

Les bases morphologiques et biochimiques de la contraction musculaire

PAR

Georges MARÉCHAL

Chargé de cours à l'Université de Louvain

1 — STRUCTURE DU MUSCLE

Il existe une grande variété de muscles chez les animaux, et, corrélativement, une grande variété de structures. On distingue, classiquement, les muscles striés et les muscles lisses. Cette dernière classe est à la vérité fort hétérogène : on y range les muscles des viscères des vertébrés, et la grande majorité des muscles des invertébrés, sans que l'on puisse caractériser ces muscles par un meilleur critère que celui, bien négatif, de n'être pas des muscles striés. En revanche, la première classe, celle des muscles striés, est bien définie : ce sont les muscles squelettiques des vertébrés, ceux qui président à nos mouvements volontaires. Sauf pour quelques variations de détail, la structure, et les propriétés physiologiques, de ces muscles striés sont remarquablement constantes du haut en bas de l'échelle des vertébrés. C'est pourquoi, on peut, presque indifféremment, étudier les muscles d'une grenouille ou ceux d'un lapin, le choix de l'animal étant dicté surtout par des raisons de commodité expérimentale. Le matériel de choix utilisé par les biochimistes et les micro-anatomistes est le psoas du lapin, tandis que les études physiologiques ont porté surtout sur le sartorius de la grenouille. Laissant de côté les muscles lisses, dont les structures et les propriétés contractiles sont très spéciales, nous limiterons cet exposé à l'étude du muscle strié.

Le muscle strié est formé d'un grand nombre de cellules ou

fibres musculaires. Ces cellules, fusiformes, ont un diamètre de 40 à 100 microns ($1 \mu = 1/1\,000 \text{ mm.}$), et une longueur pouvant atteindre plusieurs centimètres. Leurs extrémités se terminent par un tendon très résistant, mais chose curieuse, les cellules musculaires elles-mêmes sont très fragiles et très tendres lorsqu'elles sont à l'état de repos non-contractées. Si elles ne se déchirent pas lors des moindres mouvements, c'est qu'elles sont supportées par une trame fibreuse de tissu conjonctif, véritable squelette souple et résistant.

La cellule musculaire contient surtout de l'eau : 80 % de son poids. Des ions potassium y sont dissous, à raison de 120 à 150 millimoles par litre. Le moteur musculaire est sans doute un des rares à exiger une immersion totale dans de l'eau pour pouvoir fonctionner. Nos moteurs industriels ont plutôt tendance à s'arrêter de tourner dans l'eau, surtout dans l'eau salée.

Les 20 % de matières sèches qui restent se répartissent en structures d'une complexité déroutante.

Tout d'abord, la cellule est limitée par une membrane. Cette membrane, de nature lipoprotéique, est extrêmement mince : quelques dizaines d'Å (1 Å égale $1/10.000$ de micron). Elle est polarisée, de sorte que l'intérieur de la cellule est négatif de 90 à 100 millivolts par rapport au milieu extérieur. L'influx nerveux moteur arrive en un point déterminé de la surface cellulaire, et y provoque un effondrement de cette différence de potentiel, qui s'annule puis s'inverse, l'intérieur de la cellule devenant positif par rapport à l'extérieur. Cette dépolarisation ne reste pas localisée, mais se propage à la façon d'une onde, et balaie toute la surface cellulaire. La membrane se repolarise ensuite très rapidement : cette onde de choc électrique ne dure que 2 à 3 millisecondes : c'est ce qu'on appelle le *potentiel d'action*. Ce potentiel d'action constitue le premier signe de l'activation musculaire, et provoque peu après son passage la contraction de la cellule.

Ensuite, de nombreux granules de toute espèce sont dispersés ci et là dans le liquide musculaire : des *noyaux*, qui contrôlent la synthèse des protéines du muscle, des *mitochondries*, organites qui

opèrent la respiration cellulaire, des *grains* de glycogène et de graisse, qui constituent des réserves d'énergie chimique. En outre, on trouve un réseau complexe de canalicules fortement anastomosés les uns aux autres : le *reticulum endoplasmique*, dont nous reparlerons un peu plus loin.

En dernier lieu, des fibrilles occupent la majeure partie du volume cellulaire, emprisonnant les granules entre elles. Ces fibrilles, les *myofibrilles* comme on les appelle, sont serrées les unes contre les autres, un peu à la manière des brindilles d'un fagot. Leur diamètre n'excède pas 2 microns, mais elles courent suivant toute la longueur de la cellule. Ces myofibrilles présentent une structure assez complexe, schématisée à la première figure. À intervalles réguliers de 2,3 microns, on y distingue une ligne, la ligne Z (qui est en fait un disque,

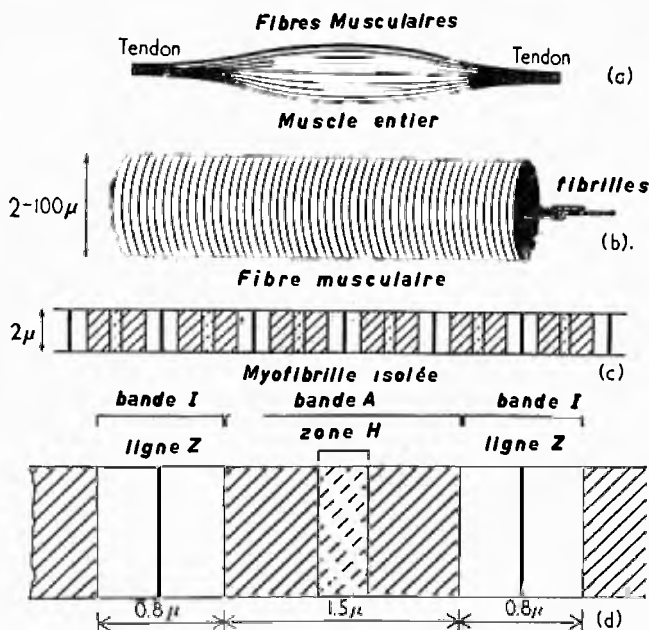


Fig. 1 — *Structure du muscle strié* — a) muscle, avec ses tendons et ses cellules musculaires — b) fragment de cellule musculaire, montrant les fibrilles qui en sont les constituants principaux — c) myofibrille isolée — d) structure schématisée de la myofibrille, telle qu'on l'aperçoit au microscope optique — (d'après H. Huxley, et J. Hanson, 1960). Reproduit avec l'autorisation d'Academic Press.

puisque la myofibrille est cylindrique). L'espace cylindrique délimité par deux lignes Z consécutives est le *sarcomère*. La myofibrille résulte donc de l'enfilement de centaines de ces sarcomères. Il se fait que les sarcomères des myofibrilles contiguës sont alignées, de sorte que les lignes Z forment des stries perpendiculaires au grand axe de la cellule musculaire. Cette striation horizontale (qui s'ajoute à la striation verticale résultant de l'entassement des myofibrilles) est caractéristique des muscles striés, d'où leur nom.

La portion centrale des sarcomères est fortement biréfringente : on lui a donné le nom de bande A (pour anisotrope), tandis que les zones adjacentes à la ligne Z ne sont que faiblement biréfringentes, et ont donc été baptisées bandes I (pour isotrope). La zone centrale du sarcomère présente une bande, la zone H qui divise en deux la bande A. La forte biréfringence des bandes A laisse supposer que cette région est formée de molécules en bâtonnets, qui alignent leurs grands axes suivant l'axe de la myofibrille. Cette hypothèse fut d'ailleurs confirmée par l'étude de la diffraction des rayons-X. On supposait que ces molécules devaient se recroqueviller pendant la contraction. Un changement de la configuration des molécules devrait toutefois se manifester par une modification de la diffraction des rayons-X. Mais ce phénomène ne se produit pas, ce qui a intrigué les physiologistes pendant plusieurs années. Les études remarquables de H. Huxley et de A. Huxley sur la structure fine du muscle ont résolu cette énigme.

2. — STRUCTURE DU SARCOMÈRE

Le sarcomère, limité par deux lignes Z consécutives, est l'unité contractile élémentaire : on observe, en effet, que les lignes Z se rapprochent l'une de l'autre lorsque le muscle se contracte. Le problème du mécanisme de la contraction musculaire se réduit, en définitive, à celui du fonctionnement d'un sarcomère.

Pendant longtemps, près d'un siècle, les connaissances de la structure du muscle se bornaient à ce qui vient d'être décrit. La

ténuité du sarcomère dérobait sa structure à l'investigation microscopique, et, malgré la sagacité et la patience des histologistes, on en était réduit à hasarder des hypothèses sur la structure du sarcomère, faute de moyens assez puissants pour la révéler.

Ce n'est que récemment que le microscope électronique a permis d'obtenir des images dont la résolution est cent à mille fois supérieure



Fig. 2 — *Structure de la myofibrille.* En bas, myofibrille montrant ses bandes caractéristiques, telle qu'on l'aperçoit au microscope optique. Les rectangles sombres sont les bandes A, au milieu desquelles on devine la zone H; les rectangles clairs sont les bandes I, traversées par la ligne Z. En haut, coupe longitudinale de trois myofibrilles, vues au microscope électronique. Les bandes A et I se résolvent en un système de filaments; la zone peu structurée, adjacente à la ligne Z, est la bande I et ne contient qu'un type de filament; la zone centrale du sarcomère contient deux types de filaments. Notez la zone H au milieu du sarcomère. Les formations elliptiques situées entre les myofibrilles sont des mitochondries. Par suite du mode de reproduction, certains détails sont perdus ou confus, et la qualité de l'image présentée ici n'est pas celle de l'original. (D'après H. Huxley et J. Hanson, 1960.) Reproduit avec l'autorisation d'Academic Press.

à celle du microscope à lumière visible. Il restait toutefois une seconde difficulté formidable à surmonter : celle de préparer des

coupes suffisamment minces pour pouvoir tirer le parti maximum de la haute résolution du microscope électronique : cela est particulièrement vrai dans le cas du muscle strié, dont la structure fine est très complexe. H.E. Huxley a réussi un des premiers à obtenir des coupes de muscle suffisamment minces, épaisses de 400 Å (1/25 de micron), et plus tard, de 250 Å seulement. Ses travaux ont d'un coup éclairci la structure fine du sarcomère, et suggéré une hypothèse du mécanisme de la contraction.

Le sarcomère, selon Huxley, est essentiellement formé de filaments (figure 2). Il en existe de deux sortes, les filaments primaires et les filaments secondaires : tous les filaments ont leur grand axe parallèle à l'axe du sarcomère et de la myofibrille, et, de plus, se répartissent spatialement en une disposition quasi cristalline.

Les *filaments primaires*, longs de 1,5 micron (15.000 Å) et épais d'environ 100 à 140 Å, sont situés exclusivement au niveau de la bande A, qui leur doit d'ailleurs sa double réfringence caractéristique. Ces filaments sont très régulièrement disposés aux sommets d'hexagones réguliers, et sont à une distance de 450 Å les uns des autres (figure 3).

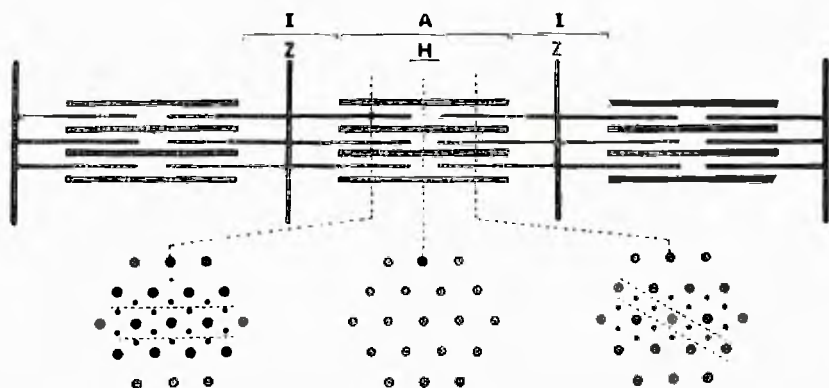


Fig. 3 — *Structure schématique du sarcomère.* En haut, représentation longitudinale, l'axe de la myofibrille est horizontal; les filaments primaires sont figurés par les traits épais, les filaments secondaires par les lignes minces. En bas, représentation transversale au niveau de la bande A, en dehors et à travers la zone H : les filaments primaires sont les cercles larges, les filaments secondaires sont les petits cercles. (D'après H. Huxley et J. Hanson, 1960). Reproduit avec l'autorisation d'Academic Press.

Les *filaments secondaires* s'attachent à la ligne Z par une extrémité, parcourent toute la bande I, puis s'enfoncent dans la bande A, entre les filaments primaires. Ces filaments secondaires sont trois fois plus minces que les filaments primaires, et un peu plus courts, 1 micron. Au niveau de la zone de contact des deux sarcomères consécutifs (ligne Z), chaque filament secondaire se divise en quatre filaments, dit filaments Z, qui s'attachent à quatre filaments secondaires du sarcomère suivant : c'est cette intrication de sous-filaments Z qui forme la ligne Z (figure 4). Au centre du sarcomère,

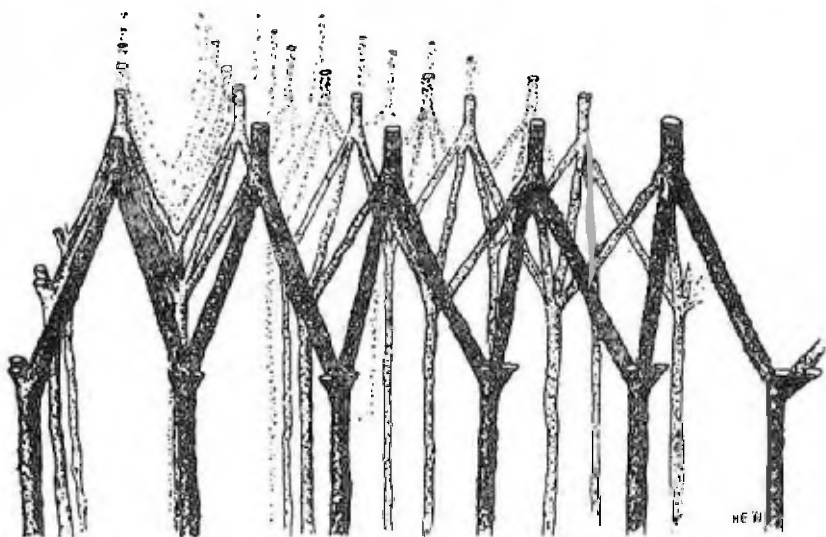


Fig. 4 — *Structure de la ligne Z.* Chaque filament secondaire s'attache à quatre filaments Z. (d'après Knappeis et Carlsen, 1962). Reproduit avec l'autorisation de la Rockefeller Institute Press.

les filaments secondaires provenant des extrémités du sarcomère, s'avancent les uns vers les autres, mais ne se touchent pas. Il subsiste là une zone où les filaments primaires ne sont pas entourés de filaments secondaires : c'est la zone H.

Dans l'espace délimité entre la bande I et la zone H chaque filament primaire est entouré de six filaments secondaires (figure 3). On observe que des ponts se forment, mais exclusivement entre les deux réseaux de filaments. Ainsi chaque demi-filament primaire

projette 18 ponts vers chacun des six filaments secondaires qui l'environnent. Réciproquement, chaque filament secondaire est uni par 18 ponts à chacun des trois filaments primaires qui l'entourent.

3. — NATURE CHIMIQUE DES FILAMENTS

Au moyen de solvants appropriés, il est possible de dissoudre l'une ou l'autre composante du muscle. En comparant l'image microscopique du résidu à l'extrait musculaire, on a pu déterminer en bonne partie la nature chimique des filaments.

Les filaments primaires semblent être constitués exclusivement d'une protéine, la *myosine*. Les filaments secondaires paraissent formés en majeure partie d'*actine*, également une protéine.

La myosine est une grosse molécule protéique longue de 1.500 Å et épaisse de 20 à 30 Å, d'un poids moléculaire de 420.000. La molécule paraît renflée à une extrémité, un peu à la façon d'une massue. Cette extrémité renflée peut être détachée en digérant la myosine par un enzyme protéolytique, la trypsine : c'est la H-méromyosine (H pour *heavy*, lourd), le reste étant la L-méromyosine (L pour *light*, légère). Les filaments primaires sont longs de 15.000 Å, et peuvent accommoder donc 10 à 20 molécules de myosine dans leur longueur ; comme un filament est épais de 100 Å, on peut penser qu'il faudrait au moins une dizaine de molécules de myosine côte à côte pour le remplir. Il y aurait donc environ 200 à 400 molécules de myosine par filament primaire. Or on compte 216 ponts par filament primaire (soit 2 demi-filaments contenant six rangées de 18 ponts). Il semble bien qu'à chaque pont correspondrait une molécule de myosine, et on suppose que le pont serait formé par l'extrémité renflée, la H-méromyosine, tandis que le corps du filament serait formé par l'entassement des extrémités minces de la molécule de myosine, la L-méromyosine. Enfin, on peut achever la description de la myosine en signalant qu'elle est formée de trois hélices de type α enroulées l'une autour de l'autre, dont le pas est de 5,1 Å. La distribution des acides aminés de la myosine, comme de l'actine

également, est caractérisée par une forte prédominance d'acides aminés porteurs de charges électriques (acide glutamique, lysine, acide aspartique) : environ 2.000 groupes polaires pour chaque molécule.

L'actine jouit de la propriété unique parmi les protéines musculaires d'exister sous deux formes : la G-actine et la F-actine. La G-actine est une protéine globuleuse relativement petite, de 55 Å environ de diamètre, et d'un poids moléculaire de 60.000. La G-actine peut se transformer en une forme fibreuse, la F-actine, par agrégation latérale des globules de G-actine. Dans le muscle, l'actine paraît exister sous cette dernière forme : les filaments secondaires seraient formés de deux chaînes de F-actine enroulées l'une autour de l'autre avec un pas de 400 Å. Il semble que les filaments secondaires contiennent, outre l'actine, une seconde protéine, la *tropomyosine*. Celle-ci est bien caractérisée chimiquement, mais sa localisation exacte dans le sarcomère n'est pas connue avec certitude.

4. — LA THÉORIE DES FILAMENTS GLISSANTS

La structure filamenteuse du muscle décrite par H. Huxley, lui a suggéré une hypothèse concernant le mécanisme de la contraction musculaire. Le raccourcissement du muscle surviendrait parce que les filaments d'actine s'enfoncent entre les gros bâtonnets de myosine. Cette hypothèse est illustrée par la figure 5.

Le glissement relatif des filaments implique que leur longueur ne change pas. A. Huxley constate effectivement que certaines dimensions du sarcomère restent constantes lorsque change la longueur du muscle observé vivant grâce à un microscope à interférence. La longueur de la bande A ne change pas : les modifications de longueur affectent seulement la bande I. De quoi on peut conclure que la longueur des filaments primaires ne change pas lors d'un raccourcissement. De plus, on observe que la distance qui sépare une ligne Z de la zone H reste également constante durant les variations de longueurs du muscle. Or cette distance égale précisé-

ment la longueur d'un filament secondaire : sa constance indique que la longueur des filaments secondaires est indépendante des variations de la longueur du muscle. Par ailleurs, la zone H résulte de l'écartement des filaments secondaires au milieu du sarcomère : son amincissement lors du raccourcissement du muscle traduit le fait que les filaments secondaires s'enfoncent de plus en plus profondément entre les filaments primaires.

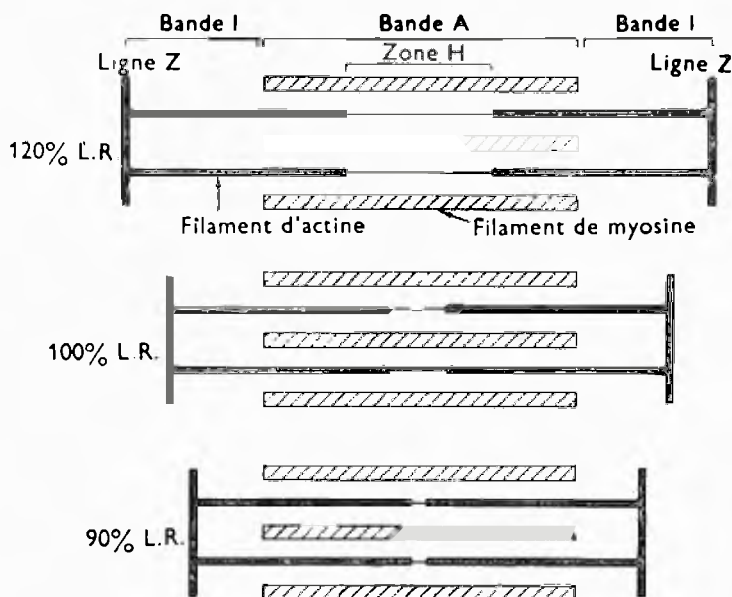


Fig. 5 — *Théorie des filaments glissants*. La longueur du sarcomère dépend du degré d'engrènement des filaments d'actine entre les bâtonnets de myosine. L.R. est la longueur de référence du muscle. (D'après H. Huxley 1956).

Il faut supposer que ce mouvement n'est possible que si des liaisons se forment et se rompent alternativement entre les filaments primaires de myosine et les filaments secondaires d'actine. L'effet serait comparable à celui d'une équipe d'hommes qui tirent sur une corde. Dans cette comparaison, les hommes alignés représentent un filament primaire de myosine; la corde est le filament secondaire d'actine; les bras sont les ponts entre les deux systèmes. Si l'extrémité de la corde est fixée, tous les hommes peuvent tirer en même

temps, et la force que supporte la corde est maximum. Si l'extrémité de la corde est libre, elle se déplacera vers le groupe d'homme. La vitesse du mouvement dépend de la fréquence à laquelle chaque homme peut saisir la corde, effectuer le déplacement élémentaire, puis déplacer les bras pour ressaisir la corde un peu plus loin. Cette vitesse dépend aussi de la fraction du nombre d'hommes qui à chaque instant tirent ensemble sur la corde. Moins il y en a et plus rapide peut être la succession des cycles élémentaires, et plus grande sera la vitesse de translation de la corde; mais la force de traction exercée sur la corde diminuera d'autant, puisque celle-ci dépend du nombre d'hommes qui tirent simultanément. Le modèle prévoit donc que la force du muscle doit diminuer lorsque la vitesse du raccourcissement augmente, ce qui est effectivement le cas.

5. — L'INTERACTION ENTRE LA MYOSINE ET L'ACTINE

L'existence des ponts entre les filaments primaires et secondaires suggère que la myosine et l'actine pourraient se combiner en un complexe, l'*actomyosine*. Effectivement, myosine et actine se combinent *in vitro*. L'étude détaillée de cette interaction ne peut naturellement pas être menée au moyen du microscope électronique, et, par ailleurs, les protéines en solution ne sont pas distribuées suivant la structure complexe du sarcomère.

Une solution élégante de cette difficulté fut apportée par Szent-Györgyi : en plaçant le muscle dans une solution aqueuse étendue de moitié par du glycérol, il a observé que toutes les structures du muscle disparaissent (membrane, noyaux, sarcoplasmes, granules, etc.) sauf le double réseau des filaments. Il obtient ainsi un *modèle glycérolé* du muscle qui contient l'actine et la myosine disposées de la même façon que dans le muscle vivant : la structure caractéristique des myofibrilles est conservée.

Toutefois, le modèle a perdu un grand nombre de propriétés que possède le muscle vivant. Il est inexcitable par les agents habituels, et ne se contracte plus comme le muscle intact sous l'effet

de décharges électriques. La disparition de l'irritabilité est liée à la dissolution par le glycérol de la membrane et du réticulum endoplasmique. Le modèle ne consomme plus d'oxygène, parce que les systèmes respiratoires de la cellule fixés sur les mitochondries sont également dissous par le glycérol. Les synthèses de protéines nouvelles sont aussi arrêtées. Bref, un tel modèle est donc inerte, sans métabolisme. Pourtant, circonstance qui est très heureuse pour le physiologiste, la machinerie contractile du muscle est bien conservée; tellement bien qu'il est possible de provoquer des contractions du modèle en le plaçant en contact avec diverses solutions. Ces contractions sont fort analogues à celles du muscle vivant : l'étude de ces modèles a apporté des contributions fondamentales pour la compréhension du mécanisme de la contraction musculaire.

Un modèle glycérolé placé dans une solution de KCl, qui imite le milieu ionique à l'intérieur des cellules, est rigide. Son aspect est fort différent du muscle au repos, qui est souple et très extensible; il est fort différent aussi du muscle en contraction, puisque le modèle ne se raccourcit pas dans ces conditions. En cet état, le modèle rappelle le muscle en rigidité cadavérique, dont il partage d'ailleurs de nombreux caractères biochimiques et physiologiques.

La nature de cette rigidité est simple à expliquer : elle traduit le fait que les deux réseaux de filaments sont soudés l'un à l'autre par les ponts déjà décrits : l'actine et la myosine se combinent en le complexe actomyosine. Comme ces ponts sont figés, toute la structure est stabilisée : le modèle est en état de *rigor*.

6. — BIOCHIMIE DE LA CONTRACTION

Il est possible de provoquer la contraction du modèle d'une façon très simple. Il suffit d'ajouter de l'acide adénosine triphosphorique (5 mM) et des ions Magnésium (2 mM) à la solution de KCl qui baigne le modèle.

L'acide adénosine triphosphorique, ou ATP, joue un rôle fondamental, non seulement dans le mécanisme de la contraction

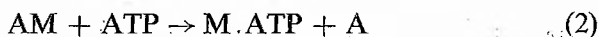
musculaire, mais dans la physiologie cellulaire en général. Cette substance est un complexe d'une base purique, l'adénine, d'un sucre, le ribose, et d'acide triphosphorique. Elle peut être hydrolysée dans la cellule au cours de très nombreuses réactions enzymatiques, et se transforme alors en acide adénosine diphosphorique, ou ADP, en libérant de l'acide phosphorique, P_i :



Les réactions chimiques qui oxydent les aliments par la respiration sont couplées à une synthèse d'ATP aux dépens d'ADP : l'énergie chimique alimentaire est ainsi transférée dans l'ATP. Lors de l'hydrolyse de l'ATP, cette énergie est libérée, et utilisée par des réactions chimiques couplées à des synthèses, ou à la production de travail. L'ATP occupe donc une place centrale dans les transports d'énergie chimique dans la cellule.

Le muscle est précisément capable de transformer l'énergie chimique de l'ATP en énergie mécanique, qui apparaît sous forme de travail ou de tension élastique.

Si le mécanisme de cette transformation est encore en grande partie fort hypothétique, on en connaît déjà les lignes essentielles. Dans le modèle glycérolé que nous avons examiné au paragraphe précédent, nous avons vu que, en l'absence d'ATP, l'actine (A) et la myosine (M) sont combinées en un complexe stable, l'actomyosine (AM). L'ATP réagit avec l'actomyosine et détruit les ponts entre les deux réseaux de filaments. L'ATP se fixerait sur la myosine, tandis que l'actine serait libérée :

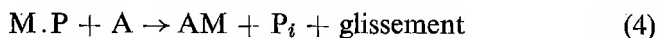


La myosine est douée d'activité enzymatique capable d'hydrolyser l'ATP, de sorte que l'ADP est libéré, et que la myosine reste phosphorylée :



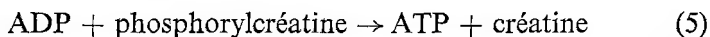
Les filaments peuvent maintenant glisser les uns sur les autres, puisque myosine et actine sont détachées. Le site phosphorylé de la

myosine réagit alors avec un site de l'actine, de telle sorte que le filament d'actine doit se mouvoir devant le bâtonnet de myosine et qu'une contraction élémentaire s'ensuit; en même temps de l'acide phosphorique est libéré :



Le cycle élémentaire de la contraction est maintenant achevé. L'actomyosine est reformée, mais en configuration légèrement raccourcie : l'énergie nécessaire à ce raccourcissement a été fournie par l'hydrolyse de l'ATP en ADP et en acide phosphorique. Le cycle suivant commence, et, en fait, une série de cycles semblables se succèdent rapidement, les contractions élémentaires s'additionnent, les filaments d'actine sont aspirés entre les filaments de myosine, et le modèle se raccourcit.

Pourtant, une difficulté a longtemps préoccupé les physiologistes. C'est que dans le muscle vivant le taux d'ATP ne diminue pas durant ou après une contraction, sauf si celle-ci est de très longue durée. On observe, en revanche, une disparition progressive d'un ester phosphoré de la créatine, la phosphorylcréatine. En 1934, Lohmann proposa l'hypothèse que durant la contraction l'ADP formé par l'hydrolyse de l'ATP est immédiatement resynthétisé aux dépens de la phosphorylcréatine, suivant la réaction :



Effectivement, la quantité de phosphorylcréatine que le muscle utilise durant la contraction est suffisante pour couvrir toutes les dépenses énergétiques du muscle (Maréchal, 1964). Mais ce n'est qu'en 1962 que Davies a pu démontrer l'hypothèse de Lohmann. Après intoxication par le fluorodinitrobenzène, le muscle peut encore se contracter quasi normalement, mais le taux d'ATP diminue, alors que celui de la phosphorylcréatine ne change plus. Ce poison bloque l'action de l'enzyme qui catalyse la réaction de Lohmann : l'ATP utilisé durant la contraction ne peut plus être resynthétisé aux dépens de la phosphorylcréatine. Il ne fait donc plus guère de doute

que les études sur les modèles glycérolés ne puissent s'appliquer également au muscle vivant.

7. — BIOCHIMIE DU RELÂCHEMENT

La contraction du muscle glycérolé, que nous venons d'étudier, diffère de la contraction du muscle vivant en un point important. La contraction du modèle dure tant qu'il reste de l'ATP dans le bain; dès que l'ATP a disparu, le modèle perd la capacité de se contracter. Mais il ne devient pas souple, comme le muscle vivant au repos. Le modèle retourne à l'état de rigor, semblable au muscle en rigidité cadavérique, qui, justement, se caractérise aussi par la disparition totale de l'ATP.

Le muscle vivant au repos est souple bien qu'il contienne pourtant tous les éléments nécessaires à la contraction, et, en particulier, de l'ATP et du magnésium. Les études sur les modèles glycérolés nous démontrent que ATP et protéines contractiles réagissent ensemble spontanément. Il est nécessaire de concevoir un système qui empêche ces divers éléments de se combiner entre eux, de façon que le muscle puisse rester en l'état de repos, non-contracté. Ce système est le système des *facteurs de relâchement*.

Il est possible, en effet, d'extraire du muscle une ou des substances qui peuvent bloquer la contraction du modèle glycérolé. Sous leur action, le modèle se relâche, et devient souple comme un muscle au repos. L'hydrolyse de l'ATP est arrêtée; de plus, le relâchement provoqué par ces facteurs ne survient que si l'ATP est présent, sinon le modèle entre en rigor. Cette exigence est tout à fait remarquable. L'ATP joue un double rôle: il est utilisé pendant la contraction, et est nécessaire au maintien de la souplesse du muscle au repos.

La nature chimique de ces facteurs de relâchement est inconnue, mais les recherches à ce sujet se poursuivent activement.

On comprend, à présent, pourquoi le muscle vivant ne reste pas à l'état contracté: c'est que l'interaction actine-myosine-ATP est inhibée par les facteurs de relâchement.

8 — LE CONTRÔLE DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE

Le dernier problème qu'il nous reste à investiguer est le passage

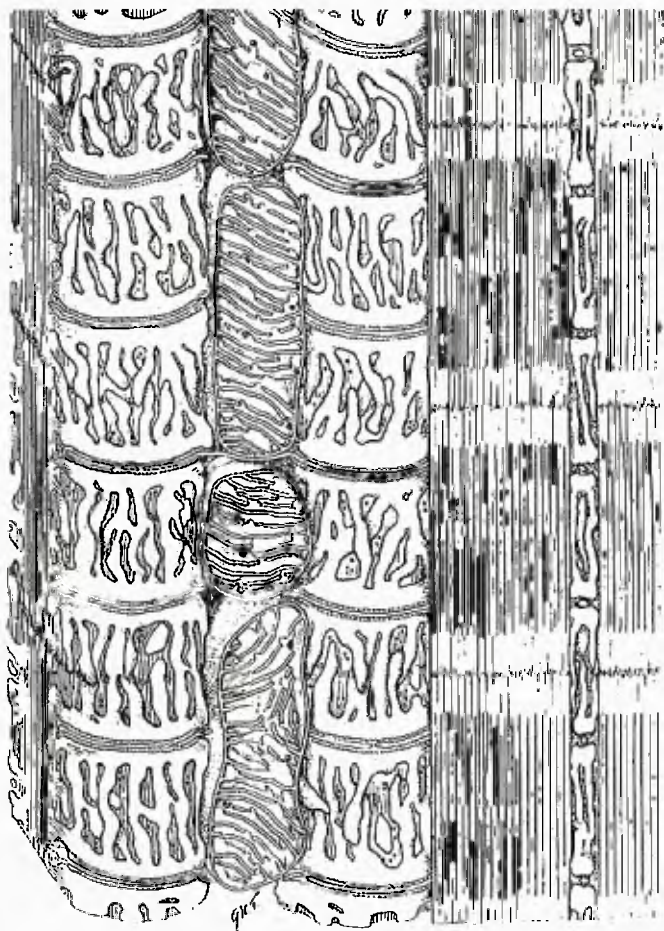


Fig. 6 — *Représentation schématique du reticulum endoplasmique du muscle cricothyroïdien de la chauve-souris (schématique). À droite, deux myofibrilles sectionnées longitudinalement laissent voir leurs lignes Z et le double réseau de filaments contractiles. À gauche, deux autres myofibrilles sont recouvertes par le reticulum endoplasmique. Elles sont séparées par une rangée de mitochondries. À peu près au centre de la figure, on voit un canalicule radiaire passant d'une myofibrille à l'autre. Les autres canalicules radiaires sont approximativement au niveau des jonctions A-I. De part et d'autre de ces canalicules se voient les citernes. L'ensemble de deux citernes et d'un canalicule forme une « triade ». Les citernes sont réunies par des anastomoses longitudinales (d'après J.P. Revel, 1962). Reproduit avec l'autorisation de la Rockefeller Institute Press.*

de l'état de repos du muscle à l'état de contraction. Ce passage requiert le contrôle de l'activité des facteurs de relâchement.

Ces facteurs de relâchement sont très sensibles à l'influence de l'ion *calcium*. Très actifs en son absence, ils sont inhibés par des quantités infimes de cet ion. Concrètement, cela signifie qu'un modèle glycérolé pourvu d'ATP et de facteurs de relâchement se relâche en l'absence de calcium, mais se contracte en sa présence.

On conçoit donc que l'activation du muscle surviendrait à la suite de l'apparition de calcium autour des filaments contractiles. De fait, l'injection directe de calcium dans la cellule musculaire au moyen d'une micropipette provoque une contraction localisée autour du point d'injection. L'étude des mouvements de calcium radio-actif dans le muscle a confirmé que du calcium devait être libéré dans le sarcoplasme durant la contraction.

Mais comment la cellule peut-elle assurer la libération de calcium tout autour des myofibrilles au moment voulu ?

Il semble que ce soit le *reticulum endoplasmique* qui en soit responsable.

La morphologie de ce *reticulum* rencontre très précisément les exigences que l'on serait en droit d'attendre d'une telle fonction. Il se compose d'un réseau de canalicules passablement complexe, schématisé à la figure 6.

Il existe tout d'abord un réseau de canalicules transverses, perpendiculaires à l'axe de la fibre musculaire. Ces canalicules s'ouvrent à la surface de la membrane musculaire, et s'enfoncent vers le centre de la cellule en enlaçant toutes les myofibrilles. Dans le muscle de grenouille, par exemple, il existe un réseau de canalicules radiaires à la hauteur de chaque ligne Z de chaque sarcomère. On suppose que le potentiel d'action qui déferle à la surface de la cellule musculaire au moment où elle est excitée par une impulsion nerveuse, pénètre dans ces canalicules pour envahir rapidement la masse de la cellule. Certains muscles, tels que celui illustré à la figure 6, disposent de deux réseaux de canalicules radiaires par sarcomère; ils sont alors placés à la frontière entre la bande A et la bande I. Le

muscle représenté à la figure 6 est un muscle du larynx de la chauve-souris, et doit se contracter très rapidement pour engendrer les ultra-sons qui permettent à cet animal de se diriger d'après les échos que lui renvoient les obstacles; il est possible que la disposition spéciale des canalicules de ce muscle s'explique par la nécessité d'une activation très rapide.

Les canalicules radiaires sont flanqués de deux sacs membraneux, les citernes. Ces citernes entourent la myofibrille comme le ferait un anneau creux. Les deux citernes vis-à-vis sont réunies par des anastomoses. La myofibrille est donc complètement entourée par un manchon de canalicules. On suppose que ce sont ces formations endoplasmiques qui expulsent du calcium dans la myofibrille lorsque l'ébranlement électrique du potentiel d'action atteint les canalicules radiaires contigus.

Ce reticulum, après avoir expulsé le calcium, doit le réabsorber, de façon à terminer l'activation musculaire et à permettre le retour à l'état de repos. Des expériences récentes démontrent que le reticulum jouit effectivement de cette propriété: des vésicules de reticulum sont isolées et placées dans un milieu d'incubation contenant une quantité modérée d'ions calcium. Très rapidement les vésicules se chargent en calcium, et la concentration interne de cet élément peut dépasser des dizaines de fois celle du milieu environnant. Ce processus de pompage exige de l'énergie, qui est fournie aux dépens de l'hydrolyse de l'ATP, qu'il est nécessaire d'ajouter au milieu d'incubation.

9 — CONCLUSIONS

Au terme de cet exposé, nous espérons que le lecteur conçoit les différents mécanismes qui s'enchaînent durant une contraction musculaire.

L'influx nerveux moteur provoque la dépolarisation temporaire de la membrane. Le potentiel d'action balaie la surface de la cellule musculaire et pénètre dans les canalicules radiaires du reticulum

endoplasmique. La grande vitesse de ce processus électrique assure une bonne synchronisation de l'activation de tous les sarcomères de la cellule musculaire. Excitées par l'ébranlement électrique, les citernes endoplasmiques et leurs dépendances libèrent des ions calcium. Ces ions calcium diffusent dans la myofibrille et inhibent les facteurs de relâchement. Actine et myosine se combinent, et les filaments glissent les uns sur les autres, en hydrolysant de l'ATP. Quelques centièmes de seconde après le début de l'activation, le reticulum endoplasmique pompe le calcium des myofibrilles vers l'intérieur des sacs endoplasmiques. La disparition du calcium active les facteurs de relâchement qui arrêtent les réactions contractiles, et la cellule retourne à l'état de repos. Le maintien d'une contraction soutenue exige une réactivation périodique du muscle, que l'organisme obtient en lui envoyant des volées d'influx nerveux.

Cette théorie a le grand mérite d'intégrer un nombre considérable de faits expérimentaux. Il ne faut pas dissimuler, cependant, que beaucoup de points ne sont guère encore que des hypothèses, parfois audacieuses, et rejetées par quelques chercheurs. Il ne fait aucun doute que des découvertes nouvelles n'en viendront prochainement modifier nombre de détails. Le système des facteurs de relâchement est en fait beaucoup plus complexe que ne le laisse supposer l'exposé simplifié que nous en avons fait; les rapports entre le calcium et le reticulum sont encore mal connus, et le mécanisme du glissement des filaments reste inexpliqué. C'est sans doute dans ces secteurs qu'il faut s'attendre à de nouveaux développements. Mais l'hypothèse du mécanisme de la contraction musculaire développée dans cet article peut rester valable dans ses grandes lignes au moins.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERT, X. (1963). — Les ions alcalino-terreux et le muscle strié, in *Handbuch des Experimentellen Pharmakologie Ergänzungswerk*, Vol. xvii, tome 1, Springer Verlag, Berlin.
Cet article analyse toutes les données récentes sur le rôle du calcium comme agent du couplage entre l'excitation et la contraction du muscle.

- GERGELY, J. (1959). — The relaxing factors of muscle, *Ann. New York Acad. Sc.*, **81**, 490-504.
- HAMOIR, G. (1956). — La structure du muscle strié et ses propriétés biochimiques en rapport avec la contraction musculaire, *J. Physiol.*, Paris, **48**, 155-205.
- HUXLEY, A. F. (1957). — Muscle structure and theories of contraction, *Progress in Biophysics*, **7**, 255-318.
Cet article contient une théorie mathématique basée sur l'hypothèse des filaments glissants, qui rend compte d'un grand nombre de propriétés physiologiques de la contraction musculaire.
- HUXLEY, H. E. (1956). — La contraction musculaire, *Endeavour*, **15**, 177-188.
- HUXLEY, H. E. et HANSON, J. (1960). — The molecular basis of contraction in cross-striated muscle, in G. H. Bourne, *Structure and function of muscle*, vol. 1, chap. 7, Acad. Press, New York.
- KNAPPEIS, G. et CARLSEN, F. (1962). — The ultrastructure of the Z disc in skeletal muscle, *J. Cell. Biol.*, **13**, 323-335.
- MARÉCHAL, G. (1964). — Le métabolisme de la phosphorylcréatine et de l'adénosine triphosphate durant la contraction musculaire, 184 pp., éd. Arcsia, Bruxelles.
- NEEDHAM, D. M. (1960). — Biochemistry of muscular action, in G. H. Bourne, *Structure and function of muscle*, vol. II, chap. 2, Acad. Press, New York.
- REVEL, J. (1962). — The sarcoplasmic reticulum of the bat cricothyroid muscle, *J. Cell. Biol.*, **12**, 571-588.
- SZENT-GYÖRGYI, A. G. (1960). — Proteins of the myofibril, in G. H. Bourne, *Structure and function of muscle*, vol. II, chap. 1, Acad. Press, New York.
- WEBER, H. H. et PORTZEHL, H. (1952). — Kontraktion, ATP-cyclus und fibrillären Proteine des Muskels, *Ergebn. Physiol.*, **47**, 369-468.
Cet article expose de très nombreuses propriétés des modèles glycérolés.