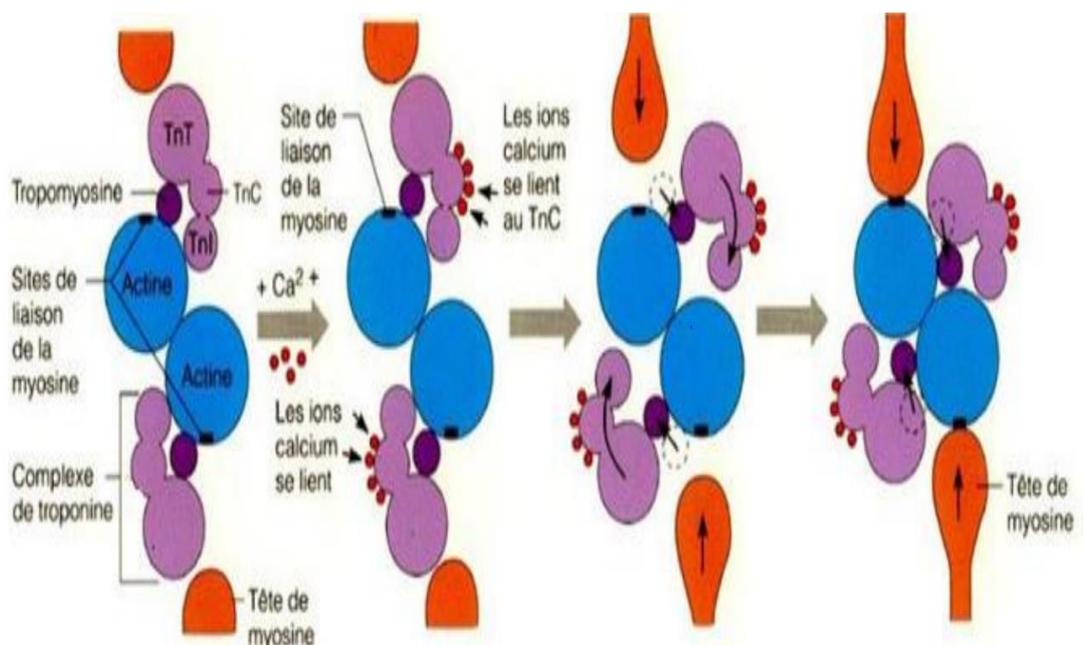


Figure 11 : liens entre l'actine, la troponine et la tropomyosine , au repos et après fixation du calcium sur la troponine C .

1.3.2.4 Les filaments épais

Les filaments épais ont un diamètre d'environ 15 nm et sont essentiellement constitués d'une espèce moléculaire, la myosine II,

La myosine II est une molécule (allongée composée de deux chaînes lourdes (environ 200 kDa chacune) et de quatre chaînes légères (environ 20 kDa chacune). Chaque chaîne lourde est constituée d'une queue C-terminale allongée et fibrillaire en hélice alpha, d'une tête globulaire N-terminale enzymatique à activité ATPasique associée à deux 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 super hélice, les deux têtes globulaires se trouvant côte à côte. (Figure 13)

Plusieurs centaines de molécules de myosines II s'assemblent pour former un filament épais.

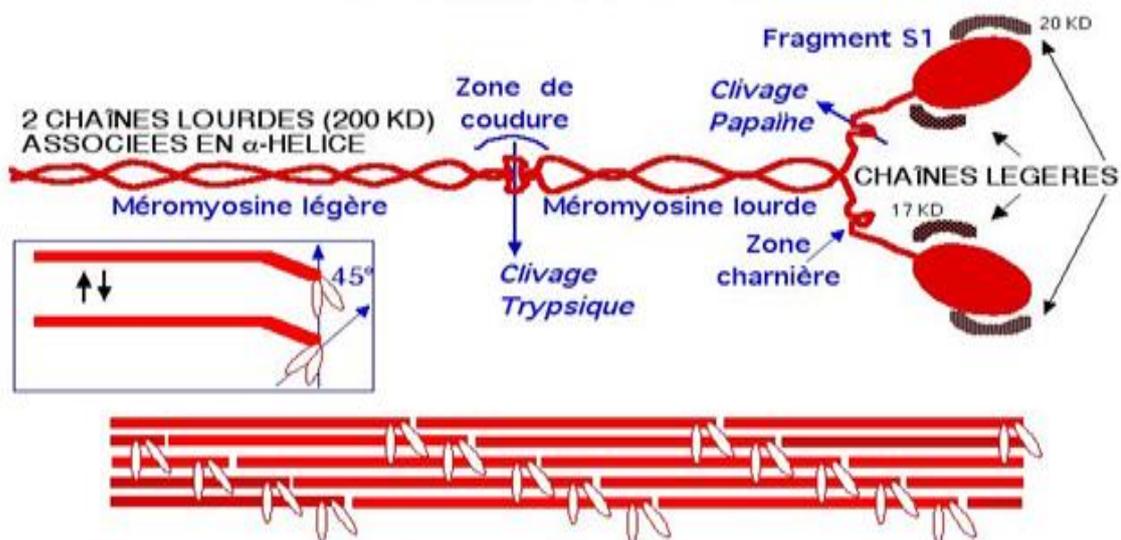


Figure 12 : Structure de la myosine 2 dans la cellule musculaire.

2- Les différents types de fibres musculaires (voir diapos)

3- physiologie de la contraction des cellules musculaires

3-1 Cellule musculaire striée squelettique

3-1-1 Rôle du calcium dans le déclenchement de la contraction

L'évènement déclenchant de la contraction musculaire est une augmentation brutale de la concentration en calcium dans le sarcoplasme. Au repos, cette concentration est d'environ $0.1 \mu\text{mol.L}^{-1}$. Lors d'une stimulation, cette concentration peut grimper jusqu'à $0,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ soit une augmentation d'un facteur 1000. Dans les muscles squelettiques, cette augmentation est majoritairement due à la libération massive d'ions calcium stockés dans le réticulum sarcoplasmique.

Les ions Ca^{2+} se fixent aux molécules (la troponine C, provoquant un changement dans la conformation de la protéine qui se transmet à la tropomyosine et déclenche la contraction.

3-1-2 Mécanisme de la contraction

La contraction musculaire signifie le raccourcissement des sarcomères par glissement des filaments d'actines et de myosine: les deux disques Z délimitant un sarcomère se rapprochent l'un de l'autre. Tous les sarcomères de la cellule se raccourcissent selon l'axe longitudinal du muscle.

3-1-2-1 Effet de la décharge calcique dans le sarcoplasme

En absence de Ca^{2+} , la troponine I, inhibe l'interaction actine-myosine en permettant à la tropomyosine d'occuper le site d'interaction de la myosine situé sur l'actine. L'arrivée du calcium, provoque un changement dans la conformation de la troponine C, ce qui entraîne le déplacement de la tropomyosine qui lui est fixée mettant à nu les sites actine-myosine. (Figure 13)

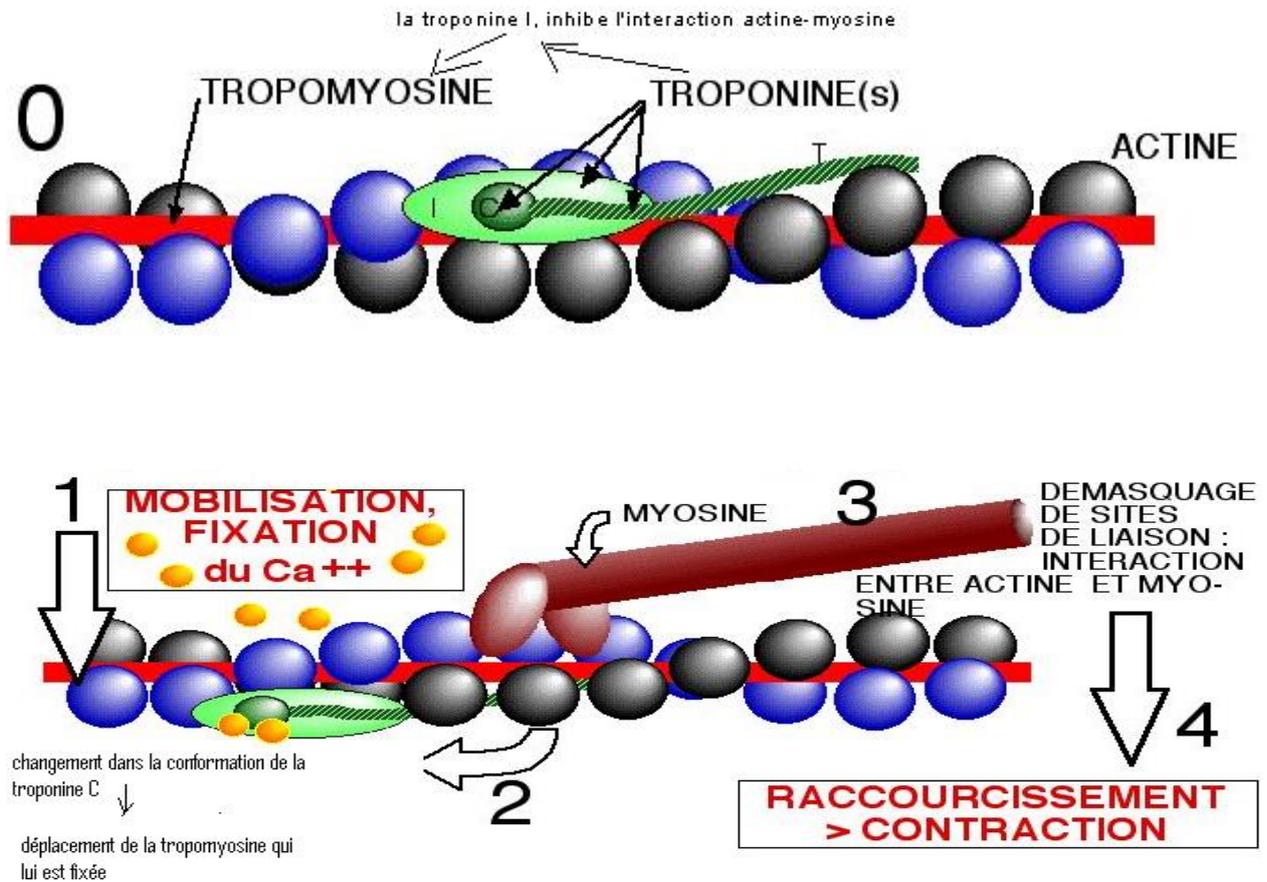


Figure 13 : Atachement actine-myosine apres fixation du calcium sur la troponine C .

3-1-2-2 Utilisation de l'ATP par le dispositif contractile

La myosine est douée d'une activité ATPasique, les têtes de myosine hydrolysent l'ATP, l'ADP et Pi restent dans la crevasse. Après démasquage des sites de liaison de la myosine portés par l'actine en présence de calcium, les têtes de myosine vont se lier à l'actine, cette liaison provoque l'expulsion du phosphate minéral, ensuite ces têtes de myosine vont basculer, fixant le déplacement des fibres fines et épaisses du sarcomère, les unes par rapport aux autres, le muscle entier se raccourcie de 30%, cette étape est appelée étape de génération de la force de contraction. La configuration obtenue, stable en absence d'ATP, est appelée configuration rigor car elle est à l'origine de la rigidité cadavérique (rigor mortis).

Lorsque la contraction s'achève, les molécules d'ADP quittent leur crypte et les têtes de myosine regagnent leur place initiale, tandis que les molécules de tropomyosine et les troponines sortent de leur cavité et immobilisent l'ensemble du dispositif.

La liaison d'une molécule d'ATP sur la tête de myosine entraîne la dissociation de la liaison actine-myosine = relâchement. (figure 14)

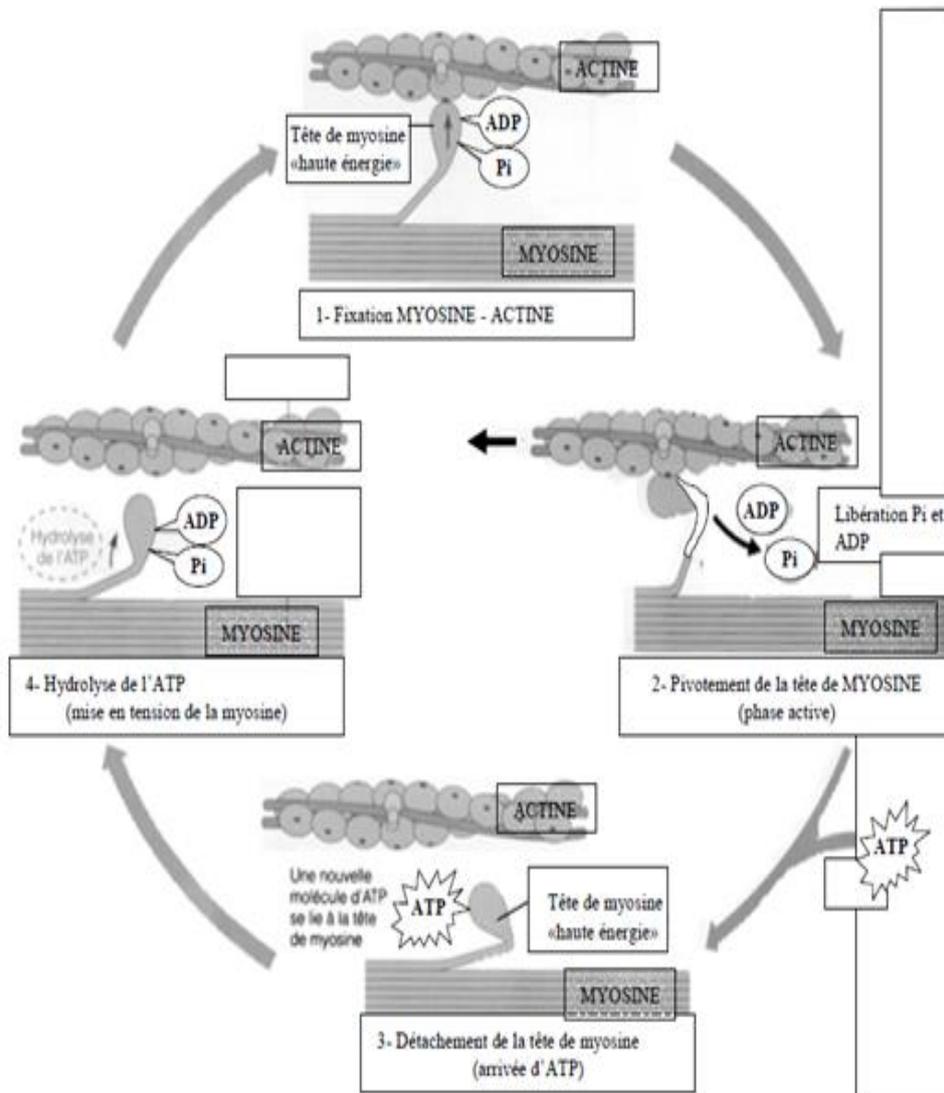


Figure 14 : Rôle de l'ATP dans la contraction de la cellule musculaire striée squelettique.

3-1-3 Arrêt de la contraction = Relâchement

Le cycle Myosine-ADP-ATP peut se reproduire aussi longtemps que la concentration en calcium reste élevée, le relâchement est donc obtenu par un retour à la concentration initiale. Quand la concentration en calcium diminue, il se produit une dissociation de la troponine C, ceci entraînant le rétablissement de l'inhibition exercée par la troponine I sur la liaison actine-myosine. En conséquence, le muscle se relâche.

Le temps nécessaire pour ramener le taux de calcium intracellulaire à sa valeur de repos est de l'ordre 30ms. Le retour à la situation initiale est rapidement obtenu par l'action convergente de trois phénomènes:

- la fermeture rapide des canaux calciques
- la liaison du calcium sur différentes protéines (dont la troponine)
- le pompage actif vers la lumière du réticulum sarcoplasmique par des ATPase calcium-dépendantes appelées SERCA.

3-2 la cellule cardiaque

3-2-1 Les structures intervenant dans la contraction des cellules cardiaques

3-2-1-1 Le tissu nodal

Les cellules cardiaques (cardiomyocytes) se contractent d'une façon rythmique, pendant une durée indéfinie, c'est l'automatisme cardiaque.

En effet, les cœurs des animaux plongés dans le liquide de Ringer (riche en Ca^{+2}) continuent à battre. Comment ceci est possible ?

Dans le cœur il existe des filets nerveux, constituant le tissu nodal, constitué de cellules pace-maker . Ces cellules se regroupent en amas ou nœuds (d'où le nom de tissu nodal) pour former un réseau de conduction réparti à l'intérieur du myocarde sous forme de deux nœuds (situés dans l'oreillette droite) et d'un filament ramifié : **le faisceau de His et le réseau de Purkinje**. le tissu nodal crée l'influx électrique de manière automatique et régulière et le diffuse au tissu musculaire..

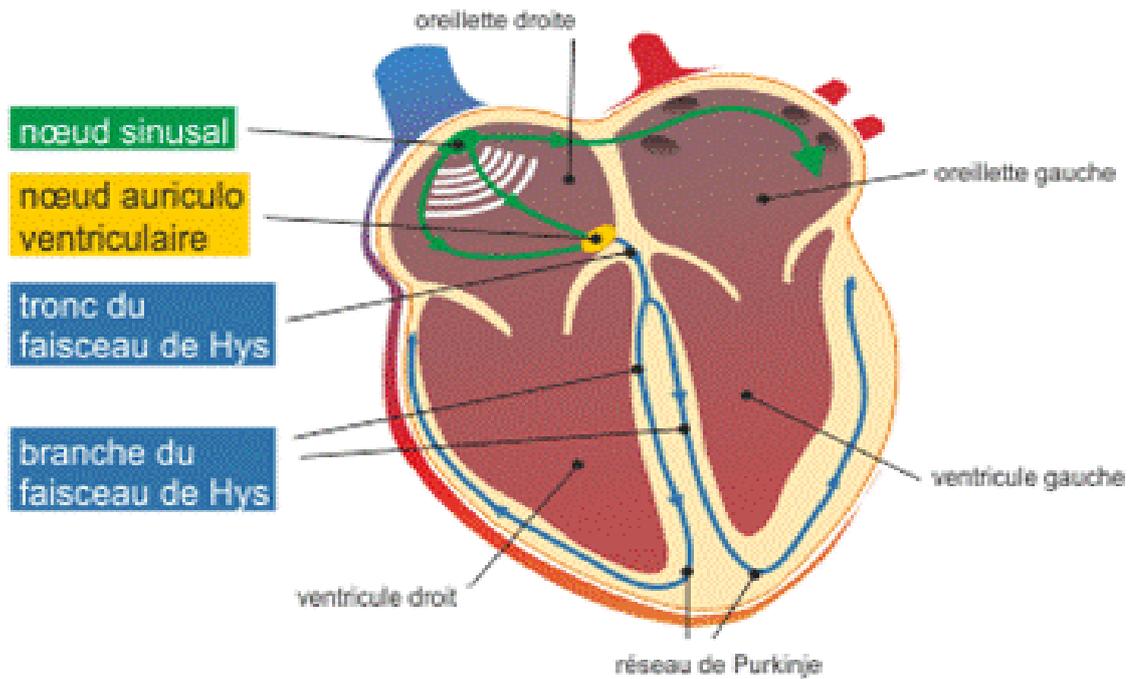


Figure 15 : distribution du tissu nodal dans le myocarde.

3-2-1-2 Les structures d'adhérence intercellulaires

Dans le tissu cardiaque, les membranes plasmiques des myocytes sont liées entre elles par des disques intercalaires, structures composées de molécules d'adhésion, permettent de coordonner le mouvement des cellules entre elles, et également le passage du Potentiel d'Action. (Figure 16)

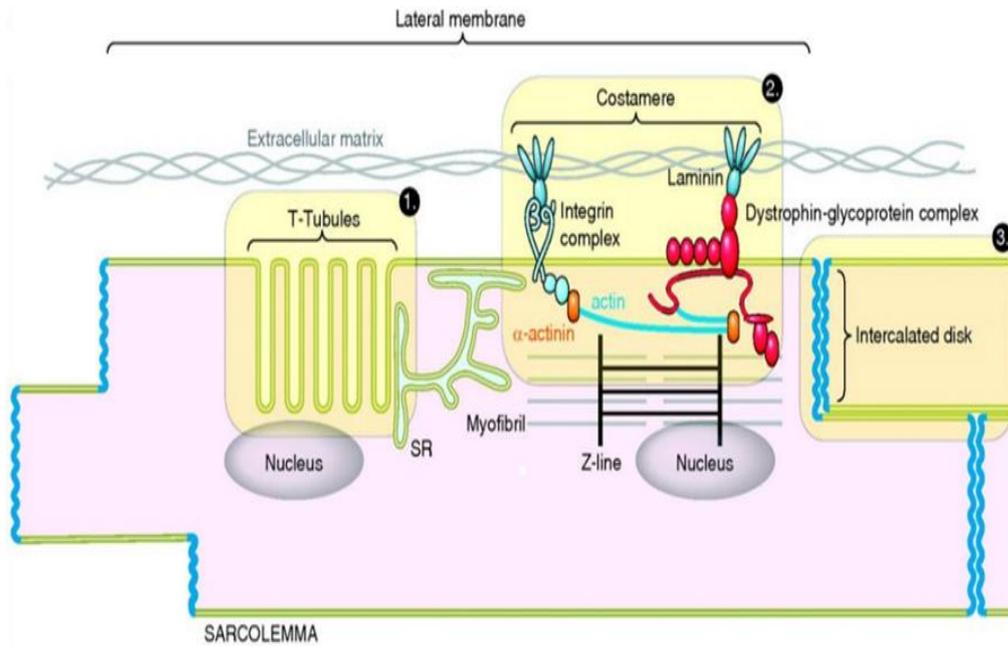


FIGURE 17 : les structures cellulaires impliquées dans la coordination intercellulaire au moment de la contraction des cardiomyocytes . 1-tubuleT, 2-les molécules d'adhésion, 3-le disque intercalaire. (Balse et al., 2012)

Les molécules d'adhérence composant le disque intercalaire sont : (figure17)

3-2-1-3 Les desmosomes

Évitent que les cellules ne se détachent les unes des autres a cause des contractions répétées.

3-2-1-4 La portion transversale (zonula adhaerens)

se sont des jonctions d'ancrage cellule-cellule et de liaison entre l'extrémité des filaments d'actine des derniers sarcomères des cellules myocardiques voisines.

3-2-1- 5 La portion longitudinale

Ce sont les jonctions communicantes (jonction Gap ou Nexus), composées d'un assemblage de quelques dizaines à quelques milliers de canaux qui traversent les deux membranes cellulaires, en formant des plaques jonctionnelles. Chaque canal est formé de deux connexons, un par membrane cellulaire.

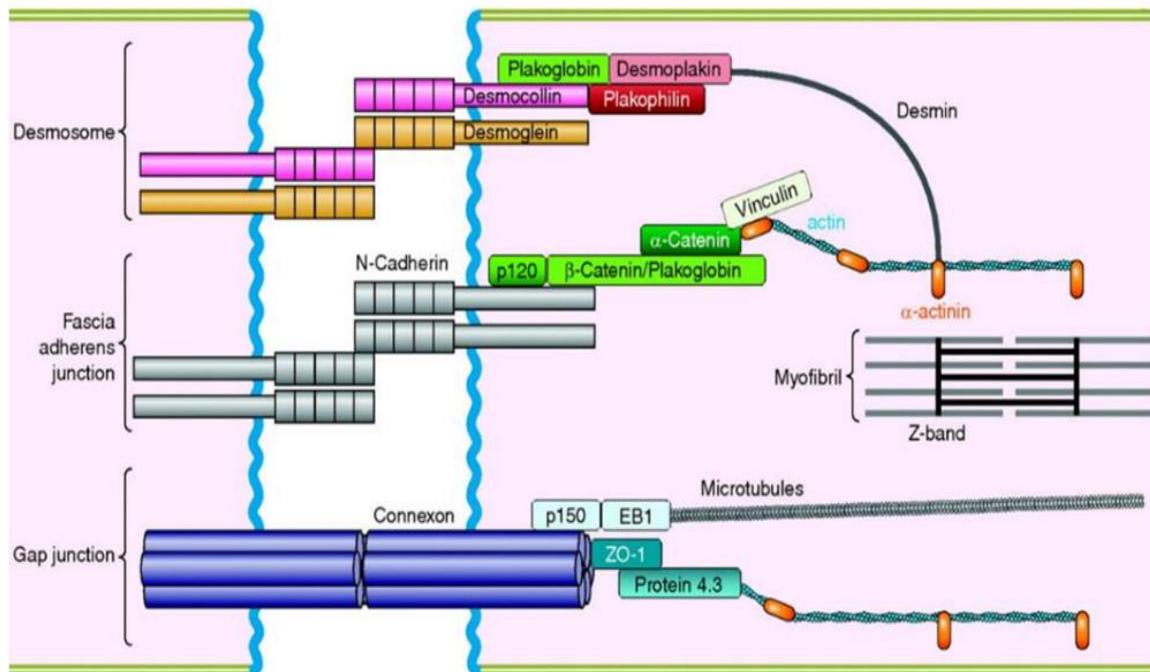


Figure 17: ultrastructure du disque intercalaire. (Balse et al., 2012)

3-2-1-6 Le costamère

Le costamère lie les cardiomyocytes à la matrice extracellulaire (MEC) et fait ainsi partie du système d'ancrage myocytaire, avec les jonctions mécaniques du disque intercalaire, nécessaires au maintien de l'architecture du myocarde.

Les costamères constituent un réseau transversal aligné sur la bande Z liant les filaments d'actine à la MEC (Figure 18).

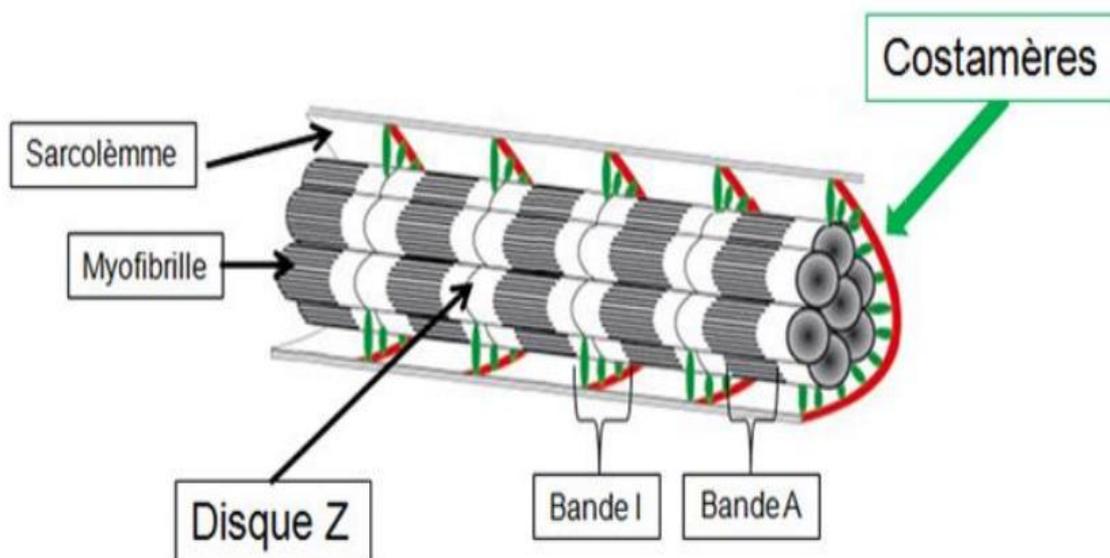


Figure 18 : adhésion a la matrice extracellulaire par le costamère. (adapté de Ervasti, 2003)

3-2-1-7 La diade = stries scalariforme

Cette structure assure le même rôle que la triade dans la cellule musculaire striée squelettique, celui de faciliter la transmission du potentiel d'action membranaire. Elle est composée d'un tubule T et le RS (REL sans citerne). (Figure 19)

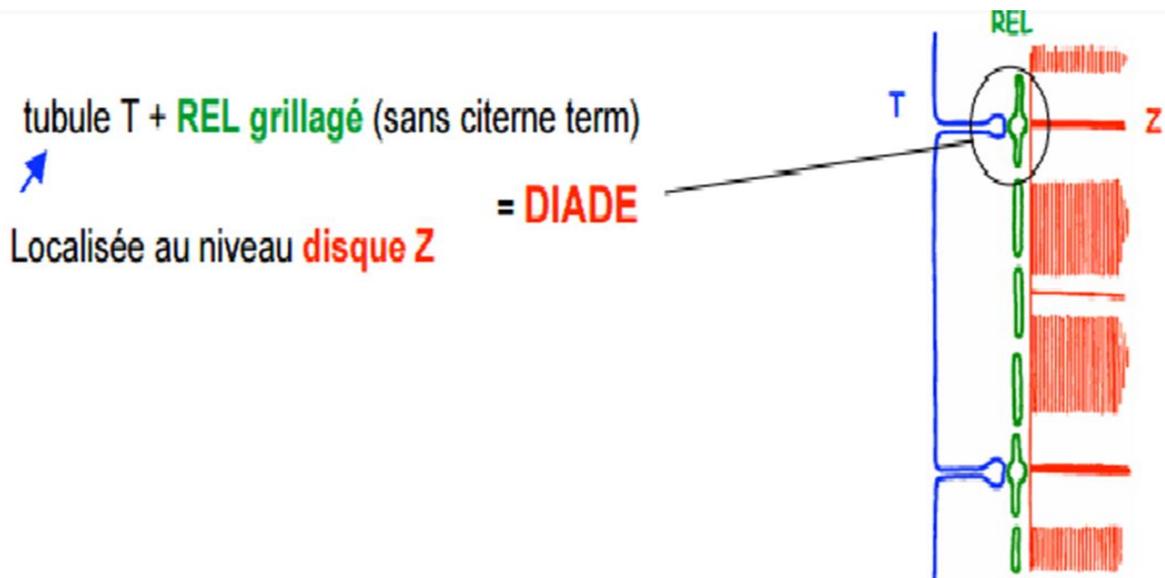


Figure 19 : représentation schématique de la diade .

3-2-2 Mécanisme cyclique de la Contraction

3-2-2-1 Origine de l'onde de dépolarisation

L'onde de dépolarisation prend naissance au niveau du noeud sinusal. Dans un premier temps, la dépolarisation est transmise de proche en proche jusqu'au noeud auriculo ventriculaire. Une fois que les cellules du noeud auriculo ventriculaire sont dépolarisées, il y a transmission dans le tissu de conduction, le tissu nodal composé de cellules pace-maker . En fin la dépolarisation atteint les myocytes contractiles du myocarde (les myocytes cardiaques excitables mais pas automatiques)

3-2-2-2 Transmission de l'onde de dépolarisation

- les canaux de fuite

Se sont les canaux ouverts en permanence, laissant échapper les ions K^+ ou entrer les ions Na^+ , cette fuite entraîne une dépolarisation lente de la membrane plasmique. Il existe aussi des canaux de fuite calciques.

- les jonctions communicantes de type GAP

L'onde de dépolarisation est transmise par les connexons des jonctions communicantes (GAP junctions) . En quelques millisecondes, une cellule dépolarisée va voir ses charges + qui étaient regroupées sur la face interne de sa membrane, passer par les connexons et coloniser la face interne de la cellule voisine qui va se retrouver dépolarisée. La dépolarisation est transmise de proche en proche jusqu'au nœud auriculo ventriculaire, en suite dans un tissu de conduction (tissu nodal). L'onde de dépolarisation atteint les myocytes contractiles du myocarde.

- Ouverture des canaux calciques

L'arrivée de la dépolarisation (potentiel d'action) qui entre dans le tubule T au niveau de la diade, active immédiatement les canaux Na^+ rapides, d'où la dépolarisation membranaire qui engendre l'ouverture des canaux calciques voltages-dépendants de type L ou récepteurs dihydropyridine (un composé qui les bloque en position fermée) situés dans les tubules transverses. (Figure 20)

Le calcium se fixe sur canaux ryanodyne-dépendants de type 2 du réticulum sarcoplasmique, s'en suit l'ouverture de ces canaux, ceci sous l'action d'un second messenger l'ADP ribose cyclique. Ce dernier est formé à partir du NAD par l'enzyme ADP-ribosyl-cyclase. (Figure 21)

Le calcium libéré dans le cytosol se dirige vers les sarcomères, la fixation du calcium au niveau de la Troponine c provoque la contraction.

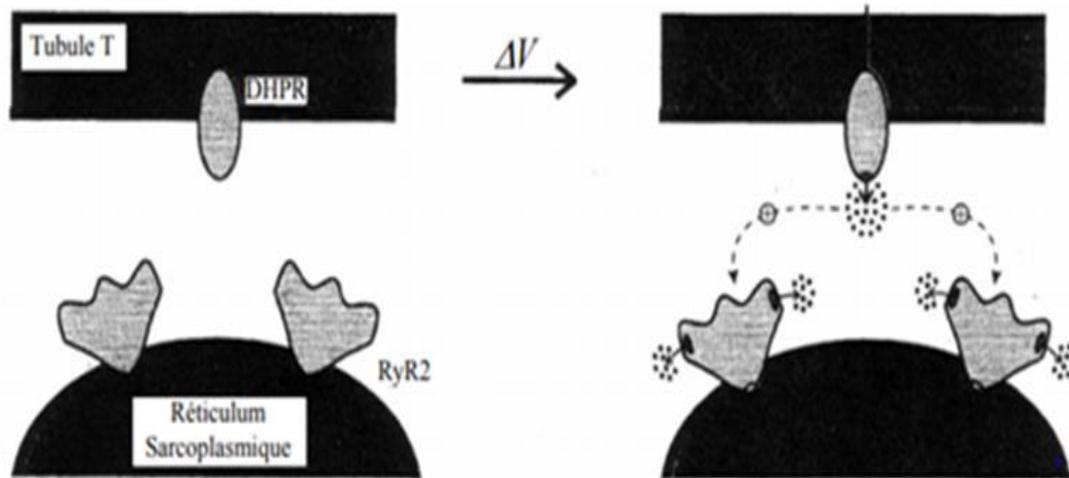


Figure 20 : Activation des canaux RyR2 par la fixation des ions de calcium. (adapté par Berridge, 1997)

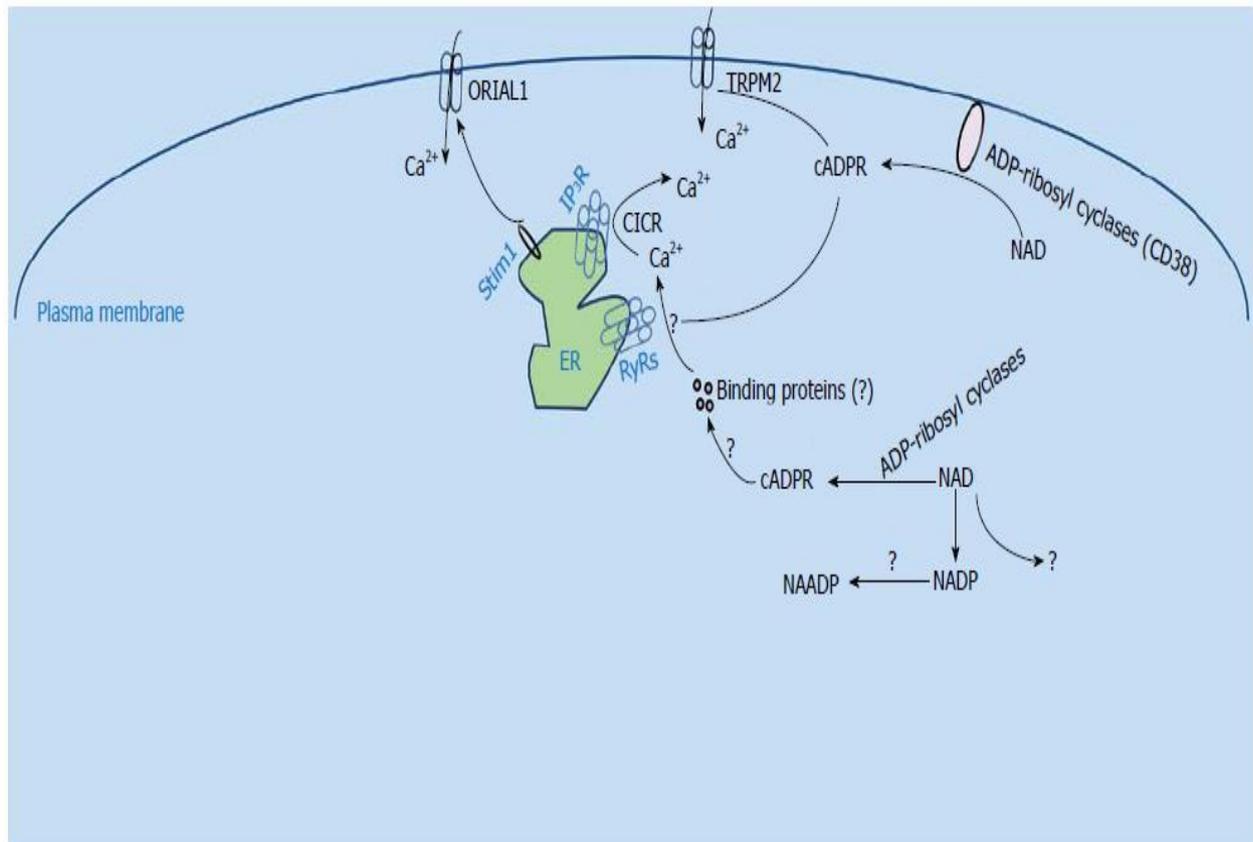


Figure 21 : Activation des RyRs sous l'action du Calcium et de l'adenosine diphosphate ribose cyclique (cADPR). TRPM2: Transient receptor potential cation channel M2; cADPR: Cyclic adenosine diphosphate ribose; NAADP: Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate ribose ; NAD: Nicotinamide adenine dinucleotide; ER: Endoplasmic reticulum. (Wei W et al., 2014)

3-2-2-3 Mécanisme cyclique de la contraction

La formation de l'ADP ribose cyclique s'interrompt quand le calcium est en excès. Une enzyme phosphodiesterase détruit les messagers déjà formés. Une autre protéine kinase, la phospholambane, active les pompes du calcium (les SERCAs), dont l'activité dépend de l'hydrolyse de l'ATP, permettent le repompage du calcium depuis le cytoplasme vers le réticulum sarcoplasmique. La concentration en calcium intracellulaire va également diminuer par l'action de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ et la pompe Na^+/K^+ ATPase localisés au niveau du sarcolemme. (Figure 22)

La concentration du Ca^{+2} s'abaisse activant de nouveau l'ADP-ribose-cyclase et les canaux calciques ryanodine s'ouvrent, et le phénomène recommence, ce qui confère à la contraction son caractère cyclique. Ce mécanisme d'influence du calcium est appelé « *calcium induce-calcium release* » qui signifie : libération du calcium induit par le calcium. Ce phénomène n'existe pas dans la cellule musculaire strié car les DHPRs activés sont en contact direct les RyRs, les ouvrent directement sans l'influence du calcium.

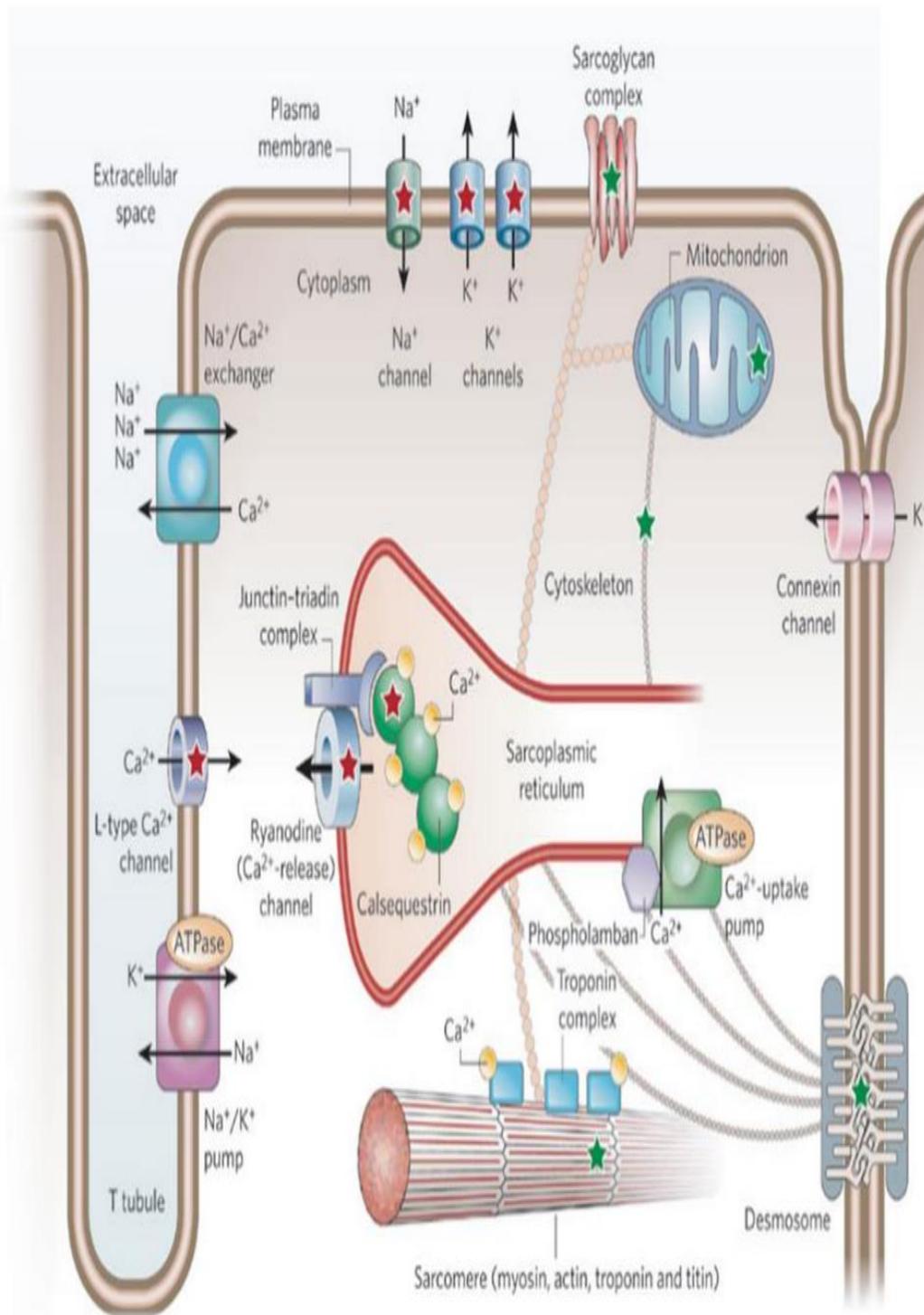


Figure 22 : Représentation schématique du couplage excitation/contraction au niveau des cardiomyocytes. Lien entre le réticulum sarcoplasmique et les tubules-T. intervention des canaux et des pompes présents à la surface du sarcolemme mais et de la membrane du réticulum sarcoplasmique. Les étoiles rouges indiquent les protéines codées par des gènes dans lesquels des mutations sont associées à des arythmies. Les étoiles vertes correspondent aux protéines codées par des gènes dans lesquels des mutations sont associées à des cardiomyopathies . (Knollmann and Roden, 2008)

3-2-3 Régulation de la contraction

La contraction dure dans le temps grâce à l'activation par les ions de Ca^{2+} de la kinase des chaînes légère de myosine par l'intermédiaire de la calmoduline, inversement la contraction est interrompue par l'adrénaline fixé au récepteurs β , la signalisation par cette hormone, augmente la production intracellulaire de l'AMPc, d'où l'activation de la protéine kinase A, induisant la phosphorylation de la phospholambane et par conséquent le pompage actif du calcium du cytoplasme vers le réticulum sarcoplasmique. (Figure 23)

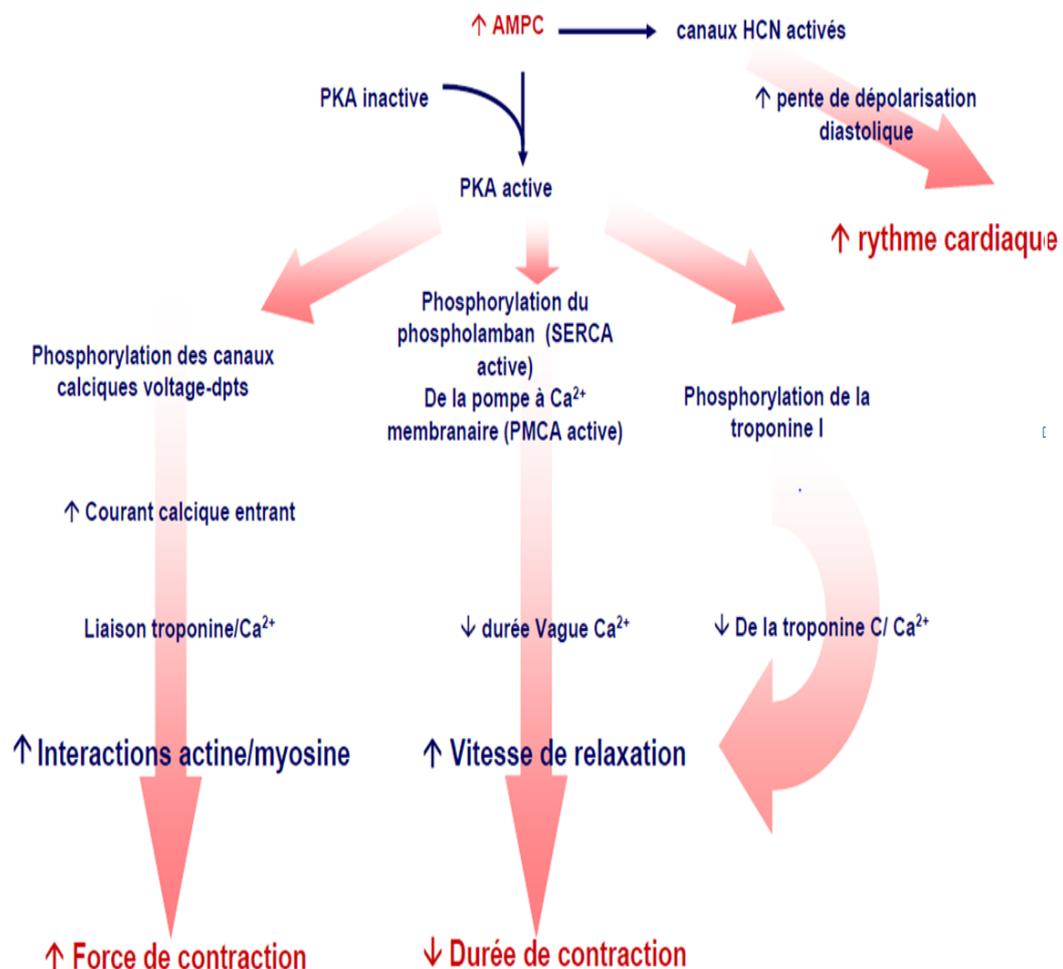


Figure 23 : implication de la PKA dans la régulation de la contraction des cardiomyocytes suite à l'activation des récepteurs β adrénergiques.

3-3 la cellule musculaire lisse

3-3-1 Les structures intervenant dans la contraction du muscle lisse

3-3-1-1 Lien entre les microfilaments du cytosquelette et le sarcolème

La cellule musculaire lisse ne possède pas de système sarcomérique organisé. Les faisceaux de protéines contractiles, actine et myosine, s'entrecroisent dans la cellule et s'insèrent sur des points d'ancrage ou corps denses. Ces corps denses sont dispersés sur le sarcolemme. (figure 24)

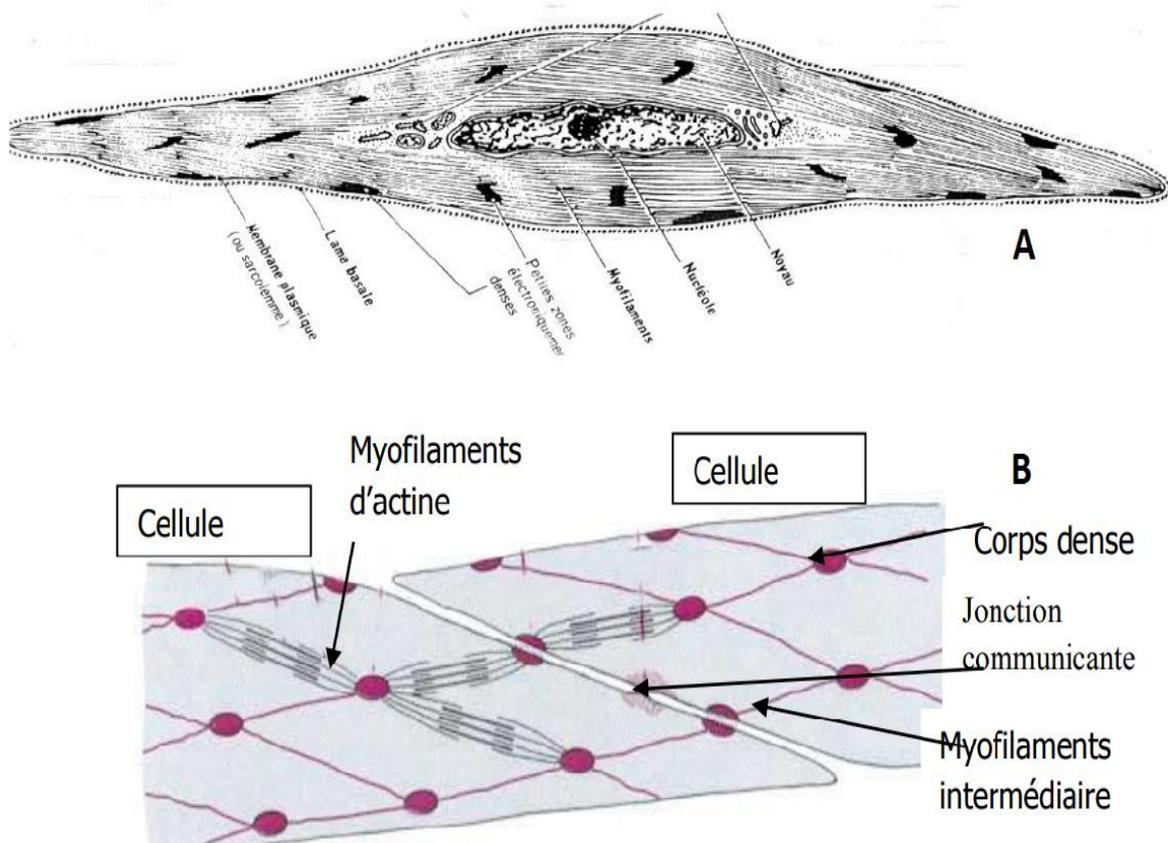


Figure 24: ultrastructure de la cellule musculaire lisse. A organisation des organites dans le cytosol. B insertion des corps denses.

3-3-1-2 Les protéines contractiles

Les myofilaments fins d'actine sont liés à de la tropomyosine, mais, au contraire du muscle strié, il n'y a pas de troponine. D'autres molécules sont présentes et en particulier la calponine et la caldesmone. La calponine est une molécule apparentée à la troponine T. La calponine se lie à l'actine F dont elle modifié la conformation,

stopper la possibilité de glissement entre filament fin d'actine et de myosine. En outre la calponine inhibe l'activité Mg-ATPasique de La Myosine.

Une autre molécule, la caldesmone interagit avec la tropomyosine et participe à la stabilisation du filament fin. Son rôle est donc inhibiteur. Il est levé par la calmoduline saturée en calcium. (Figure 25)

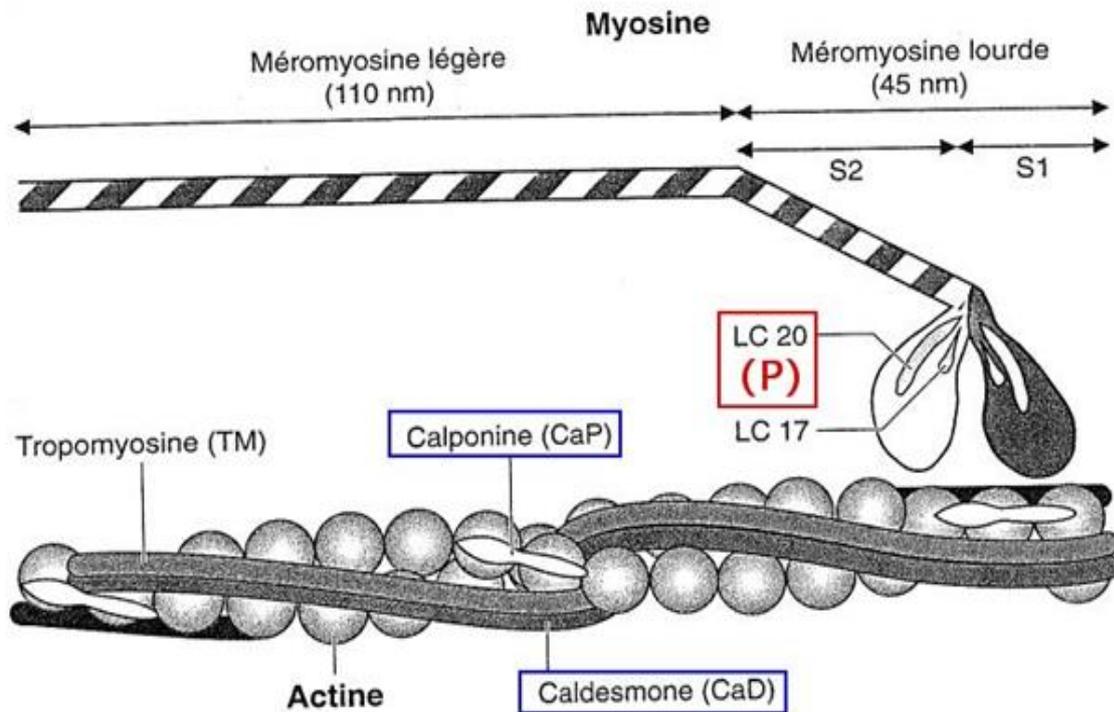


Figure 25 : Les protéines contractiles de la cellule musculaire lisse.

3-3-2 Contraction de la cellule musculaire lisse

3-3-2-1 Régulation du calcium intracellulaire au repos

Dans la cellule musculaire lisse la concentration en Ca^{2+} est très variable, elle est faible (0, 1 μM) dans le cytoplasmique, proche de 1 mM dans le compartiment extracellulaire et atteint la valeur de 2 mM dans le réticulum sarcoplasmique. L'entrée du calcium dans la cellule est très faible car les canaux calciques voltage dépendant sont fermés et que la diffusion passive à travers la bicouche lipidique est

négligeable ce gradient de Ca^{2+} est maintenu par différents mécanismes de transport : (figure 26)

- Au niveau de la membrane plasmique :

Dans la membrane plasmique, le transport peut être assuré par une Ca^{2+} -ATPase bien caractérisée. Cette enzyme est considérée comme étant neutre d'un point de vue du potentiel de membrane, pompant 2 ions H^+ pour chaque ion Ca^{2+} expulsé, mais importante en ce qui concerne la régulation du pH intracellulaire. Le transport peut être de type antiport : il s'agit d'un transporteur échangeur $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$, le Na^+ entre selon son gradient électrochimique créant l'énergie nécessaire à l'expulsion du Ca^{2+} . Ce transporteur est électrogène, faisant sortir un ion Ca^{2+} pour 3 ions Na^+ entrés dans la cellule.

- au niveau du réticulum endoplasmique :

Dans le réticulum sarcoplasmique, le pompage du Ca^{2+} est assuré par des ATPases Ca^{2+} dépendantes (Sarco Endoplasmic Réticulum Calcium ATPase : SERCA) qui peuvent représenter jusqu'à 90% des protéines de la membrane de réticulum. Dans ce réservoir, le Ca^{2+} peut être sous une forme liée ou sous une forme libre. Les SERCA agissent en conjonction avec les transporteurs calciques dépendants de l'ATP de la membrane plasmique et probablement avec l'échangeur $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ pour maintenir un faible niveau cytoplasmique de Ca^{2+}

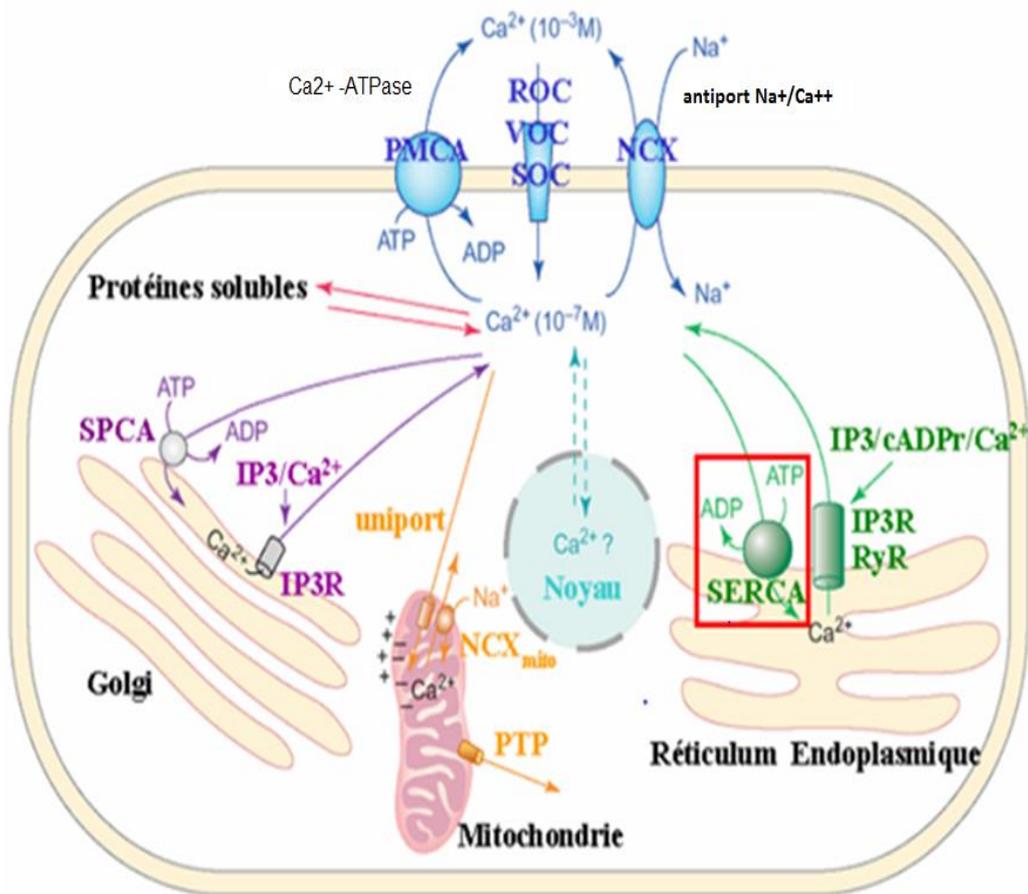


Figure 26 : les différents mécanismes de transport du calcium dans la cellule musculaire lisse. (Adaptée par Carafoli 2004)

3.3.2.2 Signalisation de la contraction

Dans le muscle lisse, la stimulation initiale est réalisée par les terminaisons nerveuses, qui libèrent deux neurotransmetteurs, soit l'adrénaline soit l'acétylcholine. Le premier est fixé par les récepteurs adrénergiques α , le second par des récepteurs muscariniques. Nous avons déjà vu dans le chapitre physiologie de la cellule nerveuse, la structure d'un récepteur muscarinique, qui appartient à la famille des GPCRs. Les récepteurs adrénergiques sont également des GPCRs (figure 27).

La signalisation par ces récepteurs, adrénergiques α et muscariniques, active la Phospholipase C, qui dégrade les phospholipides en DAG et IP3. DAG active le canal calcique ROC, situé sur la membrane plasmique, qui laisse entrer les ions de Ca^{2+} dans le cytosol. L'IP3 active un canal calcique situé sur le RE, il entraîne la libération massive des ions de Ca^{2+} .

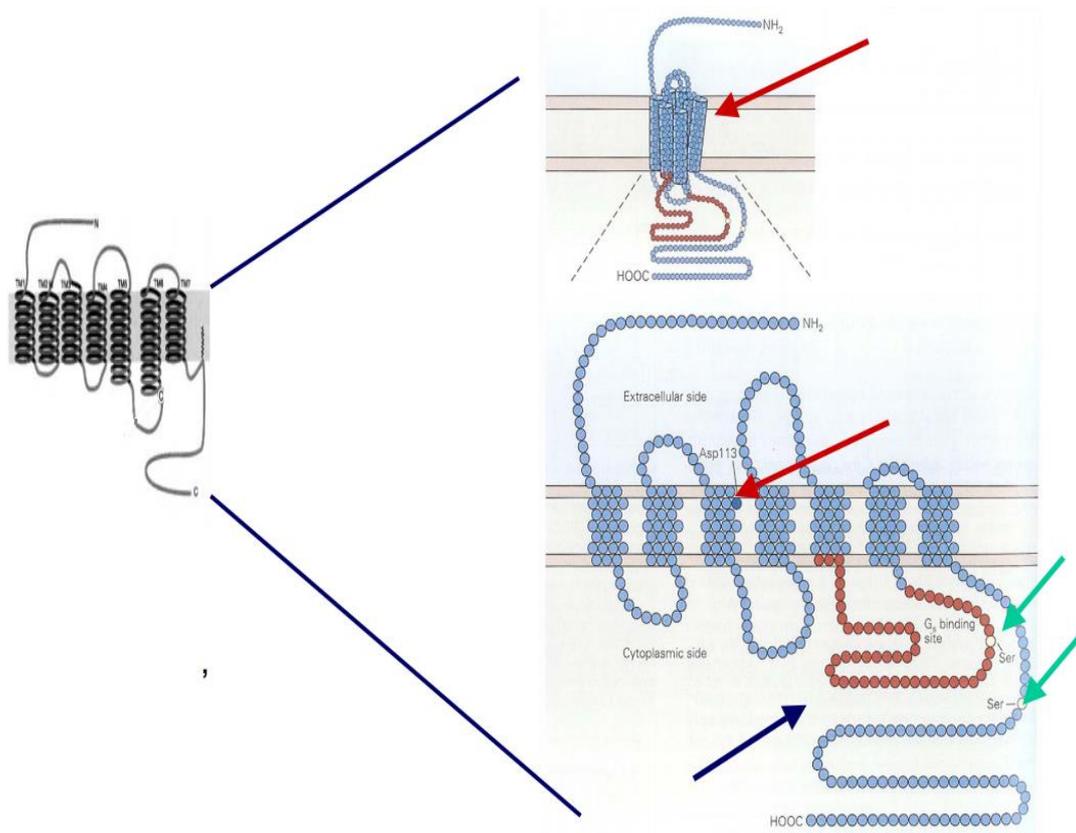


Figure 27 : Représentation schématique de la structure conservée d'un récepteur adrénérgique montrant le site d'activation de G_s . Exemple ici, le récepteur de type β_2 .

3-3-2-3 Mécanisme de la contraction

Les ions de Ca^{2+} libérés dans le cytoplasme (provenant de RS) vont se fixer sur la calmoduline (spécifique du muscle lisse), cette fixation induit un changement de conformation de la molécule, qui va interagir avec une enzyme, la Kinase de la chaîne légère de la myosine (MLCK) ce qui permet à la myosine de se lier à l'actine. (Figure 28, figure 29)

L'activité de la calmoduline est inhibée, lorsque la MLCK est phosphorylée par la protéine kinase A, dépendante de l'AMPc. Ce dernier est formé dans les cellules musculaires lisses par fixation de l'adrénaline sur ses récepteurs β . (Figure 30)

En conclusion, l'adrénaline possède un double effet dans la cellule musculaire lisse, elle peut activer et interrompre la contraction, ceci sert à régulariser la contraction uniforme, progressive et durable. (Tableau 1)

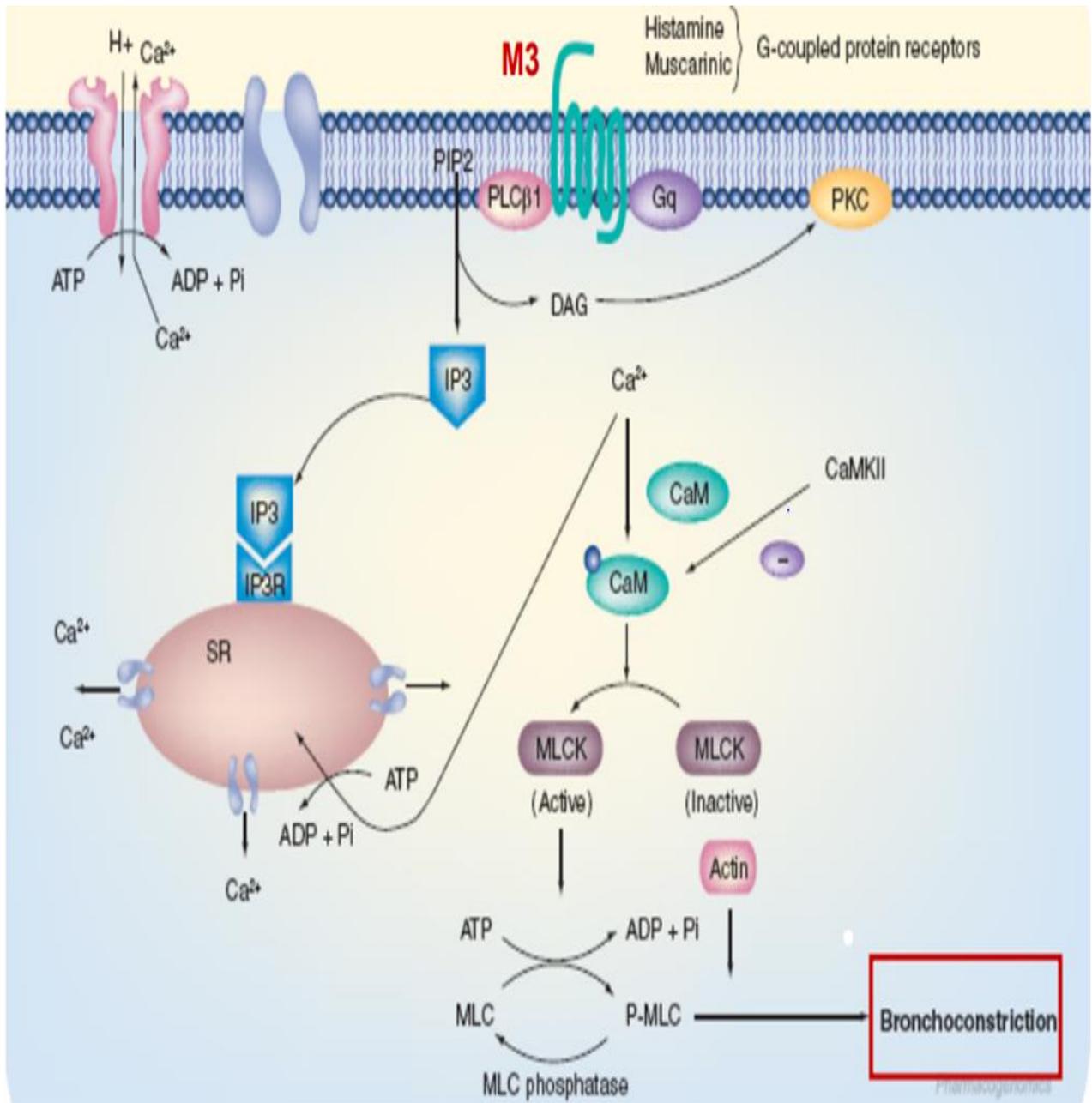


Figure 28 : Signalisation de la contraction dans la cellule musculaire lisse (les bronches pulmonaires) par activation des récepteurs muscariniques de type M3.

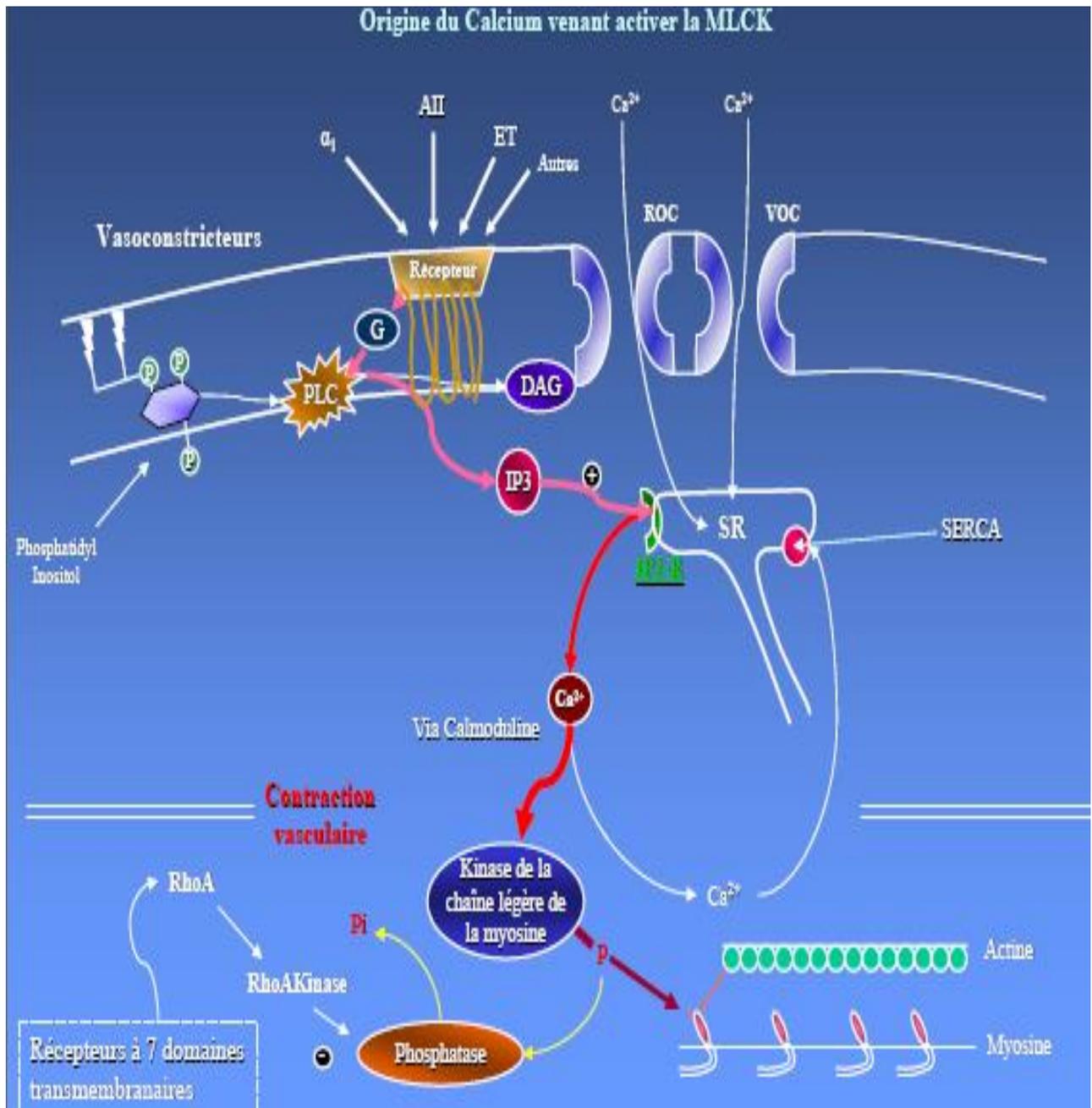


Figure 29: Signalisation de contraction dans Les cellules musculaires lisses vasculaires par Les récepteurs α adréneriques: α_1 , Angioténine II, Endotéline. Le Ca^{2+} provenant du réticulum sarcoplasmique entraîne la contraction du système actine –myosine . Le Ca^{2+} qui rentre par VOC et ROC va dans le RS.

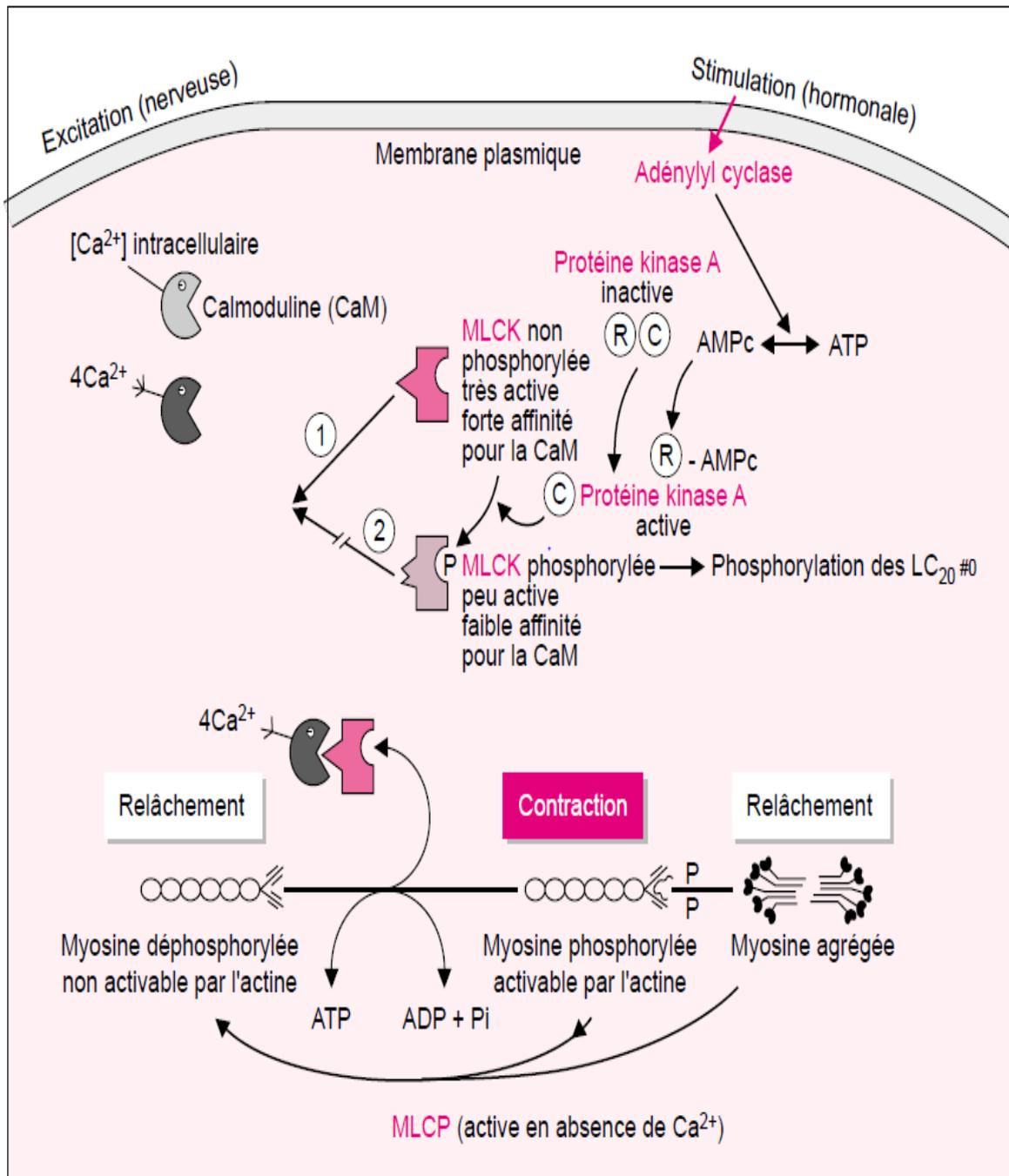


Figure 30 : Régulation de la contraction-relaxation du muscle lisse. L'augmentation de la concentration de calcium cytosolique active la calmoduline qui s'associe à la MLCK pour former un complexe actif $4Ca^{2+}$ -CaM-MLCK (situation 1) : la chaîne légère de la myosine sera phosphorylée et la fibre musculaire se contractera. L'activité de la MLCK peut être inhibée sous l'effet de la protéine kinase A suite à une signalisation par les récepteurs adrénergique β (situation 2) : la MLCK ne peut plus former de complexe avec Ca^{2+} et calmoduline. La déphosphorylation de la myosine par la MLCP, est active en absence de Ca^{++} .

TABLEAU 1 : les différentes signalisations par les récepteurs adrénergiques post synaptiques (cellule musculaire lisse).

Récepteur (GPCR)	$\alpha 1$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\beta 3$
Sous/unité G α	G α p	G α s	G α s	G α i
Effecteur	PLC	AC	AC	NOS
Second messenger	Ca ⁺⁺	AMPc	AMPc	NO
Localisation tissulaire	Muscle lisse, artérioles	Cœur	Muscle lisse, bronches pulmonaires	Cœur
Effet	Excitateur contraction	Excitateur contraction	Inhibiteur relaxation	Inhibiteur relaxation

G α s : stimulante. G α i : inhibitrice. PLC : phospholipase C. NOS : Nitric oxyd synthase. NO : oxyde d'azote.

Conclusion:

Le contraction de la cellule musculaire est déclenchée par l'ouverture des canaux calciques de type L . Les tubules T qui forment avec le réticulum sarcoplasmique , la triade dans la cellule musculaire striée squelettique , et la diade dans les cardiomyocytes contractiles , contribuent a l'amplification de la signalisation intracellulaire par le calcium et assurent l'ouverture des canaux calciques reanodyne (RyR) , et la décharge massive des ions calciques induisant la contraction du complexe actine myosine du sarcomère . dans la cellule musculaire lisse, les canaux calciques RyR sont les seuls responsables de la contraction, car la calcium qui rentre dans le cytosol est pompé vers le réticulum sarcoplasmique . la triade, la diade ainsi que les sarcomères sont absents, et le mécanisme de contraction est principalement déclenché par une stimulation hormonale.

Le relâchement dans les trois types de cellules est assure par la baisse du taux de calcium intracellulaire, grâce a intervention des pompes SERCA ATPases du réticulum sarcoplasmique. la contraction de la cellule musculaire est donc , de type "calcium induce calcium release " surtout dans la cellule cardiaque ou l'ouverture des canaux calciques RyRs dépend exclusivement de la fixation des ions de calcium sur ces récepteurs canaux , situés sur le réticulum sarcoplasmique.