

III Différenciation d'un type cellulaire : la cellule musculaire striée squelettique (CMSS)

Prérequis : rappels sur l'organisation et fonctionnement de la CMSS

A-Les cellules souches provenant des somites forment des myoblastes

B-Les myoblastes se multiplient activement

C-La différenciation des myoblastes en myotube est un processus séquentiel

D-Contrôle génétique de la différenciation des myoblastes

1-la différenciation implique une cascade d'expression de gènes myogéniques codant des FTS

2-l'expression des FTS est contrôlée par des rétrocontrôles internes et par des facteurs paracrines

3-les FTS permettent l'expression spécifique du protéome de la fibre musculaire

relier à SVF3 : le contrôle de l'initiation de la transcription par les facteurs myogéniques (BCPST1)

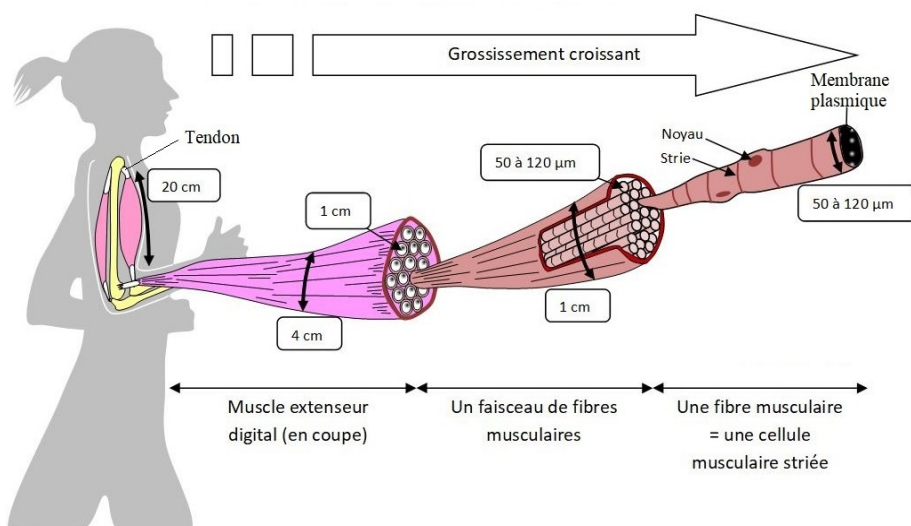
Résumé :

Les muscles striés squelettiques sont constitués de différents tissus : des tissus conjonctifs comme le **sang**, les **tendons** (qui insèrent le muscle sur un os), du tissu adipeux ; du tissu nerveux formé par les extrémités de **motoneurones** et des neurones sensoriels et du tissu musculaire formé de **myocytes**.

Les myocytes des muscles striés squelettiques (CMSS) forment des **fibres plurinucléées**. Son cytosquelette est organisé en une répétition de **sarcomères**, unités contractiles. Un couplage chimio-mécanique entre les filaments d'actine et de myosine assure la contraction. Celle-ci ne se produit qu'en présence d'un flux calcique déclenché par un potentiel d'action, lui-même déclenché par un message nerveux.

Les CMMS des membres sont issues de la différenciation de **cellules souches** provenant des somites et donnant naissance à des précurseurs, les **myoblastes**. Les myoblastes se multiplient activement dans le bourgeon. Leur différenciation est un processus séquentiel commençant par l'**arrêt de la prolifération cellulaire** et un **allongement et alignement des cellules** qui adhèrent fortement entre elles, ce qui permet leur **fusion** et la formation de **myotube plurinucléés**. La différenciation se poursuit une fois que les myotubes sont **innervés** par les motoneurones : se forment alors des **fibres musculaires** de grande taille organisées par des **myofibrilles** formées par la répétition d'unités contractiles : les **sarcomères**.

La **détermination** puis la **différenciation** des cellules musculaires reposent sur l'expression séquentielle de gènes codant des facteurs de transcription spécifiques comme MYOD et la myogénine (**facteurs myogéniques**) qui activent l'expression des gènes impliqués dans la différenciation des cellules musculaires. Ils se fixent à l'ADN grâce à un motif **bHLH**. Leur expression est elle-même contrôlée par des **rétroactions** entre facteurs de transcription et des **signaux paracrines** (comme la myostatine).

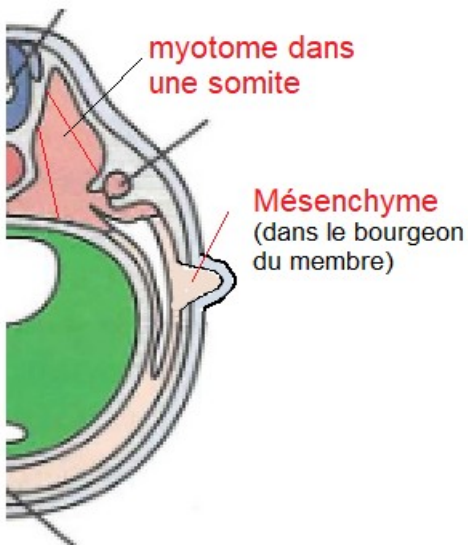


Les différents niveaux
d'organisation d'un muscle
(ajouter myofibrille et sarcomère)

III-Différenciation d'un type cellulaire : la cellule musculaire striée squelettique (CMSS)

Prérequis : organisation et fonctionnement de la CMSS (lycée + BCPST1 + TP membre chiridien)

A-Les cellules souches provenant des somites forment des myoblastes



Les somites sont subdivisées en trois régions : l'une d'elle s'appelle le **myotome**.

Les cellules du myotome peuvent **migrer** dans différentes régions de l'embryon. Par ex vers , le **mésenchyme** du bourgeon du membre qui sécrète des FGF attirant ces cellules par chimiotactisme.

Les cellules du myotome sont appelées des **cellules souches** : ce sont de petites cellules rondes indifférenciées et **spécifiées**. Une fois dans le bourgeon du membre, les cellules souches transforment en **myoblastes**, de petites cellules anguleuses dites **déterminée**. Ce changement traduit une modification de l'expression génétique de la cellule.

-représenter le trajet des cellules souches sur le schéma

Vocabulaire : les cellules embryonnaires indifférenciées

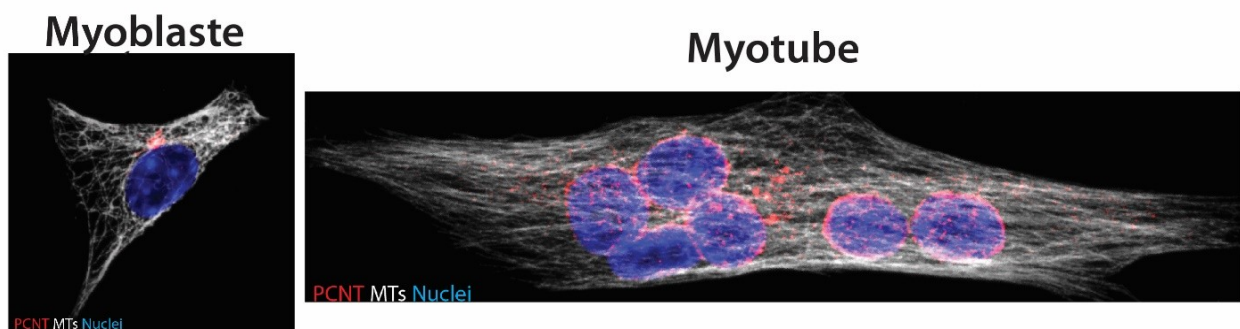
cellule	exemple	caractéristique
totipotent	Premiers blastomères	Peut former tous les types cellulaires
pluripotent	macromère	Peut former tous les types cellulaire d'un feuillet donné (ici endoderme)
spécifiée	Cellule souche du myotome	Peut se transformer conformément à sa destinée initiale, sans signal extérieur, mais peut changer de destinée en fonction des signaux présents dans le milieu = cellule engagée réversiblement dans une voie de différenciation
déterminée	myoblaste	Ne peut former qu'un type cellulaire = cellule engagée irréversiblement dans une voie de différenciation.

RQ : Ces différentes cellules ont accès à des portions de plus en plus limitées du génome.

B-Les myoblastes se multiplient activement

cf mécanismes de la mitose (bcpst1)

C-La différenciation des myoblastes en myotube est un processus séquentiel



mode d'observation ?

Après plusieurs cycles cellulaires, le myoblaste entre en phase G0 et commence à se différencier : il s'allonge (grâce à un remaniement du cytosquelette et une adhérence accrue à la MEC) , s'aligne avec ses voisins et établit des jonctions intercellulaires. Une fusion cellulaire se produit formant des cellules plurinuclées : les **myotubes**.

La différenciation se poursuit uniquement si une synapse se forme au niveau du myotube. Cette dernière étape est appelée **maturation** : la cellule grandit et continue de fusionner avec ses voisines formant ainsi une cellule géante.

Puis le cytosquelette s'organise en myofibrilles, les noyaux sont repoussés en périphérie (transportés par la kinésine sur des microtubules), le réticulum endoplasmique se développe et forme le sarcoplasme qui entoure les myofibrilles, de la myoglobine est produite, .. : la **fibre musculaire** est formée.

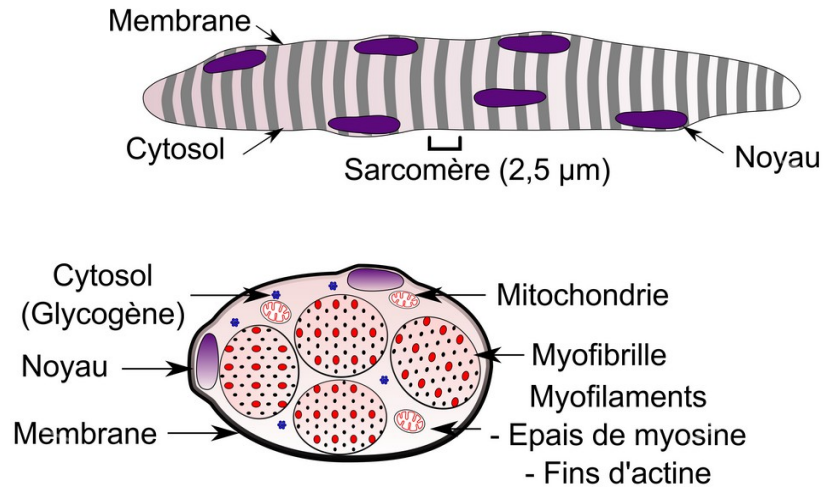
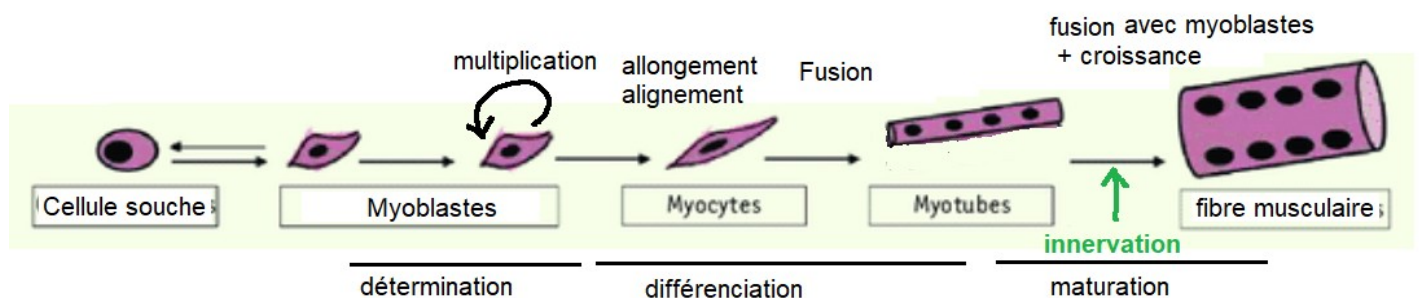


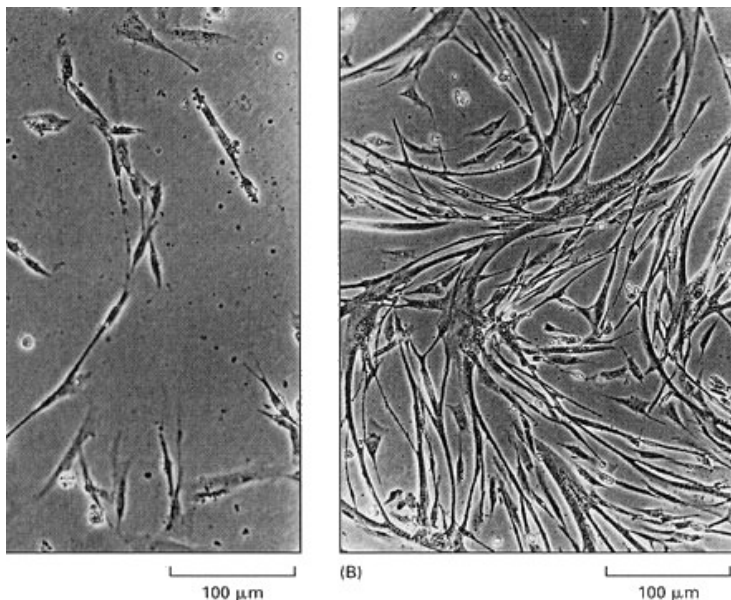
Schéma d'une CMSS en CT et CL

RQ : certains myoblastes interrompent leurs cycles de division et ne se différencient pas : on les appelle des cellules satellites. Elles peuvent reprendre leurs divisions et se différencier après le développement embryonnaire, et ainsi remplacer par ex des CMSS mortes.

Bilan les étapes de la différenciation des CMSS dans le bourgeon du membre



D-Contrôle génétique de la myogenèse (=détermination et différenciation des myoblastes)



Il est possible de cultiver les cellules souches sur des boîtes de Petri et d'induire leur différenciation en myoblaste in vitro. Les cultures cellulaires ont grandement facilité l'étude du transcriptome au cours de la différenciation et permis d'identifier contrôles impliqués dans ce processus.

1-la différenciation implique une cascade d'expression de gènes myogéniques codant des FTS

L'absence de **MyoD** et **Myf5** chez l'embryon de souris entraîne la mort à la naissance due à l'absence totale des muscles squelettiques. Ces 2 gènes s'expriment au tout début de la détermination des myoblastes. Ils codent pour des facteurs de transcriptions spécifiques qui permettent une modulation de l'expression génétique : certains gènes sont inhibés, d'autres activés, engageant définitivement la cellule dans la voie de différenciation des CMSS.

→ rappel de BCPST1 : MyoD se fixe à l'ADN grâce à un motif bHLH (hélice-boucle-hélice)

Leur expression s'atténue au cours de la différenciation, mais ils ont entre temps permis l'expression de nombreux autres FTS (comme par ex le gène codant la **myogénine** qui commence à s'exprimer au début de la différenciation).

2-l'expression des FTS est contrôlée par des rétrocontrôles internes et par des facteurs paracrines

Il a été montré par exemple que :

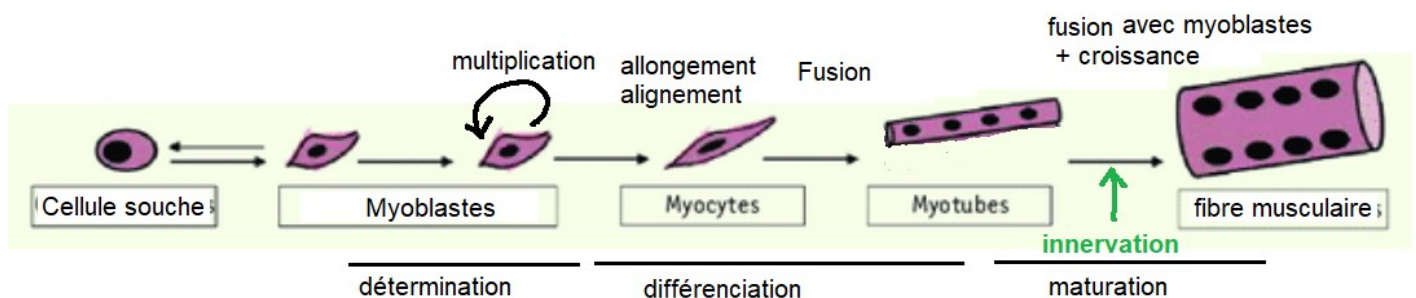
- MYOD stimule sa propre expression
- La myogénine stimule l'expression de la **myostatine**, un facteur paracrine capable d'activer sur les myocytes et myotubes voisins l'expression du gène codant la myogénine.

3-les FTS permettent l'expression spécifique du protéome de la fibre musculaire

Les FTS permettent l'expression progressive des différentes protéines impliquées dans le fonctionnement de la CMSS. Le récepteur nicotinique commence à s'exprimer dans le myotube, ainsi que le transporteur GLUT4, d'autres protéines s'expriment plus tardivement dans la fibre musculaire comme la myoglobine, ou un isoforme propre à la CMSS de la myosine.

Bilan du contrôle génétique de la myogénèse

Compléter en précisant le profil d'expression de quelques gènes impliqués dans la myogénèse ou le fonctionnement de la CMSS, les liens d'activations entre ces gènes, et un ex de contrôle paracrine.



Pour approfondir davantage : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-locomoteur/la-contraction-musculaire>
<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/developpement/contrôle-du-développement/la-différenciation-des-cellules-musculaires>

1. La contraction musculaire aux différentes échelles

► Chaque muscle est constitué de nombreuses cellules musculaires qui s'étendent sur toute sa longueur et sont regroupées en **faisceaux musculaires**. Sous l'action de stimulus nerveux, leur contraction entraîne un raccourcissement et un épaississement du muscle qui, par l'intermédiaire des tendons, permet le mouvement relatif des os.

► La **cellule musculaire striée** est une cellule spécialisée caractérisée par un **cytosquelette** formé de filaments épais de myosine et de filaments fins d'actine regroupés en **myofibrilles**. Ces dernières sont constituées d'une succession de **sarcomères** reliés les uns aux autres. Les filaments épais de myosine sont pourvus de têtes globulaires : leur fixation sur l'actine et leur pivotement entraîne un glissement des filaments d'actine vers le centre du sarcomère, provoquant son raccourcissement.

► L'augmentation de la concentration cytosolique en ions calcium permet les interactions entre les molécules de myosine et d'actine. La molécule d'**ATP** est utilisée au cours d'une succession cyclique d'étapes conduisant au pivotement de la tête de myosine fixée sur l'actine. Ce cycle se répète tant qu'il y a présence d'ATP et une concentration suffisante d'ions calcium Ca^{2+} dans le cytosol.

► Certaines **myopathies** sont caractérisées par une perte progressive de la fonction musculaire. Elles résultent d'une mutation dans un gène codant une protéine impliquée dans les connexions entre le cytosquelette de la cellule musculaire, des protéines membranaires et la matrice extracellulaire. Le maintien de l'intégrité des cellules musculaires au cours des cycles répétés de contraction/relâchement n'est alors plus correctement assuré. La répétition de microlésions conduit à terme à la dégénérescence des cellules musculaires.

2. L'origine de l'ATP dans la cellule musculaire

► La cellule musculaire doit produire en permanence l'ATP dont elle a besoin, grâce à l'oxydation de molécules organiques comme le glucose. La **glycolyse**, première étape de cette oxydation, se déroule dans le cytoplasme. Elle aboutit à l'oxydation partielle du glucose en deux molécules de pyruvate, à la synthèse de deux molécules d'ATP et de deux composés réduits NADH à partir du NAD. Le stock intracellulaire de NAD étant limité, il doit être régénéré en permanence.

► En présence de dioxygène, la **respiration cellulaire** permet cette régénération, couplée à une importante synthèse d'ATP. Il s'agit d'une voie métabolique **aérobie** qui se déroule dans la mitochondrie. Le pyruvate entre dans cet organe où son oxydation se poursuit : c'est le **cycle de Krebs**, produisant du CO_2 et des composés réduits. La chaîne respiratoire mitochondriale permet la réoxydation de NADH, par la réduction de dioxygène en eau. Cette voie n'est pleinement fonctionnelle qu'après quelques minutes d'effort, le temps que les cellules musculaires soient suffisamment approvisionnées en dioxygène et peut rester mobilisée pour des efforts prolongés de faible intensité.

► La **fermentation lactique** permet la réoxydation de NADH en l'absence de dioxygène, par la réduction de pyruvate en lactate. Cette voie **anaérobie** produit de l'ATP plus rapidement que la respiration, elle permet de soutenir des efforts plus intenses et brefs, mais son rendement est plus faible.

► Des **produits dopants** peuvent intervenir sur le métabolisme énergétique de la cellule musculaire, avec des effets parfois graves pour la santé. Leur usage est interdit.

Mots-clés du chapitre

ATP (ou adénosine triphosphate) : petite molécule organique dont l'hydrolyse permet de produire de l'énergie pour la cellule.

Cellule musculaire striée : longue cellule multinucléée du muscle squelettique capable de se contracter et apparaissant striée au microscope.

Cycle de Krebs : voie métabolique aérobie qui permet de régénérer le composé réduit NADH en NAD.

Cytosquelette : réseau de filaments protéiques du cytoplasme lui conférant ses propriétés mécaniques.

Faisceau musculaire : association de fibres musculaires.

Fermentation lactique : voie métabolique anaérobie qui permet de régénérer le composé réduit NADH en NAD.

Glycolyse : voie métabolique d'assimilation du glucose et de production d'ATP.

Métabolisme aérobie/anaérobie : métabolisme nécessitant/ne nécessitant pas du dioxygène.

Myofibrille : chaîne linéaire qui compose la fibre musculaire et qui est constituée d'une succession de sarcomères.

Myopathie : maladies liées à des dysfonctionnements des muscles.

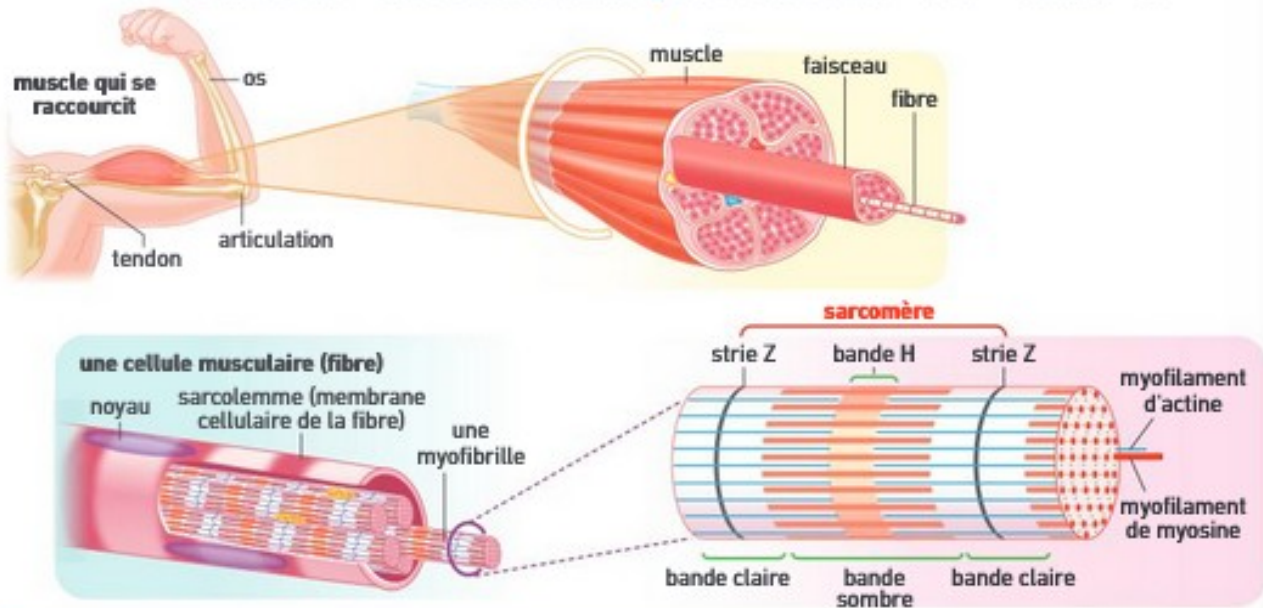
Produit dopant : produit améliorant artificiellement les performances sportives.

Respiration cellulaire : voie métabolique aérobie de dégradation complète du glucose et de production d'ATP.

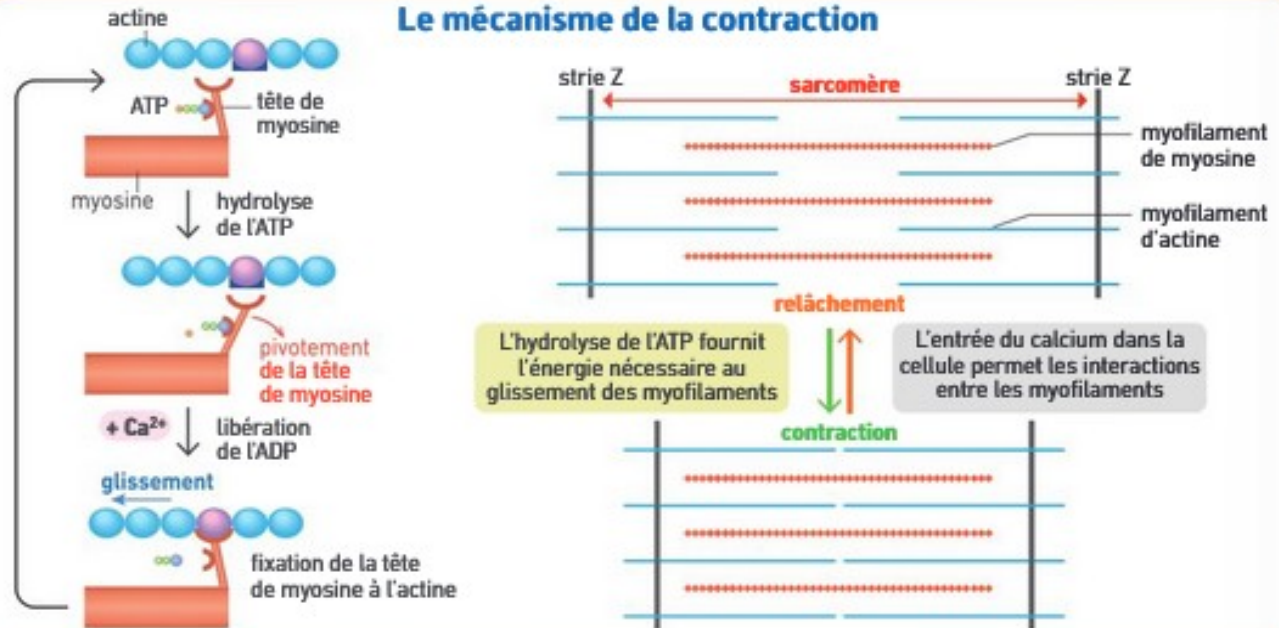
Remarque : le muscle n'est pas uniquement impliqué dans la fonction de locomotion. Il intervient aussi dans la fonction de relation en participant à certaines homéostasies dont la **thermorégulation** (par ex le frisson correspond à des contractions musculaires involontaires produisant de la chaleur) et la **régulation de la glycémie** (le muscle est un organe cible de l'insuline qui peut y stimuler la mise en réserve du glucose)

La contraction musculaire

Le muscle est constitué de cellules spécialisées : les fibres musculaires



Le mécanisme de la contraction



Les myopathies : une dégénérescence des fibres musculaires

