

Physiologie de la cellule musculaire

1. physiologie de la cellule musculaire strié squelettique

1.2 Les structures membranaires intervenant dans la contraction de la cellule musculaire striée

1.2.1 Le récepteur nicotinique au niveau de la plaque motrice

Au niveau de la plaque motrice (figure 2), le potentiel d'action arrive dans la terminaison nerveuse d'un neurone moteur, induit la dépolarisation de la membrane plasmique du neurone déclenchant ainsi la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique, par groupes constant d'environ 10.000 molécules (quanta de sécrétion). Après diffusion dans l'espace inter synaptique, l'acétylcholine va se lier à son récepteur spécifique, le récepteur nicotinique de l'acétylcholine. Celui-ci est un récepteur canal cationique s'ouvre brutalement et fait entrer de grandes quantités de Na^+ . Son ouverture entraîne la dépolarisation locale de la membrane post-synaptique musculaire en moins d'une milliseconde, car l'acétylcholine est immédiatement hydrolysée en choline et acétate par l'acétyl-cholinestérase. (Figure 3)

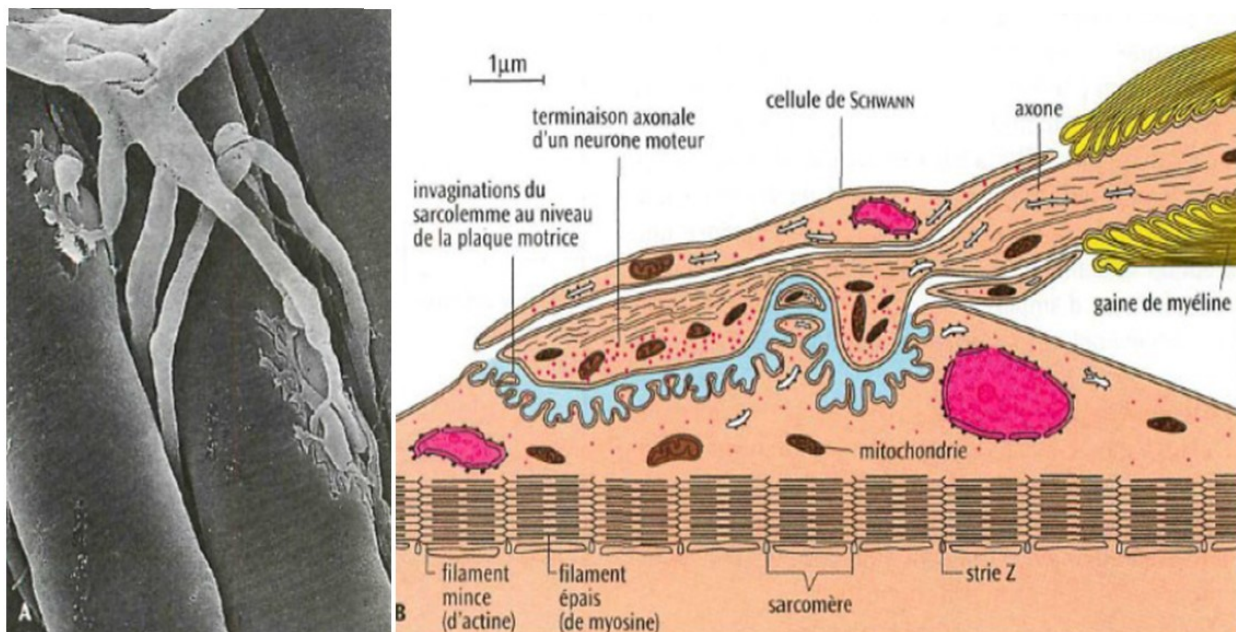


Figure 2 : jonction neuromusculaire ou plaque motrice. A) microscopie électronique. B) représentation schématique.

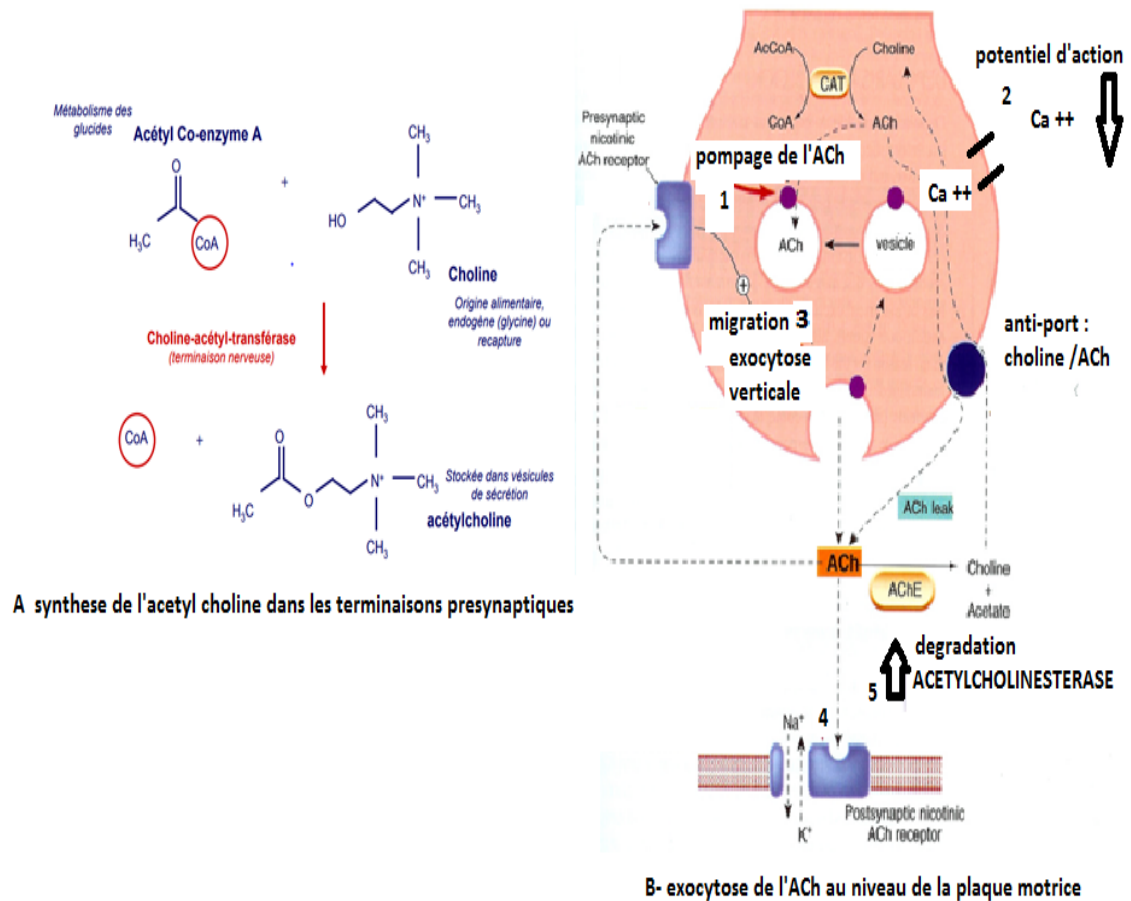


Figure 3 : Représentation schématique de la libération de l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. 1) pompage de l'ACh synthétisé 2) ouverture des canaux calciques voltages dépendants 3) exocytose 4) ouverture du récepteur canal sodique nicotinique (AChR) , 5) dégradation de l'acétylcholine . un influx nerveux active 300 vésicules , qui libèrent +/- 300000 molécules d'ACh, dont les 2/3 se fixent au niveau de la post synapse.

1.2.2 La membrane plasmique

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 4)

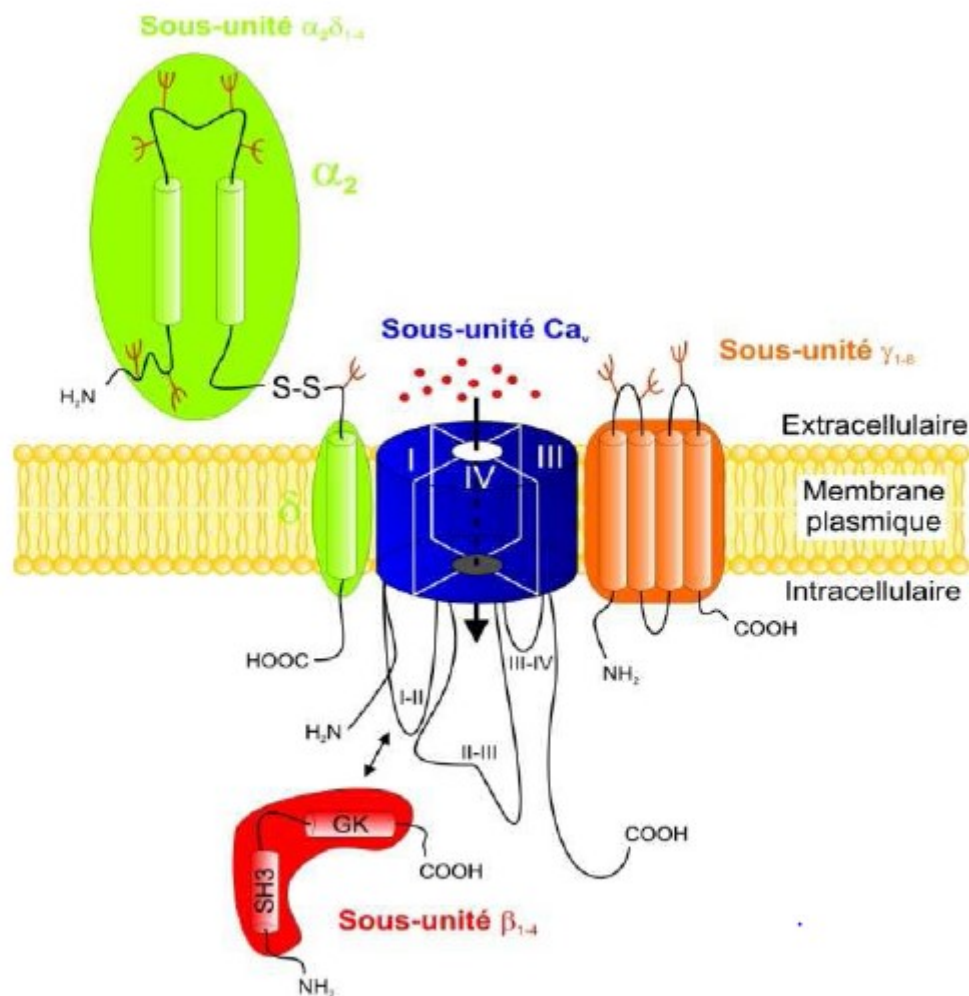


Figure 4: Représentation schématique de la structure moléculaire d'un canal calcique voltage dépendant. Le DHPR est un hétéro tétramère constitué d'une sous-unité principale, le pore sélectif aux ions Ca^{2+} , α_1 (transmembranaire), et de trois sous-unités régulatrices, la sous-unité $\alpha_2\delta$ 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 5) 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 quantité 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. (figure 6, figure 7)

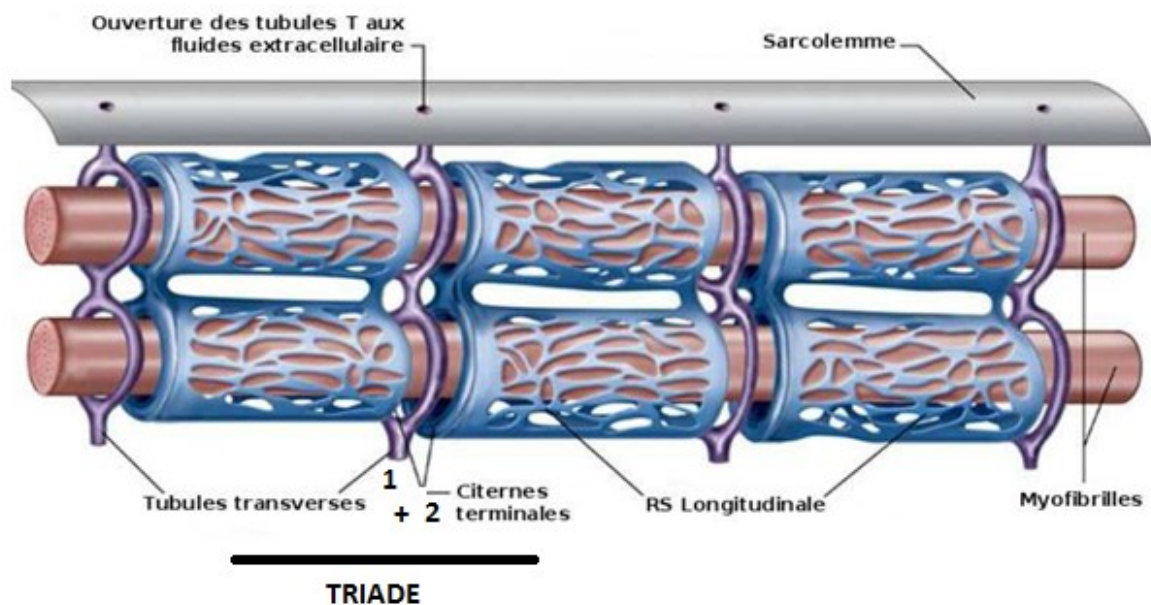


FIGURE 5 : Vue détaillée du réticulum sarcoplasmique et des tubules T de la fibre musculaire squelettique. Deux citernes latérales plus un tubule transverse = triade.

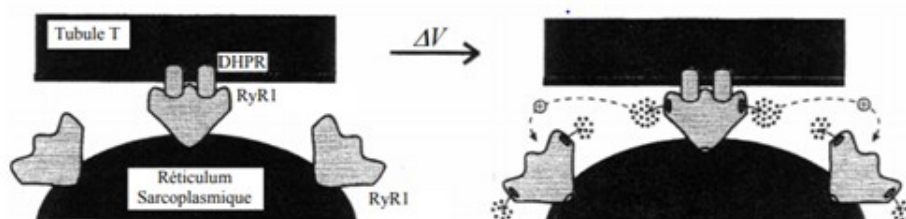


Figure 4. Libération de calcium du réticulum sarcoplasmique dans le muscle squelettique adapté de (Berridge 1997)

Figure 6 : libération du calcium du réticulum sarcoplasmique dans le muscle squelettique. (Berridge 1997)

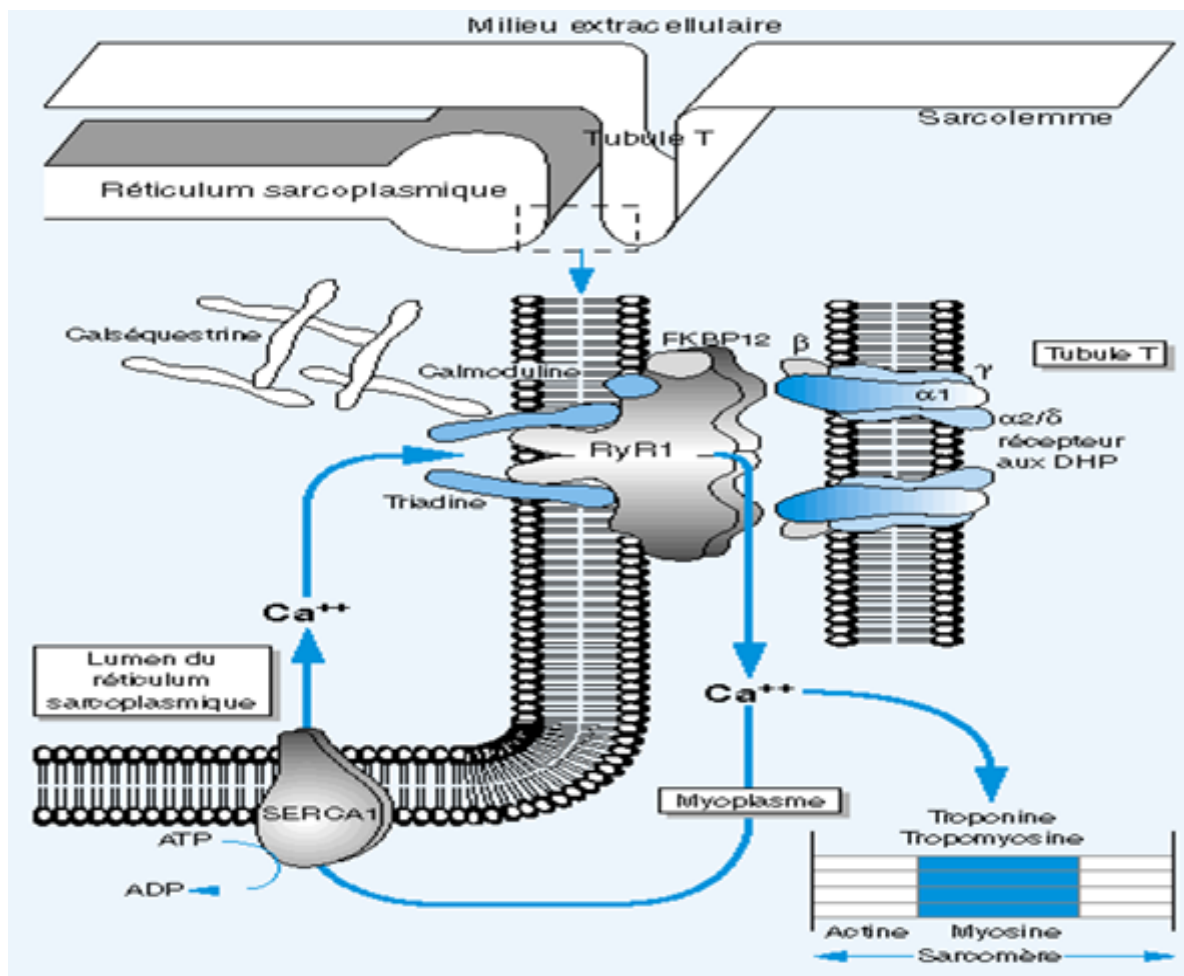


Figure 7 : rôle de la triade dans couplage excitation-contraction (CEC).

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 8)

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 9)

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

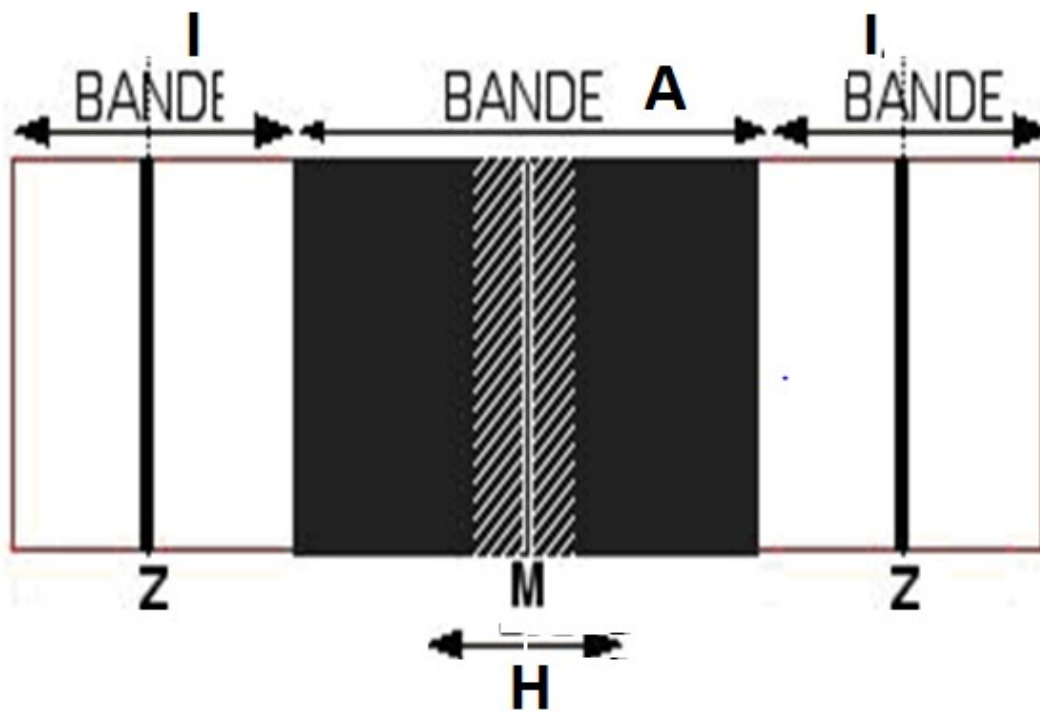


Figure 8 : Sarcomère d'une myofibrille, vu au microscope optique.

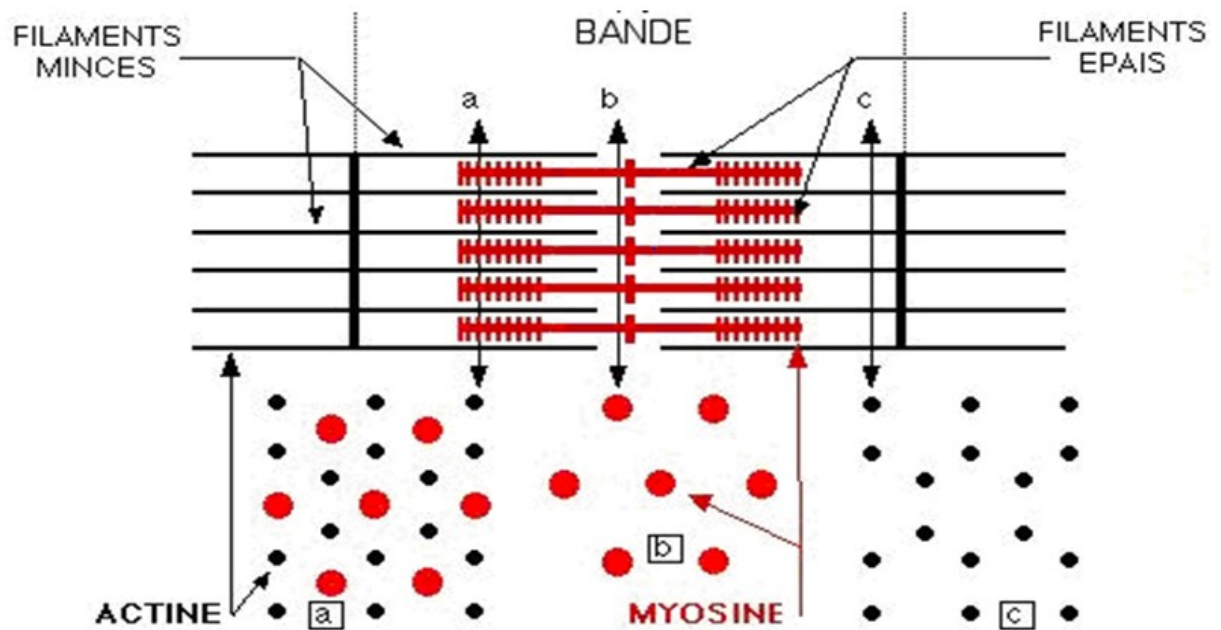


Figure 9 : Sarcomère d'une myofibrille, vu au microscope électronique.

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 10)

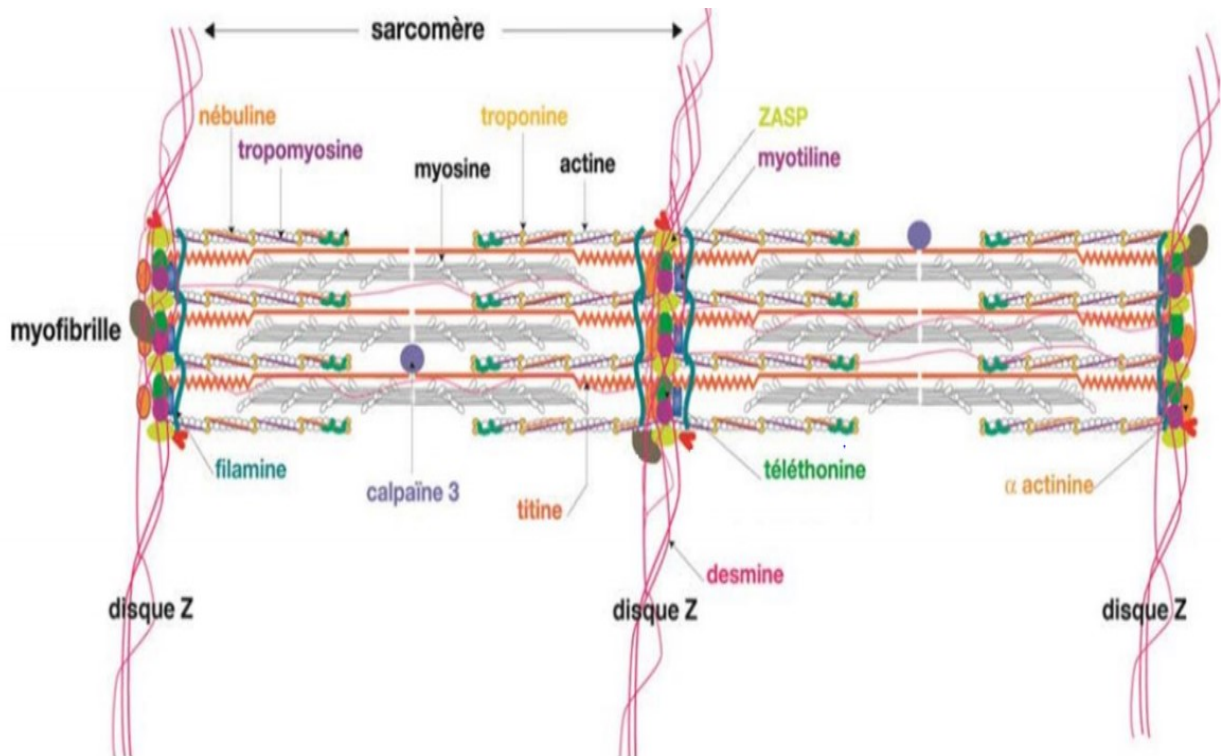


Figure 10 : les protéines contractiles impliquées dans la structure du sarcomère. D'après « avancées dans les myopathies des ceintures » Savoir et comprendre - juin 2016 – AFM

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)

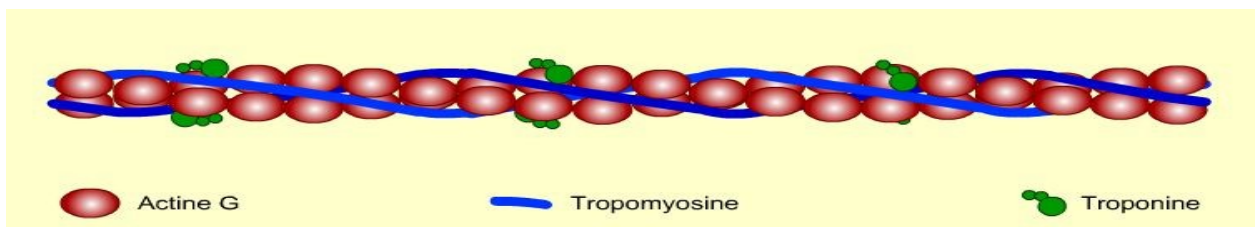


Figure 11 : filament d'actine dans la cellule musculaire striée squelettique.

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 12)

- 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.

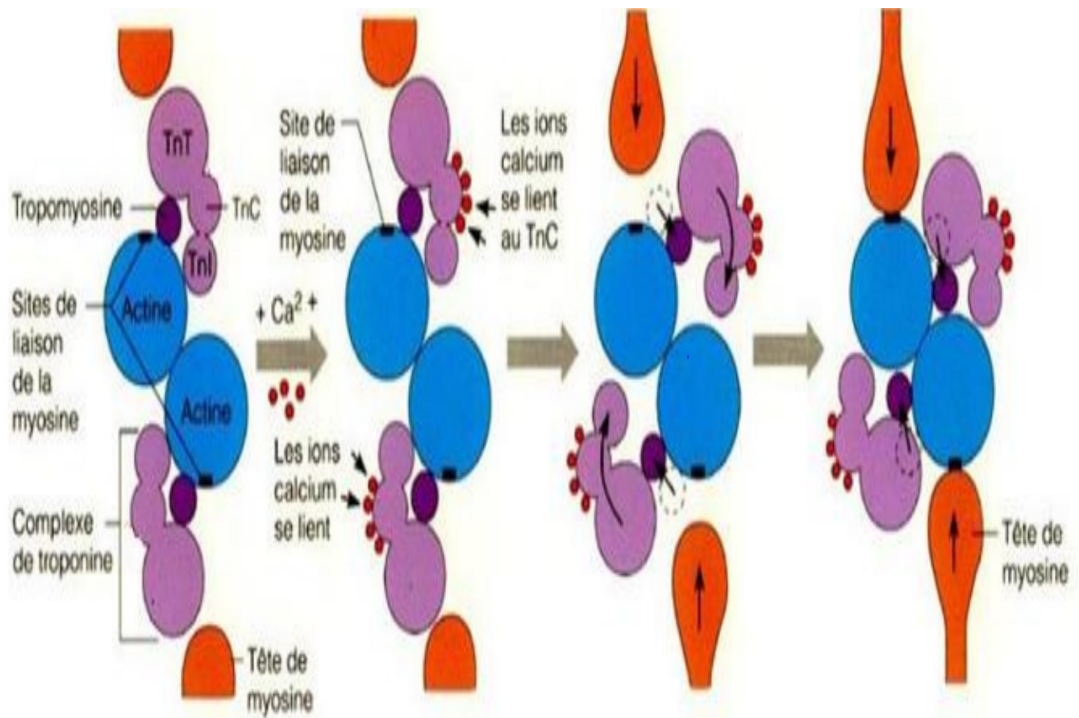


Figure 12 : liens entre l'actine, la troponine et la tropomyosine , au repos et après fixation du calcium sur la troponine C .

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.

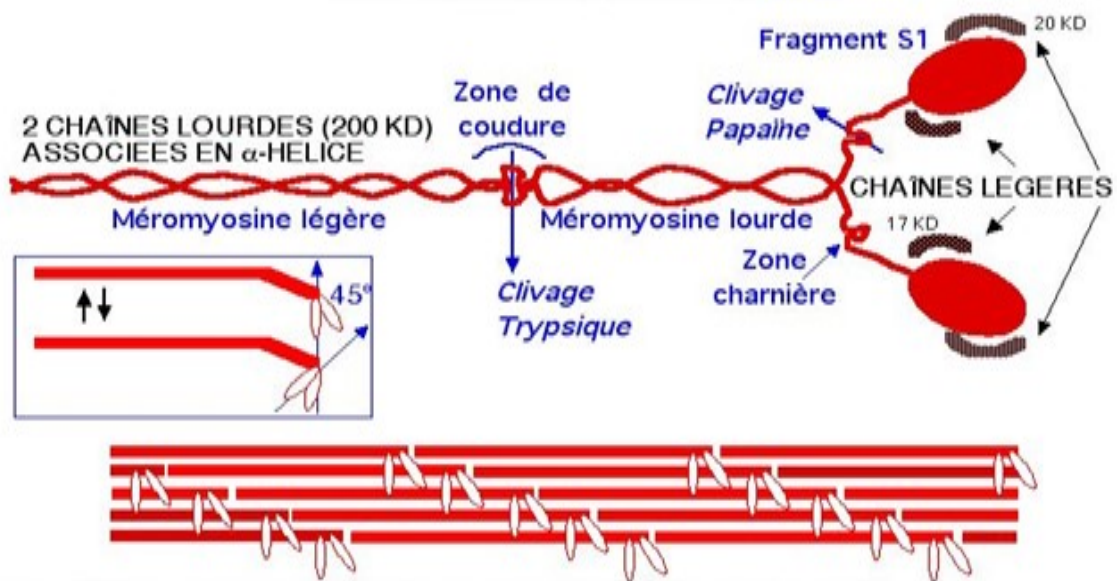


Figure 13 : Structure de la myosine 2 dans la cellule musculaire.

1.4 Contraction

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.

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 14)

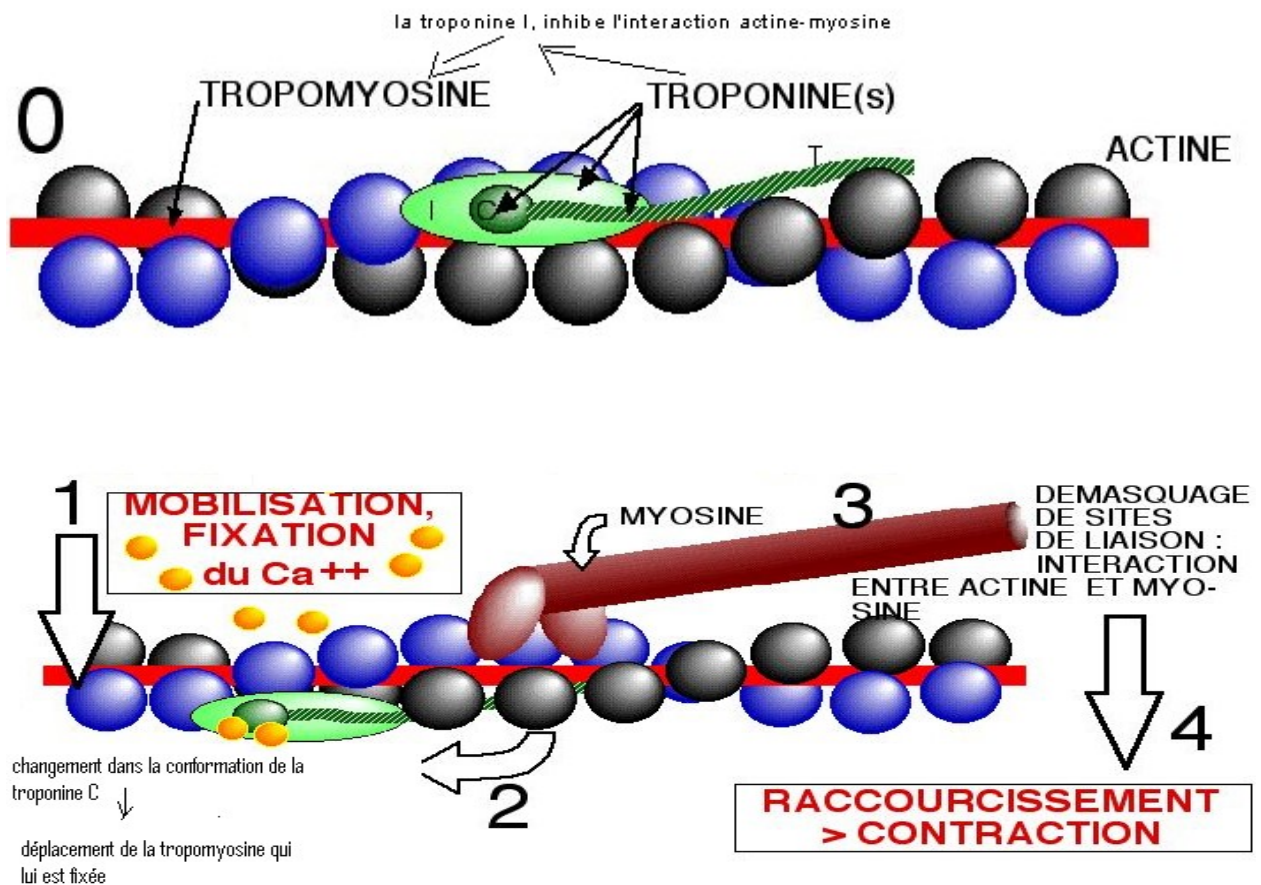


Figure 14 : Atachement actine-myosine apres fixation du calcium sur la troponine C .

Arrêt de la contraction = Relâchement

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 convergence 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.