

L'ÉNERGÉTIQUE DU MUSCLE STRIÉ

G. MARÉCHAL (1)

INTRODUCTION HISTORIQUE

La force qui anime nos membres est apparente à l'œil le moins exercé. Mais l'origine de cette force est cachée si profondément que même les plus récents progrès n'ont pu épuiser le problème. Au simple examen « organoleptique », dont les savants durent se contenter pendant l'antiquité, le muscle apparaissait comme une molle éponge imbibée de sang, tout à fait impropre à engendrer la force de nos mouvements. En revanche, les tendons blancs et luisants, solidement ancrés aux os, semblaient les véritables générateurs des mouvements. Ce n'est qu'au III^e siècle avant Jésus-Christ qu'Erasistrate reconnut la fonction contractile des muscles et que naquit aussi la première des innombrables théories de la contraction musculaire. Cette théorie était de type physique, on pourrait même dire hydrostatique : le gonflement des muscles y était attribué à son envahissement par une matière subtile, le *pneuma*. Cette théorie, patronnée par Galien, contenta les esprits curieux pendant mille huit cents ans et est incontestablement la théorie qui eut la plus longue carrière.

Le renouveau de la physique (surtout de la mécanique) au XVI^e siècle devait changer radicalement les conceptions. Les êtres vivants sont assimilés à des mécanismes : Descartes surtout développe cette idée. Borelli la prouve expérimentalement ; il analyse les mouvements des animaux avec une rigueur de physicien : le muscle engendre des forces qui se composent suivant les lois auxquelles obéissent les forces mécaniques du monde inanimé. Par exemple, il analyse les forces à l'œuvre

durant le vol des oiseaux avec exactitude (*De Motu animalium*, 1680).

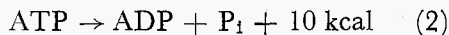
Borelli est aussi un des premiers (sinon le premier) à supposer que ces forces mécaniques sont engendrées par des réactions chimiques qui se déroulent à l'intérieur de la chair musculaire. C'était là une spéculation hardie : l'oxygène n'allait être découvert que près d'un siècle plus tard (Priestley, 1765), et les principaux réactifs du muscle que bien plus tard encore : l'acide lactique en 1807 (Berzelius), la créatine en 1835 (Chevreul), le glycogène en 1855 (Bernard), l'inosine en 1847 (von Liebig), l'adénosine monophosphate en 1924 (Embden). On ne peut avoir de vue d'ensemble de ces réactions que depuis vingt ans à peine, puisque la découverte de la phosphoryl-créatine (PC) date de 1928 (Eggleton et Eggleton) et celle de l'ubiquitaire adénosine triphosphate, de 1935 (Lohmann).

LA THÉORIE CLASSIQUE

Les conceptions modernes sont résumées dans la figure 1. On remarque la position centrale de l'ATP. Trois systèmes peuvent synthétiser l'ATP aux dépens d'ADP et de phosphate (P_i), les oxydations, la glycolyse, et la réaction de Lohmann :



Lors de la contraction, l'ATP est hydrolysée :



(1) *Laboratoire de physiologie générale (Pr X. Aubert), 6, Dekenstraat, 3000 Louvain.*

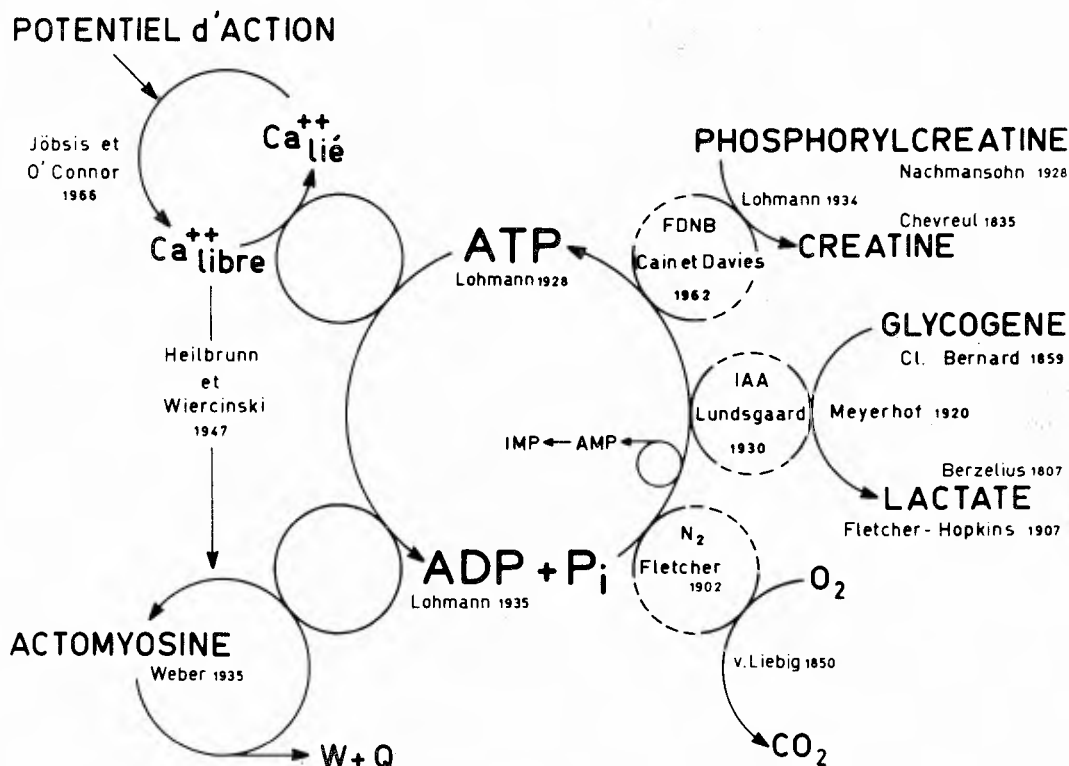


Fig. 1

La « roue » de l'ATP illustre la position centrale de l'ATP dans le métabolisme énergétique du muscle. À droite, schématisées, les réactions couplées à une synthèse d'ATP; à gauche, celles qui puisent leur énergie à partir du couple ATP-ADP.

L'énergie chimique du système ($ADP + P_i$) est inférieure à celle du système (ATP) : la différence rendue disponible par l'hydrolyse, est utilisée par la machinerie protéique contractile, et apparaît sous forme de travail mécanique ou de chaleur. On peut dire que la réaction 2 est la réaction chimique motrice du muscle.

Un deuxième système requiert de l'ATP pour son fonctionnement : c'est celui qui contrôle la contraction. En l'absence d'influx nerveux le muscle strié est au repos, quoique ATP et protéines contractiles soient en contact. La raison en est que la réaction est inhibée par la troponine. Lorsqu'un potentiel d'action balaie la membrane musculaire, du cal-

cium ionisé est relargué dans le sarcoplasme. Le calcium lève l'inhibition de la troponine : en conséquence ces protéines contractiles peuvent hydrolyser l'ATP et le muscle se contracte. Cependant, une pompe moléculaire, située sur les membranes intracellulaires (reticulum sarcoplasmique) capte les ions calcium du sarcoplasme et les concentre dans des « citernes », sacs membraneux intracellulaires. Dès que le taux de calcium ionisé tombe au-dessous d'un seuil (fixé très bas, à 10^{-9} M), la contraction s'arrête à cause de l'inhibition renaissante de la troponine.

Il est important de percevoir que, durant la contraction, l'ATP est hydrolysée à une vitesse continue (par exemple : 0,3 micromoles par gramme de muscle et

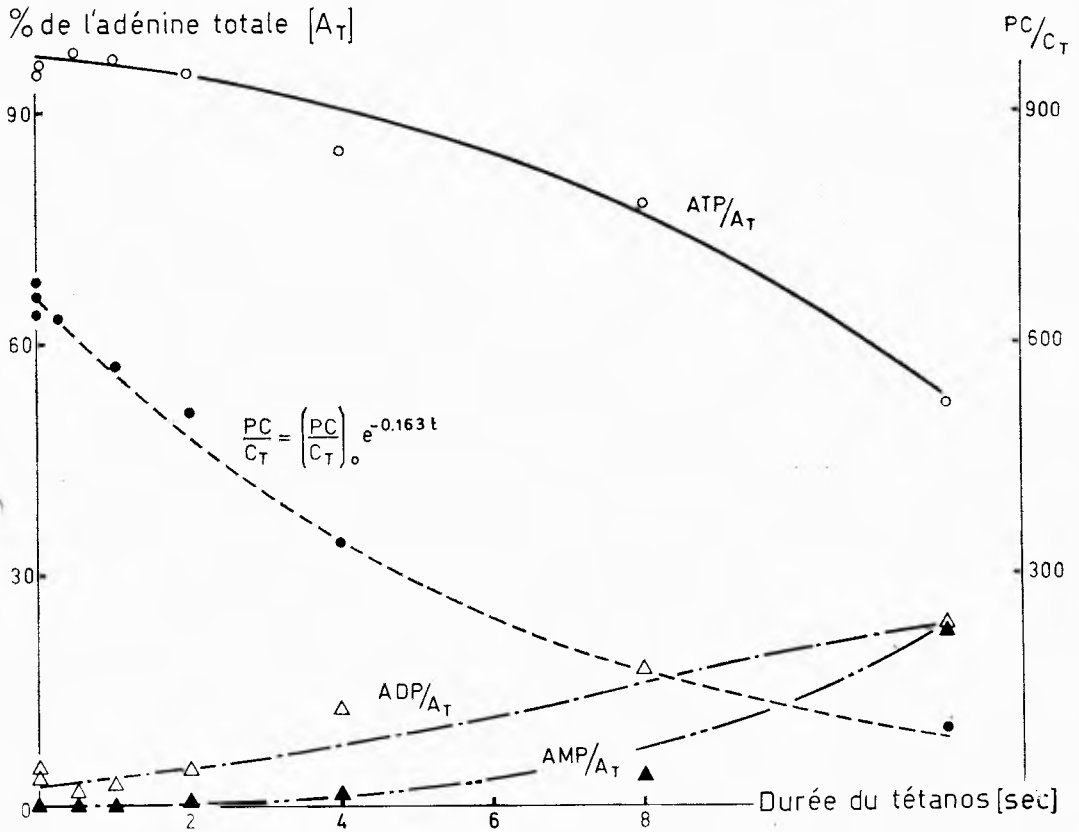


Fig. 2

Des muscles (sartorius de grenouille) sont stimulés par un seul tétnanos isométrique (de zéro à douze secondes), à l'issue duquel ils sont congelés, broyés et extraits. On mesure l'ATP, l'ADP et l'AMP; les résultats sont exprimés en % de la quantité totale d'adénine (A_T).

La phosphorylcréatine est exprimée en nanomole de créatine totale (Note : la quantité totale de créatine C_T du muscle est le meilleur index de la quantité de muscle dissous dans l'extrait). La glycolyse des muscles est bloquée par intoxication à l'iodoacétate, et les oxydations sont arrêtées par suppression de l'arrivée d'oxygène au muscle (d'après Canfield, Lebacqz et Maréchal, 1971).

par seconde durant le tétnanos d'un sartorius de grenouille). Simultanément, les systèmes de restauration se déclenchent. En général, la vitesse de synthèse de l'ATP égale la vitesse d'hydrolyse de sorte qu'on n'observe pas de changement du taux d'ATP durant le tétnanos. La réaction de Lohmann en est responsable, car elle est très rapide. Comme le montre la figure 2, durant un long tétnanos isométrique (c'est-à-dire sans variation de la longueur du muscle) le taux d'ATP ne diminue qu'après plusieurs secondes de

tétnanos, alors que le taux de phosphorylcréatine décroît rapidement. Pourtant, dans cet exemple, la glycolyse était bloquée par addition de 0.4 mM d'iodoacétate au Ringer où baigne le muscle et les oxydations étaient impossibles, par suite du manque d'oxygène. Cette expérience démontre donc que la réaction de Lohmann suffit à elle seule à maintenir un taux constant d'ATP durant la contraction. La glycolyse et les oxydations sont des réactions beaucoup plus lentes que la réaction de Lohmann : on peut estimer

que la glycolyse requiert un temps de plusieurs secondes pour atteindre la vitesse maximum de resynthèse d'ATP (dix à vingt secondes, chez l'homme), et les oxydations requièrent plusieurs minutes (deux à cinq minutes, chez l'homme).

On peut donc s'imaginer que la contraction fait tourner la « roue » de l'ATP de la figure 1, de sorte que la vitesse d'hydrolyse de l'ATP, figurée par la vitesse de déplacement de la roue de l'ATP vers l'ADP, égale la vitesse de resynthèse, figurée par la vitesse de déplacement de la roue de l'ADP vers l'ATP. Ce couplage entre utilisation et synthèse de l'ATP est assuré par l'ADP dont on sait l'action stimulante sur divers enzymes de la glycolyse et des oxydations mitochondriales.

BIOCHIMIE DU TRAVAIL

Cette métaphore de la « roue » de l'ATP est encore utile en ce qu'elle nous aide à comprendre les limitations qu'imposent les réactions chimiques au travail musculaire. Il est évident que la vitesse à laquelle nous pourrions soulever une charge doit dépendre de la vitesse de rotation de la roue, et nous ne serons pas étonné d'apprendre qu'un muscle lent consomme l'ATP (mesuré en fait par les variations de phosphorylcreatine ou de glycolyse) à une vitesse moindre qu'un muscle rapide.

Cependant, la force qu'un muscle peut développer s'il ne se raccourcit pas (conditions isométriques) est indépendante de la vitesse de rotation de la roue, dans une très large mesure. On conçoit donc l'intérêt de « spécialiser » les muscles en muscles lents et muscles rapides. Les muscles lents ont une fonction essentiellement tonique, où l'extrême est représenté par ces muscles des valves des Lamellibranches capables de tenir des forces élevées en ne dépensant que peu d'énergie chimique, mais incapables de

se raccourcir, sinon très lentement. Les muscles rapides peuvent se raccourcir très vite et produire donc une grande puissance mécanique, mais ils sont très fatigables du fait de la vitesse élevée de rotation de la « roue », qui ne peut être entretenue par les systèmes de restauration, trop lents.

Cependant tout muscle combine, dans une certaine mesure, les avantages des muscles lents et des muscles rapides, car la roue de l'ATP tourne plus vite si le muscle produit du travail. Une conséquence de cette propriété est que la chaleur dégagée par un muscle qui ne produit aucun travail mécanique (donc, en contraction isométrique) est inférieure à l'énergie totale (chaleur + travail mécanique) dégagée par le muscle qui se raccourcit. C'est ce phénomène que l'on a décrit sous le nom d'effet Fenn.

Une autre question qu'on peut se poser est la suivante : que se passe-t-il si l'on étire de force un muscle stimulé ? Dans cette condition, on exerce un travail sur le muscle. Se référant à la figure 1, on pourrait imaginer que le travail « rentre » dans la roue de l'ATP, au lieu d'en sortir, comme c'est le cas lors des contractions avec raccourcissement. C'est là une hypothèse vraisemblable et attrayante : le travail ainsi fourni au muscle inverserait les réactions chimiques et la roue pourrait tourner en sens opposé au sens normal. Le muscle serait alors une machine réversible. Toutes les recherches tendant à mettre ce renversement en évidence ont échoué : soit que l'on ait recherché une augmentation nette des substrats (ATP, PC), soit que l'on ait tenté de démontrer une synthèse d'ATP en marquant l'ADP ou le phosphate soit par le ^{32}P soit par de l' ^{18}O . Par ailleurs, l'énergie totale (chaleur + travail) du muscle étiré de force diminue, par rapport au niveau isométrique. Il faut donc conclure que les réactions chimiques sont freinées, c'est-à-

dire que la vitesse de rotation de la roue est ralentie. La force (à fournir par l'extérieur) nécessaire est grande, plus grande que la force isométrique. Cette interprétation rend compte du fait bien connu que les mouvements résistants sont à la fois plus forts et moins fatigants que les mouvements moteurs.

LES INCONNUES

La théorie classique esquissée dans la figure 1 rend compte de beaucoup de faits. Mais ce schéma est-il complet ? Est-il possible que des réactions chimiques importantes surviennent durant la contraction, sans que les biochimistes ne s'en soient aperçu ? Il est clair que si le schéma est complet, l'énergie mécanique et thermique dégagée par le muscle en contraction doit être égale à l'énergie chimique mobilisée par les réactions décrites à la figure 1. Or, on a trouvé deux cas nets, où ce bilan est déséquilibré. Nous allons les étudier.

Avant d'expliquer ces expériences, il convient de rappeler comment on peut estimer l'énergie chimique libérée par une réaction. Si une mole d'un substrat A se transforme en une mole d'un substrat B, et que cette réaction survient en solution, sans subir aucune contrainte, on observe une production de chaleur, appelée enthalpie (ΔH) de la réaction. Cette chaleur provient de ce que l'énergie potentielle d'une mole de A est supérieure à celle d'une mole de B. Lors de la transformation, cette différence d'énergie est libérée, et comme rien n'est prévu pour la recueillir, elle se dégrade en chaleur. (Comme la réaction se fait à pression constante, il y a aussi un travail lié à la variation de volume du système; pour les substances en solution, ce travail est habituellement très faible). Si la réaction se déroule au sein d'une structure adaptée, un moteur, une fraction de l'énergie libé-

rée peut se transformer en travail mécanique : c'est le cas du muscle. Si plusieurs réactions surviennent ensemble ou consécutivement, l'énergie totale dégagée égale (chaleur Q augmenté du travail mécanique, W) :

$$Q + W = - \sum_{j=1}^{j=n} m_j \Delta H_j \quad (3)$$

où n est le nombre de réactions chimiques, m_j la quantité de substrats qui ont réagi dans la réaction j, et ΔH_j est l'enthalpie de cette réaction. Il suffit de comparer l'énergie totale ($W + Q$) libérée par le muscle à la somme des énergies chimiques. Les m_j sont mesurés par dosages chimiques directs de muscles; les ΔH_j sont connus par des mesures *in vitro*.

Remarquons d'emblée que la biochimie du travail musculaire que nous avons étudiée au paragraphe précédent, peut aussi bien se décrire en termes de l'équation (3). On observe, en effet, que durant une contraction avec raccourcissement, le terme $W + Q$ est plus grand que la chaleur dégagée (Q_i) pendant une contraction isométrique de durée équivalente. À cause de l'équation (3), cela implique une augmentation des quantités de substrats chimiques qui ont réagi. Inversement, durant l'allongement, la somme $W + Q$ est inférieure au contrôle isométrique, impliquant une diminution des quantités de substrats transformés.

Jusqu'à récemment les bilans énergétiques obtenus par le truchement de l'équation (3) étaient à peu près équilibrés, les principales divergences entre les auteurs se limitant aux valeurs exactes des ΔH à utiliser dans les calculs. Il y a en effet des réactions accessoires (neutralisation de mélanges tampons, chaleur de dilution) qu'il est difficile de préciser exactement à cause de notre ignorance des conditions physico-chimiques qui règnent dans la cellule. Ces divergences étaient somme toute assez mineures, et

ne mettaient pas en cause la théorie classique (fig. 1). Depuis 1971, la situation a changé.

Tout d'abord, Gilbert, Kretschmar, Wilkie et Woledge ont mesuré avec grand soin la chaleur dégagée pendant un tétanos isométrique d'un muscle sartorius à 0°C. Pendant les deux premières secondes la production de chaleur est appréciable, mais il n'y a pas d'hydrolyse de phosphorylcréatine. Le taux d'ATP, loin de diminuer, comme on s'y attendrait, s'élève légèrement. La glycolyse ne démarre que plus de dix secondes plus tard, et on sait que les oxydations démarrent encore plus lentement. Après la deuxième seconde de tétanos, la phosphorylcréatine est hydrolysée à la vitesse qui est requise pour rendre compte de la production de chaleur à ce moment-là. Il existe donc une réaction de démarrage de la contraction, qui n'est pas reprise dans la figure 1, et qui n'implique pas les substances énergétiques recensées. Il est instructif de rapprocher de cette expérience, une observation de Spronck (1965), qui signale une hydrolyse de PC après la fin de la contraction. Ce fait est aussi impossible à expliquer dans le cadre de la théorie classique. Mais on peut imaginer que le réservoir énergétique qui libère la bouffée de chaleur au début du tétanos, est réapprovisionné après le tétanos par une réaction de restauration impliquant la phosphorylcréatine.

La deuxième expérience est celle de Canfield, Lebacqz et Maréchal (1971). Les muscles (sartorius de grenouille) sont stimulés par un tétanos isométrique de douze secondes. Le catabolisme est beaucoup plus élevé que dans les expériences de Gilbert et collaborateurs (1971), parce que la température est portée à 20°C. L'excès de chaleur observé par Gilbert et collaborateurs au début du tétanos ne se retrouve pas, peut-être en raison d'une résolution insuffisante de l'évolution tem-

porelle des réactions. Durant les quatre premières secondes du tétanos, le bilan énergétique est équilibré : la phosphorylcréatine est hydrolysée à une vitesse correspondante à celle de la production de chaleur. L'ATP et les autres nucléotides ne changent pratiquement pas. De la quatrième à la douzième seconde, la production de chaleur décroît lentement, mais beaucoup moins vite que ne décroît l'hydrolyse de la phosphorylcréatine. Il s'accumule ainsi un excès de chaleur, qui augmente avec la durée du tétanos. Une étude détaillée suggère que ni la glycolyse ni les oxydations ne peuvent rendre compte de l'excès de chaleur : le bilan énergétique reste incomplet. Après douze secondes de tétanos, plus de la moitié de la chaleur totale dégagée ne s'explique pas par les réactions figurées en 1 !

Quelle peut, dès lors, être la signification de cet excès de chaleur. On doit l'attribuer à une (ou plusieurs) réaction ignorée : le processus Z. Ce processus Z n'est probablement pas associé à une réaction physique (chaleur thermoélastique, etc...) parce que son Q_{10} ⁽¹⁾ est élevé (3 à 5) ce qui est plutôt compatible avec l'hypothèse d'une réaction chimique. Pour l'instant, nous n'avons aucune idée de la nature de ces réactions. Tout au plus peut-on spéculer. On pense d'abord à une réaction voisine de celles de la figure 1, caractérisées par des échanges de phosphore. Plusieurs équipes de chercheurs ont exploré depuis ces quinze dernières années cette possibilité (ces recherches étaient poussées par une autre motivation, cfr. Mommaerts, 1969), mais sans résultat. La question de savoir comment la myosine (ou l'actomyosine) est phosphorylée reste controversée. On pourrait naturellement imaginer que l'actomyosine se déphosphoryle lors d'un tétanos pro-

(1) $Q_{10} = (\text{vitesse d'un processus à température } T) / (\text{vitesse du processus à température } T-10)$.

longé. Une autre possibilité serait que les protéines contractiles pourraient décharger une fraction de leur énergie potentielle lorsqu'elles sont sollicitées trop longuement par la force isométrique : elles pourraient subir une déformation mécanique similaire à une dénaturation. Cette hypothèse expliquerait aussi la chute de force observée pendant le téтанos. De fait, force et chaleur évoluent toujours proportionnellement. Une troisième hypothèse fait intervenir les mitochondries : on sait qu'il existe un gradient osmotique entre tenu par une pompe à ions entraînée par une hydrolyse d'ATP. En supposant que le couplage de cette pompe est réversible, on pourrait imaginer qu'une diminution du taux sarcoplasmique de phosphorylcréatine déclencherait une perméabilisation de la membrane mitochondriale, qui laisserait les ions dissous dans l'espace intramitochondrial diffuser vers le sarcoplasme ; cette diffusion serait couplée à la pompe ionique, et s'accompagnerait d'une synthèse d'ATP. L'ATP formé serait immédiatement utilisé par la machinerie contractile. Dans cette hypothèse, le processus Z est un processus de restauration, une nouvelle façon de fournir rapidement à la cellule musculaire les grandes quantités d'ATP dont elle a besoin.

Il n'existe aucune preuve expérimentale en faveur de l'une ou l'autre de ces hypothèses. Les raisons pour lesquelles le bilan énergétique durant la contraction n'est pas en équilibre dans ces expériences, ne sont donc pas connues.

On peut donc s'attendre à une révision prochaine de la théorie classique schématisée par la « roue » de l'ATP.

RÉSUMÉ

Le muscle en contraction produit du travail mécanique et libère de la chaleur. Les réactions chimiques associées sont

brèvement décrites. Leur vitesse est étroitement modulée par la puissance mécanique requise du muscle : elle augmente si le muscle produit du travail sur le monde extérieur, mais elle diminue si le muscle reçoit du travail (au cours d'un étirement forcé). Le muscle n'est cependant pas une machine capable de transformer réversiblement l'énergie chimique en énergie mécanique. L'égalité entre énergie chimique mobilisée et énergie mécanique (et thermique) dégagée par le muscle en contraction n'est pas toujours respectée. Au début d'un téтанos ou durant un téтанos prolongé, la production de chaleur excède celle attendue des réactions chimiques concomitantes. On en conclut qu'un (ou plusieurs) processus non encore identifiés est à l'œuvre.

SUMMARY

Energetics of the striated muscle

The contracting muscle produces mechanical work and releases heat. The associated chemical reactions are briefly detailed. Their speed is closely governed by the mechanical effort required from the muscle : it increases if the muscle produces an effort on the outside world, while it decreases if the muscle receives such effort (during forced stretching). The muscle, however, is not a machine able to transform reversibly chemical energy into mechanical energy. The balance between mobilized chemical energy and mechanical (and thermal) energy released by the contracting muscle is not always observed. At the beginning of a tetanus or during prolonged tetanus, the production of heat exceeds that expected from concomitant chemical reactions. We consequently draw the conclusion, that one (or several) processes not yet identified are at work.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Histoire de la physiologie du muscle

NEEDHAM D.M. — « *Machina Carnis* » — Cambridge University Press, 1971, 782 p.

MOMMAERTS W.F.H.M. — Energetics of muscular contraction. *Physiol. Rev.* **49** : 427-508, 1969.

Bilans énergétiques dans le muscle

WILKIE D.R. — Thermodynamics and the interpretation of heat experiments. *Progr. Biophys.* **10** : 260-298, 1961.

WOLEDGE R.C. — Heat production and chemical changes in muscle. *Progr. Biophys. molec. Biol.* **22** : 37-74, 1971.

MOMMAERTS W.F.H.M. — Energetics of muscular contraction. *Physiol. Rev.* **49** : 427-508, 1969.

MARÉCHAL G. — Les sources d'énergie immédiate de la contraction musculaire. *J. Physiol. (Paris)* **65** : 5A-50A, 1972.