

CONTRACTION DU MUSCLE STRIE SQUELETTIQUE

LASS SPECIALITE
« METIERS DE LA REEDUCATION »

LE COUPLAGE EXCITATION-CONTRACTION

Le **couplage excitation-contraction** correspond à la séquence d'événements qui survient entre le potentiel d'action membranaire et la contraction proprement dite (fig. 1). Il dépend du fonctionnement de deux récepteurs membranaires :

- les récepteurs à la dihydropyridine (DHPRs)
- les récepteurs à la ryanodine (RyRs)

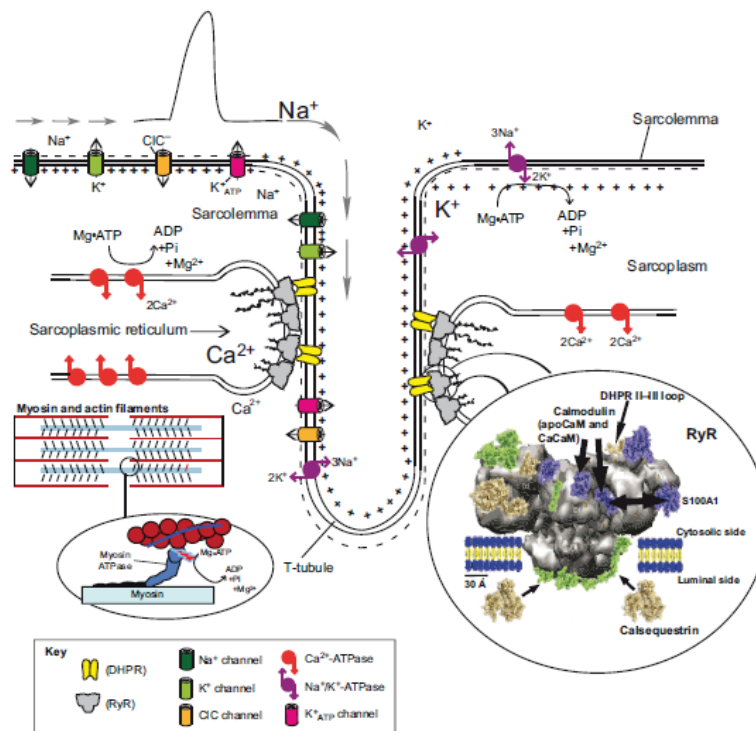


Figure 1 : couplage excitation-contraction. (MacIntosh et al. *J Cell Sci* 125: 2105-2114, 2012)

Les **DHPRs** sont situés dans la membrane du tubule T. Ils sont sensibles au potentiel de membrane. Chaque récepteur est constitué de 4 sous-unités. La sous-unité $\alpha 1$

- possède une activité de type canal Ca^{2+} ,
- possède des sites de liaison pour des agents pharmacologiques, dont les dihydropyridines. Cette liaison est modulée par une sous-unité $\alpha 2/\delta$.

- est sensible au potentiel électrique. Cette propriété est modulée par les 3 autres sous-unités : $\alpha 2/\delta$, β et γ . La variation du potentiel électrique de la membrane plasmique induit un changement de conformation de la sous-unité $\alpha 1$ qui modifie la répartition des charges électriques au sein de la molécule.

Chez la souris KO pour le gène codant pour la sous-unité $\alpha 1$, l'absence de cette sous-unité dans le tubule T du muscle strié se traduit par l'absence de couplage excitation-contraction. En transfectant ces mêmes animaux avec le gène codant pour cette sous-unité, on rétabli à la fois l'expression de la sous-unité $\alpha 1$ et le couplage excitation-contraction.

Les **récepteurs à la Ryanodine (RyRs)** sont localisés dans la membrane du réticulum sarcoplasmique. Ils sont placés en regard des DHPRs. Le récepteur à la ryanodine est un canal $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$. Son ouverture permet la libération du Ca^{2+} contenu dans les citernes du réticulum sarcoplasmique vers dans le cytosol, et induit l'augmentation du $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cytosol}}$. On connaît 3 isoformes de RyR : RyR1, RyR2 et RyR3. *In vitro*, leur ouverture peut être soit Ca^{2+} -dépendante soit voltage-dépendante, dans des proportions variables suivant l'isoforme. *In vivo*, seul RyR1 est exprimé dans le muscle strié squelettique de mammifère et son ouverture est voltage-dépendante mais pas Ca^{2+} -dépendante.

En résumé : l'arrivée du potentiel d'action membranaire au niveau du tubule T induit le changement de conformation du DHPR. Celui-ci se traduit par un transfert de charges au sein du DHPR qui provoque l'ouverture voltage-dépendant des RyR.

LA CONTRACTION MUSCULAIRE

La **théorie de la contraction par glissement des filaments** a été élaborée par Huxley en 1954, à partir de l'observation des changements des différentes bandes dans le sarcomère. Elle a été confirmée dans les années 90.

Au repos :

- la concentration en Ca^{2+} dans le cytosol ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cytosol}}$) est inférieure à $1\mu\text{M}$;
- le site de liaison de l'actine avec la myosine est masqué par la troponine I (TN-I) et la tropomyosine (TM), empêchant la fixation de la tête de myosine sur l'actine (Fig. 2).

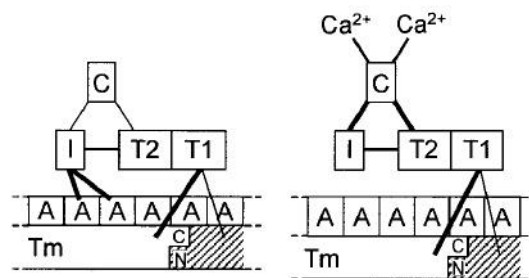


Figure 2 : Modification des interactions entre les myofilaments induites par la fixation du Ca^{2+} sur la troponine C (Gordon et al. *Physiol Rev* 80(2): 853-824, 2000)

La contraction commence par l'augmentation de $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cytosol}}$ libéré par le réticulum sarcoplasmique et sa fixation sur la troponine C (TN-C). Dans le muscle strié squelettique, la liaison du Ca^{2+} à TN-C est extrêmement rapide. Elle induit un changement de conformation de TN-C et augmente son affinité

- pour la **TN-I** et la déplace alors depuis l'actine vers la TN-C.
- pour **TN-T**, également liée à la tropomyosine, ce qui provoque le déplacement de la TM.

Le site de liaison de la myosine sur l'actine est alors démasqué et la tête de myosine peut venir s'y fixer pour former un pont actomyosine (fig. 2).

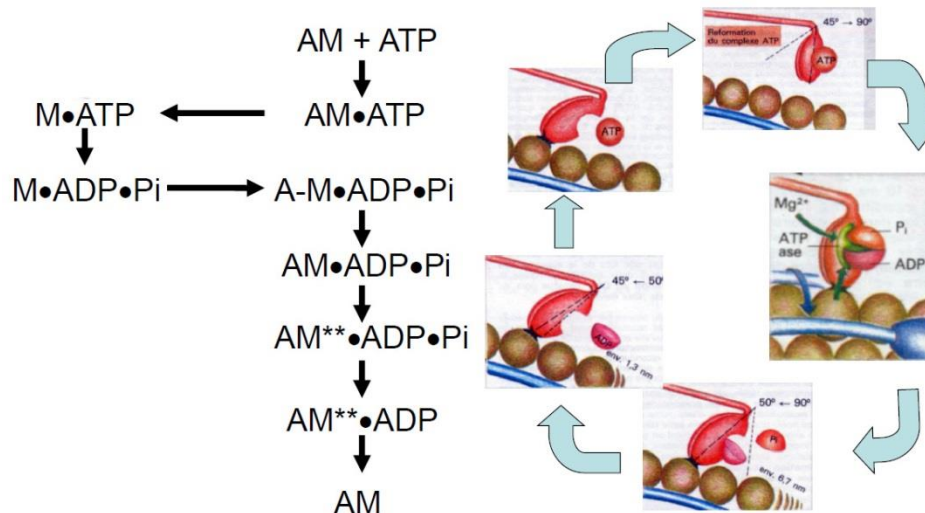


Figure 3 : étapes de la contraction du muscle strié squelettique

Puis les étapes suivantes se succèdent (Fig. 3) :

1. La fixation rapide de l'ATP sur l'actomyosine (AM) forme un complexe AM•ATP et provoque la dissociation du complexe Actine-Myosine ainsi que le redressement de la tête de myosine. L'angle formé par cette dernière avec la chaîne lourde de myosine passe de 45° à 90°. Dans les conditions physiologiques, la séparation de l'actomyosine est extrêmement rapide et se fait plus vite que l'hydrolyse de l'ATP par la myosine
2. l'hydrolyse de l'ATP en ADP + Pi par la myosine provoque la reconstitution du pont actomyosine en 2 temps :
 - d'abord par des liaisons faibles A-M•ADP•Pi
 - puis, après un nouveau changement de conformation, une liaison beaucoup plus forte AM •ADP•Pi.
3. la tête de myosine pivote ensuite pour former de nouveau un angle de 45° avec la chaîne lourde de myosine et générer de la force ou du déplacement.
4. les têtes de myosine exercent une traction sur les filaments d'actine, les filaments minces glissent vers le centre du sarcomère (zone claire). Les lignes Z se rapprochent, les stries I sont raccourcies, les zones claires disparaissent et les

striés A se rapprochent les unes des autres sans que la longueur des myofilaments diminue.

5. Pi se sépare du complexe $AM^{**}\bullet ADP\bullet Pi$.
6. l'ADP se sépare à son tour du complexe $AM^{**}\bullet ADP$.

Tant que $[Ca^{2+}]_{\text{cytosol}}$ reste élevée, ce cycle se répète, amplifiant la contraction.

La vitesse à laquelle le cycle se répète dépend principalement du nombre d'ATP que la tête de myosine est capable d'hydrolyser. Cependant, même pendant les contractions les plus rapides, la vitesse d'hydrolyse de l'ATP est 2 fois plus faible dans les fibres que lorsqu'elle est mesurée dans des préparations biochimiques en solution. Cela fait penser que l'étape limitante n'est pas l'hydrolyse de l'ATP elle-même (puisque'elle peut être plus rapide *in vitro*) mais plutôt de la libération des produits (Pi et ADP).

En l'absence de nouvelle stimulation, le Ca^{2+} est repompé depuis le cytosol vers le réticulum sarcoplasmique. $[Ca^{2+}]_{\text{cytosol}}$ diminue, TN-C n'est plus liée au Ca^{2+} et libère la TN-I qui inhibe de nouveau la formation du complexe Actine-Myosine. Le sarcomère se relâche.

Le repompage du Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique se fait par un transport actif (donc avec consommation d'ATP) via les Ca^{2+} -ATPase du réticulum Sarcoplasmique (SERCA). On estime que le coût énergétique du fonctionnement des SERCA représente environ 30% de la consommation totale d'ATP liée à la contraction musculaire. Le reste serait lié au fonctionnement des pompes Na^+/K^+ ATPases membranaires ($\approx 10\%$) et de la myosine ATPase lors du cycle de contraction ($\approx 60\%$).

REGULATION DE LA CONTRACTION

LES TYPES DE CONTRACTION MUSCULAIRES

Il existe deux grandes catégories de contractions musculaires :

- Dans les **contractions isométriques**, la force développée augmente sans variation de la longueur du muscle.
- Dans les **contractions isotoniques**, la longueur du muscle varie et la force développée reste constante. On parle de contraction est **concentrique** si le muscle se raccourcit, **excentrique** si le muscle se contracte en s'allongeant (sous l'action d'une force extérieure supérieure à celle du muscle).

REGULATION DE LA FORCE DE CONTRACTION

Une stimulation brève provoque une secousse isolée. Dans le cas d'une contraction isométrique, représentée sur le tracé de la fig. 4, on distingue 3 phases :

1. La période de latence correspond à la durée écoulée entre la stimulation et le début de l'augmentation de la force développée par le muscle. Ce temps de latence comprend

- le temps de conduction nerveuse (si la stimulation est réalisée au niveau nerf moteur)
- la transmission neuromusculaire
- le couplage excitation-contraction

2. La phase de contraction est comprise entre le début de l'augmentation de la force et son maximum. Cette étape correspond au glissement des myofilaments.

3. La phase de relâchement, durant laquelle la tension du muscle diminue depuis la force maximale de la contraction jusqu'à son niveau initial. Elle correspond au retour du Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique.

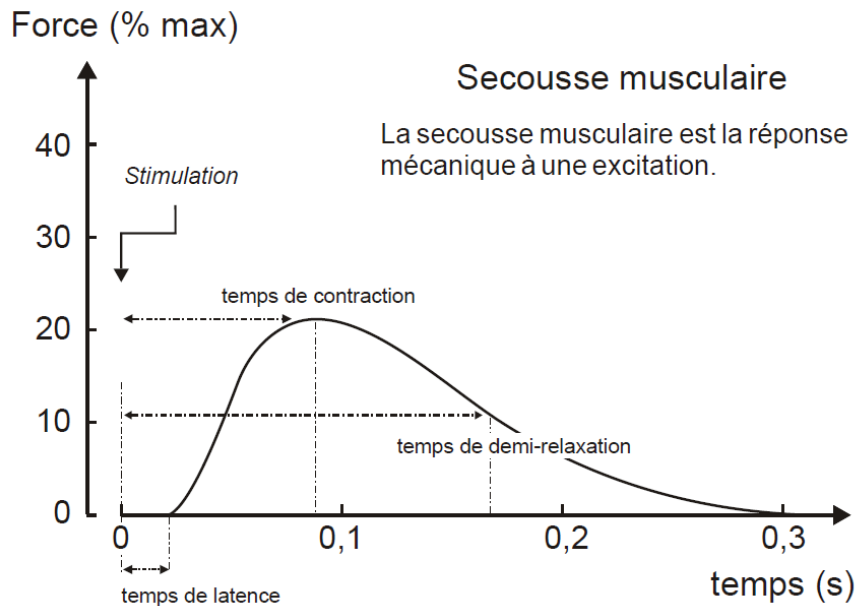


Figure 4 : évolution de la force au cours d'une contraction isométrique

La secousse peut être caractérisée à l'aide de paramètres tels que

- la force maximale développée (F_{max})
- le temps de contraction, durée nécessaire pour atteindre cette F_{max}
- le temps de demi relaxation, durée pour revenir à 50% de F_{max}

RELATION FORCE- $[Ca^{2+}]$

Il existe une relation de type sigmoïde entre la force développée par une fibre musculaire squelettique et la concentration de Ca^{2+} à laquelle elle est exposée.

Comme indiqué dans la fig. 5,

- aux faibles concentrations, aucune force n'est générée.
- pour les concentrations plus élevées, la force développée augmente en fonction de l'augmentation de $[Ca^{2+}]$. Cette partie est due à l'augmentation du nombre de ponts actomyosine créés.
- au delà d'une certaine concentration, tous les sites de liaison sont occupés sur la troponine. Aucun pont d'actomyosine supplémentaire n'est créé malgré l'augmentation de $[Ca^{2+}]$, la force n'augmente plus.

La concentration de Ca^{2+} pour laquelle la force produite est égale à 50% de la force maximale est appelée Ca_{50} et reflète la sensibilité de la machinerie contractile pour le Ca^{2+} .

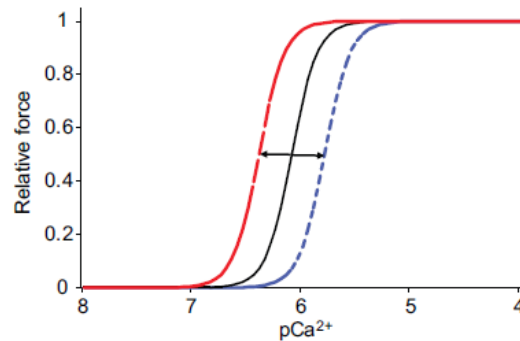


Figure 5 : Relation Force – calcium dans le muscle strié squelettique (MacIntosh et al. *J Cell Sc* 125: 2105-2114, 2012).

Un déplacement de la relation force- Ca^{2+} vers la gauche correspond à une diminution de Ca_{50} et représente une augmentation de la sensibilité au Ca^{2+} . Et inversement. Inversement, un déplacement vers la droite correspond à une augmentation de Ca_{50} et représente une diminution de la sensibilité au Ca^{2+} .

PHOSPHORYLATION DE LA CHAÎNE LÉGÈRE DE MYOSINE.

Chaque tête de la chaîne lourde de myosine est associée à deux chaînes légères de myosine (MLC) (fig. 6). L'une des deux est dite « régulatrice », d'où son nom de Myosine Regulatory Light Chain (RLC).

Sur des fibres musculaires perméabilisées, l'augmentation de la phosphorylation de la RLC augmente la sensibilité de la contraction au Ca^{2+} sans modifier la force maximale de la contraction. Par exemple, dans le muscle psoas de lapin, si l'on passe de 0,10 à 0,80 mole Phosphate/mole RLC, la force développée en présence de 0,60 μM Ca^{2+} est augmentée mais pas celle en présence de 10 μM Ca^{2+} . La relation force- Ca^{2+} est déplacée vers la gauche.

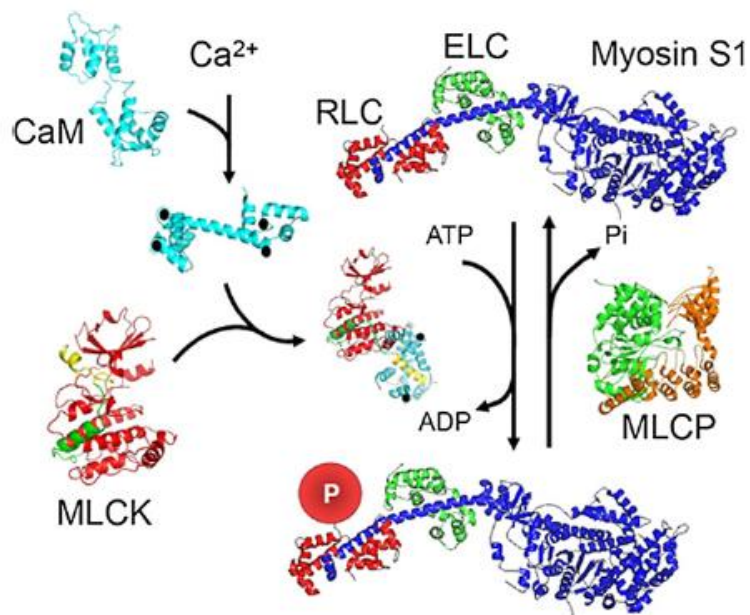


Figure 6 : Phosphorylation – déphosphorylation de la chaîne légère régulatrice de myosine (Stull J.T. et al. *Arch Biochem Biophys* 510: 120-128, 2011)

De plus, cette augmentation de la sensibilité au Ca^{2+} est proportionnelle à l'activité ATPasique de la myosine. L'augmentation de la force est donc probablement due à l'augmentation du nombre des ponts actine-myosine sans modification de la force développée par chacun.

Dans le muscle au repos, la RLC est majoritairement sous forme déphosphorylée. La stimulation de la fibre musculaire induit la libération de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique (cf paragraphe « contraction musculaire »). Une partie du Ca^{2+} libéré se fixe à la calmoduline (CaM) pour former un complexe Ca^{2+} -CaM qui vient ensuite activer la MLC kinase qui, à son tour, phosphoryle la RLC. La phosphorylation de la RLC commence donc dès le début de la contraction et se poursuit à un rythme élevé (fig. 7). Les modélisations indiquent que les vitesses de fixation du Ca^{2+} à la CaM et sur la TN-C sont comparables, c'est-à-dire rapides. La vitesse de phosphorylation est à peine 4 fois plus faible que la vitesse de contraction (11 s^{-1} vs 38 s^{-1}).

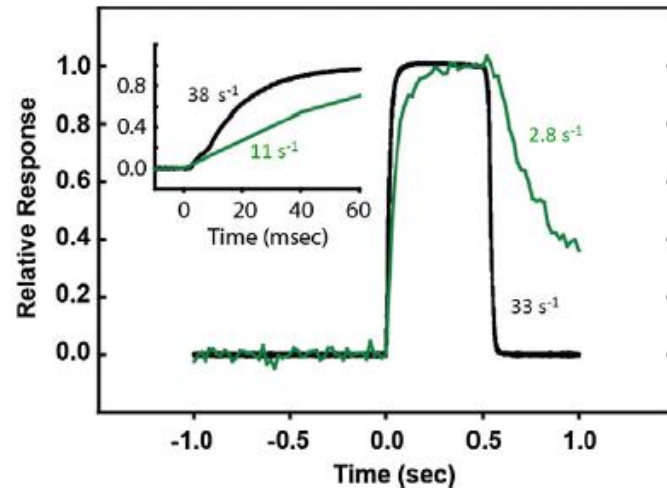


Figure 7 : Evolution de la phosphorylation de la RLC dans le muscle strié squelettique en réponse à une stimulation isolée (Stull J.T. et al. *Arch Biochem Biophysics* 510: 120-128, 2011)

Après la fin de la contraction, la RLC est déphosphorylée par la MLC Phosphatase, mais à un rythme 50 fois plus faible que la phosphorylation pour deux raisons :

- la vitesse de catalyse de la MLC Phosphatase est inférieure à celle de la MLC Kinase ;
- la vitesse de dissociation du complexe Ca^{2+} -CaM lié à la MLC est faible. L'inactivation de la MLC Kinase est lente ($\approx 3 \text{ s}^{-1}$), l'enzyme reste donc active longtemps après retour de $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cytosol}}$ aux valeurs normales. La RLC continue donc d'être phosphorylée même après la fin de la contraction.

REGULATION DES SERCAs

L'activité des pompes SERCA est régulée par plusieurs mécanismes, qui visent à augmenter la vitesse de recapture du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique, donc la vitesse de relaxation (on parle d'effet lusitrope). Dans le muscle strié squelettique, un mécanisme fait intervenir une régulation par une protéine régulatrice, le phospholambane (PLN).

Le phospholambane est une petite protéine membranaire constituée de 52 acides aminés. Au repos, elle est associée aux SERCAs et les inhibe. La phosphorylation de

PLN par les protéines kinases AMPc-dépendante (PKA) ou Ca^{2+} /calmoduline-dépendante (CaM KII) provoque la séparation de PLN et de SERCA. Les pompes SERCA ne sont donc plus inhibées, leur activité augmente pour des concentrations sous-maximales en Ca^{2+} . L'utilisation de souris KO pour le gène de PLN a montré que le PLN est actif surtout dans le muscle lent (m. soléaire), via une régulation par la PKA. PLN semble important aussi dans le vastus latéralis humain, où il serait régulé surtout par la voie de la CaM KII. Il est phosphorylé rapidement pendant la contraction musculaire, jusqu'à 5 fois le niveau de base et le reste pendant 90 min de pédalage.

EFFET DE LA FREQUENCE DES STIMULATIONS

Lorsque plusieurs stimulations identiques sont appliquées sans que le muscle n'ait le temps de se relâcher complètement, les contractions fusionnent (fig. 8). Si l'intensité du stimulus ne varie pas et si la fréquence des stimulations augmente, les contractions fusionnent et la tension maximale se maintient en plateau. On parle de contraction tétanique. Dans le même temps la réponse à chaque stimulation sera plus vigoureuse que la précédente. Ce phénomène, appelé sommation temporelle, est dû au fait que le second stimulus survient avant que le Ca^{2+} cytosolique ne soit complètement réabsorbé par le réticulum sarcoplasmique : la nouvelle bouffée de calcium vient s'ajouter à ce qui n'a pas encore regagné le réticulum sarcoplasmique, $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cytosol}}$ augmente à chaque stimulation augmentant la force des contractions successives jusqu'à atteindre un plateau. La force maximale d'une secousse isolée représente $\approx 5\text{--}20\%$ de la force que peut développer le même muscle au cours d'un téтанos parfait.

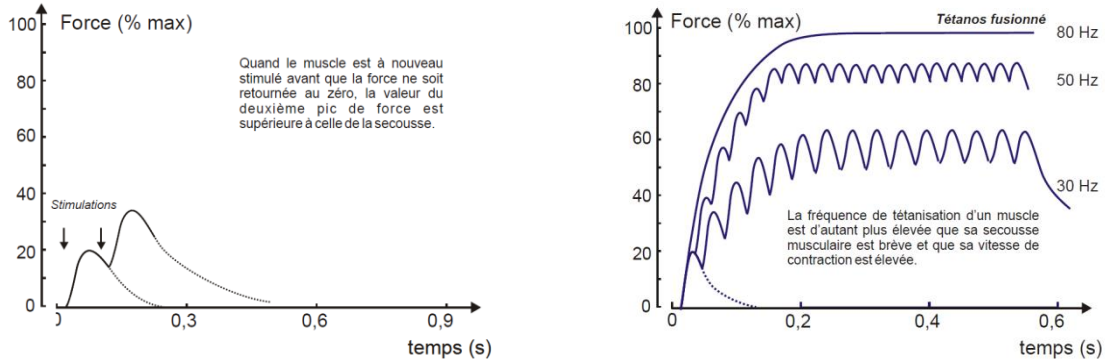


Figure 8 : Effet de la fréquence de stimulation sur la contraction musculaire

Pour des fréquences de stimulation inférieures à 10 Hz, bien que les secousses ne fusionnent pas, chacune développe une force supérieure à la précédente. Ce phénomène est appelé « escalier ». De manière analogue, si on provoque une secousse isolée immédiatement après un tétonus d'1 seconde, la force développée au pic de la secousse est supérieure à celle mesurée pour la même secousse avant le tétonus. Ce phénomène est appelé facilitation post-tétanique (fig. 9A). Pour l'escalier comme pour la facilitation post-tétanique, la vitesse d'augmentation de la force augmente proportionnellement à la force elle-même, de telle façon que le temps pour atteindre le pic de force est inchangé.

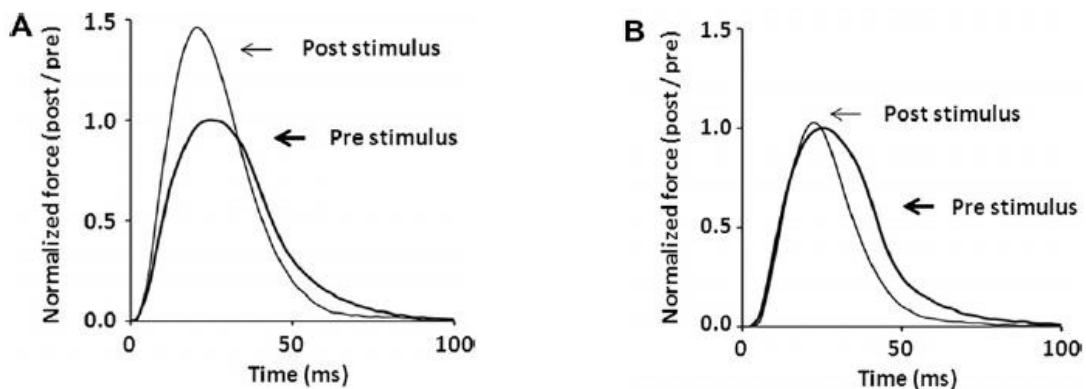


Figure 9 : Facilitation post-tétanique. Modification de la secousse isolée après un tétonus dans un muscle strié squelettique de souris sauvage (A) ou KO pour le gène de la MLC Kinase (B).

Le mécanisme principal de cette potentialisation est l'amélioration de la sensibilité de la machinerie contractile au Ca^{2+} induite par la phosphorylation de la RLC.

Ceci-dit la vitesse de contraction n'est pas seule augmentée, le temps de demi-relaxation est également diminué. Cet effet lusitrope persiste dans des muscles de souris KO pour le gène de la MLC Kinase, c'est-à-dire en l'absence de potentialisation post-tétanique (fig. 9B). L'accélération de la recapture du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique, due à l'activation de SERCA, peut expliquer la diminution de temps de demi-relaxation.

Il semble donc que les mécanismes d'activation du muscle, en particulier l'augmentation de Ca^{2+} cytosolique, agissent à la fois sur la contraction et la relaxation. Cela permet d'optimiser la performance musculaire en augmentant à la fois la force et la vitesse de la contraction mais aussi celle de la relaxation.

RELATION TENSION-LONGUEUR

Elle correspond au fait que la force développée par un muscle en réponse à une stimulation donnée dépend de son étirement initial. Cette relation a été décrite pour la première fois par Gordon et al. (1966) au niveau de la fibre musculaire isolée. A ce niveau, la force isométrique développée en réponse à une stimulation donnée (fig. 10) :

- est maximale pour la longueur d'équilibre des sarcomères ($\approx 2,4 \mu\text{m} \pm 10\%$). A cette longueur optimale, le recouvrement des myofilaments permet un nombre maximum d'interaction entre les sites de liaison actine-myosine.
- diminue progressivement avec la longueur initiale des sarcomères. Lorsque celle-ci devient inférieure à 90% de la longueur d'équilibre, le nombre de sites actifs augmente et ils ont tendance à se repousser à cause de leur orientation ; à 70% de la longueur d'équilibre, les lignes Z ont rejoint l'extrémité des filaments de myosine, la contraction devient impossible.
- diminue progressivement si la longueur initiale du sarcomère augmente au-delà de la longueur d'équilibre. L'étirement réduit les possibilités de contact ente

l'actine et la myosine ; A 150% de la longueur d'équilibre, les filaments d'actine ne sont plus au contact de ceux de myosine, les ponts ne peuvent plus se former.

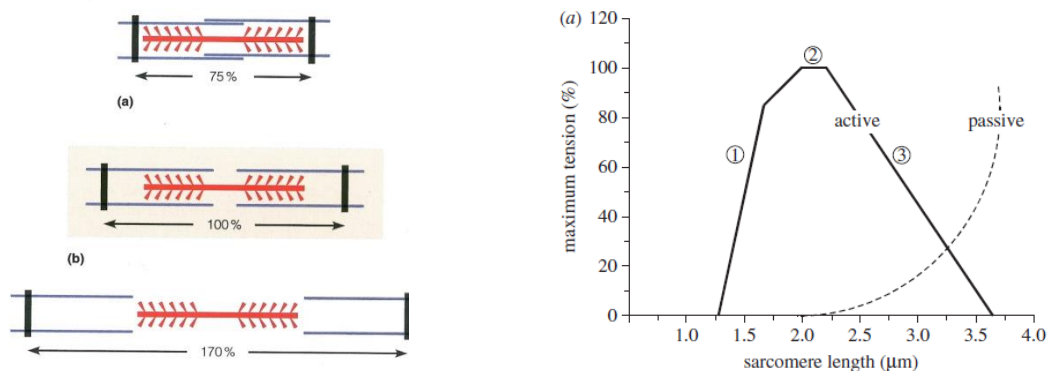


Figure 10 : Relation tension-longueur dans une fibre musculaire isolée (graphe de droite) et représentation des interactions entre myofilament (schéma de gauche).

L'action des éléments élastiques du muscle modifie le phénomène. A partir d'une longueur d'environ 90% de la longueur d'équilibre des sarcomères, l'étirement passif du muscle fait apparaître une tension qui augmente rapidement (fig. 11). La tension totale développée en réponse à une stimulation est alors la somme de la tension passive et de celle développée par les sarcomères (tension active).

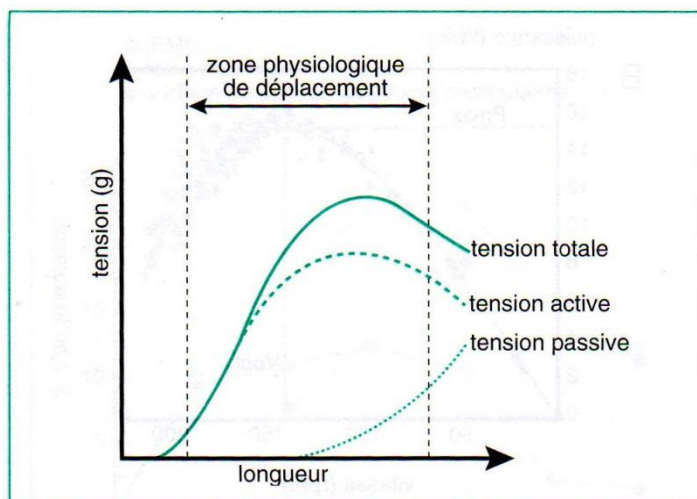


Figure 11 : Intervention des éléments passifs dans la relation tension longueur du muscle strié squelettique. (Guénard H. *Physiologie humaine*, Ed Pradel 1996)

REGULATION DE LA VITESSE DE RACCOURCISSEMENT

RELATION FORCE-VITESSE

Elle correspond au fait que la vitesse de raccourcissement d'un muscle au cours d'une contraction isotonique diminue avec l'augmentation de la force qui lui est opposée.

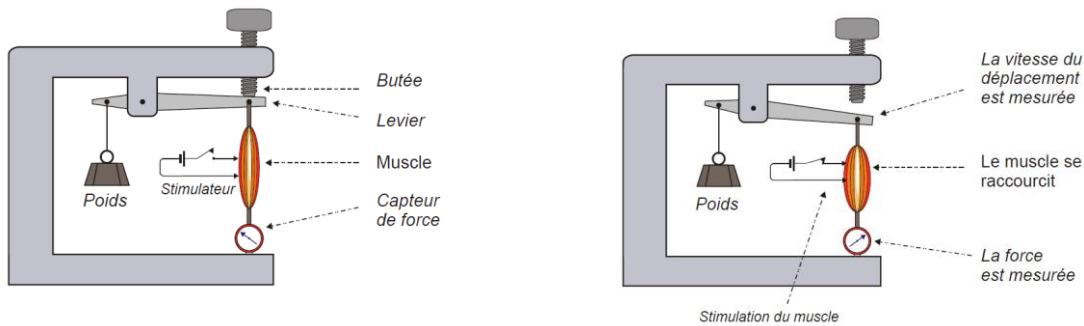


Figure 12 : dispositif expérimental d'étude de la relation force-vitesse.

En mesurant la vitesse maximale de contraction du muscle lorsque des résistances de forces différentes lui sont successivement opposées, il est possible de représenter la relation entre la vitesse de contraction et la force développée (fig. 12).

Elle diminue avec la force exercée (fig 13).

Les deux courbes sont obtenues pour les deux types de muscle : rouge (à contraction rapide) et blanc (à contraction lente).

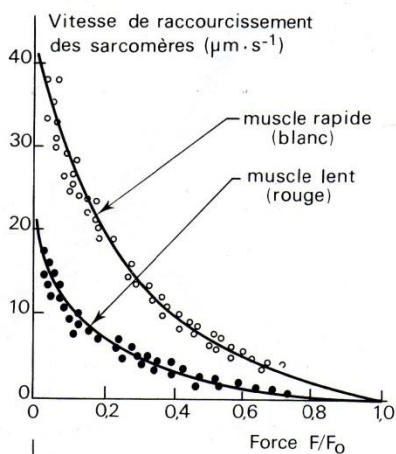


Figure 13 : relation force-vitesse dans le muscle strié squelettique. (Monod H. & Flandrois R. *Physiologie du Sport*, Masson, 1994)

La relation entre la vitesse et la force est décrite classiquement par l'équation de Hill :

$$(P + a) v = b(P_0 - P)$$

Où v est la vitesse de raccourcissement, P est la charge opposée à la contraction, P_0 est la force de contraction isométrique, a est une constante exprimée dans la même unité que P_0 , b est une constante exprimée dans les mêmes unités que v .

Pour un muscle et des conditions donnés, V_{max} peut être estimée par extrapolation à partir de l'équation établie en partant d'une série de mesures de la vitesse de raccourcissement contre différentes charges. Si P est nulle, l'équation devient alors

$$V_{max} = \frac{b.P_0}{a}$$

INFLUENCE DE LA LONGUEUR DU SARCOMERE

Pour des longueurs de sarcomère comprises entre 1,7 et 2,7 μm , la vitesse maximale de raccourcissement est indépendante de la longueur du sarcomère. En l'absence de force, la vitesse de raccourcissement ne dépend donc pas du nombre de ponts actine-myosine.

Pour des longueurs de sarcomère inférieures à 1,7 μm , V_{max} diminue de manière importante.

Pour des longueurs de sarcomères supérieures à 2,7-3,1 μm , les éléments élastiques du muscle développent une tension passive et génèrent une force de rappel qui participe au raccourcissement du muscle.

INFLUENCE DE LA TEMPERATURE

Pour des températures comprises entre 10°C et 25°C, la mesure de V_{max} indique un Q_{10} de l'ordre de 2-2,5, ce qui veut dire que la vitesse augmente d'un facteur 2 à 2,5 lorsque la température augmente de 10°C. En fait, pour des muscles dont les vitesses de raccourcissement sont extrêmement différentes, V_{max} est proportionnelle à la vitesse de l'activité ATPasique des têtes de myosine. On peut donc penser que V_{max} est fonction de la vitesse du turn-over des ponts d'actine-

myosine. Cette hypothèse est confirmée par le fait que V_{max} est diminuée dans les conditions qui ralentissent soit

- la formation du pont d'actine-myosine (diminution de $[Ca^{2+}]$)
- la séparation des ponts d'actine-myosine (ex. : augmentation de la $[ADP]$ ou diminution de $[ATP]$).

Globalement, la vitesse de raccourcissement contre une charge nulle est indépendante du nombre de ponts d'actine-myosine, et dépend plutôt de la cadence à laquelle les têtes de myosine se déplacent sur le filament d'actine.

FORCE DE LA CONTRACTION NON ISOMETRIQUE

Si on considère que la résistance imposée au muscle pendant la contraction représente la force qu'il est capable de développer pour cette vitesse de contraction, la relation force-vitesse peut alors être représentée sous la forme « force produite par le muscle en fonction de sa vitesse de raccourcissement ».

Il apparaît alors clairement (fig. 14) que

- pour une contraction concentrique : la force développée par le muscle diminue lorsque la vitesse augmente ;
- pour une contraction excentrique : la force augmente avec la vitesse d'allongement, de façon brutale dès les faibles vitesses jusqu'à atteindre un plateau $\approx 150\%$ de la force max isométrique, et avant de rompre.

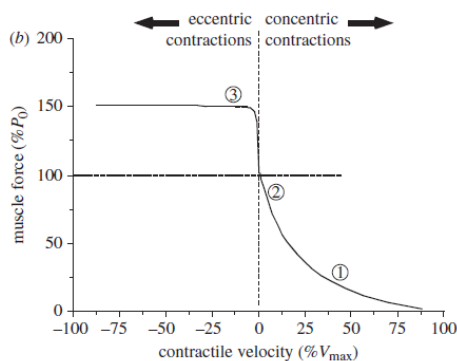


Figure 14 : Représentation de la force développée en fonction de la vitesse de contraction concentrique et excentrique. (Lieber RL et al. *Phil Trans R Soc B*, 366: 1466-1476, 2011)

Pour des contractions sous-maximales, le produit de la force par la vitesse est égal à la puissance (fig. 15). La puissance maximale n'est obtenue ni à vitesse ni à force maximale, mais pour des valeurs sous-maximales de l'ordre de 35% Vmax.

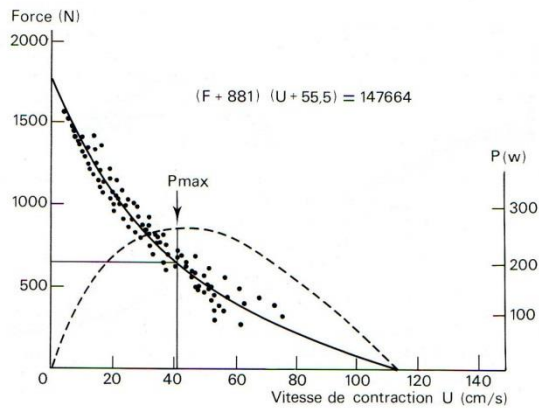


Figure 15 : Puissance optimale de la contraction dans le muscle strié squelettique. (Monod H. & Flandrois R. *Physiologie du Sport*, Masson, 1994)