

La myosine

(1) Généralités

La myosine est un composant majeur de l'appareil contractile des cellules musculaires squelettiques, cardiaques et lisses ainsi que des cellules non musculaires. La myosine fonctionnelle est un hexamère composé de deux chaînes lourdes (environ 200 kDa chacune) et de deux paires de chaînes légères (LC20 de 20 kDa : chaîne régulatrice phosphorylable et LC17 de 17 kDa dite chaîne essentielle) (Eddinger and Meer, 1997) (figure 12).

La chaîne lourde de la myosine (MHC) est constituée d'une tête globulaire et d'une queue en hélice α . La tête de myosine a une activité ATPasique et peut transformer l'énergie chimique due à l'hydrolyse de l'ATP en fonction mécanique permettant ainsi la contraction musculaire.

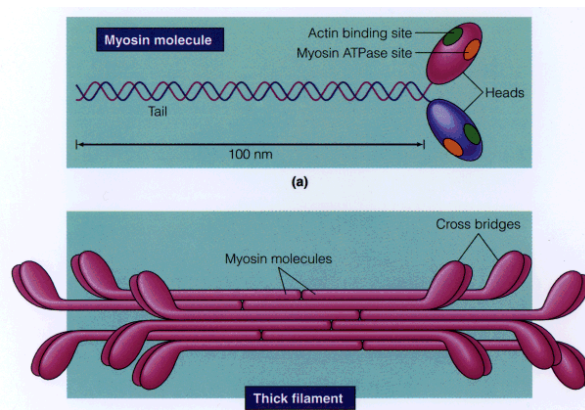


Figure 12 : structure de la molécule de myosine et leur organisation à l'intérieur d'un filament épais

Les queues en hélice α des MHC forment des tiges enroulées (coiled-coil rod) permettant l'assemblage d'une molécule de myosine individuelle en un filament épais fonctionnel.

Chez les vertébrés, différents types d'isoformes de MHC sont exprimées dans les tissus non musculaires et musculaires striés et lisses. Chaque type musculaire exprime plus d'une isoforme de MHC. Dans les cellules musculaires lisses, on retrouve quatre MHC spécifiques du muscle lisse et deux non musculaires. L'expression de ces différentes isoformes est régulée par l'état de différenciation des CML en culture. Par exemple, les cellules confluentes, quiescentes ont une forte proportion d'isoformes spécifiques du muscle lisse (SMHC) tandis que les cellules non confluentes, mitotiques expriment beaucoup d'isoformes non musculaire (NMHC).

(2) Les sm-MHC

La myogenèse du muscle lisse commence à 10,5 jours du développement embryonnaire chez la souris. Les sm-MHC apparaissent comme étant des marqueurs hautement spécifiques de la lignée des cellules musculaires lisses. Deux isoformes de sm-MHC ont été observées par Rovner et al. (Rovner et al., 1986b) : SM1 (204 kDa) et SM2 (200 kDa). Ces deux isoformes sont codés par deux ARNm distincts qui proviennent de l'épissage alternatif du même gène (Loukianov et al., 1997) (figure 13). Le ARNm de SM2 possède une insertion de 39 nucléotides (contenant un codon stop : TGA) qui est absente du ARNm de SM1.

Pendant le développement vasculaire, l'expression de SM1 et SM2 est différemment régulé : SM1 est exprimé de façon constitutive dès les premiers stades du développement tandis que SM2 apparaît à la naissance chez le lapin (Table 4).

Iso formes de la myosine	Fœtus	Adulte	Pathologie
SM1	++	+++	+++
SM2	-	+++	-
NMHC-A	+	-	+
NMHC-B	+++	-	+++

Table 4: Expression des iso formes de MHC dans le développement vasculaire et le remodelage (Loukianov et al., 1997).

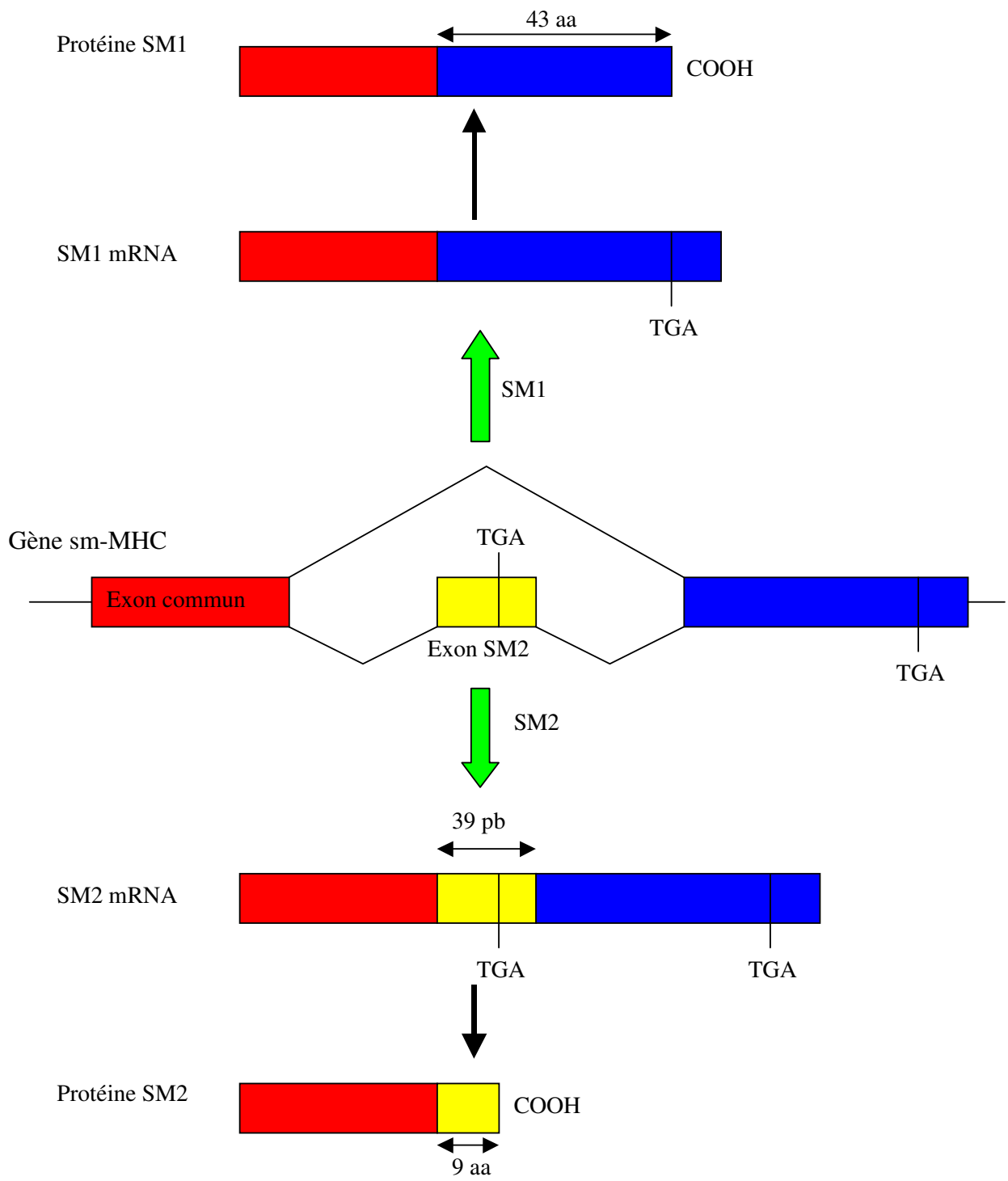


Figure 13 : Organisation du gène sm-MHC. Représentation des différents splicing de ce gène. D’après Loukianov et al. (Loukianov et al., 1997).

(3) Les NMHC

Le tissu musculaire lisse embryonnaire et les CML en culture de lapin et de rat expriment abondamment les isoformes de NMHC. Cependant, elles sont aussi détectées dans les CML vasculaires chez l'homme adulte. Le clonage et l'analyse des cDNA de ces isoformes ont montré qu'il existe la NMHC-A et la NMHC-B. Chez le lapin, l'expression de la NMHC-B est prédominante dans les aortes embryonnaires et périnatales mais diminue avec le développement vasculaire corrélé à l'augmentation de SM2. Les iso formes de NMHC sont aussi exprimées les CML au cours du développement des aortes humaines. La signification physiologique de la transition entre les différentes iso formes au cours du développement du muscle lisse n'est pas encore compris. Il est probable que le passage des NMHC à SM1 et SM2 reflète le développement d'une fonction contractile caractéristique d'une cellule musculaire lisse adulte, différenciée.

(4) Le 2P1A2

L'anticorps dirigé contre l'antigène 2P1A2 a été réalisé au laboratoire (Daniel Lamazière et al., 1988a). Cet antigène est spécifique des CML présentes dans les plaques athéroscléreuses chez le lapin et est caractéristique d'un état activé des CML non lié à la prolifération (Desmoulière et al., 1990b). Toutefois, cet antigène n'a jamais été défini. Au cours de ma thèse, des travaux ont été réalisés afin de pouvoir le caractériser. Les expériences ont montré que l'anticorps anti-2P1A2 immunoprécipite avec la NMHC-A.

(5) Les iso formes de MHC dans la pathologie vasculaire

Dans le muscle cardiaque et squelettique, l'expression des gènes codant pour les MHC présents au cours du développement fœtal sont ré-induits dans certaines conditions physiopathologiques et représentent les marqueurs du muscle malade. De même, certaines pathologies altérant le muscle lisse amènent un retour des CML à un phénotype fœtal. Des études réalisées par Kuro-o et al. (Kuro-o et al., 1991) montrent qu'après « balloon injury », les CML prolifèrent dans l'intima et les cellules expriment seulement SM1 et NMHC-B mais pas SM2.

Ce phénomène se retrouve aussi dans l'athérosclérose. A l'inverse, les CML de la média chez le lapin sain expriment SM1, SM2 mais pas les NMHC (table 4) (Loukianov et al., 1997).