

# Anatomie de la fibre musculaire (II)

DIU Myologie 2015-2016

**Gisèle Bonne**

*Centre de Recherche en Myologie*

*UPMC - Inserm UMRS 974 - CNRS FRE 3617 - Institut de Myologie,*

*G.H. Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

# Fibre musculaire :

## myofibrilles et sarcomère

Par ordre de taille décroissante...

- **Fibre musculaire** = une cellule entière
- **Myofibrilles** : paquets de myofilaments à l'intérieur d'une fibre musculaire
- **Myofilaments**: actine et myosine (protéines)

# La fibre musculaire : plan

## 1. Sarcoplasme

- Myofibrilles et sarcomères
- Réticulum sarcoplasmique et tubules transverses

## 2. Sarcolemme

## 3. Matrice extracellulaire

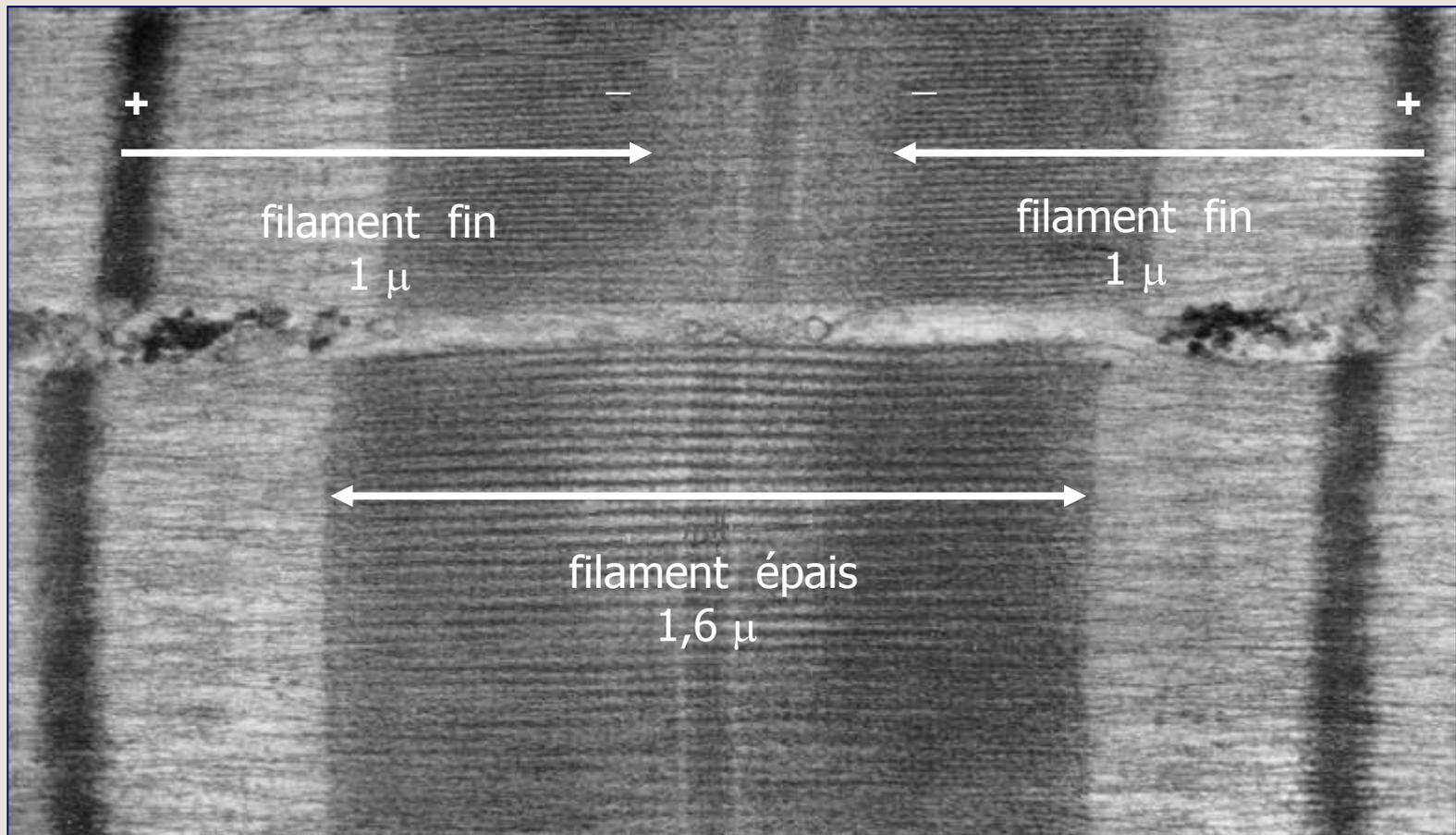
# Fibre musculaire : terminologie

- **Sarcolemme** : membrane plasmique de la fibre musculaire
- **Sarcoplasme** : cytoplasme de la fibre musculaire
- **Réticulum sarcoplasmique** : réticulum endoplasmique de la fibre musculaire
- **Sarcomère** : unité contractile à l'intérieur de la fibre musculaire  
(biceps : + de 100.000 sarcomères)

# 1. Myofibrilles et sarcomère

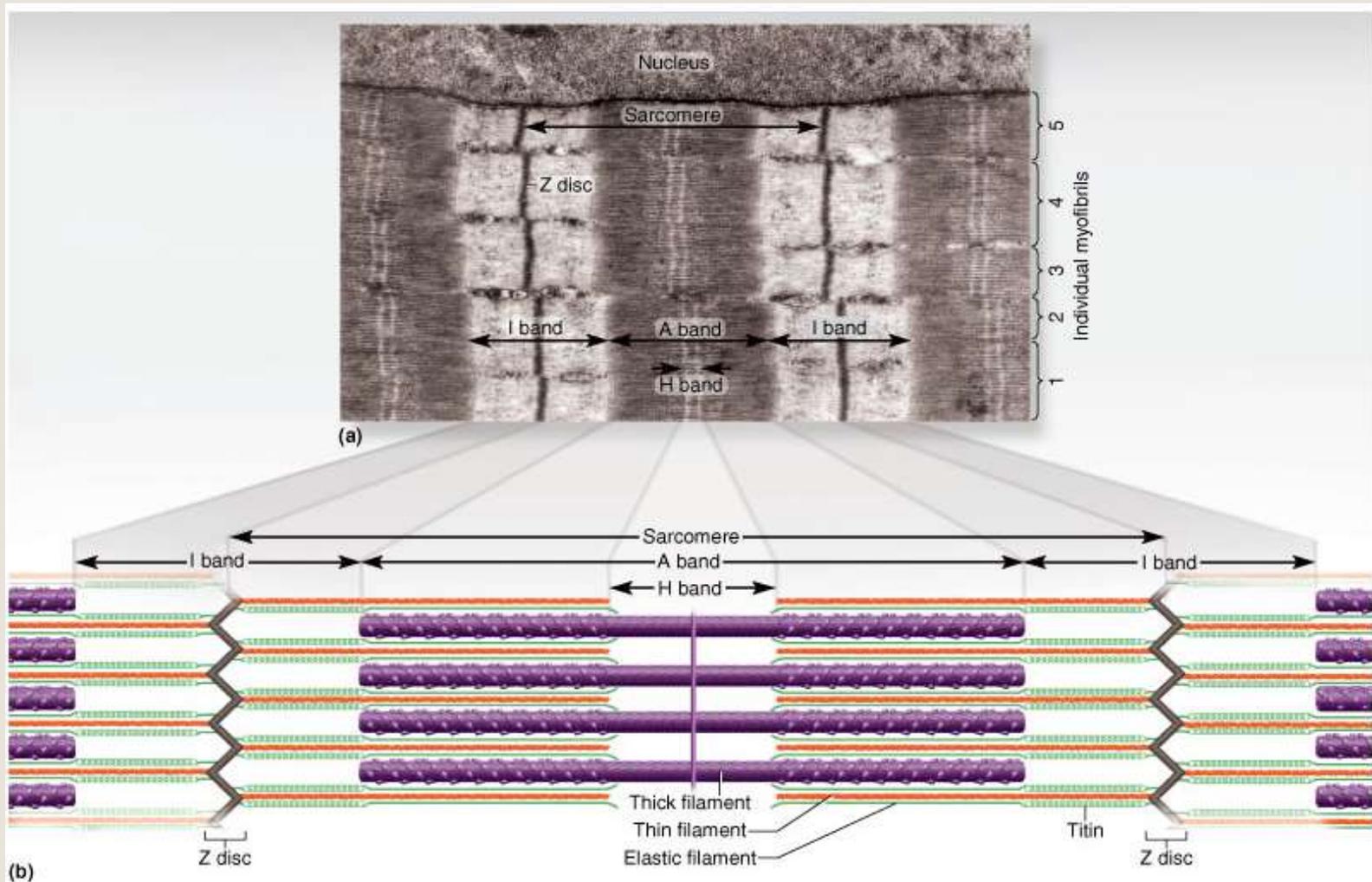
Chaque sarcomère abrite

1 lot de filaments épais effilés à leurs extrémités  
et 2 lots de filaments fins orientés.

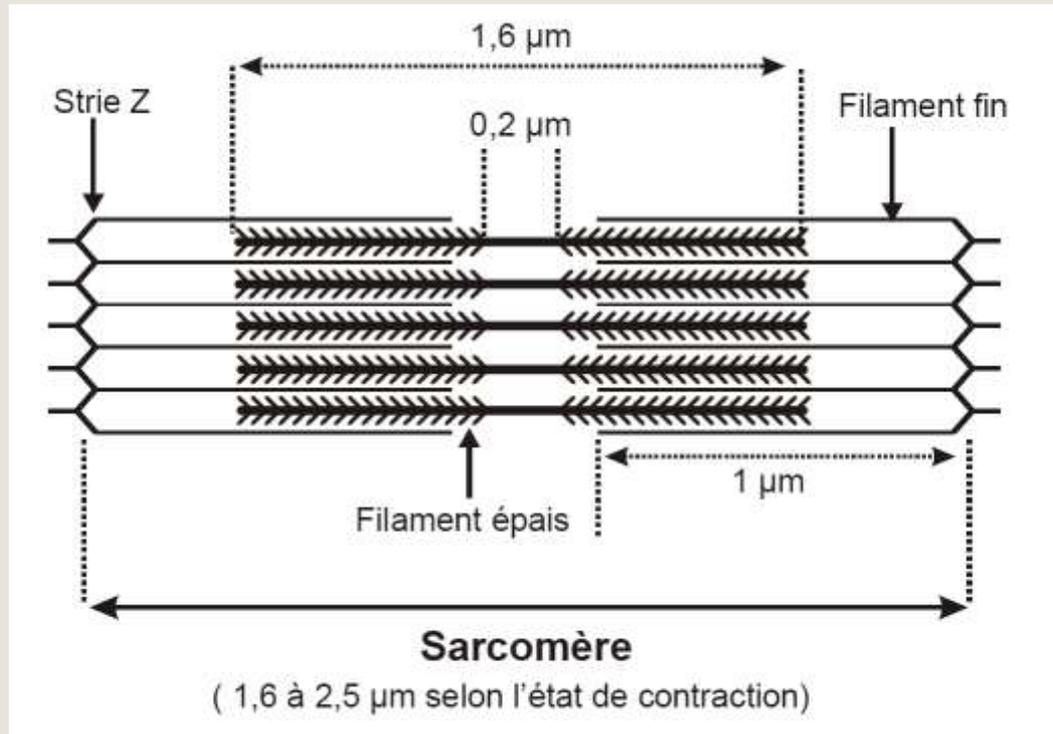


# Le sarcomère: unité contractile élémentaire

- **Bande A** (Anisotrope, foncée)
- **Bande I** (Isotrope, claire)
- **Disque Z ou Strie Z** (Zwischenscheibe, entre zones)
- **Bande H** (Hellerscheibe, claire)

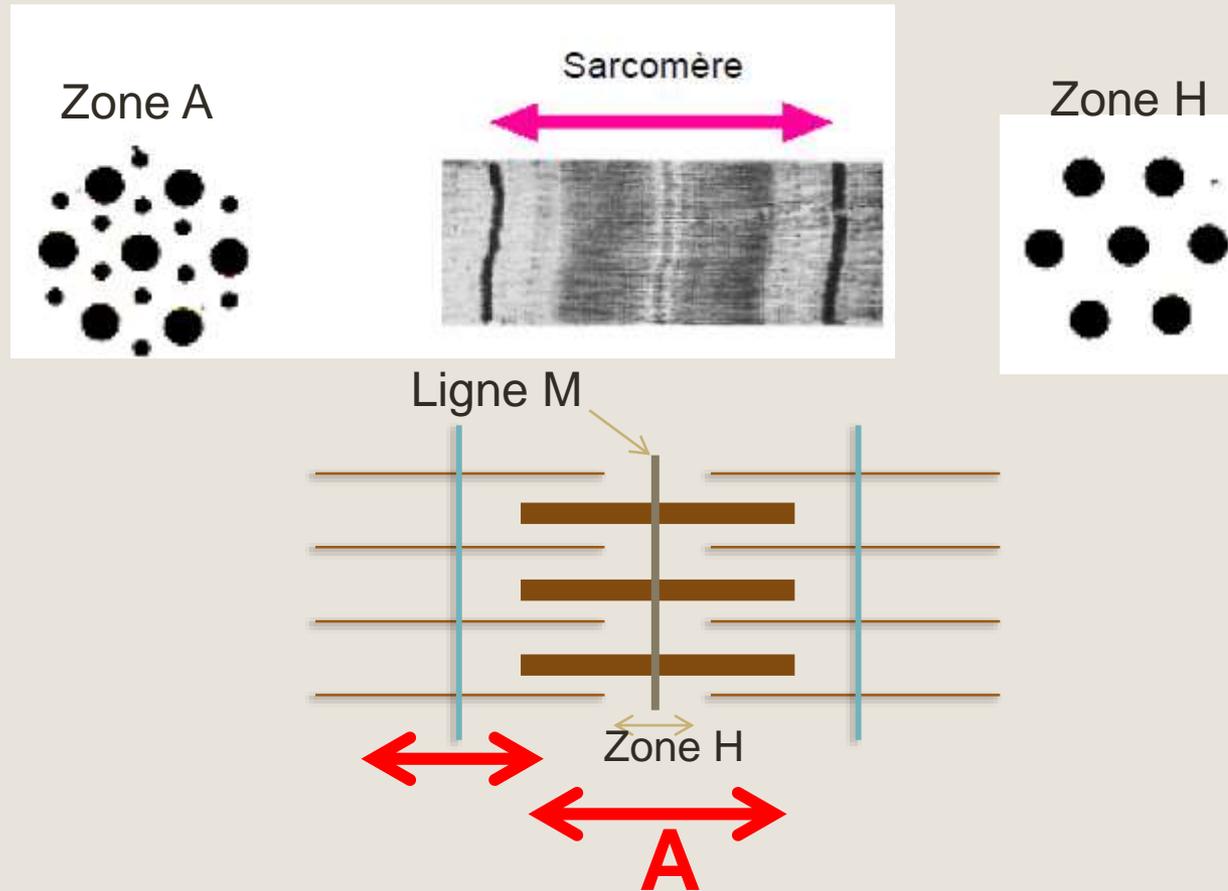


# Le sarcomère: structure élémentaire fonctionnelle



- Dimensions conservés au cours de l'évolution des vertébrés (de la grenouille à l'éléphant en passant par l'homme)
- Ces dimensions ne dépendent pas de la croissance, de la maturation, ou du niveau d'entraînement
- Les variations des dimensions musculaires (volumes, longueurs) sont l'expression d'une multiplication des sarcomères (en série ou en parallèle)

# Structure du sarcomère: bande A

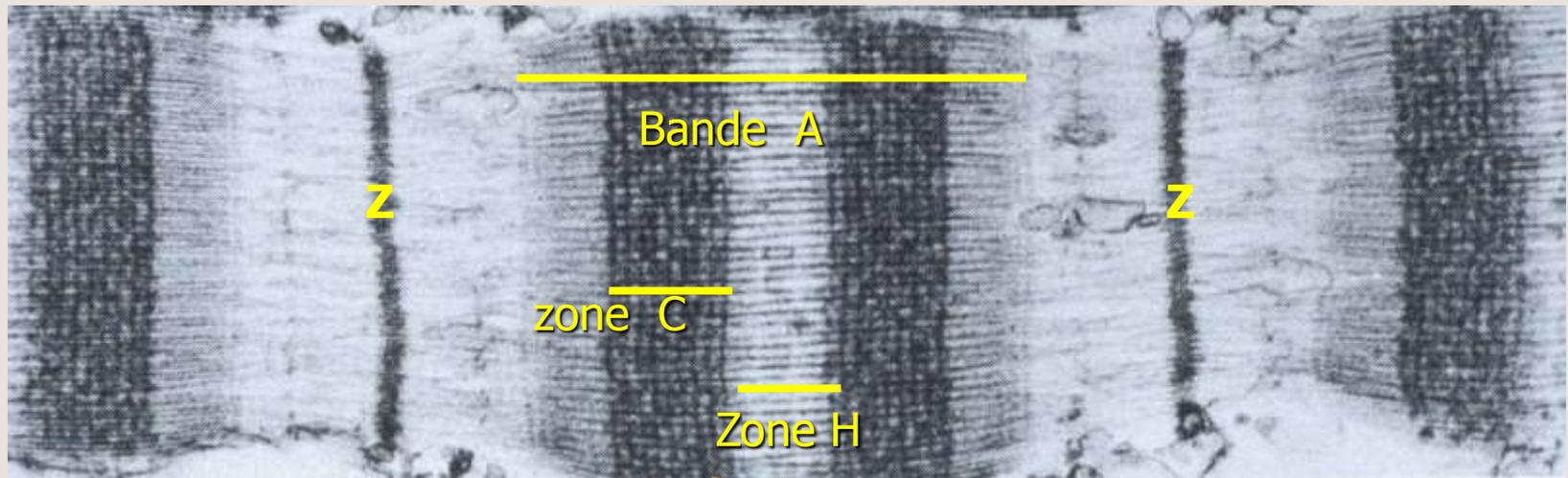


La **bande A** (= structure sombre) chevauchement des filaments épais (myosine) et des filaments fins

Au centre de la bande A: **zone H**, sans tête de myosine et **ligne M** (maintien du filament épais et mécanotransduction via notamment MURF2, titine....)

# Structure du sarcomère: Zone C

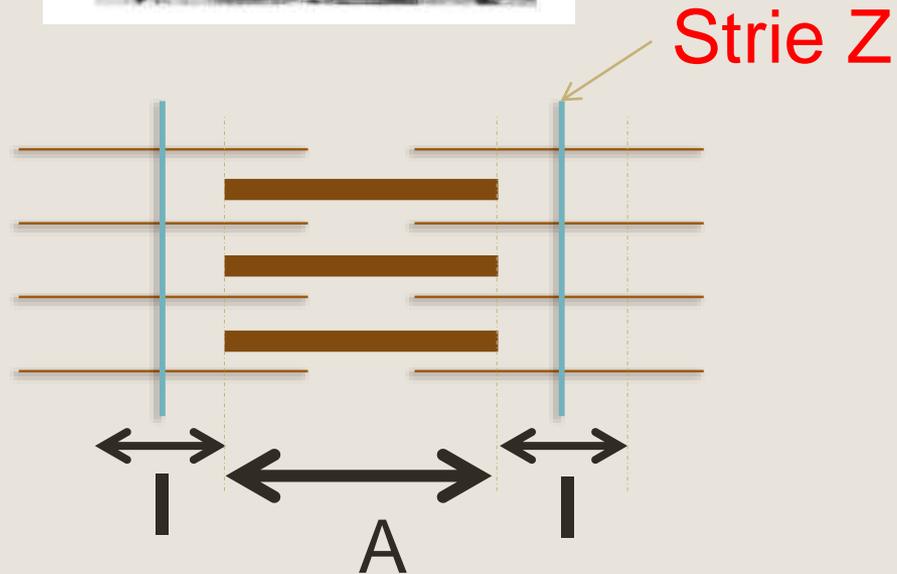
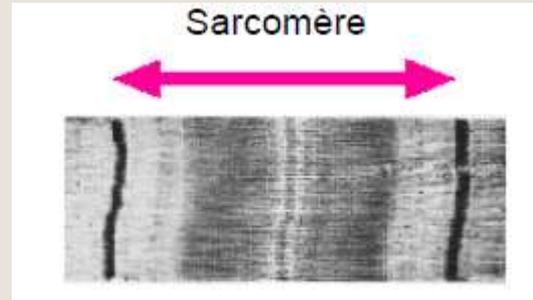
La bande A comporte des dispositifs transversaux de maintien de la régularité des filaments épais.



MyBP-C  
MyBP-H

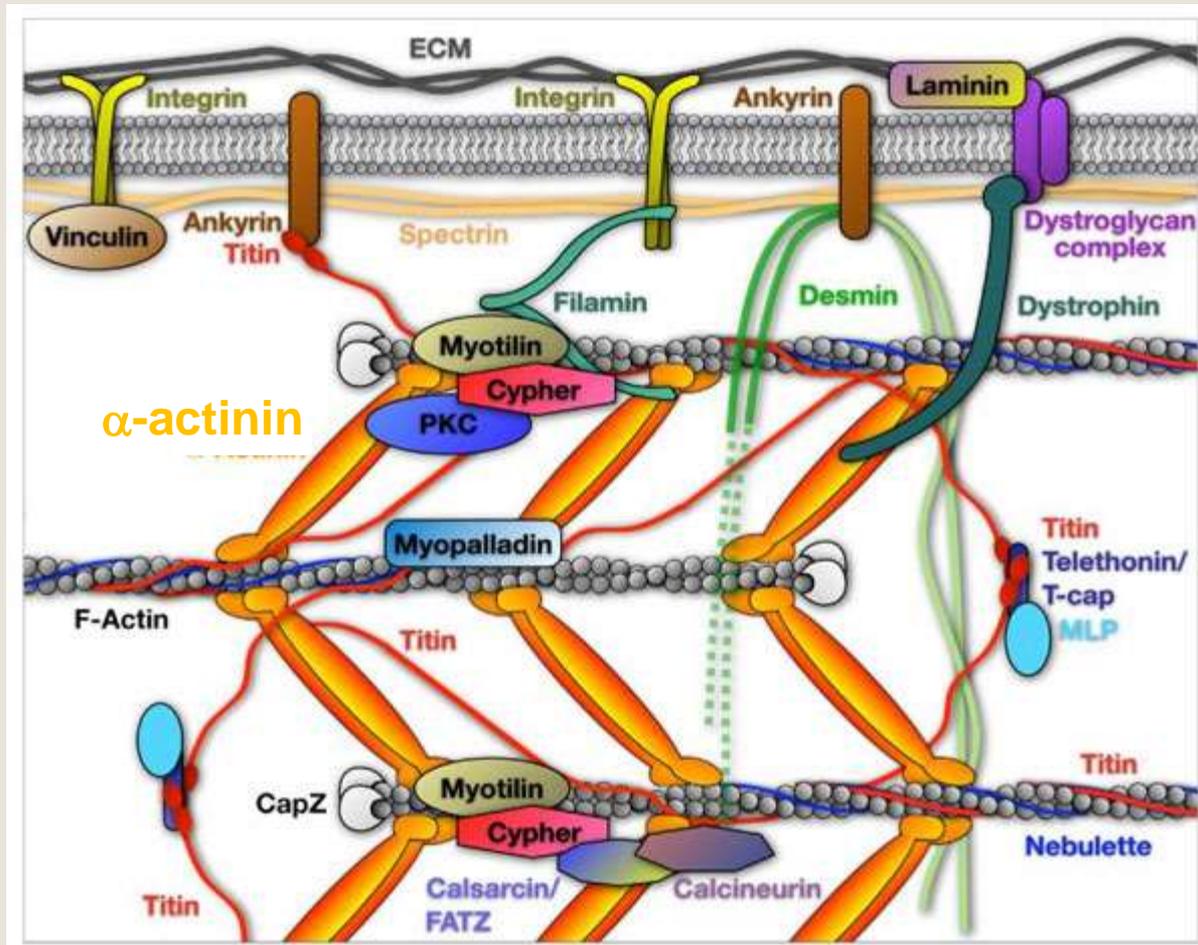
bande M

# Structure du sarcomère : Strie Z



Les stries Z relient l'extrémité des filaments fins de chaque sarcomère avec les extrémités des filaments du sarcomère adjacent

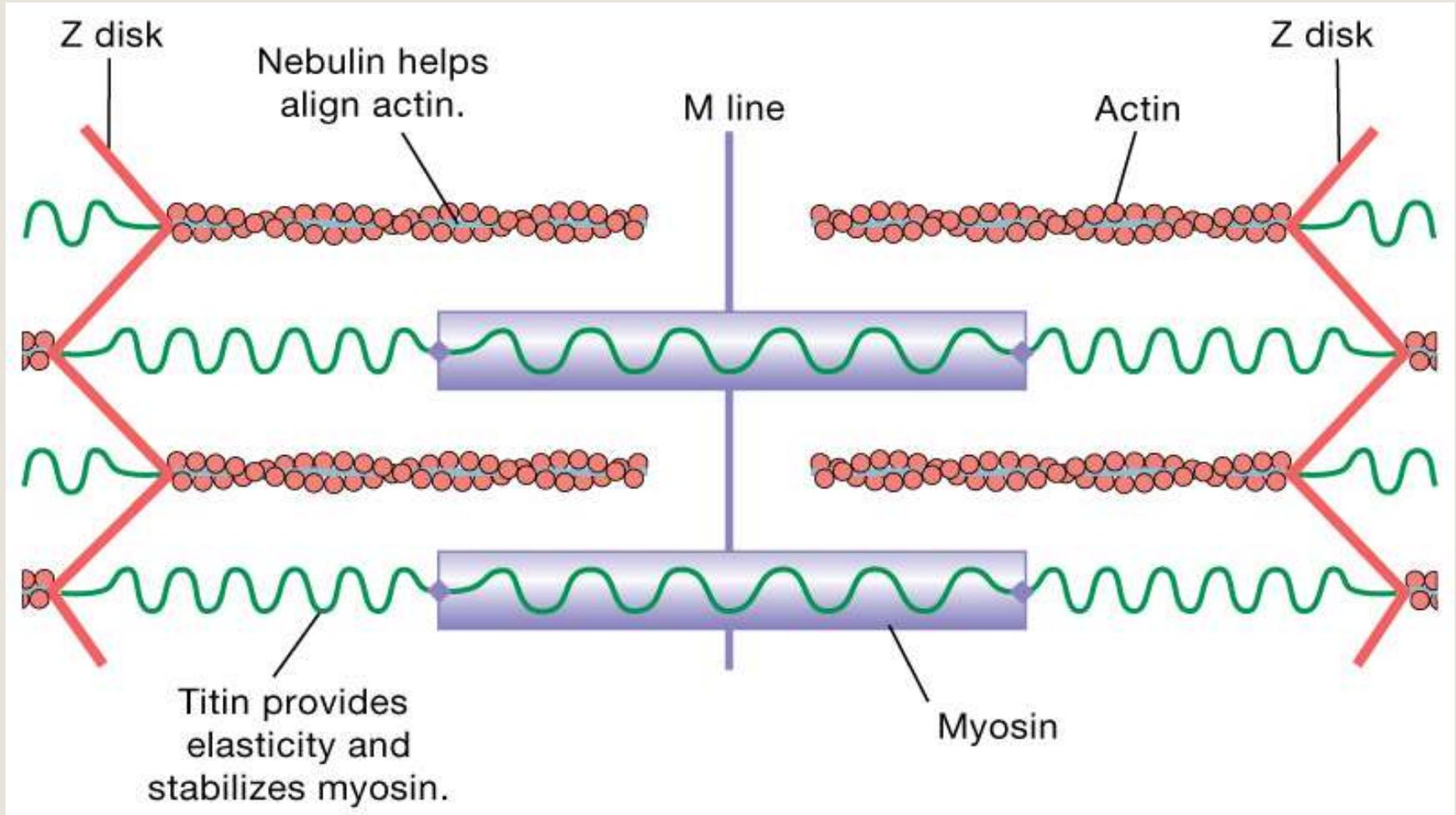
# Structure du sarcomère : Strie Z



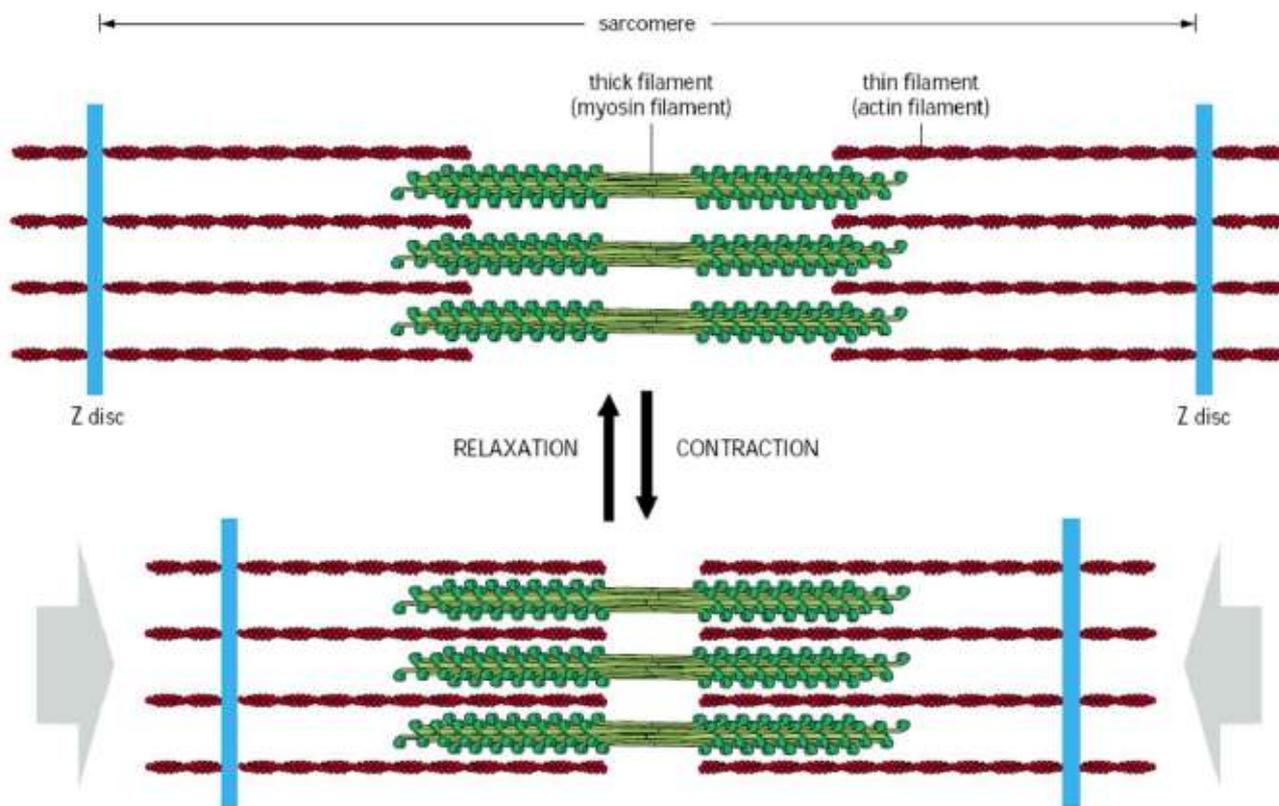
Les Stries Z contiennent un grand nombre de protéines dont l' $\alpha$ -actinine  
Rôle structural : transmission mécanique de la force  
Rôle de signalisation : Mécanotransduction

# Autres éléments du sarcomère

## Titine et nébuline

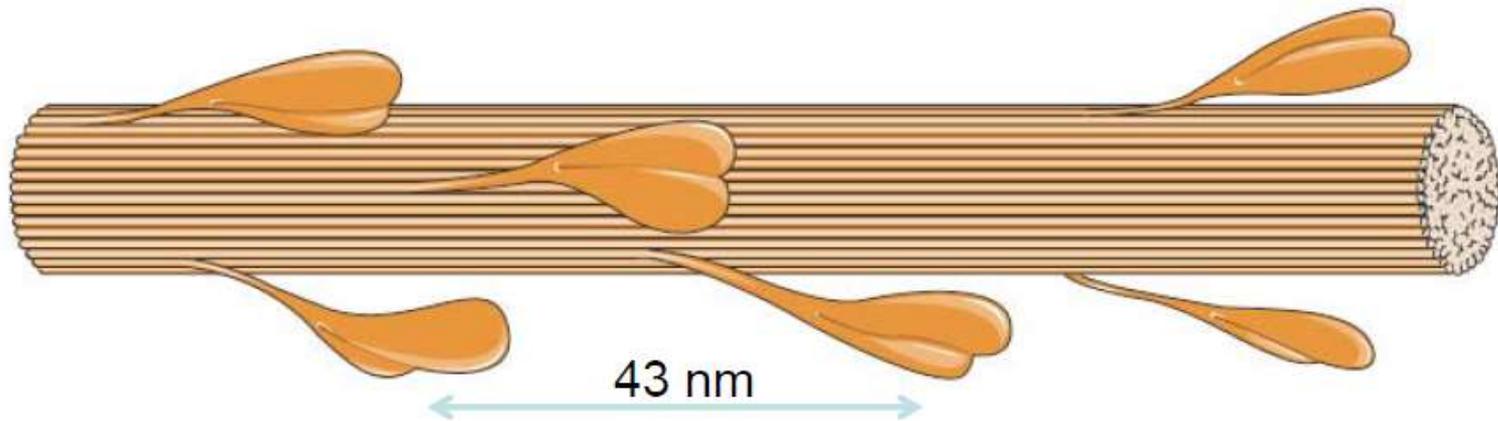


# Contraction musculaire : Théorie des filaments glissants



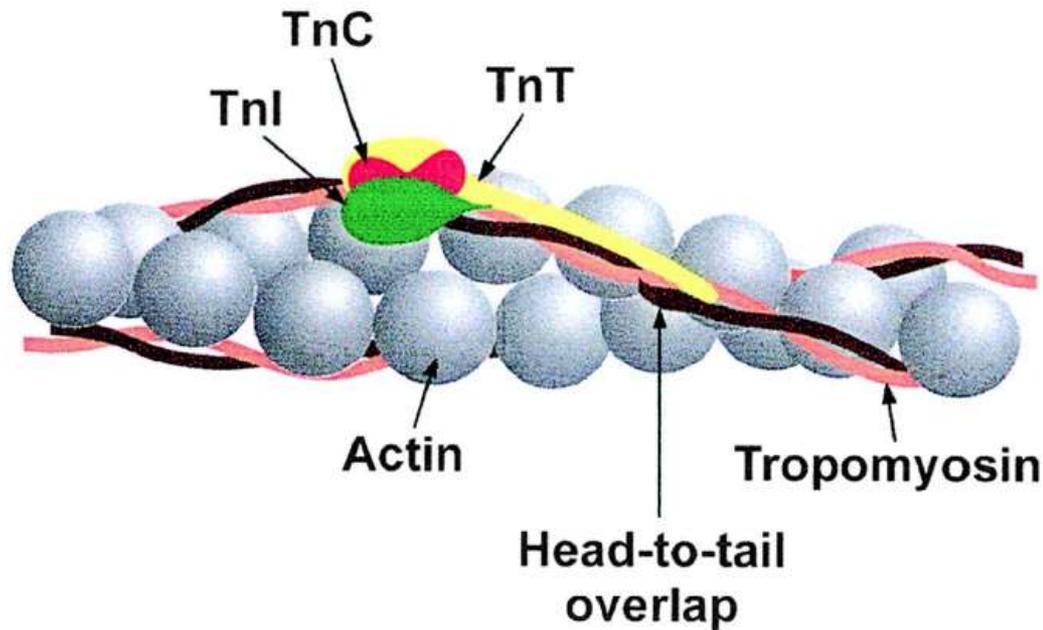
Pas de changements de longueur des filaments fins/épais  
Étirement/raccourcissement  $\rightarrow$   $\Delta$  chevauchement des filaments

# Filaments épais: Myosine



- Les **têtes** (extrémités globulaires) des molécules de myosine sont disposées de façon hélicoïdales et émergent à intervalles réguliers du filament épais
- Les queues des chaînes lourdes de la myosine forment un axe intégré dans le filament épais

# Filaments fins: F-actine et protéines associées



En plus de l'actine F, le filament fin contient 2 autres familles de protéines:

- Les **troponines**
- La **tropomyosine**

Troponines et tropomyosine jouent un **rôle essentiel dans la régulation de la contraction par le  $\text{Ca}^{2+}$**

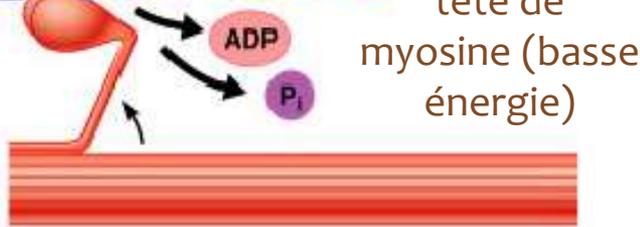
**4) Liaison d'une molécule d'ATP : séparation de l'actine et de la myosine**



Filament fin (actine)

**1) Hydrolyse de l'ATP**

Filament épais (myosine)

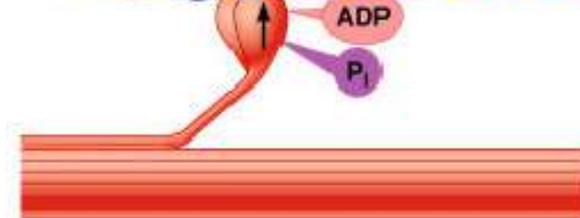


tête de myosine (basse énergie)



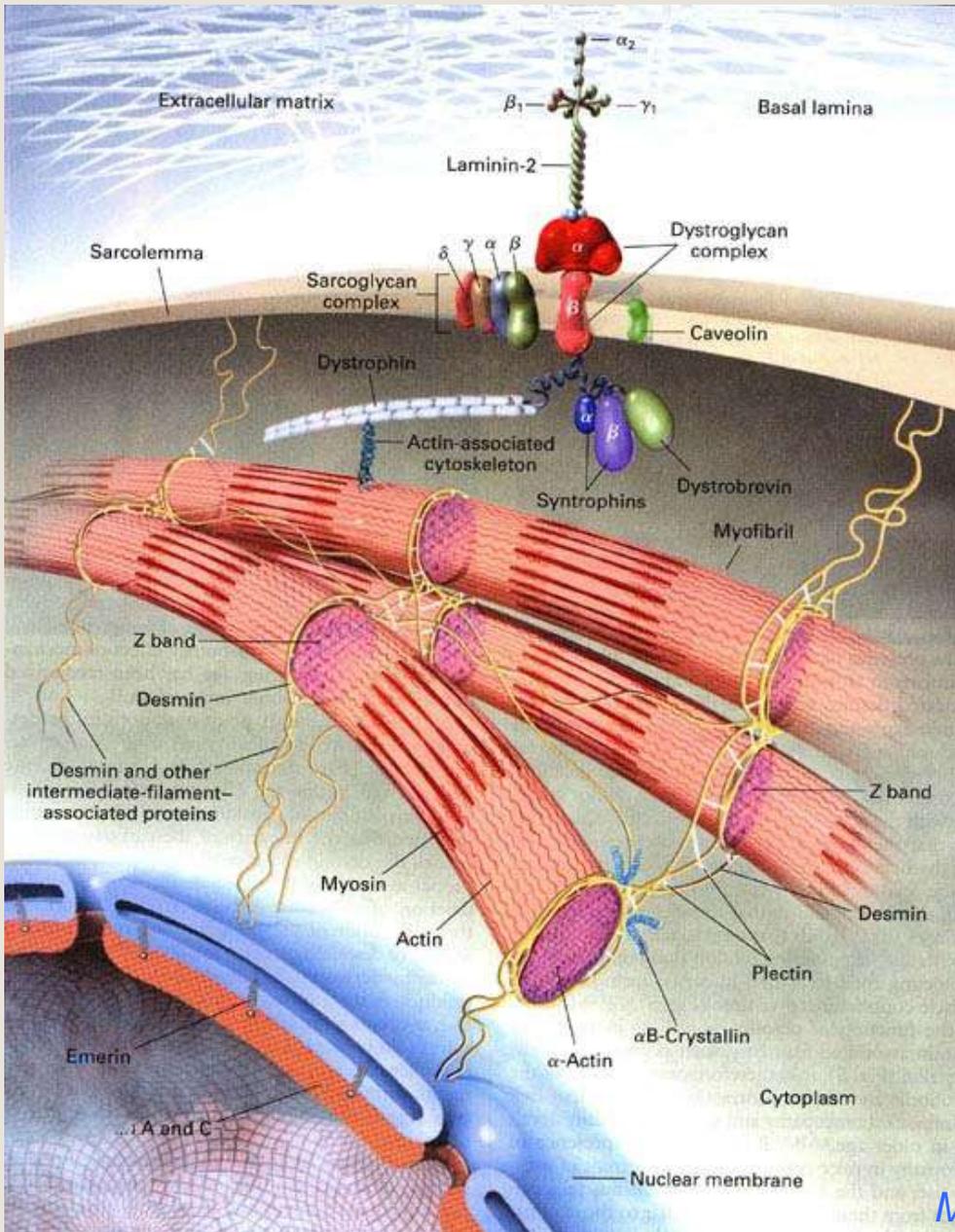
tête de myosine (haute énergie)

**3) Libération de l'ADP et du P<sub>i</sub> : glissement du filament d'actine**



**2) Formation d'un pont actine-myosine**

# Desmine : Localisation et Rôle



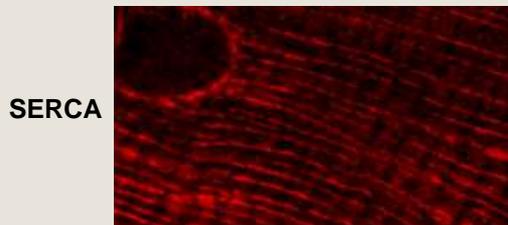
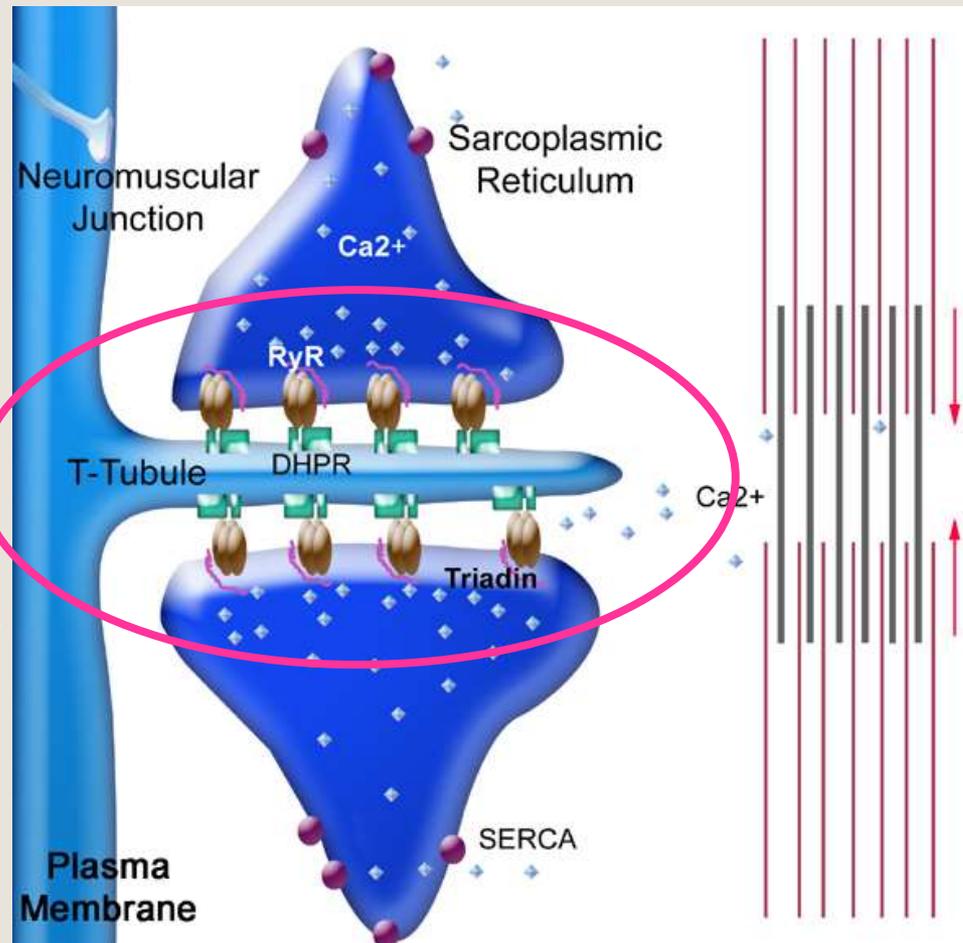
- Forment des anneaux autour des myofibrilles, création d'un réseau de maintien entre les myofibrilles
- Lien entre Sarcomère et Sarcolemme (Costamere) et Noyau





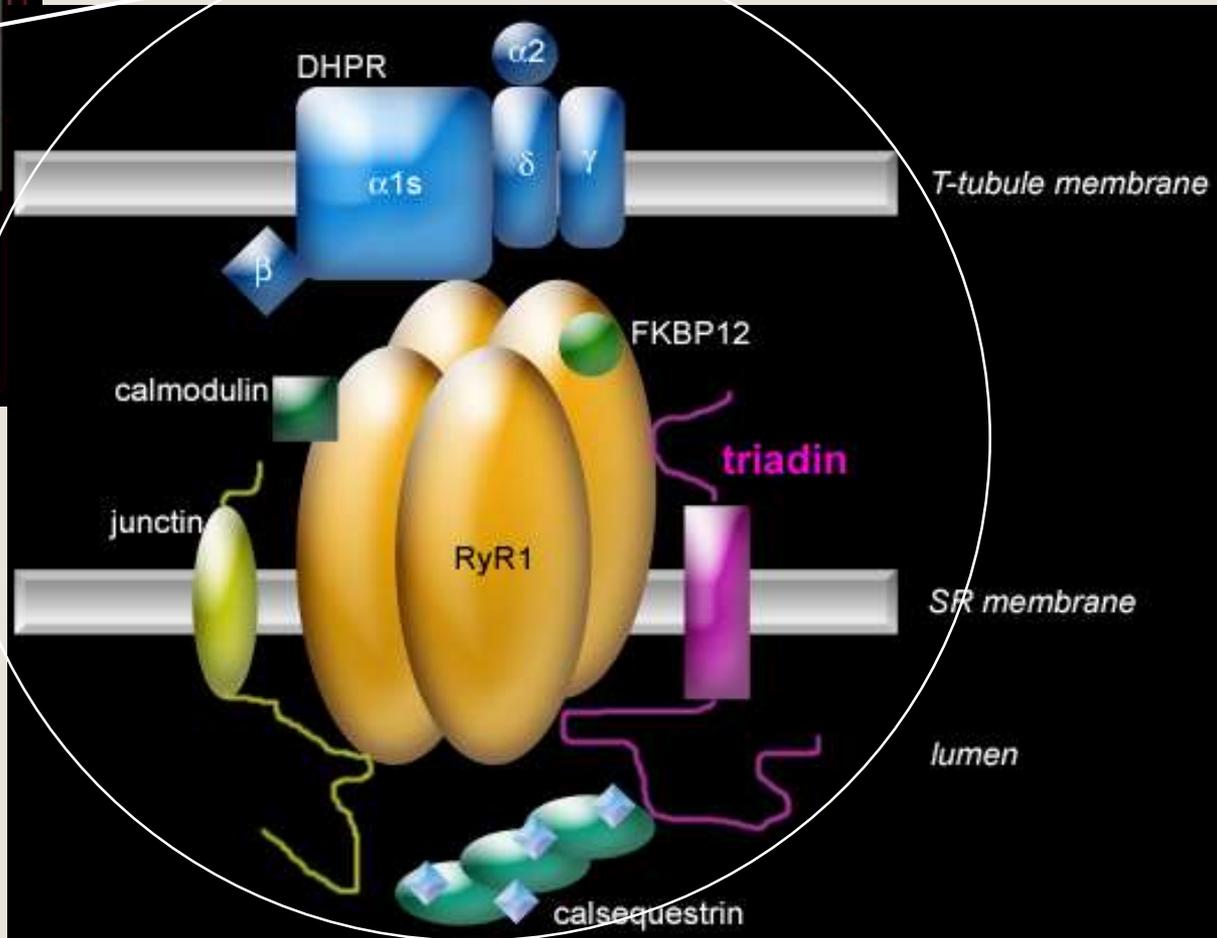
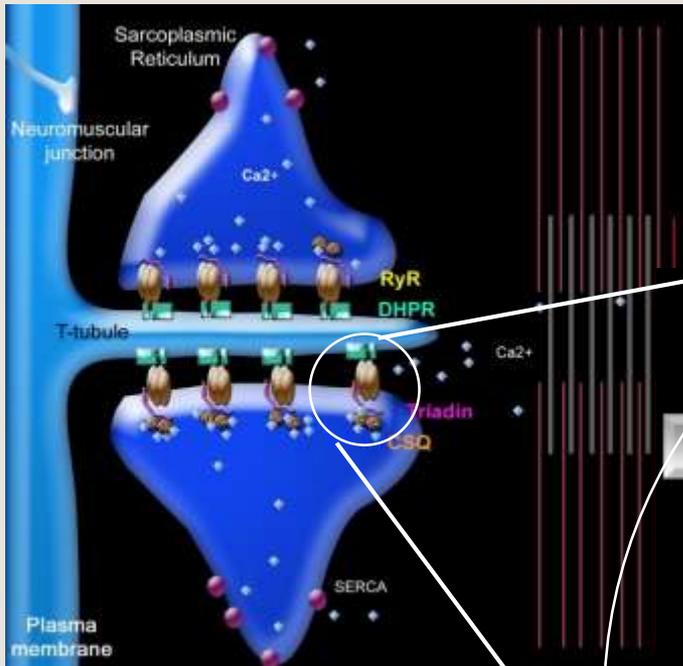
# Réticulum sarcoplasmique et Tubules T

- Un tubule T encadré par 2 citernes du réticulum sarcoplasmique constitue **une triade**
- La triade est le site du couplage entre excitation et contraction

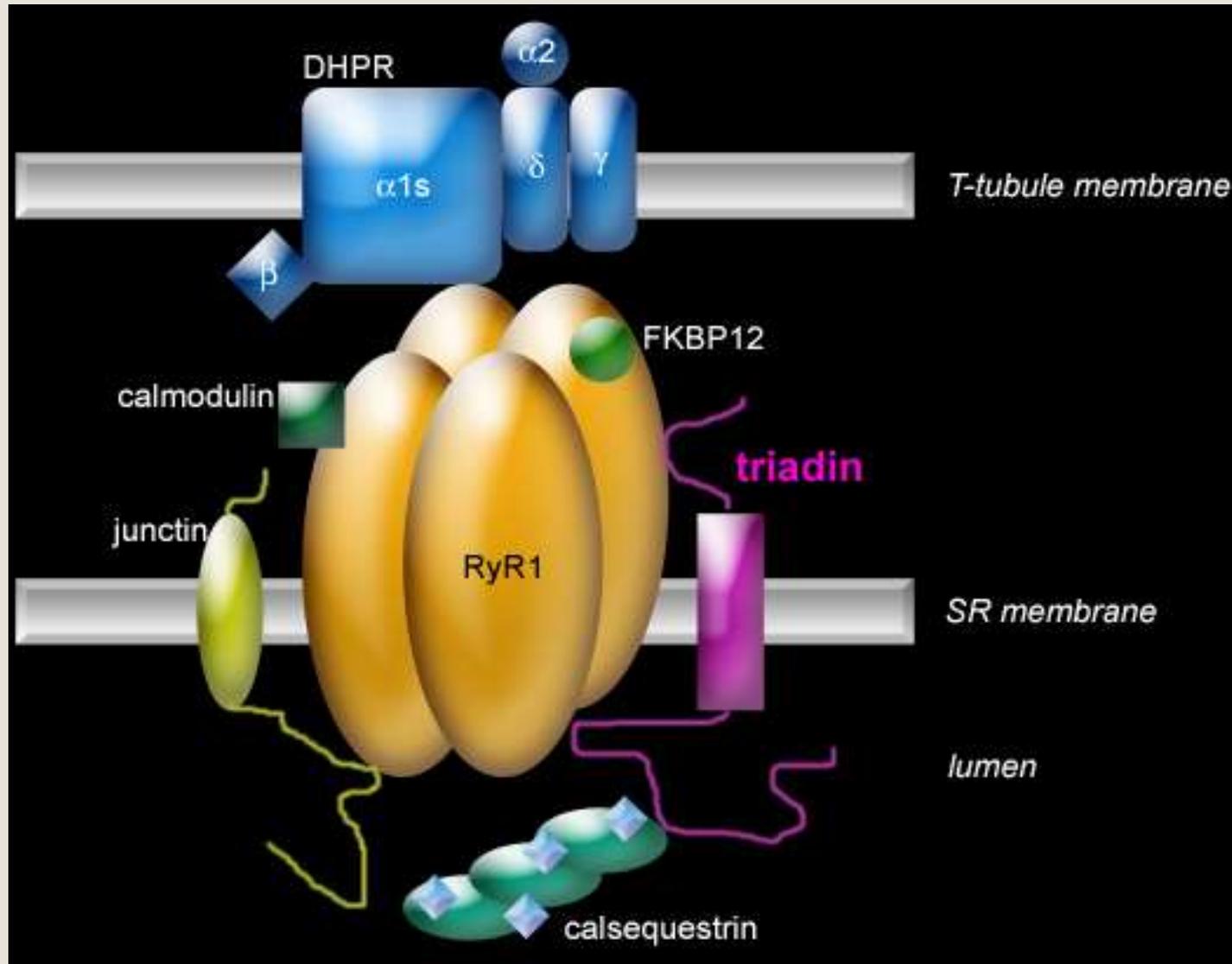


# Calcium release is performed by a macromolecular complex : The Calcium Release Complex

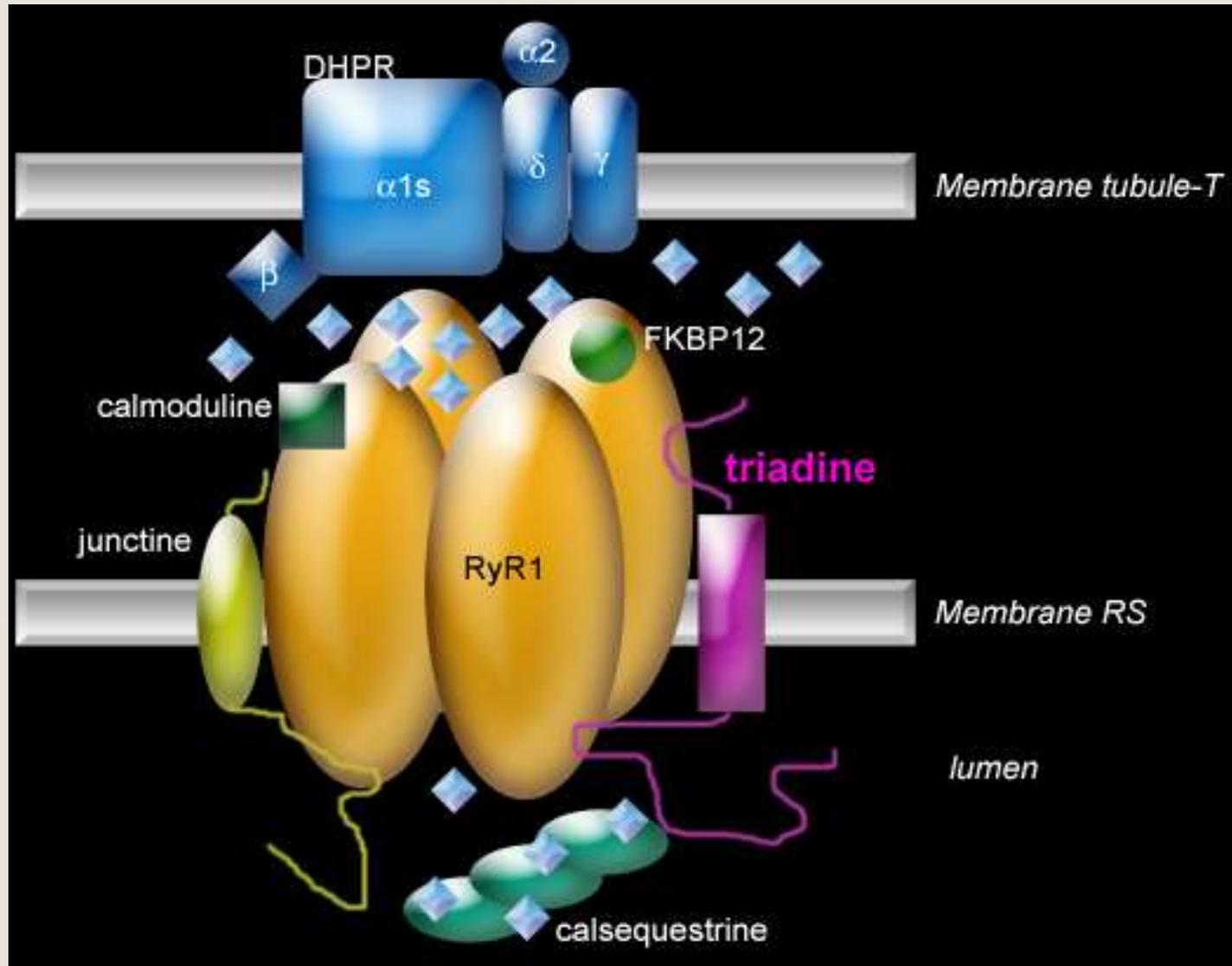
Core of the complex : two calcium channels. Physical contact in SK muscle of DHPR and RyR1



# The membrane depolarization induces change in DHPR conformation and opening of RyR1

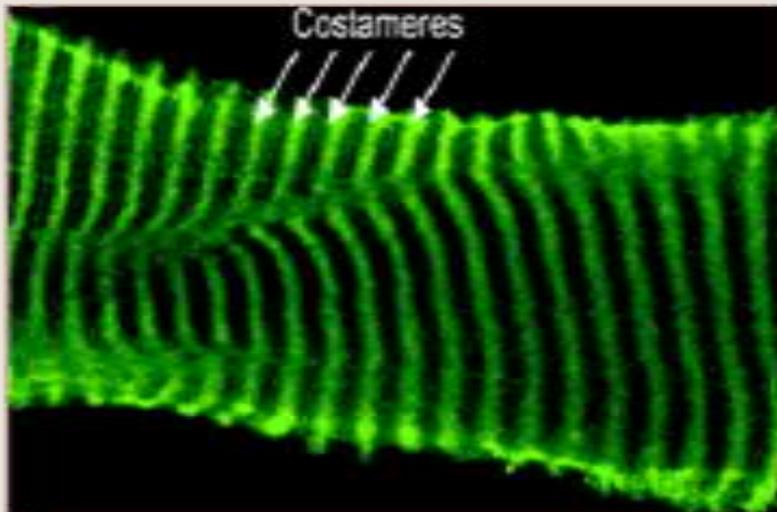
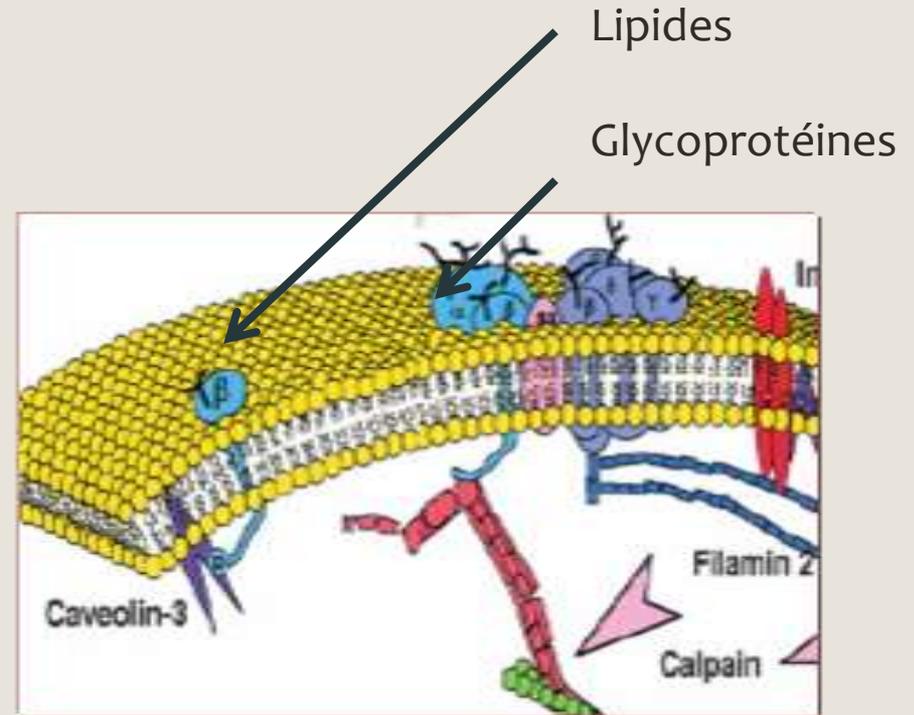
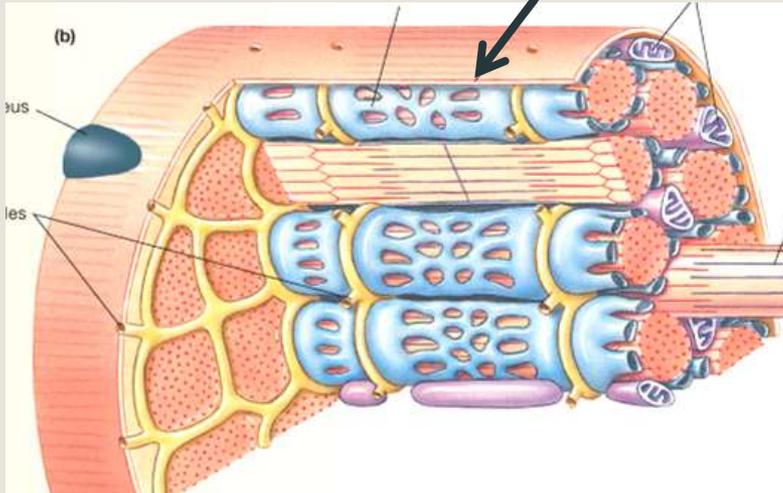


# The membrane depolarization induces change in DHPR conformation and opening of RyR1



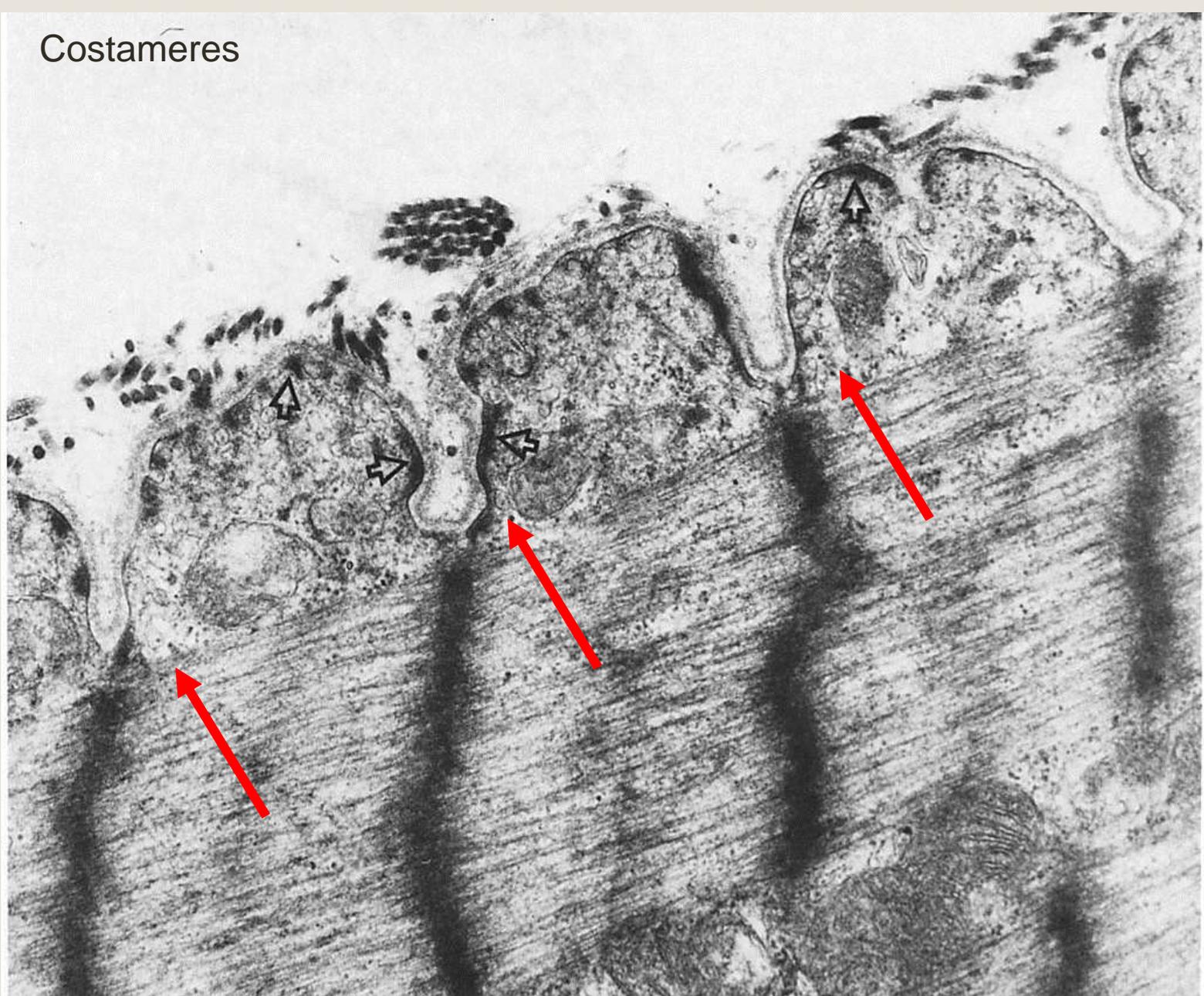
## **2. Sarcolemme**

# La fibre musculaire est délimitée par le sarcolemme

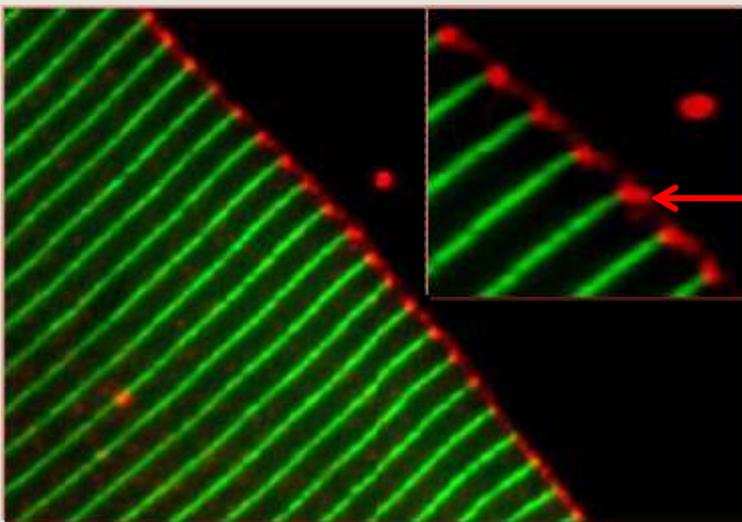
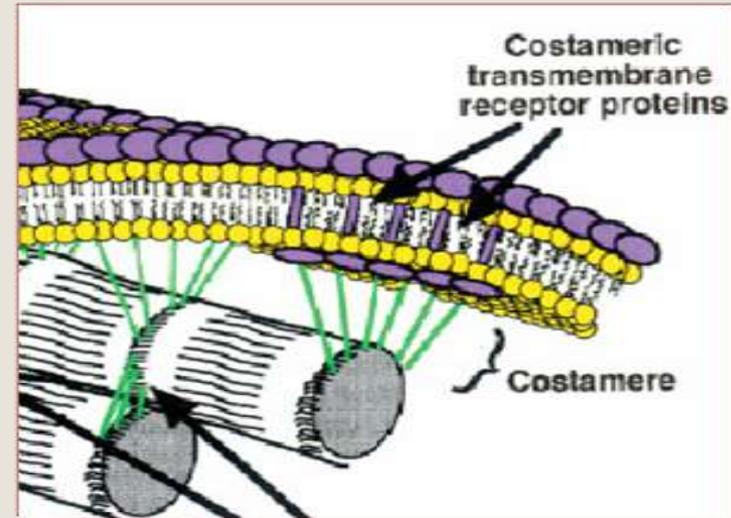
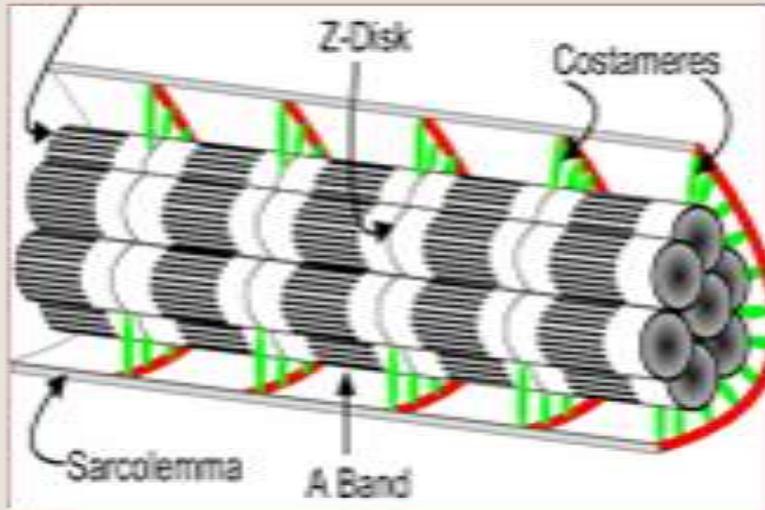


← La surface musculaire est organisée de façon périodique en lien avec les myofibrilles : les costamères

# Costameres



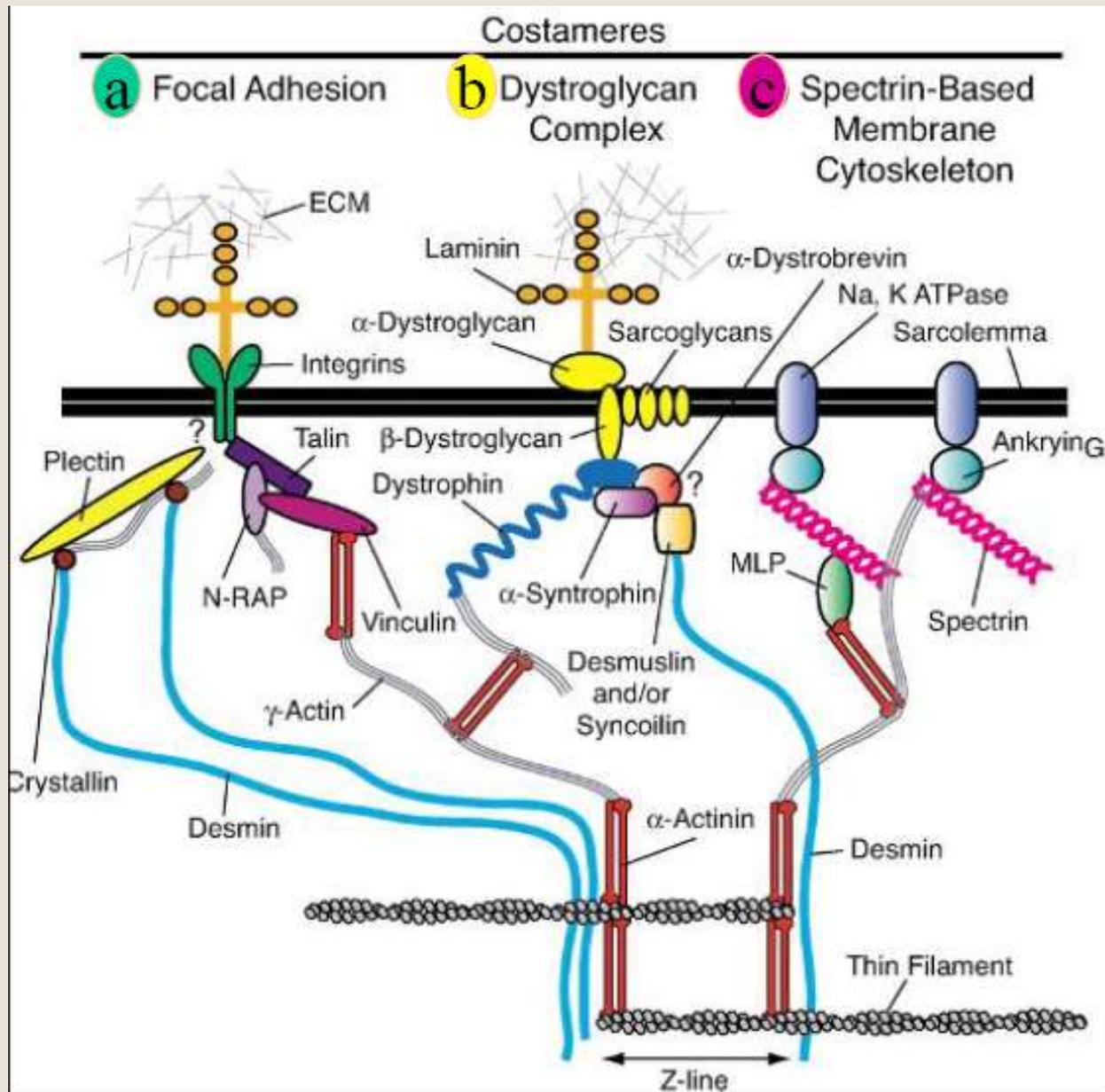
# Le sarcolemme est relié aux myofibrilles (disque Z) par les costamères



Les costamères comprennent des protéines membranaires et des éléments du cytosquelette spécifiques (complexe associé à la dystrophine)



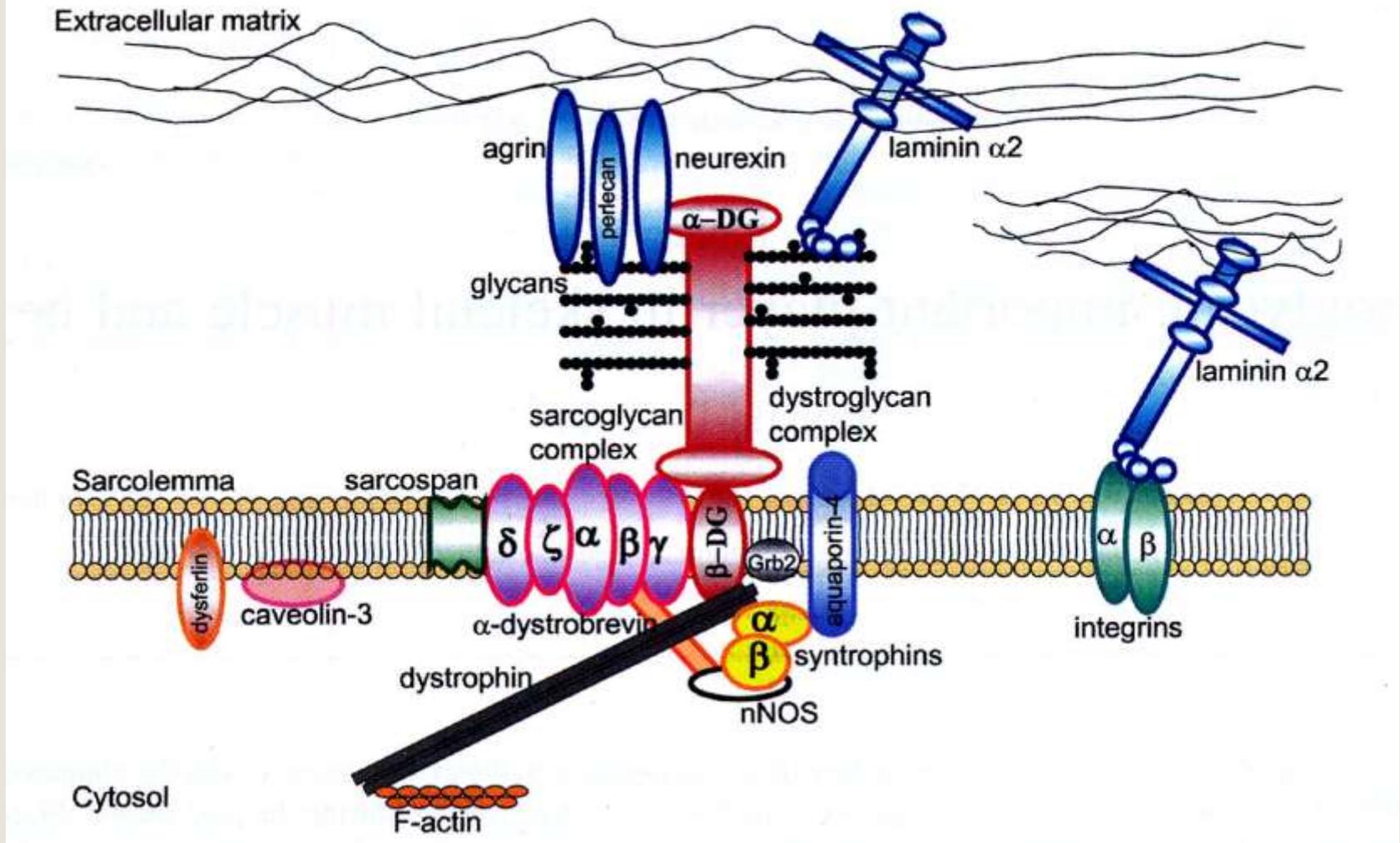
# Costamere : Composition



(d'après Clark et al, Annu Rev Dev Biol, 2002)

# Le complexe de la dystrophine et des protéines associées (DAPs) est spécifique de la fibre musculaire

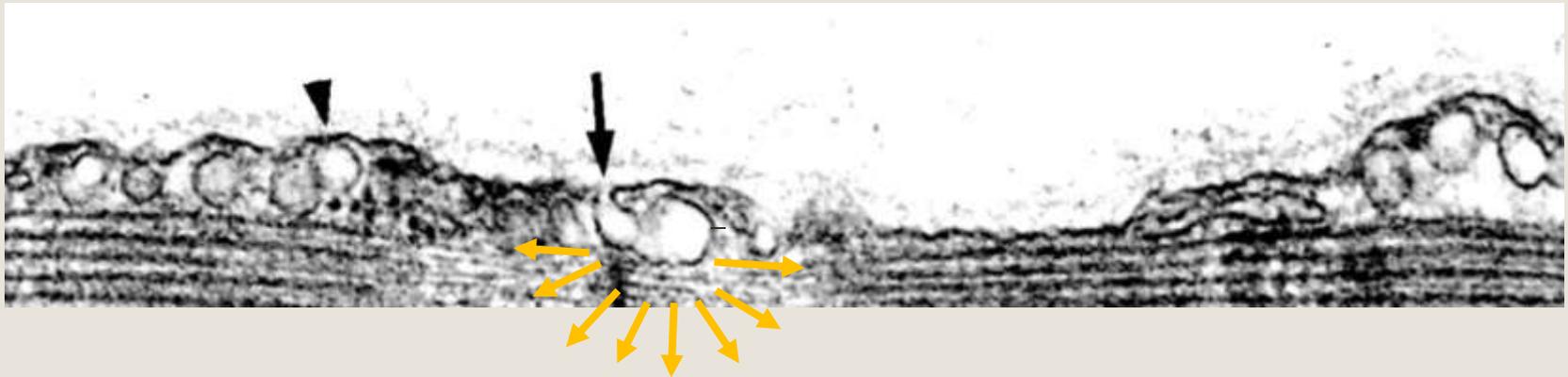
*R.D. Cohn / Neuromuscular Disorders 15 (2005) 207-217*



# Molécules ancrées dans le sarcolemme

- Pompes Na, K
- Aquaporines
- Canaux dépendant du voltage
- Cavéoles (cavéoline-3)
  
- Dystrophin Glycoprotein Complex
- Intégrines
  
- A la jonction neuromusculaire : utrophine, RACH, MuSK , agrine neurale ...

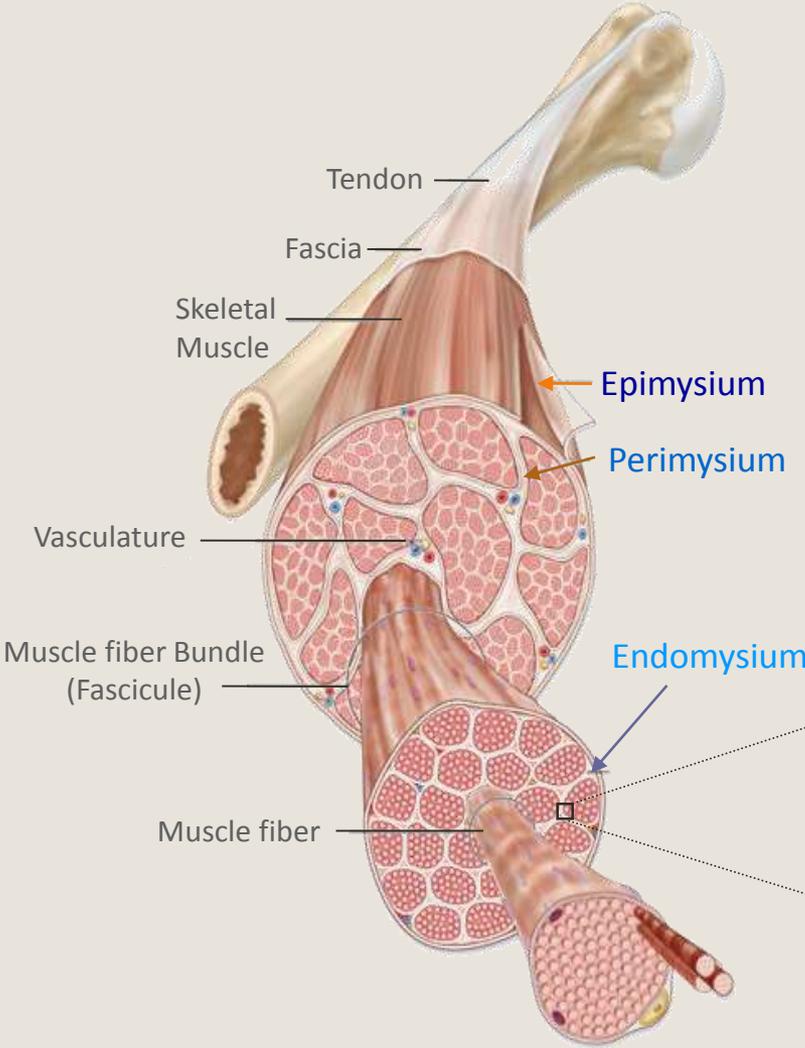
La cavéoline 3 est située dans les caveolae, petites invaginations bulbeuses du sarcolemme de 25-50 nm



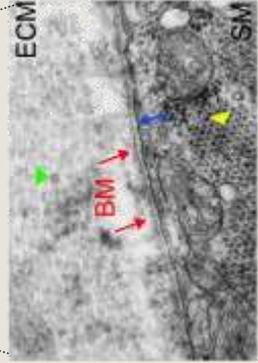
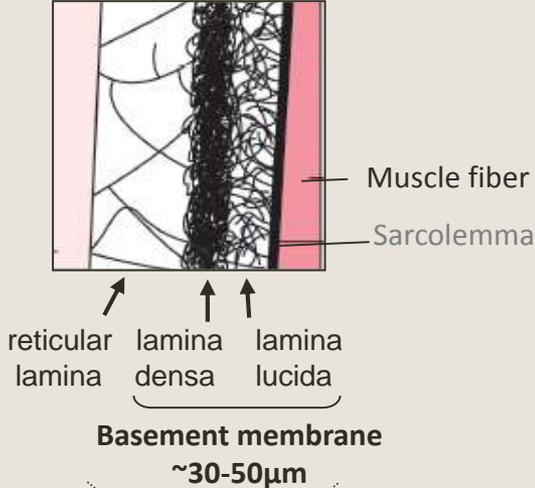
Ces microdomaines, de composition originale (riches en cholestérol et en sphingolipides), concentrent des dispositifs de signalisation

# 3. Matrice extracellulaire

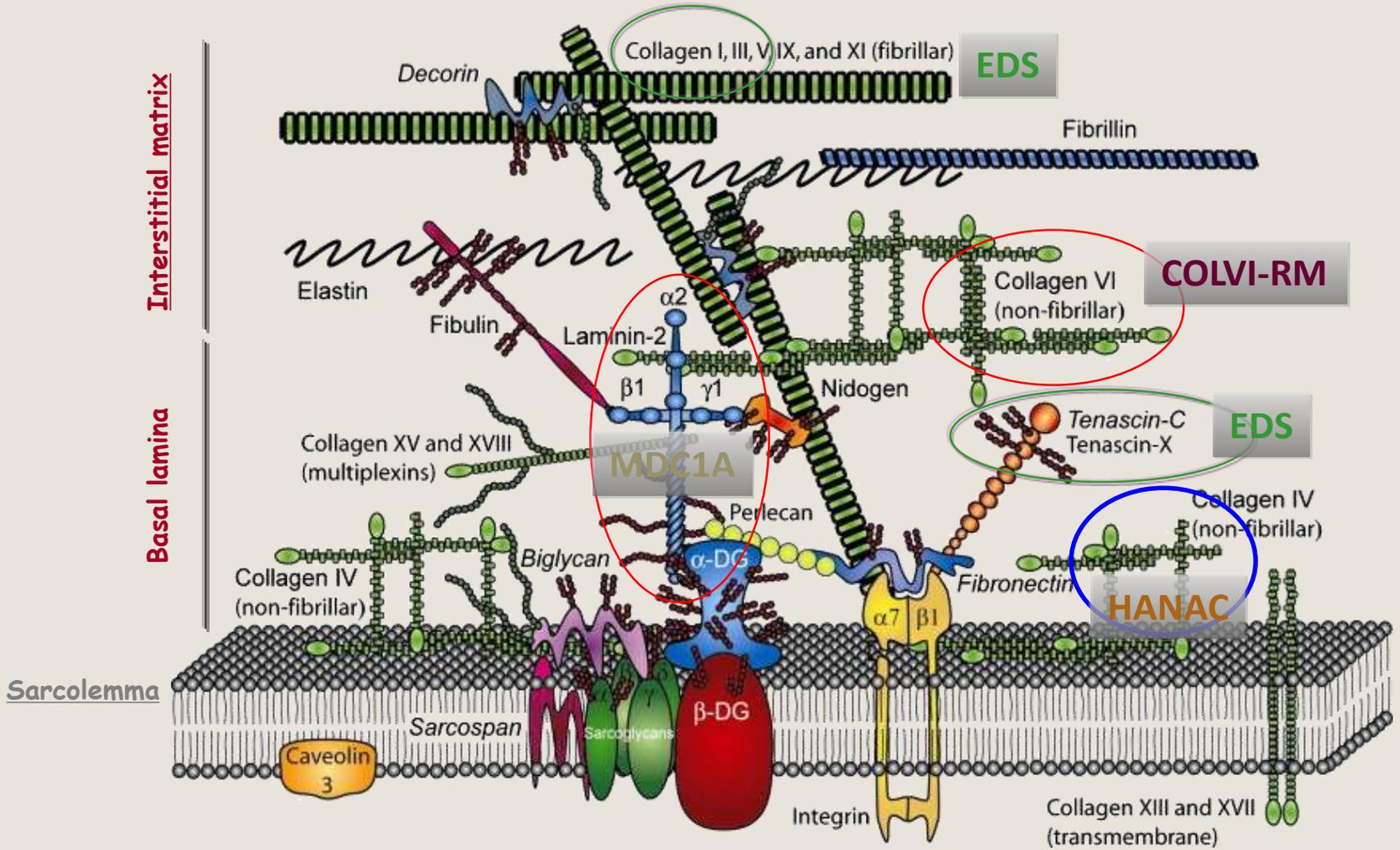
# Skeletal muscle connective tissue



## BM: a specialized ECM structure



# Skeletal muscle BM & ECM: Myomatrix

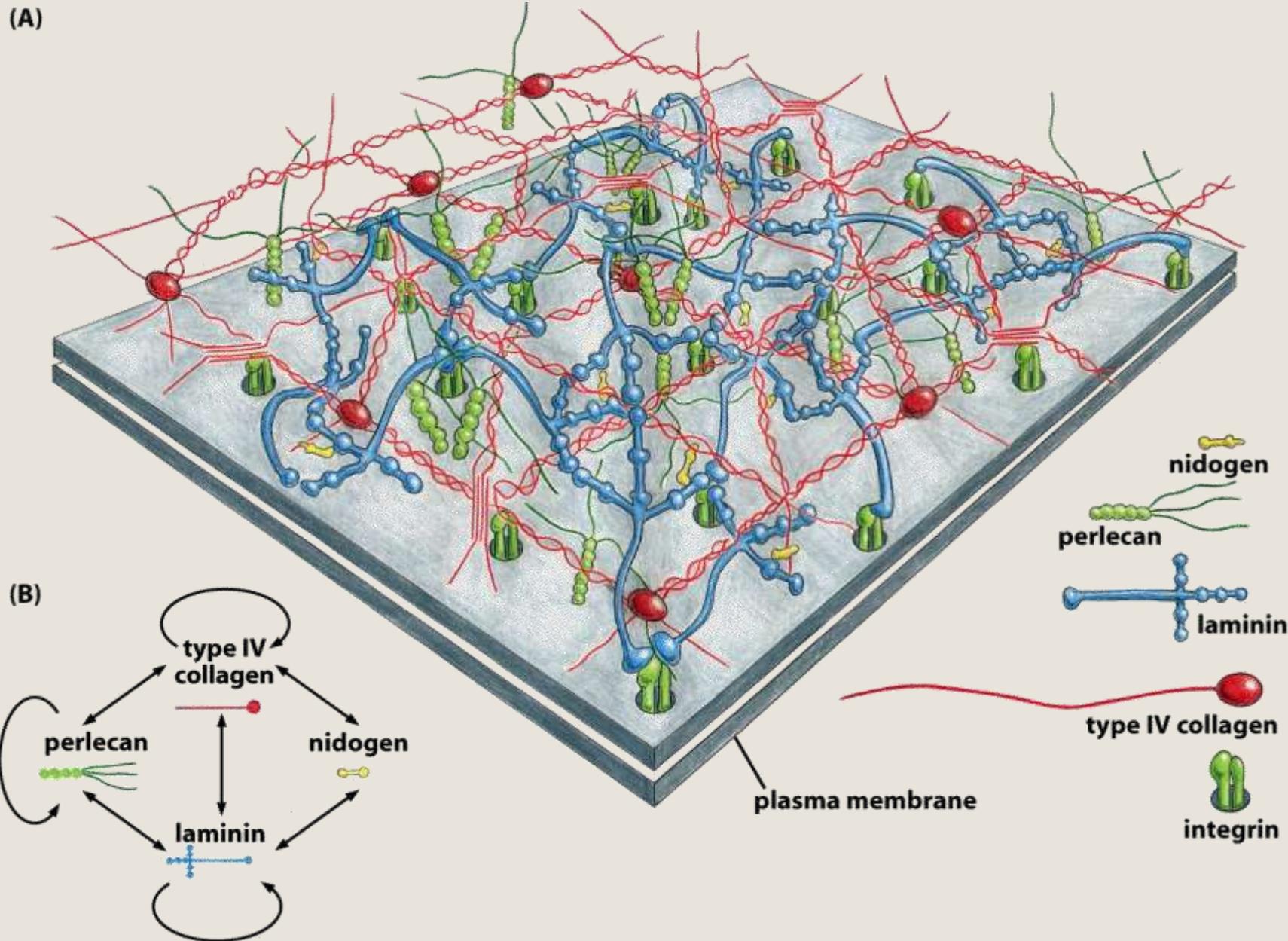


Diverse roles in development and maintenance:

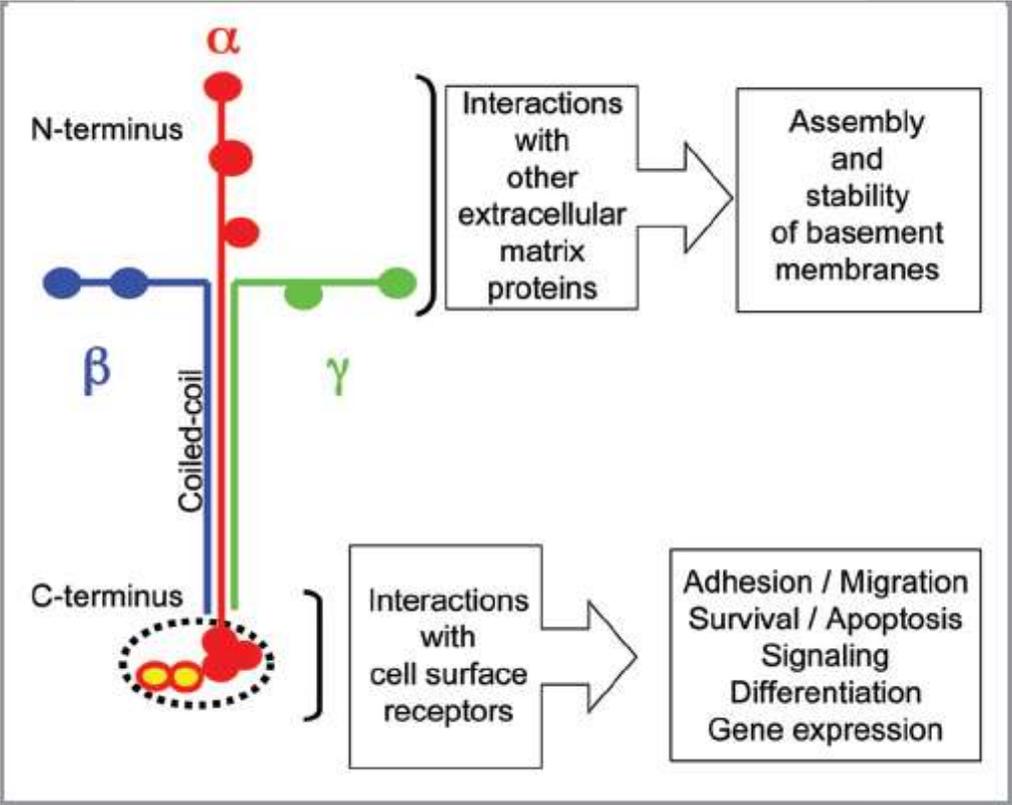
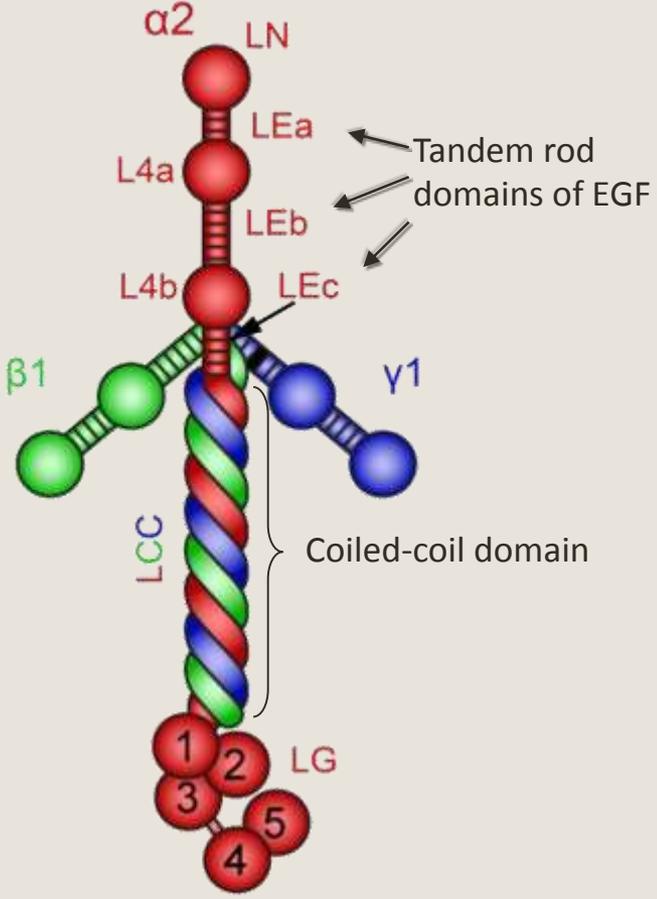
- > Structure / architecture
- > Adhesion, migration, survival, signaling

*Adapted from Voermans et al., Neuromuscular Disorders, 2008: 18(11) 843 - 856*

# Laminin-211 network and interactions with BM components



# Laminin-211 functions and its receptors in skeletal muscle



● Globular domains

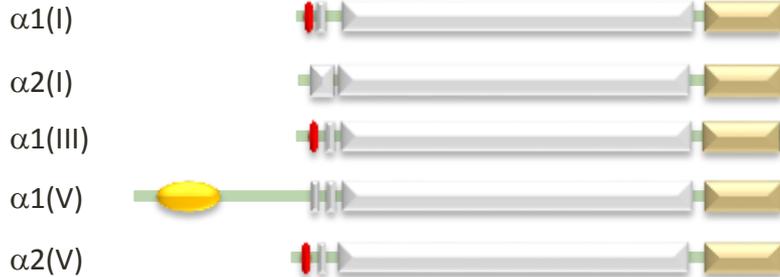
Adapted from Aumailley et al (2013) and Gawlik and Durbeej (2011)

# Collagens: the most abundant proteins of ECM

46 genes encoding 28 different heterotrimers of  $\alpha$  chains

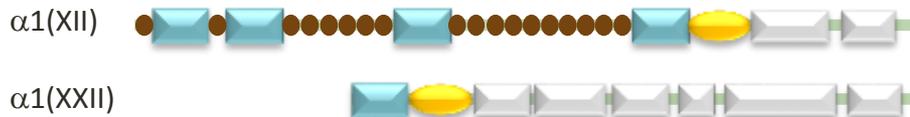
## Fibrillar

COL1, COL3, COL4



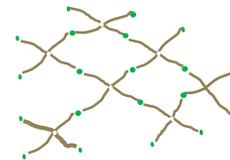
Ehlers-Danlos classique

## Fibril Associated Collagen with Interrupted Triple Helix (FACIT) COL2, COLXXII



## Network forming

COL4



HANAC  
WWS / MEB

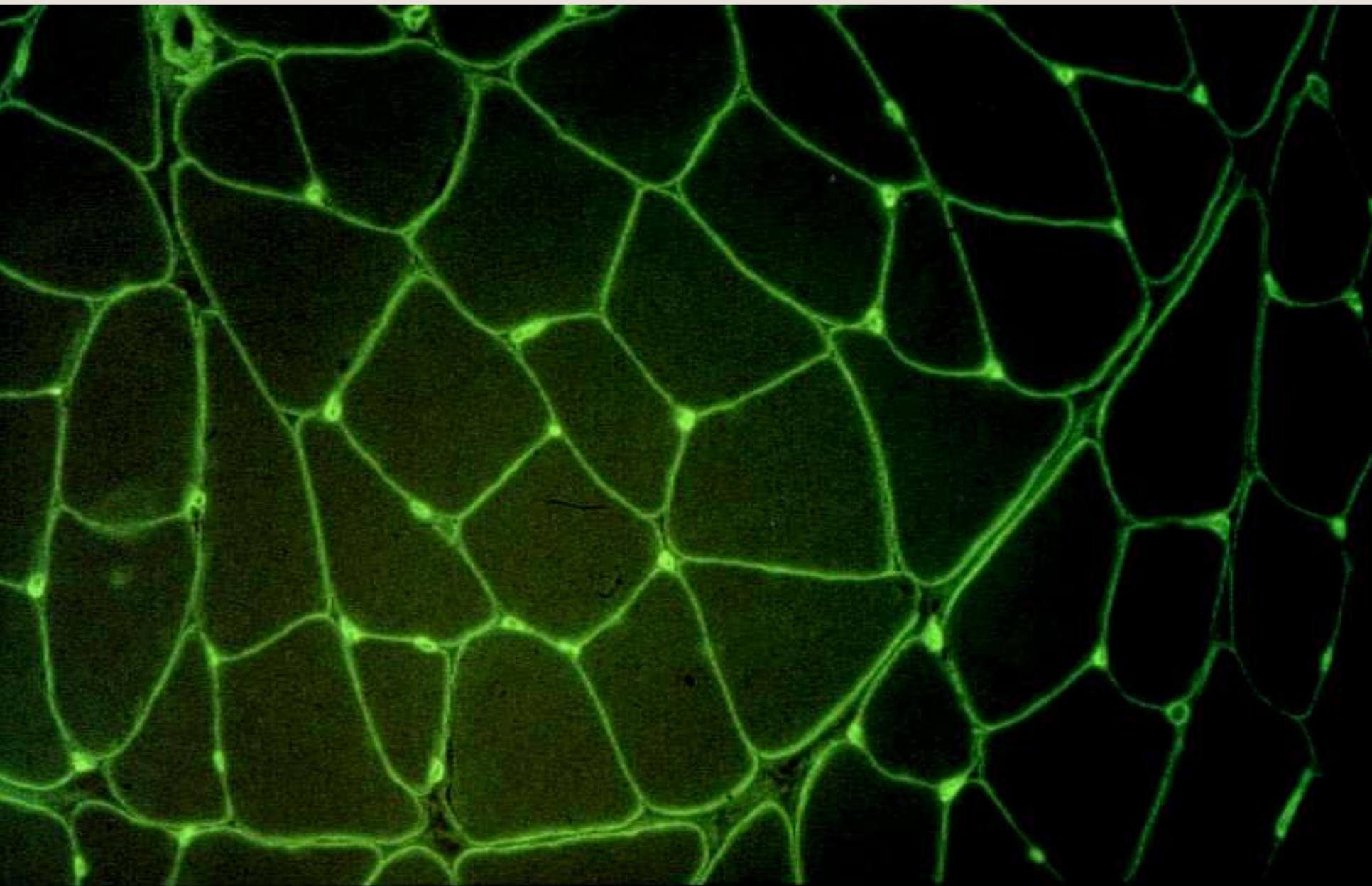
## Beaded microfibrils

COL6



COL6-related disorders

# Collagène type IV



# COLVI: the product of 6 independent genes

COL6A1 (21q22.3; NM\_001848; 35 coding exons)



$\alpha 1(VI)$ : 1028 aa

Short chains

COL6A2 (21q22.3; NM\_001849; 27 coding exons)



$\alpha 2(VI)$ : 1019 aa

COL6A3 (2q37; NM\_004369; 43 coding exons)



$\alpha 3(VI)$ : 3177

mCol6a4 (chr9; NM\_026763.2; 38 coding exons)



m  $\alpha 4(VI)$ : 2309 aa

Long chains

COL6A5 (3q21.3; COL29A1; NM\_153264.5; 39 coding exons)



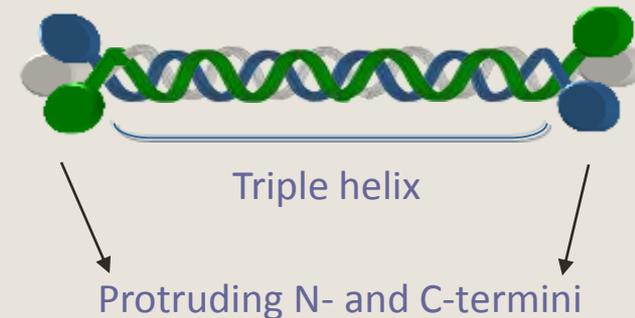
$\alpha 5(VI)$ : 2611 aa

COL6A6 (3q21.3; NM\_001102608.1; 36 coding exons)



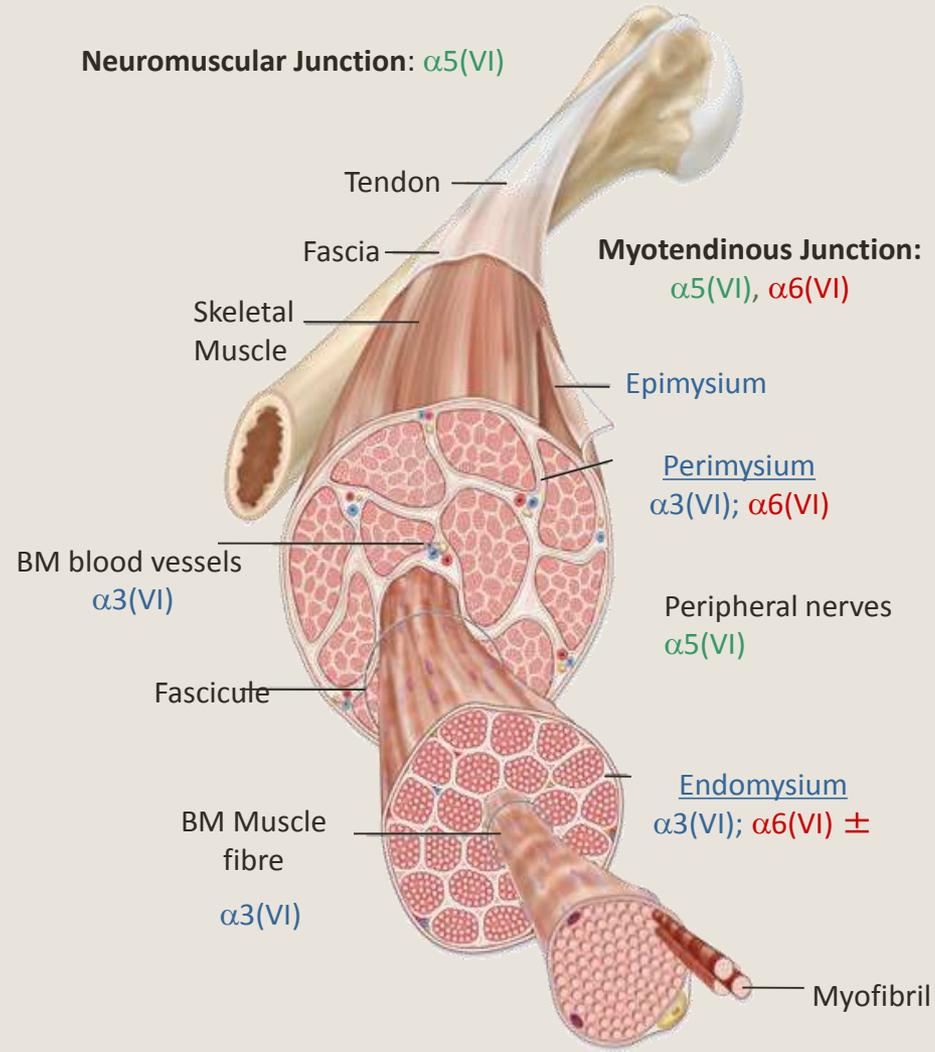
$\alpha 6(VI)$ : 2263 aa

2 short chains ( $\alpha 1/\alpha 2$ ) + 1 long chain = monomer (1:1:1 ratio)



- |                                 |                               |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Non collagenic domain           | Proline-rich domain           |
| Collagen or thiple helix domain | Fibronectine type III repeats |
| von Willebrand Facteur A domain | Kunitz domain                 |

# Differential expression of the $\alpha$ 3-6(VI) chains

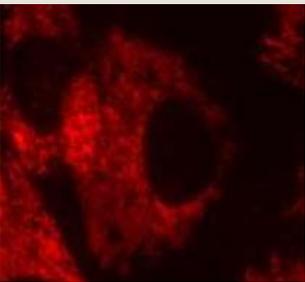
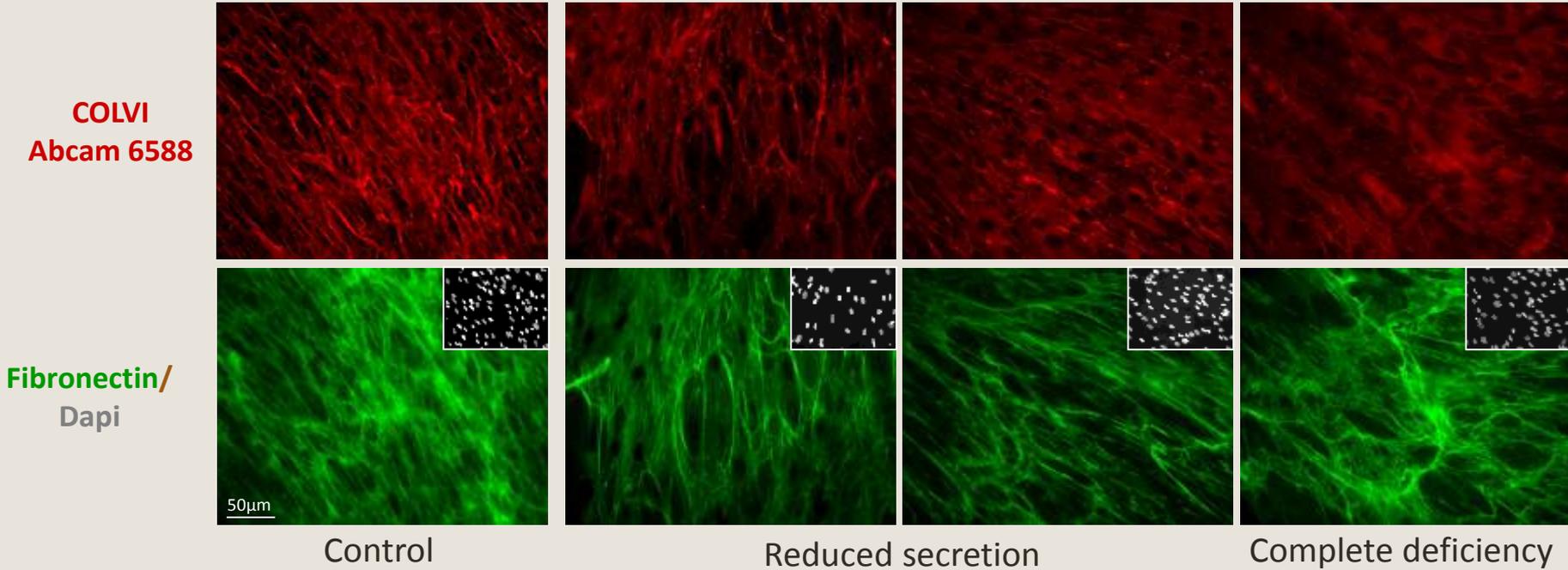


Only  $\alpha$ 5(VI) and  $\alpha$ 6(VI) are expressed in skeletal muscle with some overlap with  $\alpha$ 3(VI)

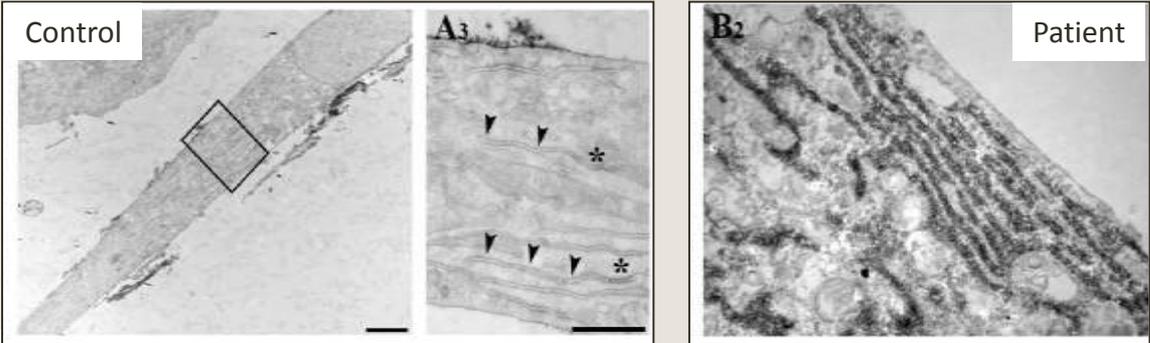
Different functions of the new chains?  
Compensation?

# COLVI deficiency in cultured skin-derived fibroblasts

Refined protocol from Hicks *et al.* (2008)



intracellular retention (>80%)



# Proteins involved in muscle disorders

