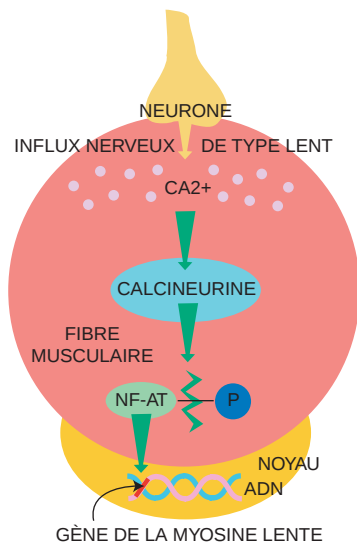


et rapides associées à un métabolisme énergétique aérobie (de type I et de type IIa). Les fibres IIb (présentes chez des petits mammifères, tel le rat, mais pas chez l'homme) se transforment en fibres IIx. Celles-ci se transforment ensuite en fibres IIa, qui se transforment à leur tour en fibres I, lorsque l'entraînement est suffisamment intense et prolongé.

Dès le début des années 1960, grâce aux expériences d'innervation croisée de A. Buller et John Eccles, à l'Université de Canberra, en Australie, on a montré que les nerfs jouaient un rôle déterminant dans le type d'une fibre. Une fibre musculaire rapide qui reçoit une innervation de type lent finit par devenir une fibre lente. En outre, lorsqu'on applique un courant de stimulation de type lent sur un nerf moteur de type rapide, le muscle commandé par le nerf devient lent : ce n'est pas le nerf lui-même, mais la stimulation électrique qu'il transmet, qui détermine le type de fibre.

Comment la stimulation nerveuse modifie-t-elle le type d'une fibre, c'est-à-dire les protéines qu'elle synthétise ? Ces dernières années, nous avons découvert des mécanismes moléculaires qui contrôlent l'expression des isoformes de chaînes lourdes de la myosine. L'expression des gènes se déroule en deux étapes principales : la transcription et la traduction. Lors de la transcription, des molécules d'ARN messagers copient une séquence d'ADN correspondant à un gène et la transportent vers les ribosomes. Chez les mammifères, dans le cytoplasme, les ARN messagers subissent un phénomène de maturation qui les stabilisent (par l'ajout d'une petite molécule, nommée CAP, sur une extrémité réactive), ce qui contribue à contrôler l'expression des gènes avant la traduction des ARN messagers. Lors de la traduction, l'information génétique contenue dans la séquence d'ARN messenger est utilisée pour synthétiser la protéine correspondante. On parle de l'expression d'un gène pour désigner l'ensemble des deux étapes de transcription et de traduction.

Des expériences récentes indiquent l'existence de deux grandes voies de régulation de la synthèse des chaînes lourdes de la myosine : la voie MRF (*Myogenic Regulatory Factors*, soit «facteurs de régulation myogénique») et



**3. L'ENTRAÎNEMENT EN ENDURANCE** provoque l'expression d'un gène codant pour une protéine responsable de la vitesse de contraction lente des muscles : l'isoforme lente de la myosine. L'influx nerveux de type lent véhiculé par les nerfs, provoque une augmentation de la concentration en ions calcium dans la fibre, qui active (flèches vertes) la calcineurine, qui enlève le groupe phosphate (P) d'un facteur de transcription nommé NF-AT. Celui-ci peut alors pénétrer dans le noyau et se fixer sur la zone promotrice du gène de la myosine lente, qui contrôle son expression.

la voie calcineurine-NF-AT (*Nuclear Factor of Activated T Cell*, soit «facteurs nucléaires des cellules T activées»).

La première voie fait intervenir quatre facteurs de transcription (les MRF que sont la myogénine, la MyoD, la myf5 et la MRF4), qui se fixent sur des séquences régulatrices (dans la région promotrice des gènes, activant ou inhibant leur expression) des gènes qui codent des isoformes rapides des chaînes légères de la myosine et les isoformes de type I et IIb des chaînes lourdes de la myosine. Dans les fibres lentes, le rapport des concentrations d'ARN messagers de myogénine et de MyoD est élevé, alors que, dans les fibres rapides, il est bas. Cependant, on n'arrive pas à commander l'expression des gènes en modifiant ce rapport, ce qui suggère que d'autres protéines interféreraient avec les MRF.

La régulation de l'expression des gènes dépend aussi de la voie de la calcineurine-NF-AT (voir la figure 3). Au cours de la contraction, la concentration en ions calcium dans la fibre varie. Dans un premier temps, le réticulum sarcoplasmique (l'équivalent du réticulum endoplasmique dans

une fibre musculaire) libère des ions calcium avant de les capter à nouveau grâce à des pompes ioniques. Les variations de concentrations en ions calcium dépendent du type de stimulation neuronale. Quand elle est de type rapide, la concentration en ions calcium augmente de façon notable, mais transitoire. À l'inverse, quand elle est de type lent, la concentration en ions calcium augmente de façon moins prononcée, mais plus prolongée (sa durée correspond à celle de la contraction). La calcineurine est une enzyme dont l'activité dépend de la concentration en ions calcium dans la cellule. Lorsqu'elle augmente sous l'effet d'une stimulation neuronale de type lent, l'activité enzymatique de la calcineurine déphosphoryle (enlève un groupement phosphate) les facteurs de transcription NF-AT, qui pénètrent alors dans le noyau et se lient à leurs sites de reconnaissance spécifiques, les NRE (*NF-AT Response Element*, soit «éléments de réponse aux facteurs NF-AT»), dans les zones promotrices des gènes codant l'isoforme lente des chaînes lourdes de la myosine, ainsi que dans celles des gènes codant d'autres protéines qui déterminent la vitesse de contraction de la fibre. Ainsi, l'augmentation même modérée, mais qui se prolonge pendant toute la durée de l'effort en endurance, d'ions calcium intracellulaires provoque une activité accrue de la calcineurine et des NF-AT. De nombreux gènes codant des protéines qui déterminent les propriétés des fibres possèdent un NRE dans leurs régions promotrices : les NF-AT jouent ainsi un rôle important dans la détermination du type de fibre. L'inhibition de la voie calcineurine-NF-AT entraîne le remplacement des isoformes protéiques lentes par les isoformes rapides. Cependant, ce remplacement ne concerne pas la totalité des fibres, ce qui fait supposer l'intervention d'autres mécanismes moléculaires.

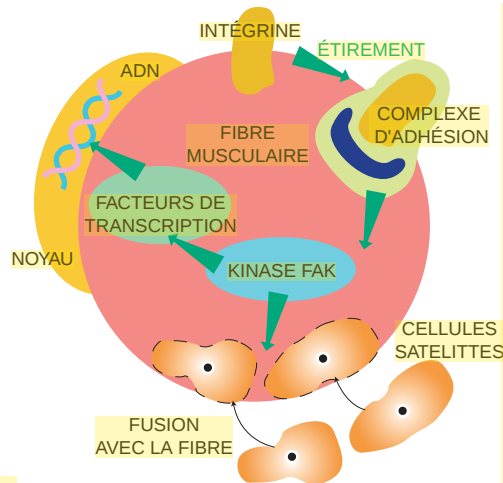
## L'entraînement en force

L'entraînement en force augmente la masse musculaire par hypertrophie des fibres, en raison de l'accumulation de protéines, notamment des protéines contractiles, qui rendent le muscle plus puissant, mais probablement aussi par augmentation du nombre de fibres. Au cours de ce type

d'entraînement, les muscles qui se contractent subissent des contraintes mécaniques, notamment en étirement. Depuis 20 ans, les physiologistes et biochimistes ont étudié le rôle de l'étirement sur la variation de masse du muscle pendant l'entraînement en force. Lorsqu'on met un muscle au repos à l'état raccourci, il s'atrophie beaucoup plus vite qu'à partir de l'état allongé : cette expérience montre que l'étirement entraîne une accré- tion de protéines, qui correspond à une augmentation de la quantité de protéines synthétisées.

Un étirement unique suffit pour augmenter la synthèse de protéines. Dans quelle étape de l'expression des gènes intervient-il ? Comme les mesures indiquent que le nombre d'ARN messagers transcrits reste constant, c'est l'efficacité de la traduction qui doit augmenter. En examinant le devenir des ARN messagers entre la transcription et la traduction, Franck Booth et ses collègues, de l'Université du Texas, ont découvert qu'ils sont stabilisés par un mécanisme «en cascade», où une succession d'enzymes accroît le nombre d'ARN messagers traduits.

Contrairement à un étirement unique, la répétition des étirements augmente le nombre d'ARN messagers dans la fibre musculaire. Plusieurs phénomènes en sont responsables. Lors de l'entraînement en force, le rapport du nombre de noyaux au volume du sarcoplasme augmente, grâce à la fusion de cellules satellites avec les fibres musculaires. Ces cellules satellites (des cellules embryonnaires), présentes à l'intérieur de la membrane qui entoure les faisceaux de fibres, à l'état quiescent, servent à réparer les lésions musculaires et à augmenter le volume des fibres. Elles apportent leurs ARN messagers à la fibre. Les expériences sur des cultures cellulaires, en l'absence de cellule satellite, montrent aussi une augmentation du nombre d'ARN messagers synthétisés : l'étirement affecte le mécanisme de transcription ou les processus de stabilisation des ARN messagers avant la traduction. On a détecté l'existence de nombreuses cascades d'activation de facteurs de transcription, qui interviennent dans l'expression des gènes responsables de l'hypertrophie musculaire. Parmi ces «voies de signali-



**4. L'ENTRAÎNEMENT EN FORCE** provoque l'hypertrophie musculaire. Dans le myocarde, le signal mécanique de l'étirement change la conformation des intégrines, des protéines transmembranaires, qui, en se complexant avec une enzyme intracellulaire, active une kinase nommée FAK : l'activité enzymatique de cette kinase attire les cellules satellites vers la fibre, qui fusionnent avec elles, provoquant une augmentation de son volume, soit l'hypertrophie. La kinase FAK active également des facteurs de transcription des gènes codant des protéines de structure.

sation», celle des intégrines (une importante famille de protéines membranaires aux multiples fonctions) fait le lien entre l'étirement mécanique et l'expression de gènes codant les protéines contractiles. Le mécanisme moléculaire correspondant a été identifié dans le myocarde, au cours de l'insuffisance cardiaque : par exemple, quand la pression artérielle est excessive, le ventricule gauche lutte pour chasser le sang. Il est soumis à des contraintes d'étirement et s'hypertrophie au cours de l'évolution de la maladie. Les intégrines n'agissent pas seules, car leurs sous-unités intracellulaires (les intégrines sont des protéines transmembranaires grâce auxquelles les cellules interagissent entre elles) n'ont pas, elles-mêmes,

d'activité enzymatique. Sous l'effet de l'étirement, elles se déforment et se combinent avec d'autres protéines pour former un «complexe d'adhésion», qui active une kinase (une enzyme qui déphosphoryle d'autres protéines), nommée FAK (*Focal Adhesion Kinase*, soit «kinase d'adhésion»). Son action est double : d'une part, elle déclenche le «recrutement» des cellules satellites qui fusionnent avec la fibre et, d'autre part, elle augmente les synthèses protéiques en agissant sur les facteurs de transcription qui les régulent. Dans les deux cas, le volume de la fibre croît.

Le calcium intracellulaire jouerait aussi un rôle déterminant dans l'hypertrophie du tissu musculaire. Selon cette hypothèse, la voie de la calcineurine-NF-AT serait impliquée dans l'hypertrophie. Cependant, son inhibition n'empêche pas systématiquement l'hypertrophie, ce qui suggère l'existence de plusieurs voies d'expression des gènes en réaction à un signal mécanique comme l'étirement : certaines dépendraient du calcium et d'autres pas. Reste à trouver comment elles interagissent entre elles, ainsi que les gènes qu'elles prennent pour cible.

Ces dernières années, les biochimistes ont élucidé les grandes lignes des mécanismes moléculaires de l'adaptation du muscle, spécifiques au type d'entraînement. Dans le futur, on espère utiliser ces connaissances dans le domaine de la pharmacologie : on pourrait concevoir des médicaments qui aideraient les personnes atteintes d'affections chroniques, telle l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, à mieux tirer parti des programmes de réhabilitation par les exercices physiques adaptés.

Xavier BIGARD est physiologiste du muscle au centre de recherche du service de santé des armées «Émile Pardé», en Isère.

X. BIGARD, H. SANCHEZ, J. ZOLL, P. MATEO, V. ROUSSEAU, V. VEKSLER et R. VENTURA-CLAPIER, *Calcineurin Co-regulates Contractile and Metabolic Components of Slow Muscle Phenotype*, in *Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, pp. 19653-19660, 2000.

F.W. BOOTH, B.S. TSENG, M. FLÜCK et J.A. CARSON, *Molecular and Cellular Adaptation of Muscle in Response to Phy-*

*sical Training*, in *Acta Physiologica Scandinavica*, vol. 162, pp. 343-350, 1998.

A.J. BULLER, J.C. ECCLES et R.M. ECCLES, *Interactions between Motoneurons and Muscles in Respect of the Characteristic Speeds of their Responses*, in *Journal of Physiology*, vol. 150, pp. 417-439, 1960.

D.L. COSTILL, J. DANIELS, W. EVANS, W. FINK, G. KRAHENBUHL et B. SALTIN, *Skeletal Muscle Enzymes and Fiber Composition in Male and Female Track Athletes*, in *Journal of Applied Physiology*, vol. 40, pp. 149-154, 1976.