

Le muscle cardiaque est une machine construite avec précision

Le cœur est le muscle du corps qui travaille le plus, se contractant environ 3 milliards de fois (3×10^9) au cours d'une vie humaine. Ce nombre est presque le même que le nombre moyen de révolutions effectuées par le moteur à combustion d'une voiture au cours de sa durée de vie. Les cellules cardiaques expriment plusieurs isoformes de la myosine et de l'actine, spécifiques du muscle cardiaque. Des modifications, même subtiles, des protéines contractiles exprimées dans le cœur – modifications qui ne provoqueraient pas de conséquences notables dans d'autres tissus – peuvent s'accompagner de pathologies cardiaques graves (Figure 16-79).

L'appareil contractile cardiaque normal est une machine réglée de manière si parfaite que la plus petite anomalie peut suffire à l'user progressivement au cours de ses années de travail continu. La *cardiomyopathie hypertrophique familiale* est une cause fréquente de mort soudaine des jeunes athlètes. C'est une maladie héréditaire dominante qui touche environ deux personnes sur mille, et s'accompagne d'une hypertrophie cardiaque, de vaisseaux coronariens anormalement petits et de troubles du rythme cardiaque (arythmies cardiaques). Cette affection peut être provoquée par, soit une parmi plus des 40 mutations ponctuelles subtiles connues des gènes codant la chaîne lourde de la myosine β cardiaque (presque toutes provoquant des variations à l'intérieur ou près du domaine moteur), soit une parmi près d'une douzaine de mutations d'autres gènes codant les protéines contractiles, y compris les chaînes légères de myosine, la troponine cardiaque et la tropomyosine. Des mutations faux-sens mineures du gène codant l'actine cardiaque peuvent provoquer un autre type de cardiopathie, la *cardiomyopathie dilatée*, qui entraîne souvent aussi une insuffisance cardiaque précoce.

Les cils et les flagelles sont des structures mobiles formées de microtubules et de dynéines

Tout comme les myofibrilles sont des machines hautement spécialisées, dotées d'une motilité efficace, et construites à partir des filaments d'actine et de myosine, les cils et les flagelles sont des structures hautement spécialisées construites à partir de microtubules et de dynéines. Les cils et les flagelles sont des appendices cellulaires ressemblant à des poils qui possèdent un faisceau de microtubules en leur centre. Les **flagelles** se trouvent sur les spermatozoïdes et beaucoup de protozoaires. Par leur mouvement d'ondulation, ils permettent aux cellules sur lesquelles ils sont fixés de nager dans un milieu liquide (Figure 16-80A). Les cils ont tendance à être plus courts que les flagelles et sont organisés de façon similaire, mais ils battent avec un mouvement de type fouet qui ressemble à la nage de la brasse (Figure 16-80B). Les cycles des cils adjacents sont presque synchrones mais pas tout à fait, ce qui crée un aspect de type ondulatoire visible dans le champ du microscope lorsqu'on observe le battement des cils. Le battement des cils peut, soit propulser une seule cellule à travers un liquide (comme dans la nage de la *paramecie*, un protozoaire), soit déplacer des liquides à la surface d'un groupe de cellules d'un tissu. Dans le corps humain, l'épithélium respiratoire est tapissé d'un énorme nombre de cils ($10^9/\text{cm}^2$ ou plus), qui balayent les couches de mucus, les particules de poussière piégées et les bactéries jusqu'à la bouche où elles sont avalées puis éliminées. De même, les cils situés le long de l'oviducte facilitent le glissement des ovules vers l'utérus.

Le mouvement d'un cil ou d'un flagelle est produit par la courbure de son centre, appelé **axonème**. L'axonème est composé de microtubules associés à leurs protéines, disposés de façon régulière et particulière. Neuf doublets spécifiques de microtubules (formés d'un microtubule complet et d'un microtubule partiel, fusionnés de manière à partager une paroi tubulaire commune) sont disposés en un anneau qui entoure

Figure 16-80 Mouvements contrastés des flagelles et des cils.

(A) Mouvement de type ondulatoire du flagelle d'un spermatozoïde. La cellule a été photographiée par illumination stroboscopique à 400 éclairs par seconde. Notez que les ondulations d'amplitude constante se déplacent continuellement de la base vers l'extrémité du flagelle. (B) Battement d'un cil qui ressemble à la nage de la brasse. Un rapide « coup de force » (flèches rouges) au cours duquel le liquide est entraîné vers la surface de la cellule est suivi d'un coup lent de récupération. Chaque cycle prend généralement 0,1 à 0,2 seconde et engendre une force perpendiculaire à l'axe de l'axonème (le centre du cil). (A, dû à l'obligeance de C.J. Brokaw.)

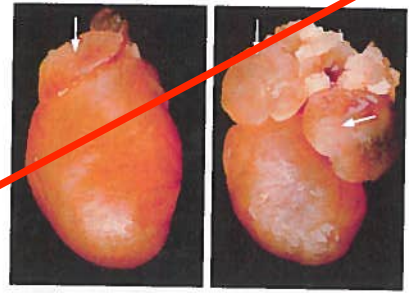
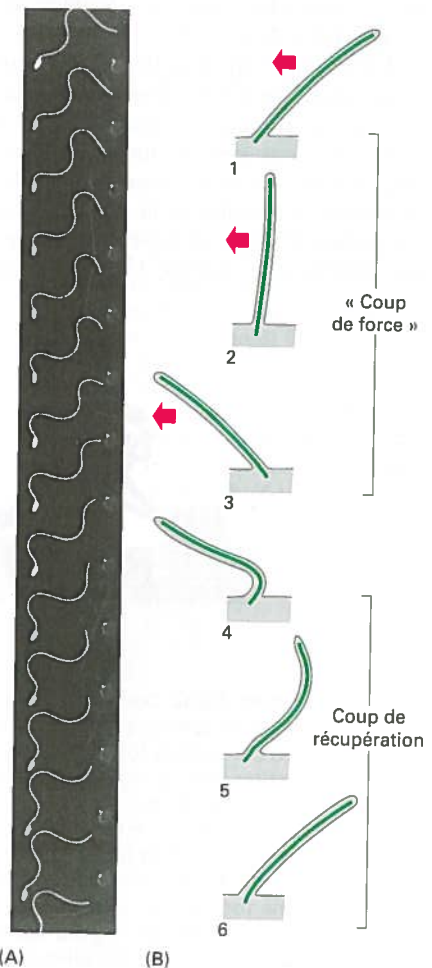
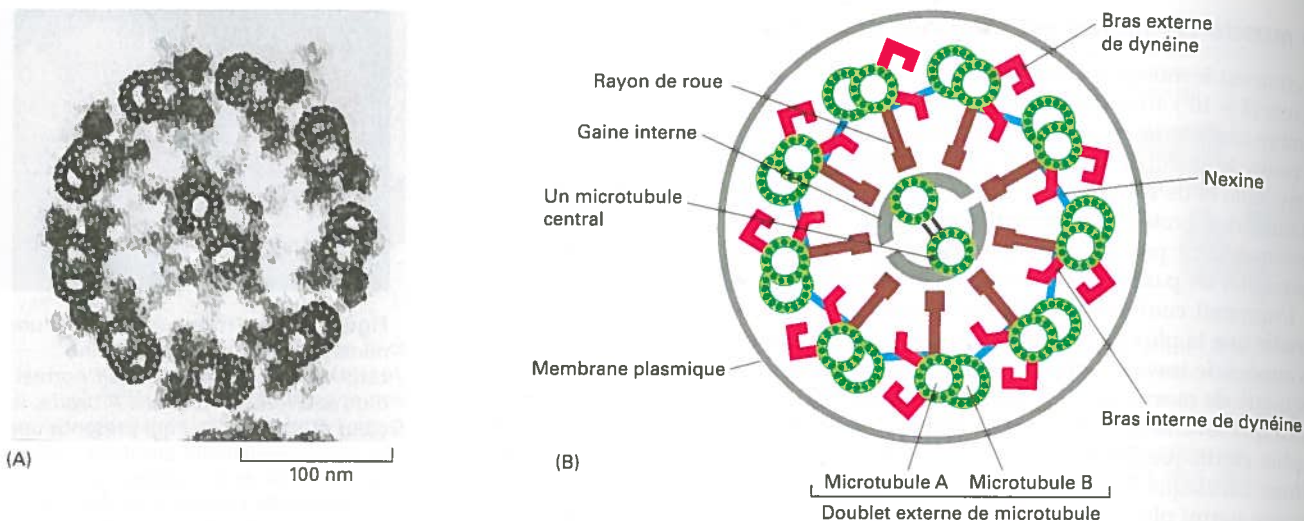


Figure 16-79 Effets sur le cœur d'une minime mutation de la myosine cardiaque. À gauche, le cœur normal d'un souriceau de 6 jours. À droite, le cœur d'un souriceau qui présente une mutation ponctuelle des deux copies de son gène de la myosine cardiaque, dans laquelle l'Arg 403 est remplacée par une Gln. Les flèches indiquent les atriums. Dans le cœur du nouveau-né porteur de la mutation de la myosine cardiaque, les deux atriums sont fortement hypertrophiés, et la souris meurt dans les quelques semaines qui suivent sa naissance. (D'après D. Fatkin et al., J. Clin. Invest. 103 : 147, 1999. Avec autorisation de Rockefeller University Press.)





une paire de microtubules isolés (Figure 16-81). Cette disposition caractéristique se retrouve dans presque toutes les formes de flagelles et de cils des eucaryotes, des protozoaires à l'homme. Les microtubules s'étendent de façon continue sur toute la longueur de l'axonème qui peut mesurer de 10 à 200 μm . Des protéines accessoires, placées régulièrement le long des microtubules, les relient transversalement.

Des molécules de *dyneïne ciliaire* forment des ponts entre les doublets voisins de microtubules à la circonférence de l'axonème (Figure 16-82). Lorsque leur domaine moteur est activé, les molécules de dyneïne fixées sur un doublet de microtubules (voir Figure 16-64) essaient de se déplacer le long du doublet de microtubules adjacents, ce qui tend à forcer les doublets adjacents à glisser l'un par rapport à l'autre, comme le font les filaments fins d'actine pendant la contraction musculaire. Cependant, la présence d'autres liens entre les doublets de microtubules empêche ce glissement et, à la place, la force de la dyneïne est convertie en un mouvement de courbure (Figure 16-83).

La longueur du flagelle est soigneusement contrôlée. Si l'un des deux flagelles d'une cellule de *Chlamydomonas* est amputé, le flagelle restant va se raccourcir transitoirement, alors que le moignon de l'autre repousse jusqu'à ce qu'ils atteignent la même longueur, puis les deux flagelles raccourcis vont s'allonger à la même vitesse jusqu'à atteindre leur longueur initiale. Les nouveaux composants du flagelle, en particulier la tubuline et la dyneïne, sont incorporés à l'extrémité distale du flagelle qui pousse. Il apparaît donc que, même dans ces organisations de filaments moteurs très structurés et stables, les cellules mettent à profit la flexibilité et l'adaptabilité

Figure 16-81 Disposition des microtubules dans un flagelle ou un cil. (A) Photographie en microscopie électronique du flagelle d'une cellule d'algue verte (*Chlamydomonas*) montrée en coupe transversale, illustrant la disposition caractéristique en « 9 + 2 » des microtubules. (B) Schéma des parties d'un flagelle ou d'un cil. Les diverses projections issues des microtubules relient les microtubules et sont placées à intervalles réguliers tout le long de l'axonème. (A, dû à l'obligeance de Lewis Tilney.)

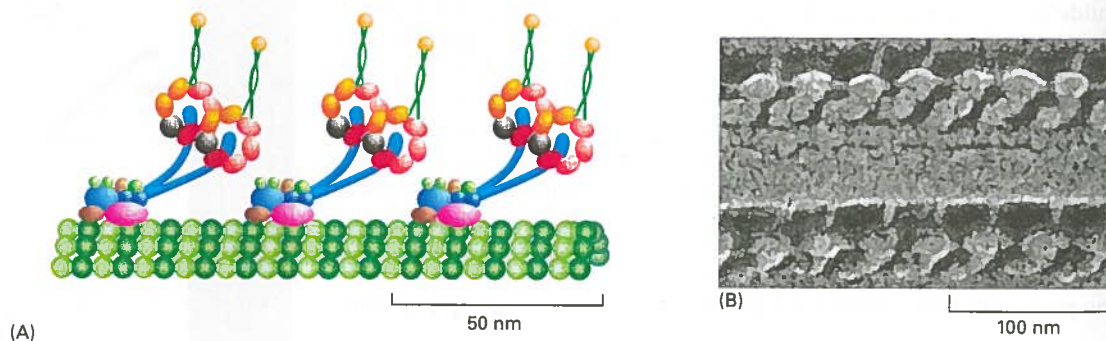


Figure 16-82 Dynéine ciliaire. La dyneïne ciliaire (de l'axonème) est un gros assemblage protéique (près de 2 millions de daltons) composé de 9 à 12 chaînes polypeptidiques, dont la plus grosse est une chaîne lourde de plus de 500 000 daltons. (A) Les chaînes lourdes forment la majeure portion des domaines de la tête et de la tige et beaucoup de chaînes plus petites sont agrégées autour de la base de la tige. Il y a deux têtes de dyneïnes externes chez les métazoaires, mais trois têtes chez les protozoaires, chacune formées de leur propre chaîne lourde (voir Figure 16-59B pour une vue de la molécule isolée). La queue de la molécule se lie fortement à un microtubule A, d'une manière indépendante de l'ATP, tandis que les grosses têtes globulaires possèdent un site de fixation, dépendant de l'ATP, pour un microtubule B (voir Figure 16-81). Quand les têtes hydrolysent leur ATP lié, elles se déplacent vers l'extrémité moins du microtubule B et produisent ainsi une force de glissement entre des doublets de microtubules adjacents du cil ou du flagelle. Pour plus de détails, voir Figure 16-64. (B) Photographie en microscopie électronique après cryodécoupage d'un cil, montrant les bras de dyneïne qui se projettent à intervalles réguliers à partir du doublet de microtubules. (B, dû à l'obligeance de John Heuser.)

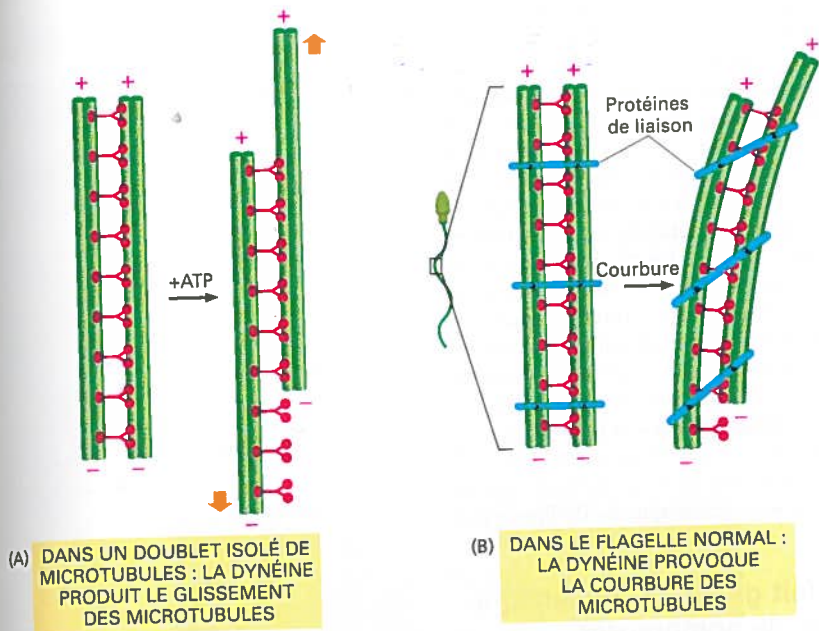


Figure 16-83 Courbure d'un axonème. (A) Quand les axonèmes sont exposés à la trypsine, une enzyme protéolytique, les liaisons voisins de microtubules sont rompues. Dans ce cas, l'addition d'ATP permet l'action motrice des têtes de dynéine qui fait glisser les doublets de microtubules l'un contre l'autre. (B) Dans un axonème intact (comme dans un spermatozoïde), les liaisons protéiques souples empêchent le glissement des doublets de microtubules. L'action motrice provoque donc un mouvement de courbure, responsable des mouvements ondulatoires ou des battements, comme cela est montré en Figure 16-80.

intrinsèques du cytosquelette pour répondre rapidement et de façon dynamique aux changements qu'elles rencontrent.

Chez l'homme, un déficit héréditaire de la dynéine ciliaire est responsable du syndrome de Kartagener. Ce syndrome est caractérisé par une stérilité masculine due à des spermatozoïdes immobiles, une grande susceptibilité aux infections pulmonaires due à la paralysie des cils des voies respiratoires, incapables d'évacuer les débris et les bactéries, et des anomalies de la détermination de l'axe gauche-droite du corps pendant le développement embryonnaire (voir Chapitre 22).

Les bactéries nagent aussi grâce à des structures cellulaires de surface appelées flagelles, mais celles-ci ne contiennent pas de microtubules ni de dynéine, n'ondulent pas et ne battent pas. Les *flagelles bactériens* sont plutôt de longs filaments hélicoïdaux rigides, formés de sous-unités répétitives d'une protéine, la flagelline. Le flagelle effectue une rotation comme une hélice, qui est actionnée par un moteur rotatif spécifique encastré dans la paroi cellulaire bactérienne (voir Figure 15-71). L'utilisation du même mot pour décrire ces deux types d'appareils natatoires très différents est un malencontreux accident historique.

Des structures appelées *corpuscules basaux* enracinent fermement les cils et les flagelles des eucaryotes à la surface cellulaire. Les corpuscules basaux ont la même forme que les centrioles encastrés au centre des centrosomes des animaux, avec neuf groupes de triplets de microtubules disposés en roue de charrette (Figure 16-84). En fait, dans certains organismes, les corpuscules basaux et les centrioles sont fonctionnellement interchangeables : chez l'algue unicellulaire *Chlamydomonas*, par exemple, à chaque mitose, les flagelles se résorbent et les corpuscules basaux se déplacent vers l'intérieur de la cellule pour devenir une partie des pôles des fuseaux. De nouveaux centrioles et corpuscules basaux se forment par un processus curieux de réplication, au cours duquel une fille plus petite se forme perpendiculairement à la structure d'origine, selon un mécanisme encore mystérieux (voir Figure 17-31).

Figure 16-84 Corpuscules basaux.

(A) Photographie en microscopie électronique d'une coupe transversale à travers trois corpuscules basaux du cortex d'un protozoaire. (B) Schéma d'un corpuscule basal vu de côté. Chaque corpuscule basal forme la portion inférieure d'un axonème ciliaire et est composé de neuf groupes de triplets de microtubules, chaque triplet contenant un microtubule complet (le microtubule A) fusionné à deux microtubules incomplets (les microtubules B et C). D'autres protéines (montrées en rouge en B) forment des liaisons qui maintiennent la disposition cylindrique des microtubules. La disposition des microtubules dans les centrioles est essentiellement la même (voir Figure 16-31). (A, dû à l'obligeance de D.T. Woodrow et R.W. Linck.)

