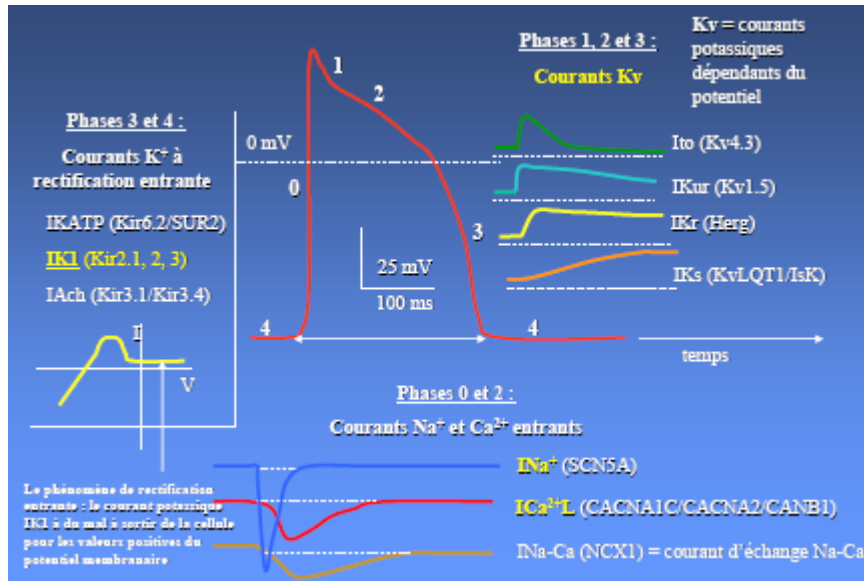


Excitation – Contraction – Relaxation

Les différents courants constitutifs du potentiel d'action (PA) du myocyte cardiaque

Les myocytes cardiaques sont excitables, c'est à dire qu'ils sont capables d'inverser leur potentiel membranaire.



0: dépolarisation: entrée rapide de Na^+ suivie d'une entrée plus lente de Ca^{2+} .

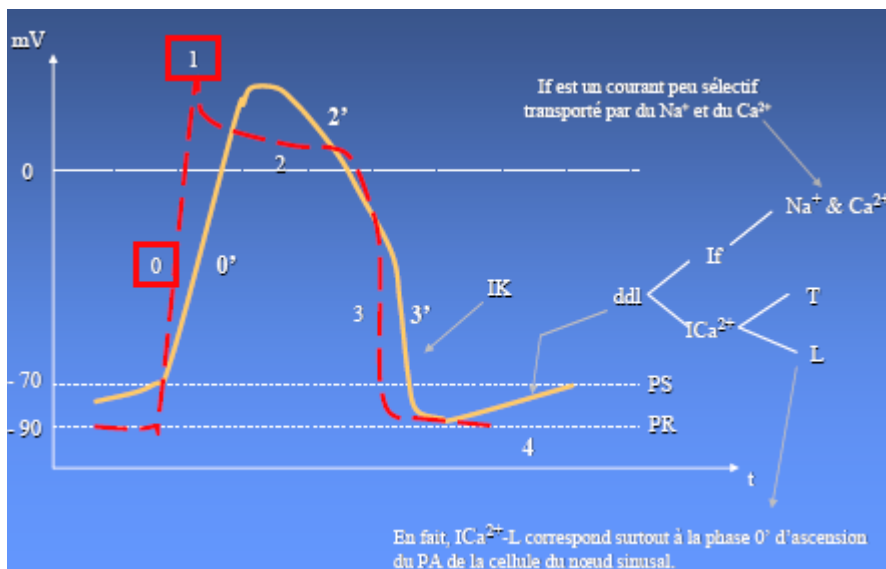
Pic: début de repolarisation liée aux courants potassiques dépendants du voltage.

1: repolarisation rapide.

2: plateau correspondant à une repolarisation lente, le courant I_{CaL} (pour lent) est moins rapide que I_{Na^+} , il laisse donc encore entrer des Ca^{2+} pendant cette phase.

3: repolarisation rapide, I_K (courant de potassium) ramène le potentiel membranaire au potentiel de repos (ce qui correspond à la phase 4).

L'excitation: l'automatisme des cellules du nœud sinusal.



Les myocytes cardiaques responsables du mouvement de la force sont représentés en pontillés rouges. Ces **cellules sont excitables mais pas automatiques**; elles ne sont pas capables de se dépolariser toutes seules.

Les cellules qui sont à l'origine de la dépolarisation sont les cellules du nœud sinusal, situées dans l'oreillette droite du cœur.

Les cellules du nœud sinusal sont représentées en jaune. L'allure de la courbe est différente pour plusieurs raisons:

- la **phase de dépolarisation diastolique lente (= DDL= phase 4) a une pente oblique**: le potentiel membranaire est capable de monter de la valeur de repos (-90) jusqu'à Ps (potentiel seuil: -70).
- la phase ascendante 0' est moins pentue (donc est plus lente) car il n'y a pas de courant Na⁺ rapide. Il n'y a que ICa²⁺.

Détail de la DDL: If (*pour funny*) Ce courant n'est pas totalement sélectif. Il laisse passer Ca²⁺ et Na⁺.
ICa_T (*pour transitoire*) Ressemble à ICa_L mais s'active pour des potentiels plus négatifs.
ICa_L qui ensuite s'active encore plus fort.

La repolarisation se passe de la même façon que pour les cellule du myocyte cardiaque.

Lors de l'effort, la DDL est plus pentue, le potentiel seuil est ainsi atteint plus rapidement (la fréquence cardiaque s'accélère).

Conduction du potentiel d'action cardiaque.

Rappel: Dans une cellule polarisée, les charges - sont à la face interne de la membrane et les charges + sont à la face externe. Lors d'une dépolarisation, il y a inversion: + en interne et - en externe.

Nous avons déjà noté que dans un neurone non myélinisé, la dépolarisation se faisait de proche en proche, alors que dans un neurone myélinisé, la dépolarisation se déplaçait par saut. Il faut tout de même noter qu'un neurone ne correspond qu'à une seule cellule.

Dans le cœur, ce sont plusieurs cellules. La dépolarisation est ainsi transmise par des jonctions communicantes (GAP junctions). Elles ont des canaux spécifiques: les connexons, faits de connexines.

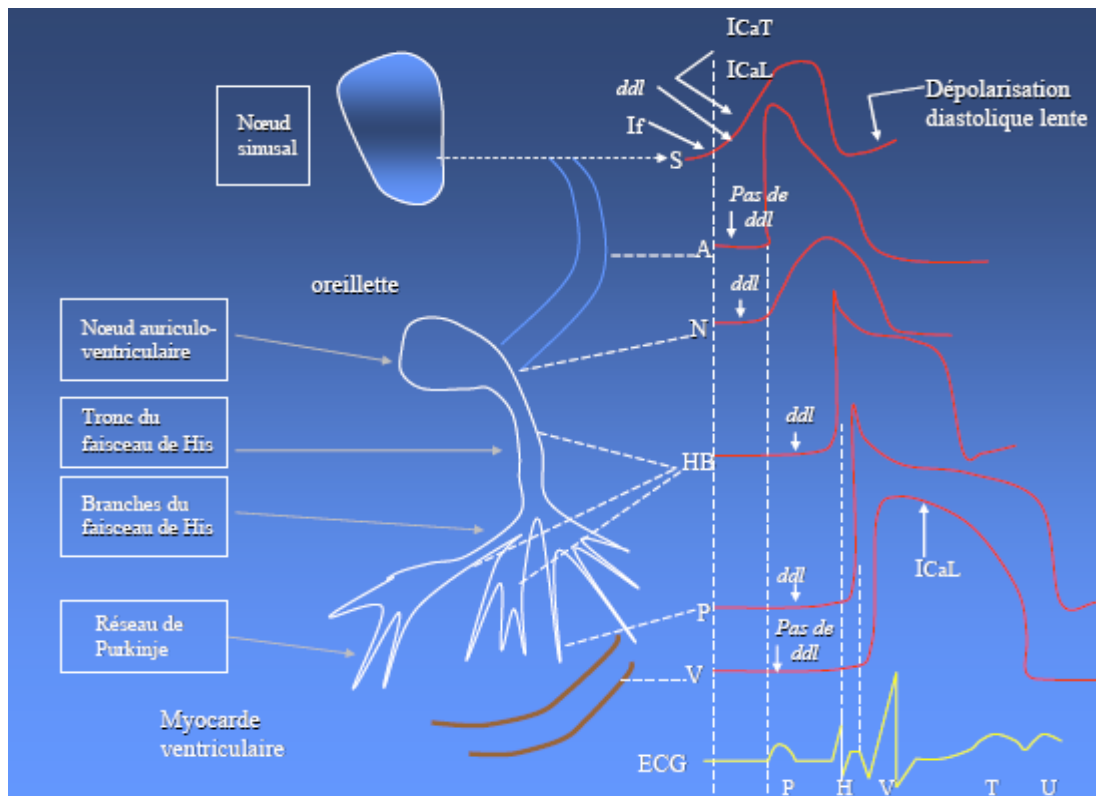
En quelques millisecondes, une cellule dépolarisée (=>potentiel membranaire > 0) va voir ses charges + qui étaient regroupées sur la face interne de sa membrane, passer par les connexons et « coloniser » la face interne de la cellule voisine.

La cellule de départ va donc se repolariser grâce aux charges positives en plus grand nombre à l'extérieur. La cellule voisine, quant à elle, va se retrouver dépolarisée par l'arrivée d'un grand nombre de charges + par les connexons.

Et cela se reproduit un très grand nombre de fois: c'est la conduction de la dépolarisation qui aboutit à l'excitation.

Détail des connexons:

- La protéine connexine a 4 domaines transmembranaires.
- Il existe plusieurs isoformes de connexines.
- Il faut 6 connexines pour faire un connexon.
- 2 connexons se mettent face à face pour former le canal.
- Les molécules pouvant passer sont < 1kDa.



Le nœud sinusal est un amas de cellules situées dans la paroi de l'oreillette droite au niveau de l'abouchement de la veine cave supérieure.

- Dans un premier temps, la dépolarisation est transmise de proche en proche jusqu'au nœud auriculo ventriculaire.
Il n'y a pas de tissu de conduction spécifique entre le nœud sinusal et le nœud auriculo ventriculaire.
- Une fois que les cellules du nœud auriculo ventriculaire sont dépolarisées, il y a transmission dans un tissu de conduction (=tissu anatomiquement différencié).
Ce tissu comprend dans l'ordre:
 - Nœud auriculo ventriculaire (situé entre valvule tricuspide et sinus veineux coronaire)
 - Tronc du *faisceau de His*
 - Branches du faisceau de His
 - **Réseau de Purkinje** (prononciation « purkinié »)
 - Se termine sur myocytes contractiles.

Toutes les cellules du tissu de conduction ont une DDL mais pas les myocytes du myocarde contractile (cf les myocytes cardiaques excitables mais pas automatiques, ce qui signifie bien qu'ils n'ont pas de DDL).

Plus on va du nœud sinusal vers la périphérie, plus la pente de la DDL est faible (mais existe toujours). Par exemple, si on sectionne le tissu de conduction sous le tronc, la fréquence sera de 30 au lieu de 60. C'est une sécurité, même s'il y a une coupure du tissu, on a une fréquence (basse) qui naît quand même.

On peut également noter qu'il y a un délai des oreillettes au ventricule: 150-200 ms.

Structure des muscles striés

- Il existe des cellules musculaires striées (myocarde + diaphragme + muscles du squelette) et lisses.
- **Attention:** le terme fibre musculaire est à bannir: on parle de cellule musculaire (composées de myofibrilles).
- Les myofibrilles sont soit des filaments épais de myosine, soit des filaments fins d'actine.
- Au niveau des cellules musculaires squelettiques, il y a plusieurs noyaux en périphérie alors que pour le cœur, il y a généralement un noyau (parfois plus) au centre.

Micro architecture d'une cellule musculaire

- Le système tubulaire transverse ou Tubule T est perpendiculaire au grand axe de la cellule. C'est une invagination du sarcolemme (= membrane plasmique de la cellule musculaire) Son but est d'augmenter la surface, ce qui permet d'apporter la dépolarisation en profondeur (induisant une entrée de Ca^{2+}).

- Le réticulum sarcoplasmique (RS) est constitué de deux régions distinctes:
 - De gros sacs accolés contre un tubule T qui participent à la **contraction**: **CITERNE TERMINALE DU RS ou RS JONCTIONNEL** (par rapport au tubule T).
 - RETICULUM LONGITUDINAL** qui correspond aux mailles du filet. Il est collé aux myofibrilles et participe à la **relaxation**.

En général, le tubule T se situe en face de la ligne Z (!pour le prof de physio!)

(attention les profs de physiologie et d'histo ne sont pas d'accord sur ce point, soyez attentifs dans les qcms)

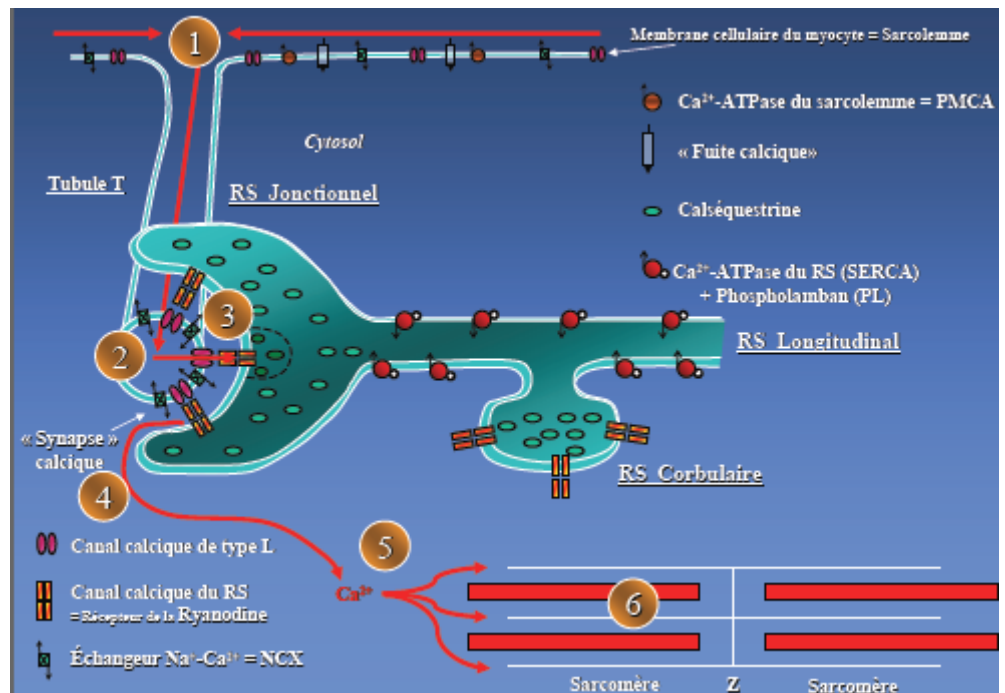
Un tubule T par citerne terminale= DIADE (muscle cardiaque),
Tubule T + citernes de chaque côté= TRIADE (muscle squelettique).

Le couplage excitation – contraction (CEC)

- Arrivée de la dépolarisation** (stimulus) qui entre dans le tubule T,
- Cette dépolarisation active les canaux Na^+ rapides; ce n'est que le facteur déclenchant. Ce qui compte c'est I_{CaL} (pendant le plateau du potentiel d'action).

Flux d'ions, dépolarisation membranaire

- Le calcium se fixe à un canal situé dans la citerne terminale du RS= le récepteur à la Ryanodine (RyR),
- Pendant la diastole, la citerne s'est chargée de Ca^{2+} . A partir du moment où du calcium se fixe sur RyR, cela déclenche le signal d'ouverture
->Sortie de calcium du RS (en quantité beaucoup plus importante que le calcium fixé: facteur amplificateur d'un facteur 10 environ),

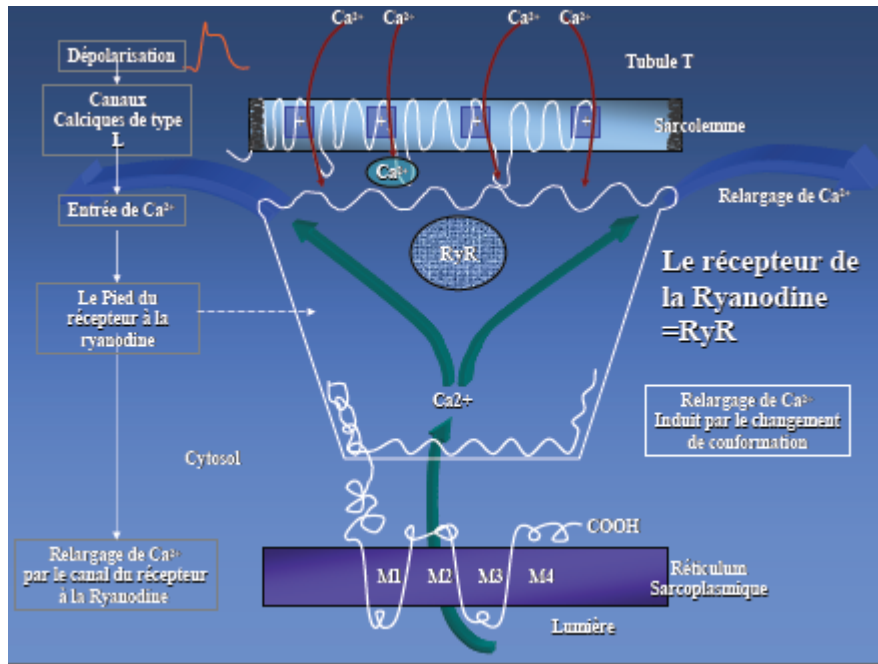


- Le calcium libéré dans le cytosol se dirige vers les sarcomères*,
- Fixation du calcium au niveau de la troponine Tnc* -> **Contraction**.

Note: La Grenouille n'a pas de RS. Ce n'est que le Ca^{2+} qui entre qui déclenche la contraction.

Souris et Rat ont, eux, un RS plus développé que l'humain (chez les mammifères le développement du RS est inversement proportionnel à la taille). *Nous allons détailler les notions de sarcomères, troponine et RyR dans la suite du cours, « noo stress!!! »(LW) ;)

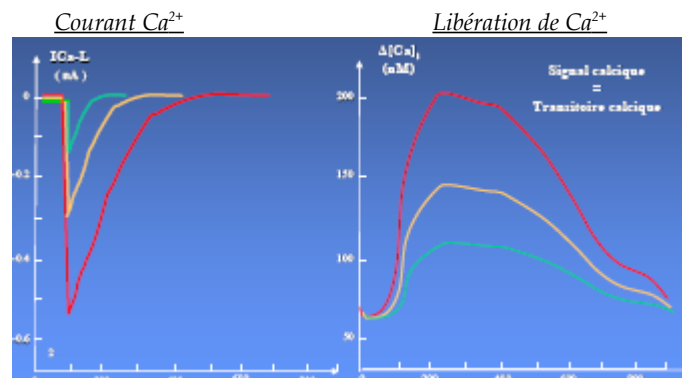
Le récepteur à la Ryanodine ou RyR



Notons que la ryanodine n'est pas un médiateur, c'est un alcaloïde qui a servi à identifier le canal. Ce récepteur a 4 segments transmembranaires dans la membrane du RS + un pied. C'est quatre fois une sous unité identique avec un canal au centre. Quand le calcium rentre, le pied se déplace vers le haut, ce qui permet au calcium stocké dans le RS de sortir. Dans le mécanisme adrénérgique, que nous reverrons, PKA phosphoryle RyR.

Le relargage de Ca²⁺ par le réticulum sarcoplasmique est proportionnel à I_{Ca²⁺} L

Lors de l'effort, il y a donc phosphorylation de récepteurs à la ryanodine mais aussi des canaux Ca²⁺ de type L. Au repos, ce recrutement de canaux et de récepteurs est partiel, car ils ne sont pas tous phosphorylés, donc pas fonctionnels. Lors de l'effort, il y a production d'AMPC -> PKA -> phosphorylation des canaux Ca²⁺ L et RyR. Ainsi, il y a un plus grand courant calcique, ce qui permet une plus grande libération de calcium du RS (vous vous souvenez tous de la citerne terminale participant à la contraction j'espère....)



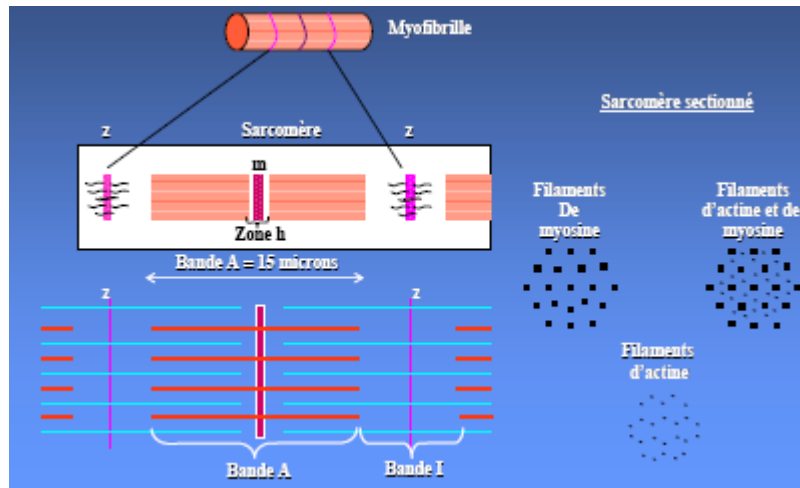
C'est ce que ce schéma nous résume: plus le courant I_{Ca²⁺} L est grand, plus la libération de calcium du réticulum est importante, tout cela se déroulant selon le nombre de canaux et de récepteurs phosphorylés, donc selon la production de PKA, selon la production d'AMPC..... en résumé, selon l'effort!

Effort -> AMPc -> PKA -> Phosphorylation Canaux Ca²⁺ L -> I_{Ca} L augmente -> relargage de calcium augmente Récepteurs ryanodine

Recrutement spatial: lorsque l'on veut augmenter la force de contraction, on recrute plus de myocytes. La contraction est donc selon un mécanisme de tout ou rien.

Recrutement temporel: le même motoneurone fait des décharges de plus en plus proches (cela n'est pas possible pour le myocarde, qui augmente sa libération de calcium via le mécanisme adrénérgique que nous avons développé avec l'AMPC - revoyez Maier en biocell si vous avez des lacunes sur ce point)

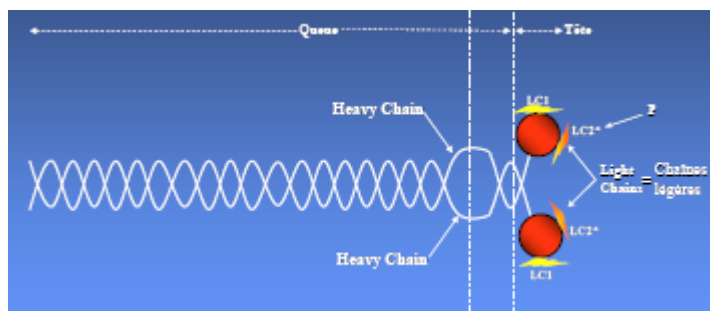
Micro architecture du sarcomère



Le sarcomère est la partie des myofibrilles comprises entre deux lignes/ stries Z. Les myofibrilles sont composées d'actine et de myosine.

Filament épais de myosine= bande A

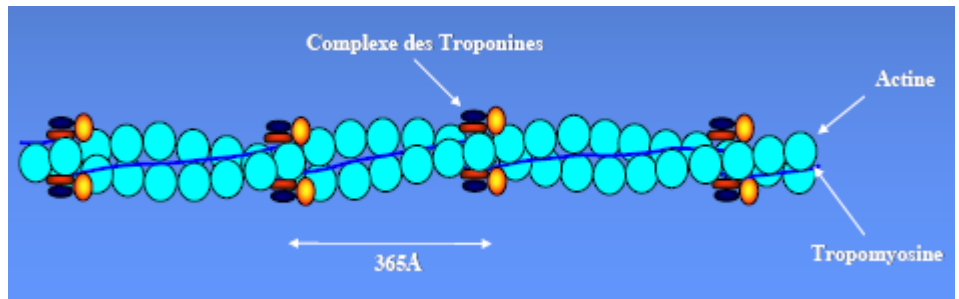
La molécule de myosine est une très grosse molécule, c'est un hexamère= 6 sous unités
 > deux chaînes lourdes: *queue* de la myosine,
 > la *tête* de la myosine (au bout d'une chaîne lourde); chaque tête possédant deux chaînes légères: LC1 et LC2 (cette dernière est phosphorylable, rôle majeur pour les muscles lisses mais pas pour les striés).



Le filament épais a une organisation antiparallèle: les têtes sont à l'opposé de la strie M (point d'attache de la myosine), elles sont rejetées vers la strie Z, qui correspond au point d'attache de l'actine.

Filament fin d'actine= bande I

Il est constitué de deux colliers de perles enroulés l'un autour de l'autre.
 Les perles sont des monomères d'**actine G** (globulaire et soluble).
 Après polymérisation, on obtient de l'actine F (fibreuse).



Dans chacune des deux gorges formées par l'enroulement des perles, on trouve de la **tropomyosine**, allongée et filamenteuse.

Régulièrement espacés, on observe également les complexes de **troponine**.

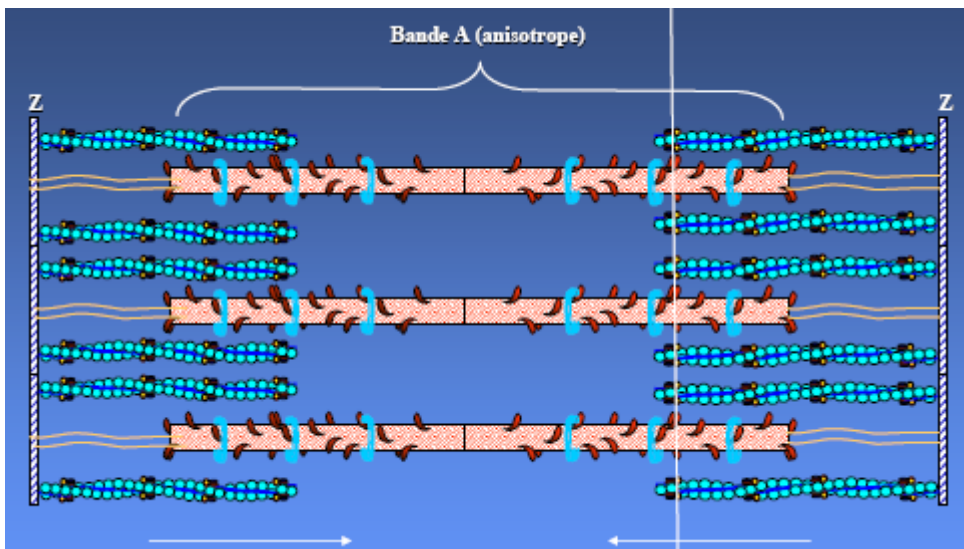
Elle est composée de trois sous unités:

Tnt: lie les deux autres troponines et l'actine.

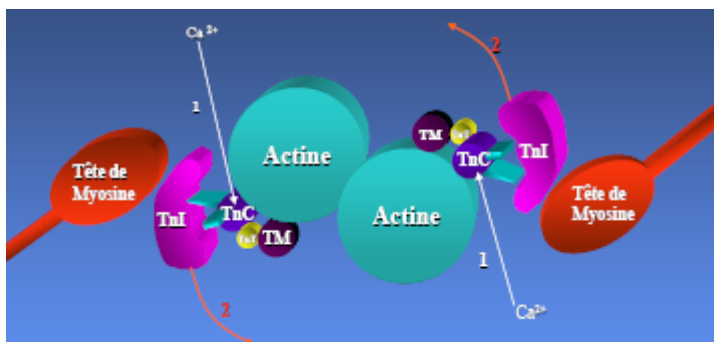
Tnc: fixe le calcium provenant du relargage lors de la contraction.

Tni: inhibe l'interaction entre filament fin et épais au repos (lorsque $[Ca^{2+}] = 10^{-7}$)

Le sarcomère

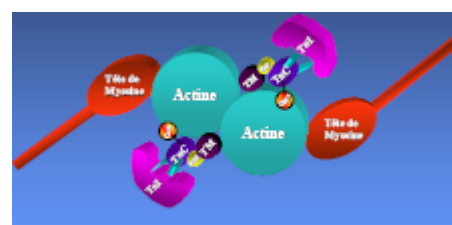


- Le contact entre filaments épais et filaments fins se fait entre les têtes de myosine et des points spécifiques sur l'actine.
- La **protéine C** entoure le filament épais (cf une ficelle attachée autour d'un bouquet), cela compacte la myosine et règle la distance entre la tête de myosine et le filament fin d'actine.

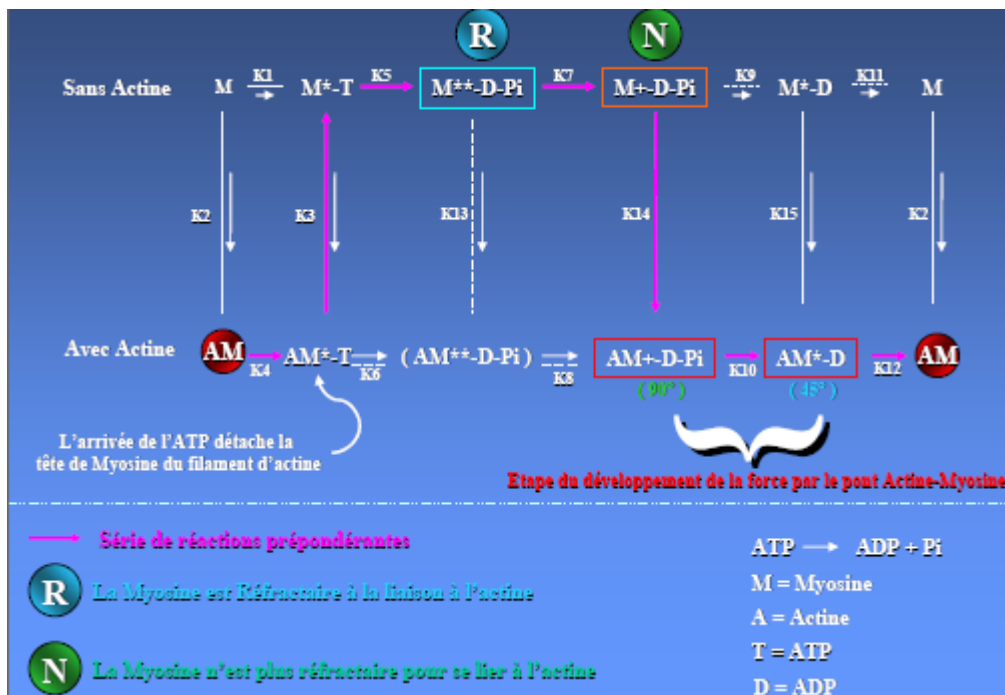


Au repos ($[Ca^{2+}] = 10^{-7}$), il n'y a pas de contact entre filaments fin et épais à cause de Tni.

1. Fixation du calcium sur Tnc
2. Les trois troponines et surtout la tropomyosine bascule dans la gorge de l'actine, ce qui permet à l'actine et aux têtes de myosine de se rencontrer.



Cycle ATPasique de la myosine



État AM: en l'absence d'ATP, ils sont attachés, on ne peut plus les détacher. C'est le phénomène de RIGOR, MORTIS (rigidité cadavérique).

Myosine en état R (réfractaire à l'actine), elle a un Pi sur elle, elle ne peut donc pas s'attacher à l'actine.

Myosine en état N (non réfractaire), elle se recolle à l'actine, sa tête fait un angle de 90° avec la queue, puis le Pi est libéré → l'angle se ferme à 45° → libération d'une force qui rapproche les deux lignes Z.

! Observez bien en cours le petit film du prof, ou allez sur le net voir des vidéos qui montrent très bien le mouvement !

Relaxation

Détail de SERCA

SERCA, qui est une ATPase, a un rôle majeur dans la relaxation. C'est une pompe à calcium située sur la membrane du RS. Elle n'a pas besoin de développer une force, elle a juste besoin de repomper le calcium contre son gradient.

Cette ATPase est régulée par une petite protéine: le *phospholamban* (PL ou PLP)

Zoom sur les concentrations de calcium aux différentes étapes et lieu de la relaxation:

dans le RS, à tout moment: $[Ca^{2+}] = 10^{-3}$

dans le cytosol, au pic de calcium, lors de la contraction: $[Ca^{2+}] = 10^{-6}$

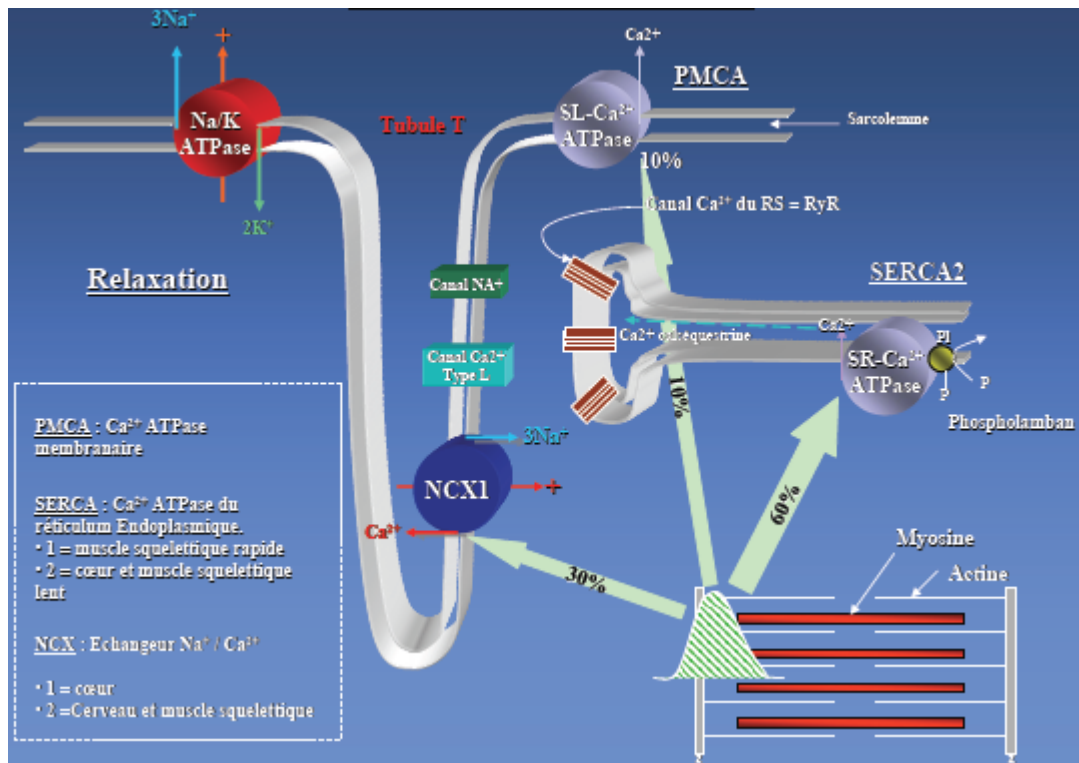
dans le cytosol, au repos: $[Ca^{2+}] = 10^{-7}$

SERCA est activée au maximum lorsqu'elle « voit » 10^{-6} dans le cytosol, elle va tout faire pour que ça retourne à 10^{-7} en stockant le calcium en surplus dans le RS. C'est ce qui est *responsable de la relaxation*.

Arrivé dans le réticulum sarcoplasmique, le calcium se déplace grâce à la *calséquestrine*, qui est une molécule avec une grande capacité mais une faible affinité.

Lorsqu'on ouvre les vannes du RS (=relaxage lors de l'excitation-contraction), le calcium part tout de suite, du fait de cette faible affinité.

Relaxation du myocyte (myocyte ventriculaire humain)

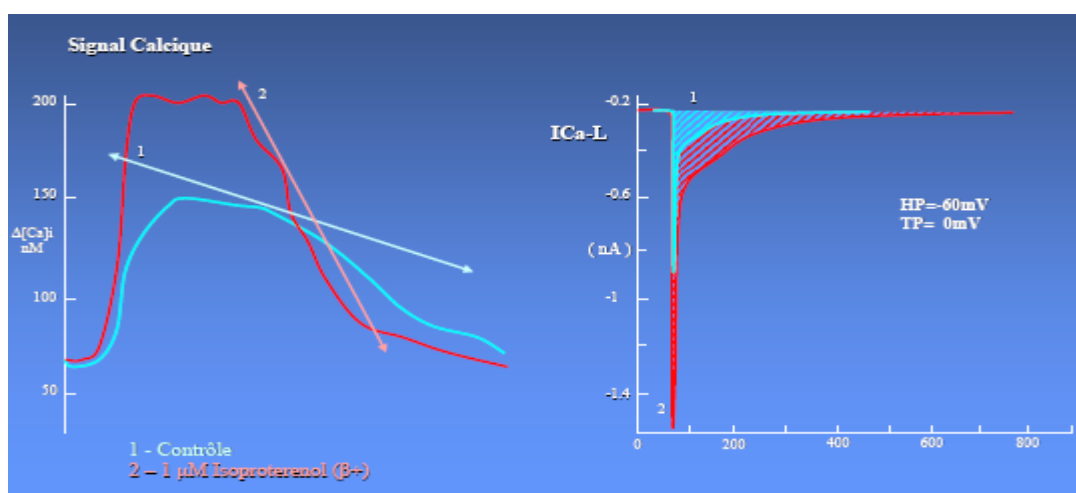


- La diminution du signal est lié pour **60%** à **SERCA**
- **30%** du Ca^{2+} est expulsé en dehors de la cellule par l'**échangeur sodium calcium NCX** (ce n'est pas une ATPase, il utilise le gradient de Na^+)
 Cet échangeur est électrogène: 3 Na^+ entrent et 1 Ca^{2+} sort
 ->Conséquence : une charge « + » rentre dans la cellule ->cette dépolarisation prolonge la durée du potentiel d'action, ce qui peut être générateur d'une arythmie cardiaque.
- Les **10%** restants sont expulsés de la cellule par une **PMCA** (ATPase).
 Seuls SERCA et NCX interviennent vraiment dans la relaxation.

Chez les batraciens, comme il n'y a pas de RS, seuls PMCA et NCX interviennent dans la relaxation.
 Chez les rats et les souris : 80 à 90% pour SERCA et 10% pour NCX.

Augmentation de la libération et du recaptage du Ca^{2+} par le RS lors de la stimulation β -adrénergique du myocyte cardiaque.

A gauche, sous l'effet de catécholamines, le pic du signal calcique augmente (bleu->rouge). La courbe rouge est plus pentue que la courbe bleue-> **Le Ca^{2+} est repompé dans le RS beaucoup plus rapidement!**
 A droite, on remarque que $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ (surface rouge) augmente sous l'effet de la phosphorylation.



Le système de couplage excitation-contraction-relaxation après stimulation β -adrénergique.

Cette stimulation a comme conséquence la phosphorylation du phospholamban (PL).
Quand celui-ci est déphosphorylé, il inhibe SERCA (il est collé à la pompe).

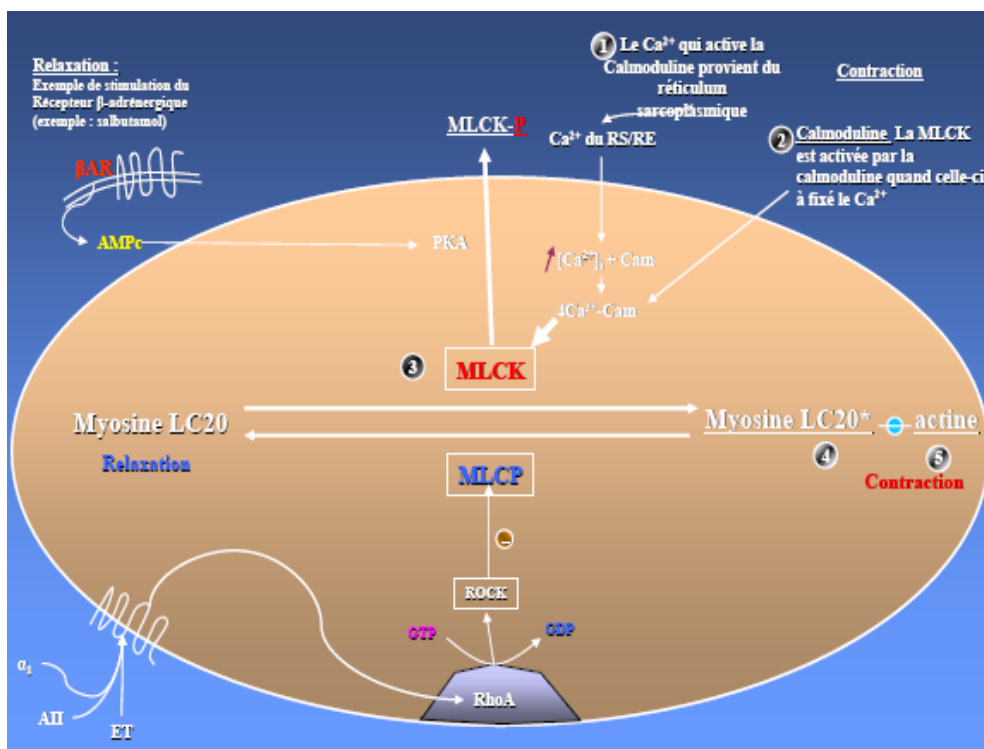
Il y a besoin de deux phosphorylations pour que SERCA soit désinhibée:

- une première **phosphorylation PK dépendante réalisée par la PKA** (via protéine G, adénylate cyclase et AMPc – cf. cours Mr Maier). -> PL et SERCA vont alors se séparer.

- on continue à stimuler et il va y avoir une **deuxième phosphorylation par CaM kinase**. SERCA sera alors totalement désinhibée, elle va pouvoir pomper à fond et la relaxation sera ainsi maximale.

Muscle lisse

Signalisation de la contraction des cellules musculaires lisses



Pour les cellules musculaires lisses, c'est la phosphorylation de LC2 (notée LC20 car fait 20kDa) qui déclenche la contraction.

Deux mécanismes parallèles: une voie Ca^{2+} dépendante et une indépendante (=voie d'inhibition d'une phosphatase):

➤ *par la MLCK* (Les étapes 1 à 5 sont Ca^{2+} dépendantes.)

Le Ca^{2+} est libéré du RS, il se fixe sur la calmoduline et va activer une CaM kinase particulière: MLCK qui phosphoryle LC2.

Cette phosphorylation déclenche l'interaction avec l'actine (fixée à la membrane cellulaire par des intégrines).
-> Contraction.

➤ *par la MLCP*

Ce mécanisme entre en jeu à $[Ca^{2+}]_{intracellulaire libre}$ constante.

Il fait donc intervenir MLCP qui est une phosphatase permettant la déphosphorylation de la chaîne légère.

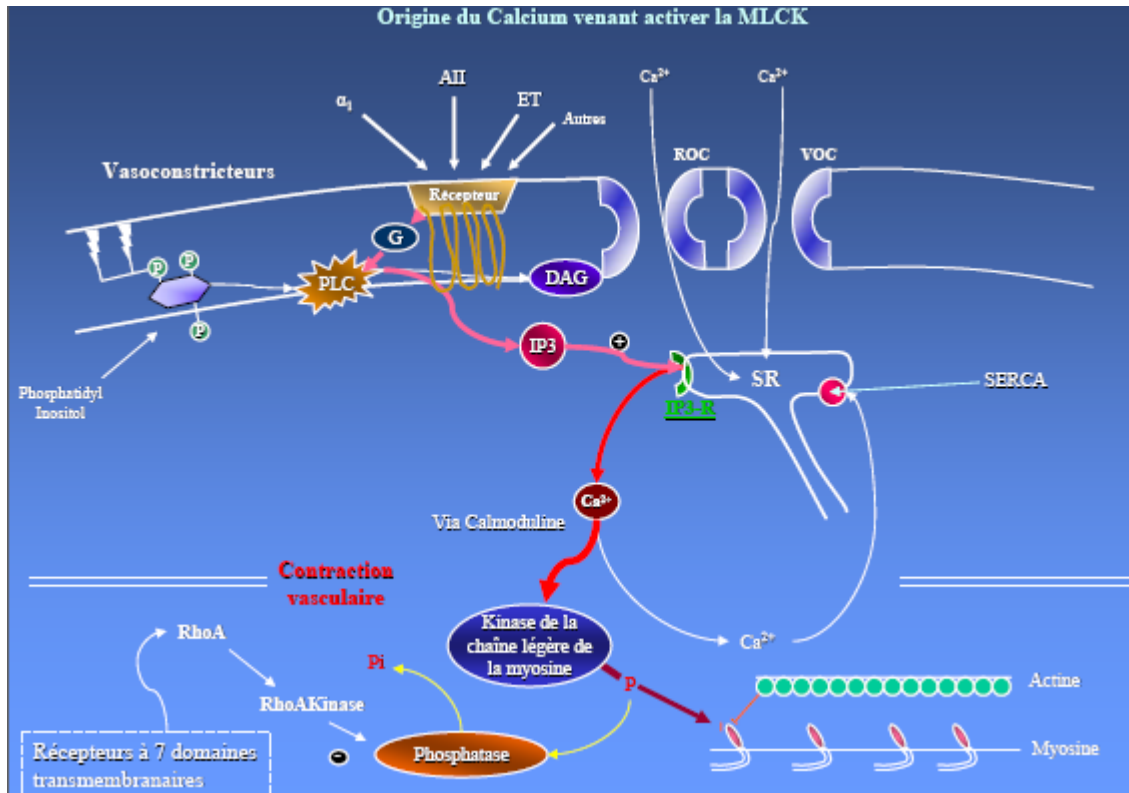
-> Pas de contraction si chaîne déphosphorylée.

Note: Par activation de ROCK (inhibiteur de MLCP), on favorise la contraction (- et -, ça donne +).

Application à l'utérus:

Lors des contractions utérines chez la femme enceinte, il y a un risque d'accouchement prématuré. On donne alors un agoniste β -adrénergique, ce qui entraîne synthèse d'AMPc \rightarrow activation PKA \rightarrow phosphorylation de MLCK. Ainsi, une inactivation de MLCK stoppe la contraction.

Contraction de la cellule musculaire lisse



D'où vient le calcium lors de la contraction?

- Canaux Ca^{2+} ROC: dépolarisé par présence d'un ligand sur le récepteur.
- Canaux VOC: dépolarisé par variation de E_m .

Les cellules musculaires lisses vasculaires se contractent sous l'influence de récepteurs adrénergiques:

- α_1 ,
- Angioténine II,
- Endotéline.

Quand un de ces médiateurs se fixe sur récepteurs \rightarrow protéine G va activer Phospholipase C: DAG et IP3.

DAG active ROC \rightarrow entrée de Ca^{2+}

IP3 (équivalent de Ca^{2+} pour RYR dans muscle strié) sur le récepteur canal de l'IP3 situé sur le RS \rightarrow libération de Ca^{2+} .

Tout ce Ca^{2+} va activer MLCK, responsable de l'interaction myosine-actine.

Dans certains cas, les récepteurs à 7 domaines transmembranaires aboutissent à RhoA kinase. Cela entraîne une inhibition de la phosphatase donc une augmentation de la proportion de chaînes légères phosphorylées, ce qui favorise la contraction.

Le recaptage du Ca^{2+} dans le RS se fait par l'influence d'une Gkinase (dit à l'oral l'année dernière).

NB: le Ca^{2+} qui rentre par VOC et ROC va dans le RS.

ATTENTION! Pour les adrénérgiques, on a vu qu'ils permettaient une relaxation de l'utérus et plus loin, il est indiqué qu'ils permettent d'activer MLCK et donc de favoriser la contraction des cellules vasculaires.

Ce n'est pas une erreur, c'est tout simplement qu'il ne s'agit pas de la même famille d'adrénérgique:

- Les $\alpha 1$ et $\beta 1$ sont situés au niveau vasculaire et entraînent une contraction.
- Les $\beta 2$ sont situés au niveau des poumons et de l'utérus et permettent une relaxation (administrés lors de contractions précoces pour utérus et lors de spasmes bronchiques chez les asthmatiques)

Ceci n'est pas à savoir, c'est pour vous éclaircir un peu les idées ;)

support: diapos du Pr Mercadier

Ce document, ainsi que l'intégralité des cours de p1, sont disponibles gratuitement à l'adresse suivante: <http://cours1bichat-larib.weebly.com>