

Myosine

INTRODUCTION

Le muscle fut depuis fort longtemps un sujet d'étude largement développé en particulier pour [ce qui concerne sa fonction](#) et les insuffisances mécaniques observées chez l'homme. On va analyser progressivement [divers processus enzymatiques](#) au niveau musculaire. Puis progressivement on va [enregistrer les performances contractiles](#) du muscle. On tentera de comprendre le phénomène de l'atrophie musculaire puis de mieux analyser le rôle de l'influx nerveux dans la fonction contractile ainsi que la vascularisation et l'apport énergétique et la consommation d'énergie qui accompagne les performances contractiles d'un muscle. En fait la composition du muscle en protéines va permettre de donner un nom à plusieurs de ces constituants protéiques et grâce à [des méthodes de dosage des protéines](#) d'en évaluer la présence respective comme par exemple pour l'un de ces constituants **la Myosine**. C'est ainsi que **la Myosine** fut définie comme une protéine cytoplasmique qui représente le **composant majeur du filament épais** que l'on trouve dans la fibre musculaire.

La Myosine

| Tableau récapitulatif des séquences de chaînes lourdes (HC) de Myosine | | | |
|--|---------|----------|------------------------------|
| Protéines | PM | Gène | Site d'expression |
| Myosine HC type 1 | 200 kDa | 14q12 | M. Squelettique Lent |
| Myosine HC type 2 | 200 kDa | 17p13.1 | M. Squelettique Rapide 2X |
| Myosine HC type 2 | 200 kDa | 17p13.1 | M. Squelettique Rapide 2a |
| Myosine HC type 2 | 200 kDa | 17p13.1 | M. Squelettique Rapide 2b |
| Myosine HC | 200 kDa | 17p13.1 | M. Squelettique Embryonnaire |
| Myosine HC | 200 kDa | 17p13.1 | M. Squelettique Périnatal |
| Myosine HC Alpha | 200 kDa | 14q12 | M. Cardiaque |
| Myosine HC Bêta | 200 kDa | 14q12 | M. Cardiaque |
| Myosine HC | 200 kDa | 16p13.12 | M. Lisse |

Progressivement des informations complémentaires de séquences permirent d'identifier de nombreuses protéines que l'on va isoler de différents muscles. Si l'on parle bien **de Myosine** il va très rapidement être découvert que cela concerne un assemblage de diverses entités que l'on va définir comme étant d'une part une protéine relativement importante en taille que l'on va définir comme étant la **chaîne lourde de myosine (Heavy Chain =HC)** et dont les particularités sont indiquées dans le premier Tableau suivant.

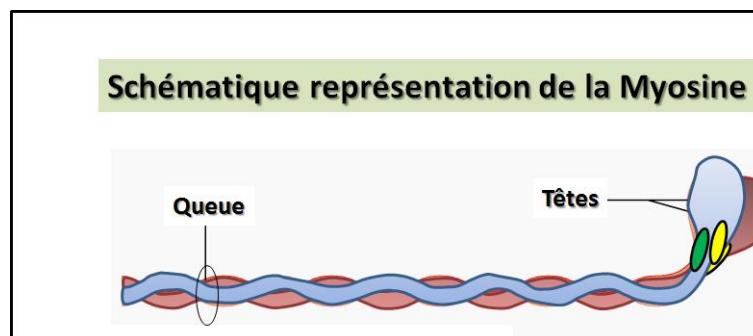
| Tableau récapitulatif des séquences de chaînes légères (LC) de Myosine | | | |
|--|--------|-----------|-------------------|
| Protéines | PM | Gène | Site d'expression |
| Myosine LC Alcaline | 25 kDa | 16p11.2 | M. Squelettique |
| Myosine LC Régulatrice | 20 kDa | 3p21.2 | M. Squelettique |
| Myosine LC Alcaline | 25 kDa | 12q23-q24 | M. Cardiaque |
| Myosine LC Régulatrice | 20 kDa | 3p21.2 | M. Cardiaque |
| Myosine LC Alcaline | 17 kDa | 18p11.31 | M. Lisse |
| Myosine LC Régulatrice | 20 kDa | 12q13.13 | M. Lisse |

D'autre part on va découvrir la présence d'entité plus courte que l'on baptise alors comme étant les **Chaînes légères de Myosine (LC=light Chain)**. Par ailleurs on va identifier différentes isoformes de chaînes lourdes de myosine aussi bien dans le muscle strié squelettique, cardiaque et même dans le muscle lisse. Les isoformes de muscle strié squelettique furent associées à une classification par type de myosine rapide (type II) et lente (type I) voir également chapitre les muscles.

Toutes ces particularités sont résumées dans le second tableau avec pour plus de détails des liens Swissprot qui permettent de mieux les connaître avec une codification spécifique selon le type de chaîne et le type de muscle: [P12883](#); [P12882](#); [P11055](#); [Q9Y623](#); [P11055](#) ; [P13535](#) ; [Q96A32](#) ; [P08590](#); [P13533](#); [P12883](#); [P10916](#); [P08590](#); [P35749](#); [O14950](#); [P14649](#).

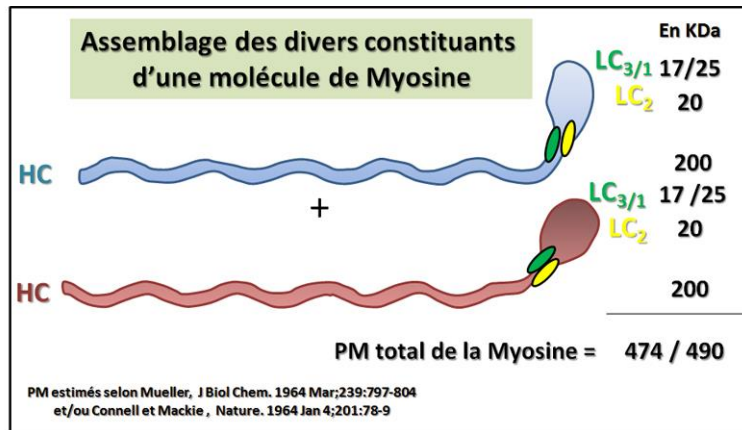
À partir du muscle squelettique de lapin il fut possible d'obtenir des préparations de myosine relativement purifiées grâce à l'association d'une extraction à forte force ionique en présence d'un analogue compétitif de l'ATP non hydrolysable (le pyrophosphate) et de magnésium, puis d'une précipitation par environ 14 volumes d'eau. Finalement après plusieurs lavages à faible force ionique la [solution enrichie en myosine fut solubilisée à forte force ionique](#) pour subir ensuite un fractionnement au sulfate d'ammonium 1,6 M.

Ainsi la [Myosine va être isolée](#) et alors être définie comme étant un complexe hexamérique composé de 2 chaînes lourdes et de 4 chaînes légères qui réalise une structure dissymétrique composée d'une partie bilobée N-terminale branchée sur une partie fibrillaire en forme de bâtonnet. (Voir également d'autres informations complémentaires [sur la myosine](#) et plus généralement sur la [contraction musculaire](#)).



Un [portrait-robot général de la Myosine](#) est présenté ci-dessous de manière schématique et avec les nouvelles données acquises selon l'allure dissymétrique mise en évidence avec une partie N-terminale présentant une allure compacte constituée par 2 têtes globulaires et une partie C-terminale en forme de bâtonnet constitué par 2 portions hélicoïdales.

Chaque chaîne lourde est composée d'environ 2000 acides aminés qui réalisent en N-terminal une structure globulaire d'environ 850 acides aminés associée à une zone en alpha hélice rigide pour la partie C-terminale. C'est l'association de 2 chaînes lourdes par leurs parties C-terminales qui réalise une structure en bâtonnet qui se termine alors par 2 têtes globulaires.



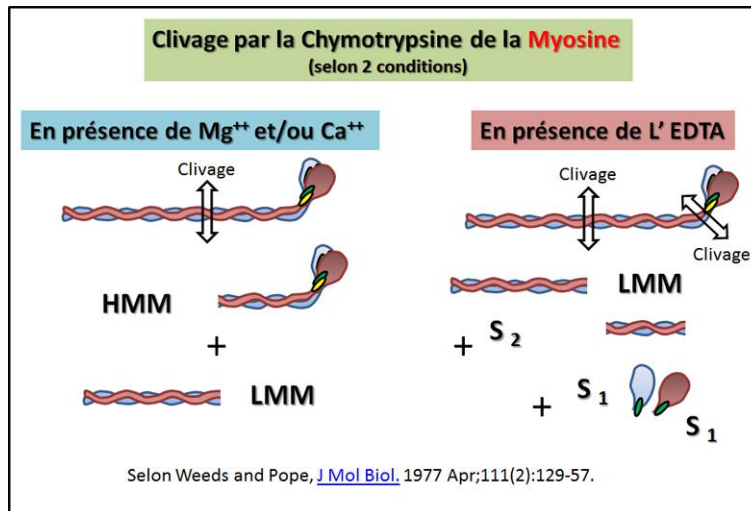
Au niveau des têtes globulaires on trouve également une association avec d'une part une paire de chaînes légères dites régulatrices d'environ 20 kilodaltons ([RCL](#) dont la séquence est constituée de 168 résidus) et d'autre part une paire de chaînes légères dites essentielles dont le poids moléculaire varie de 25 à 17 kilodaltons ([ECL](#) dont les séquences ont été publiées). On nomme parfois ces dernières, les chaînes légères alcalines. L'ensemble se trouve donc réalisé par l'assemblage d'une part d'une chaîne lourde (HC =Heavy Chain) et de 2 chaînes légères (LC = Light Chain), pour donner une structure nommée « Myosine à 1 tête ». et c'est l'assemblage de 2 entités similaire qui finalement donnera la structure finale de la molécule de myosine comme illustré plus haut. Un schéma récapitulatif donne le détail de cet assemblage hexamérique ainsi que le bilan du poids moléculaire de chaque constituant ainsi que le [PM \(poids Moléculaire\) total approximatif de la molécule de Myosine](#).

Par la suite ce sont des étapes de protéolyses limitées qui permirent d'obtenir des fragments stables de myosine. Pour cela deux conditions furent élaborées

1) En présence de magnésium

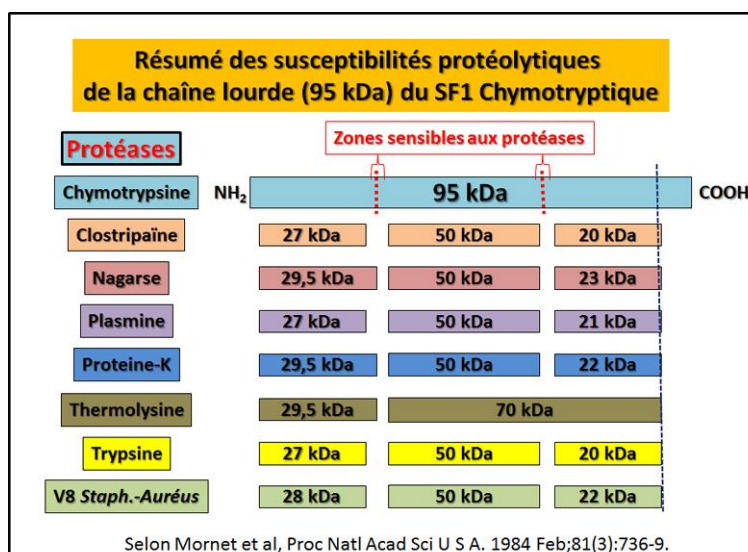
On obtient alors comme indiqué sur l'illustration ci-dessous, la génération d'un fragment de la partie bâtonnet, soit la Méromyosine légère LMM (L pour Light) d'une part et la Méromyosine lourde HMM (H pour Heavy) d'autre part ce qui correspond à une mini-myosine avec une courte partie en bâtonnet terminée par les 2 têtes globulaires. Il y a alors protection de la région charnière du bâtonnet et de la partie globulaire par les chaînes régulatrices en présence de [magnésium et/ou de calcium envers la protéolyse limitée réalisée par la Chymotrypsine](#).

2) En présence d'un chélateur de métaux l'EDTA

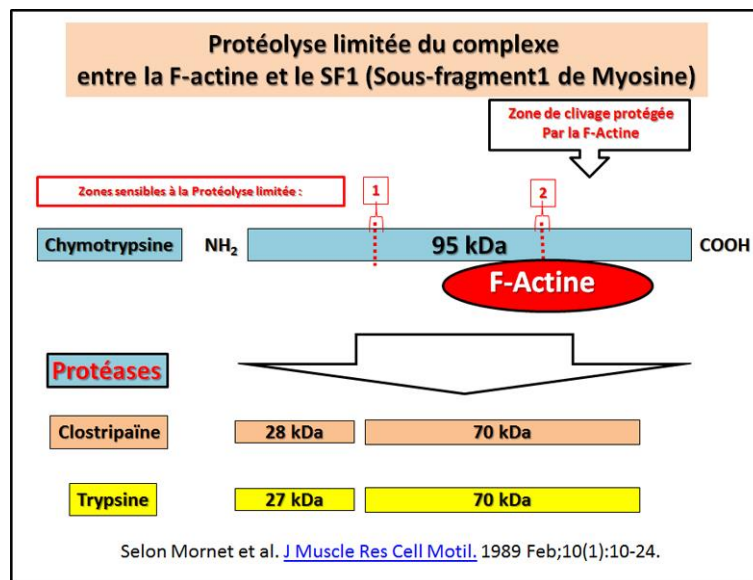


On réalise, toujours via une protéolyse limitée avec comme enzyme la chymotrypsine mais avec la présence de l'acide éthylène-diamine-tétraacétique (**EDTA**), comme cela est indiqué dans le schéma suivant, une dégradation des chaînes régulatrices et une attaque au niveau de la charnière qui partage le HMM en deux sous-fragments : a) le « S₂ » la partie bâtonnet constituée de 2 courtes chaînes lourde associées, et b) les « S₁ » où têtes globulaires de myosine libres. Chaque S₁ est composé alors par une chaîne lourde d'environ 95 kDa associée avec seulement une chaîne légère de type alcalin (ou également dite chaîne légère essentielle). Ceci est vrai avec la plupart de protéases utilisées cependant avec [une solution de papaine pour réaliser un autre type de protéolyse limitée de la Myosine.](#) il a été possible d'obtenir la chaîne lourde de la tête globulaire de myosine (environ 97 kDa) associée avec ses deux types chaînes légères intactes (RLC et ECL).

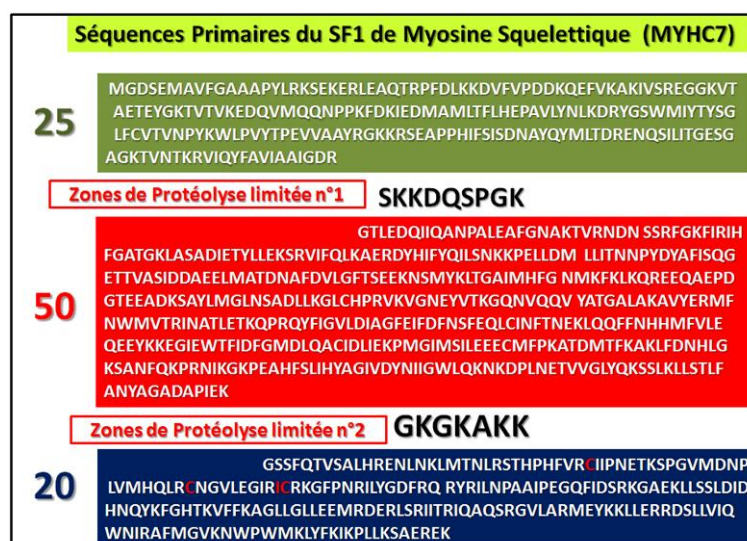
Grâce à la relative insolubilité des parties en bâtonnets de la molécule de myosine, fractions LMM où S₂ et à la grande solubilité sans force ionique des têtes globulaires de myosine (fractions S₁) on a finalement facilement su isoler ces dernières. Après clivage par la chymotrypsine on peut isoler du S₁ stable. Des analyses biochimiques pour mieux identifier le rôle et la fonction de la tête globulaire de myosine sont alors réalisées. Il fut alors établi que les chaînes légères, la liaison avec le nucléotide et la liaison avec l'actine concernait uniquement le S₁ où tête globulaire de myosine.



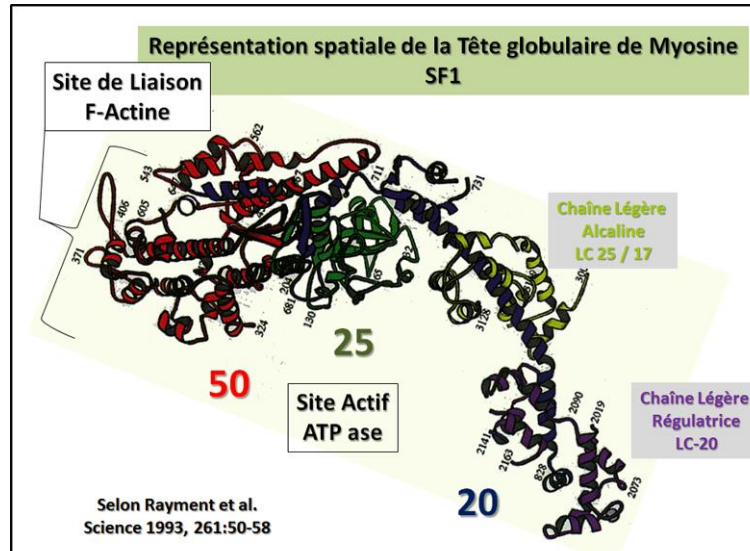
Puis une large panoplie de protéases ayant des spécificités bien différentes (voir [travaux correspondants](#)) donna naissance à des fragments stables mais inséparables sans perte de fonctionnalité, mais pour lesquels on a pu investir du N au C-terminal de la chaîne lourde du S1 (PM = 95 kDa) l'ordre séquentiel des fragments protéolytiques obtenus, puis leur relation respective avec soit le nucléotide, soit avec les chaînes légères ou avec l'actine. Puis on a pu déterminer la séquence primaire de la tête globulaire de myosine en isolant et en analysant progressivement le fragment [20 kDa](#) puis le fragment [50 kDa](#) et le fragment de 27 kDa référencé [25 kDa](#).



Cependant grâce de nouveau à l'utilisation de la protéolyse limitée non plus sur une préparation de S1 obtenu avec la chymotrypsine mais sur un complexe stable réalisé entre l'Actine-F et le S1 une nouvelle information importante a été obtenue sur l'association actine-myosine et sur la zone protégée de l'attaque enzymatique suite à cette association forte. La zone de contact était alors mieux définie au niveau de la chaîne lourde du S1 de myosine. (Voir illustration suivante et [résultats originaux](#))



Ainsi les 3 fragments du N- au C-terminal nommés 25-50-20 kDa et la présence de 2 séquences de connexion particulièrement sensibles aux protéases (1) et (2), dont la région (2) étaient spécifiquement protégée par l'interaction avec l'Actine-F. (Voir séquences des régions de connexion entre les fragments 25-50-20 kDa du S1 chymotryptique de Myosine lente obtenu après protéolyse avec la trypsine).



Ainsi du N au C-terminal de la tête globulaire cette nomenclature demeura lorsque le cristal de S1 fut finalement obtenu. (Voir [référence correspondante](#)). Et on identifia le S1 comme le domaine moteur de la myosine qui possédait l'activité ATPasique activable suite à l'association avec l'Actine-F.

On identifia le S1 comme le domaine moteur de la myosine qui possédait trois sites essentiels à la fonction de la myosine, le site d'association des chaînes légères, le site nucléotidique et le site d'interaction avec l'Actine. Cela avec une grande flexibilité de l'ensemble et une activité ATPasique activable suite à l'association avec l'Actine-F. (Voir illustration ci-contre et chapitre suivant pour la conversion de l'énergie chimique en énergie mécanique au sein de la tête globulaire de myosine).

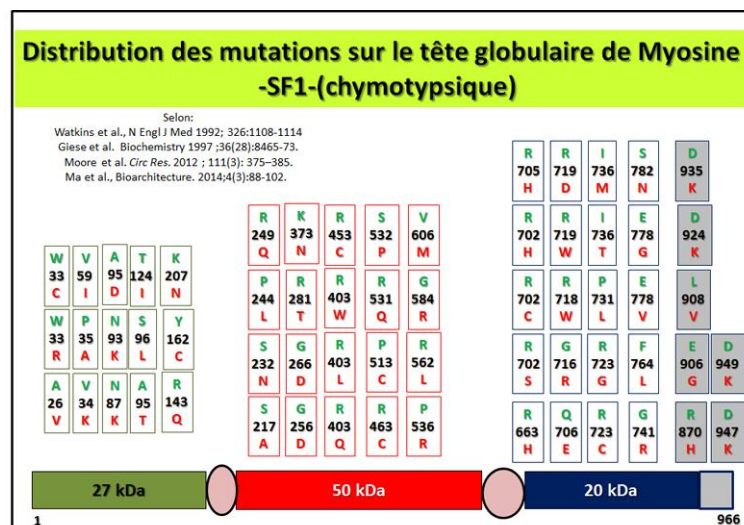
Relation de la Myosine avec les pathologies

L'évolution des connaissances a permis de confirmer qu'il n'existait aucune relation entre les parties codantes du gène (exons) et les fragments protéolytiques de la tête globulaire de myosine. Une analyse spécifique a concerné la partie globulaire de la Myosine et des potentielles mutations ayant un impact sur la fonction. En particulier on observe des altérations soit de la fonction motrice, hydrolyse de l'ATP défectueuse et perte des performances contractile du muscle, et/ou altération d'une bonne reconnaissance de l'Actine. On observa cependant que certains codons étaient particulièrement la cible de mutation (cas **du résidu 403** par exemple) tandis que des exons entiers ne possédaient pas de mutation associée à une pathologie (voir les [études en 1992 sur les diverses mutations déjà répertoriées à cette époque](#)).

Une étude détaillée sur [des protéines recombinantes](#) contenant ce résidu Arginine 403 (R403Q) permet de mieux identifier l'impact d'une telle mutation sur la conformation du site de liaison à l'actine. Ce travail est complété par des études avec [des peptides de synthèse](#)

de la même région. Pour autant l'effet de cette mutation (R403Q) apparaît [comme fonctionnellement différent](#) si la myosine concernée est de type Alpha ou de type Bêta. Une autre expérience avec [une souris transgénique](#) permet de démontrer des différences cinétiques selon l'isoforme (alpha ou bêta) affectée par cette mutation (R403Q)

Par ailleurs, l'importance de la [faille au sein du domaine de 50 kDa](#) permet de réaliser de nombreuses études sur la structure-fonction du domaine moteur de la myosine. Le détail de plusieurs mutations au [sein du site de reconnaissance de l'actine](#) figure dans l'article en référence. Un autre travail important montre que la zone de connexion entre les [domaines 50 et 20 est riche en Lysine](#) et que le fait de rajouter un tel résidu augmente son affinité pour la molécule d'actine.



Dans l'illustration suivante le schéma résume l'ensemble des mutations qui concernent seulement la partie globulaire dite tête de Myosine (SF1) avec quelques mutations proches de la jonction avec la partie en bâtonnet. Le schéma suivant indique les mutations en relation avec les domaines 25, 50 et 20 du SF1 fragmenté par la trypsine dont le C-terminal est écourté par rapport au SF1 obtenu par la Chymotrypsine.

Par ailleurs **de nombreuses mutations** furent [également découvertes sur la partie en bâtonnet](#) de la myosine. Les études sur la [Myosine de Drosophile](#) confortent ces résultats. Ces mutations et leur impact sur la conformation de cette structure est relativement dépendante du type de mutation (Cas du résidu R1500 et sa mutation en P et/ou W et [le changement de conformation](#)).

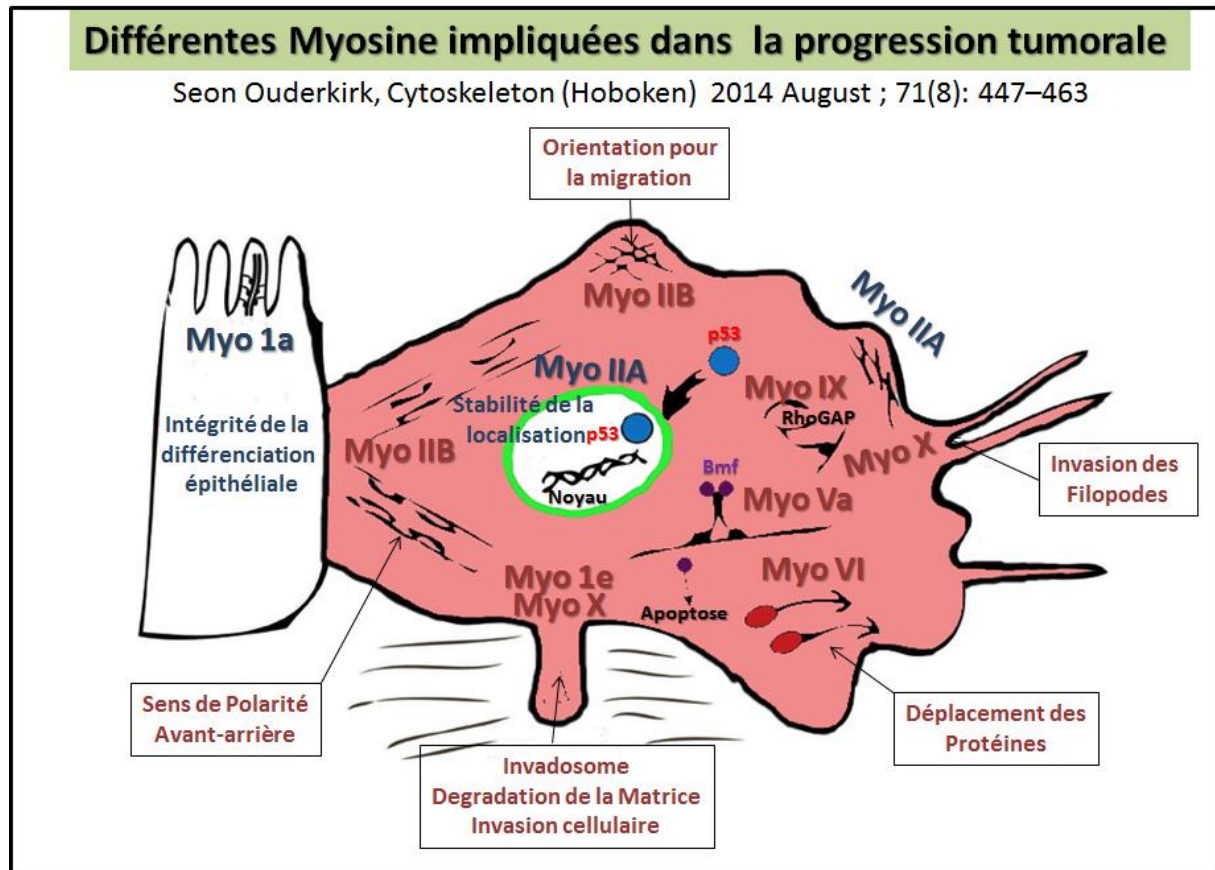
Récentes mises à jour depuis fin 2011

Le classement des [différents types de fibre musculaire chez les mammifères](#) est mis à jour dans l'article de synthèse présenté ci-dessous. (voir schémas). Un bilan des mutations affectant les protéines musculaires [est disponible actuellement](#). En particulier cette revue considère les altérations qui concernent les Cardiomyopathies Dilatées.

La technique dite « High-speed atomic force microscopy = HS-AMF) permet de mieux comprendre actuellement la conversion d'une énergie chimique au niveau d'une ATPase comme [la F1-ATPase](#) par exemple. Les applications sur les Myosines peuvent également être

envisagées (voir étude sur la [Myosine de type V par exemple](#)). Sans compter les multiples applications de cette technique sur les [divers systèmes Biomoléculaires](#).

Une récente revue aborde les effets du calcium et des ions phosphores dans le développement [des problèmes Cardiovasculaires](#). Couplage excitation-contraction et le cycle du calcium intracellulaire dans les cœurs défaillants. [Dans cette autre revue](#), en 2013 il est décrit le processus général de l'hypertrophie musculaire et de la régénération de ce muscle. Dans le détail sont décryptées les interactions entre les deux groupes de facteurs impliqués dans le processus. Différents mécanismes sont proposés pour soutenir ces interactions



En 2014 une nouvelle étude aborde la topologie de la myosine nucléaire sur la base d'une activité motrice basée sur l'Actine et la façon ce moteur est censé faciliter la propulsion de l'ARN polymérase, tout [en maintenant la chromatine dans un état compatible avec la transcription](#). Ces mécanismes seront placés dans le contexte de la progression du cycle cellulaire. Par ailleurs les [Myosines dites « Non-musculaires » de type II](#) sont des protéines motrices (myosine IIA, myosine II B, et la myosine IIC) qui appartiennent à une classe de protéines assimilés à des moteurs moléculaires qui sont connus pour la transduction libre de l'énergie cellulaire pour un travail biologique plus efficace que les moteurs à combustion par l'homme. Cette étude indique que le fait de ne posséder qu'une seule tête globulaire est compatible avec une fonctionnalité correcte. Par contre, une autre publication indique l'état actuel des connaissances sur la façon dont les mutations ou les changements épigénétiques dans les gènes codant pour la Myosine, tout comme les changements dans l'expression de la Myosine, peuvent affecter la progression d'une tumeur cancéreuse. Les résultats obtenus chez des patients permettent d'examiner les [mécanismes proposés reliant inactivation de la Myosine](#) et/ou la régulation positive du phénotype malin, la migration des cellules

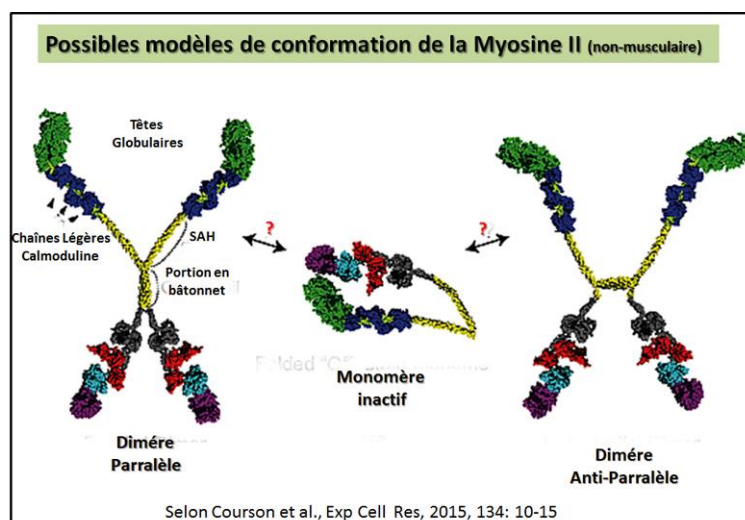
cancéreuses et les métastases. Une représentation schématique de certaines des fonctions qui ont été proposés pour les différents membres de la superfamille des Myosine pendant la progression tumorale et les métastases est représenté ci-contre issu directement de l'article en référence..

Mais des travaux originaux indiquent le rôle précis [des Myosines dites « Non-musculaire »](#) dans le développement de différentes pathologies humaines. Des avancées sur la compréhension de l'action de la Myosine dans la contraction et sa relation avec la création du mouvement s'appuient sur de [nouvelles techniques utilisant la fluorescence](#). Sur ce champ [d'investigation un travail spécifique](#) mettra l'accent sur la haute résolution des techniques de suivi de fluorescence au niveau des moteurs du cytosquelette que sont en particulier les Myosines. De nouvelles informations sur l'[ensemble des mutations connues sur la totalité de la structure de Myosine](#) sont mises à jour dans l'article en référence.

Une nouvelle analyse indique que [chez les humains adultes âgés](#), il existe des **adaptations des myofilaments de muscle squelettiques** avec le vieillissement, la maladie, et la désuétude. Ce travail rapporte également les effets sur la performance du muscle en général en relation avec l'âge du patient. Par ailleurs une autre analyse rapporte [les évolutions et les avantages](#) en relation avec les réseaux de filaments de Myosine dans les muscles striés vertébrés. De nouvelles données démontrent l'existence d'une [différence de susceptibilité lésionnelle](#) selon le type de myosine lourde (variation dans l'**isoforme de la chaîne lourde HC**), au cours de contractions excentriques-induites.

De plus il est possible avec [diverses technologies incluant le marquage fluorescent et un microscope performant](#) de suivre le déplacement de la myosine sur un filament d'actine comme le montre les vidéo relatives à l'article en référence.

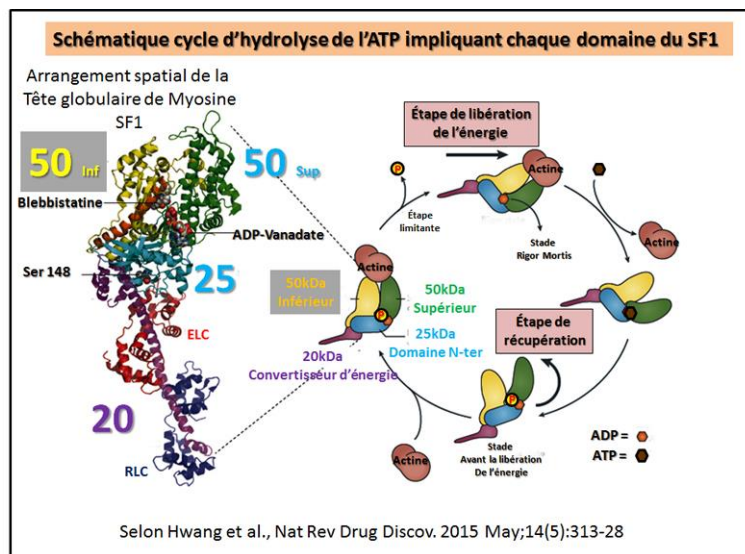
En 2015 pour ce qui concerne chez les mammifères les [différents types de Myosines non-musculaire](#) (Myosine de type II) ce travail rapporte les propriétés quant au possible co-assemblage ainsi que ce qui concerne les diverses régulations possibles. Ce nouveau travail indique [le modelage cardiaque](#) et le type d'entraînement physique nécessaire après un infarctus du myocarde.



Un bilan fait état du rôle et de l'importance de la [Myosine-X \(Myo10\) en relation directe avec les pathologies](#) observées. L'allure général de cette Myosine particulière est illustrée ci-

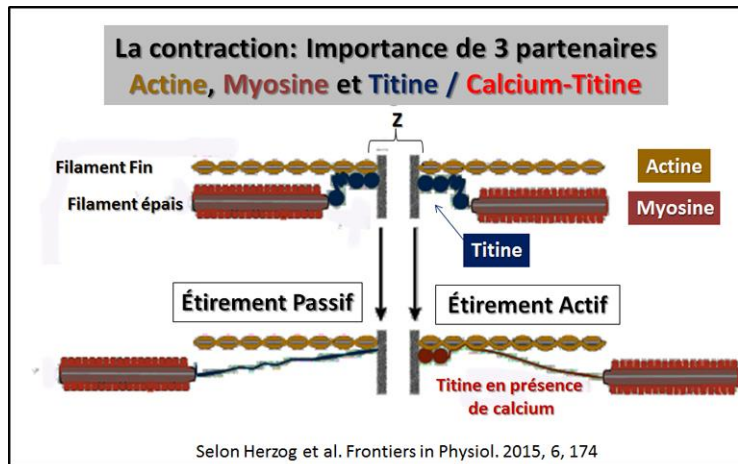
contre ainsi que la possibilité pour former un monomère inactif mais également 2 type de dimères parallèles et/ou antiparallèles dont le processus de mise en place est encore à analyser et nécessite de plus larges investigations.

En ce qui concerne plus [particulièrement la Myosine de type IIB](#) son rôle précis dans la polarité cellulaire est analysé dans ce travail et résulte seulement d'une faible portion de la molécule. On observe en effet en rapport avec le front de migration d'une cellule comme la cellule mésenchymateuse un gradient inverse pour la distribution **des isoformes dite NMII-A et NMII-B**. Cette revue examine en détail les agents qui modulent la fonction mécanique du sarcomère. En se concentrant sur des [composés émergents qui ciblent la Myosine](#) et/ou le complexe des Troponines ce travail permet d'avoir une vue d'ensemble sur la fonction correcte du muscle au niveau d'un sarcomère.



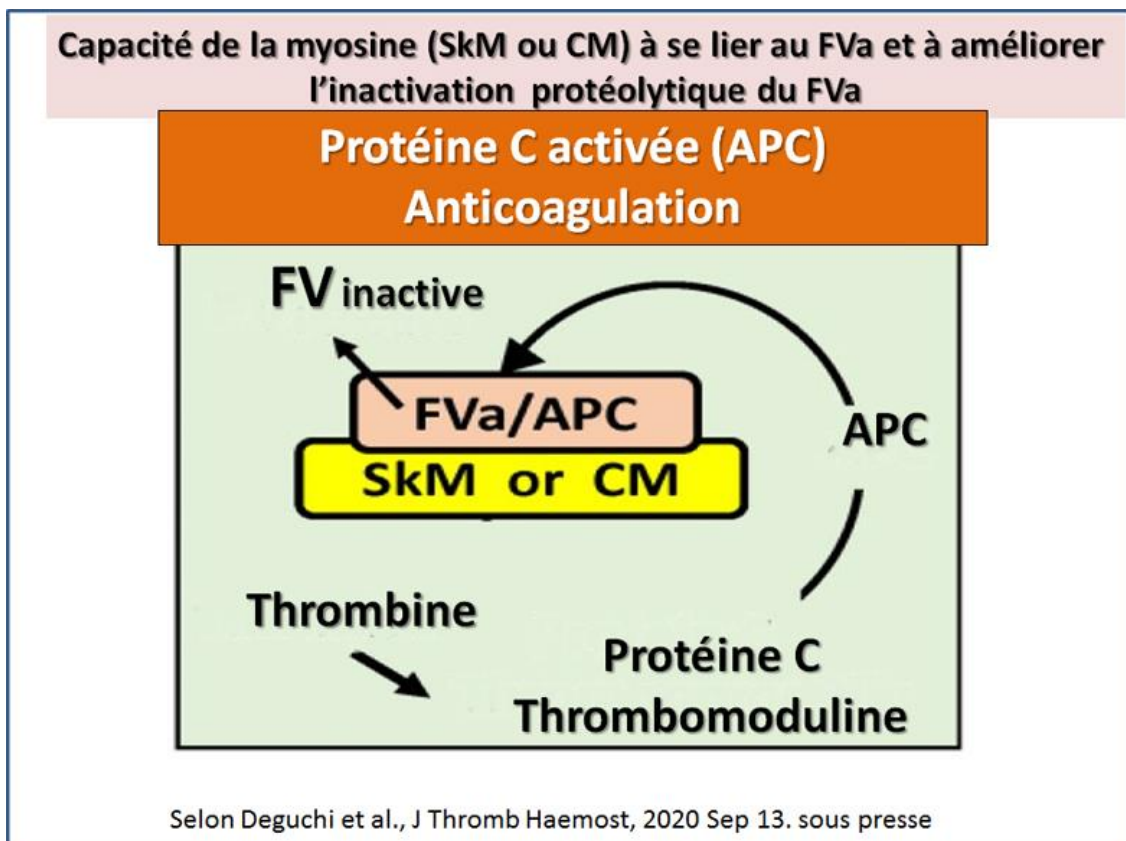
Une analyse précise de la tête globulaire de Myosine indique que le domaine dit 50 kDa se trouve divisé en 2 partie distincte qui forme les 2 lèvres d'une fente au sein de laquelle se trouve le centre moteur de la molécule (Activité ATPasique), tandis que le domaine 20 kDa lui se trouve avec le rôle important de convertisseur de l'énergie chimique (clivage de l' ATP en ADP et P) en énergie mécanique permettant finalement la migration d'une tête globulaire de myosine d'une Actine globulaire vers sa voisine . un schéma récapitulatif présenté ci-contre résume l'ensemble de ces données. Tout ce processus s'accompagne de changement de conformation bien spécifique au sein de la tête globulaire de Myosine.

Des données importantes résultent des analyses sur le domaine dit moteur de la tête globulaire de myosine avec l'implication spécifique de [certains résidus au cours du cycle ATPasique](#) de l'hydrolyse par la myosine de l'ATP.



Il est proposé dans ce **nouveau travail** que la **contraction musculaire** [implique non pas 2 mais 3 types de filaments](#) : l'Actine, la Myosine et aussi la Titine. C'est en fait la Titine qui serait capable de réguler la force par sa capacité à fixer le calcium et en agissant avec sa capacité à raccourcir la longueur du ressort qui lui permet de se lier à l'actine. Un schéma récapitulatif montre comment un tel processus prendrait place au cours de la contraction musculaire et la position de la Titine dans sa relation avec d'une part l'Actine et d'autre part la Myosine.

En 2020, cet article rapporte les [rôles de la myosine nucléaire dans la réponse aux dommages à l'ADN](#). La myosine dans le noyau a souvent été négligée en raison de son importance dans les processus cytoplasmiques et d'un manque d'investigation. Cette revue vise à mettre en évidence leurs rôles clés dans la réponse aux dommages à l'ADN et leur impact sur l'organisation et la transcription nucléaires.



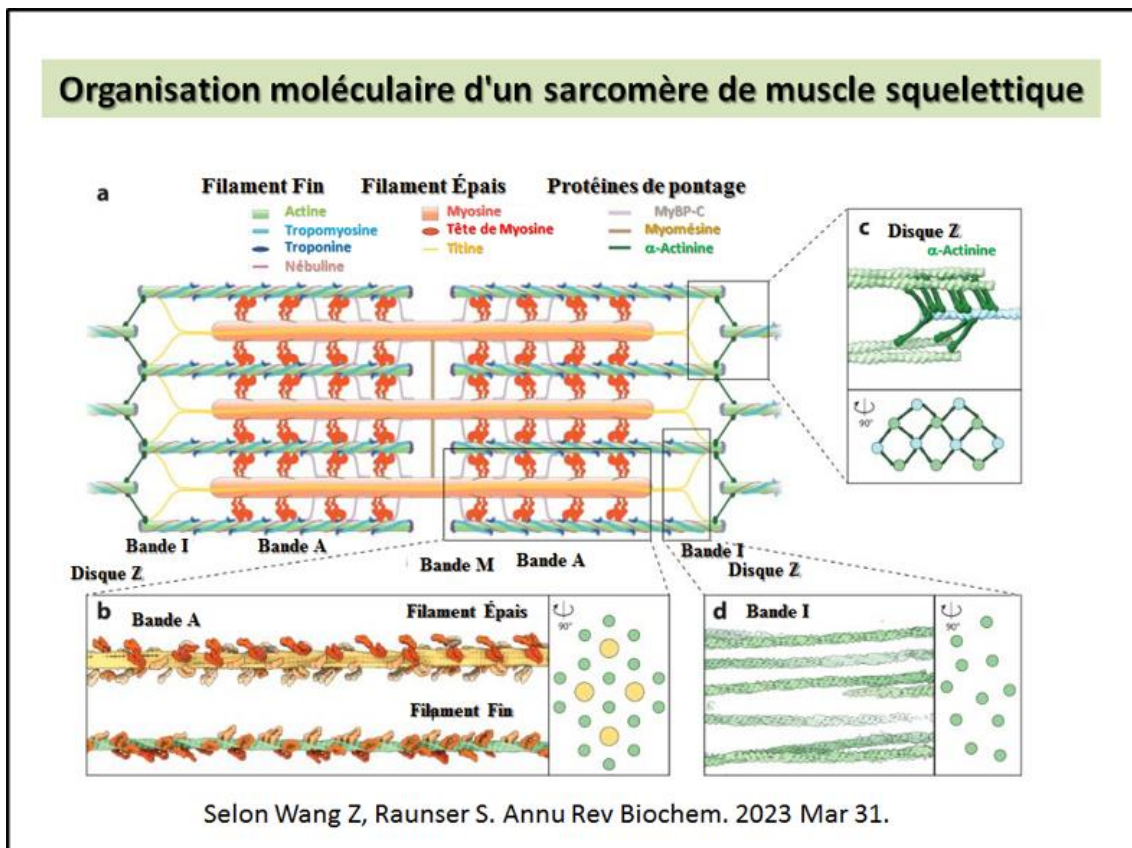
Selon ce travail il existerait de [nouvelles molécules de coagulation sanguine en relation avec la myosine musculaire squelettique et la myosine cardiaque](#). Deux myosines musculaires striées, à savoir la myosine des muscles squelettiques (SkM) et la myosine cardiaque (CM), peuvent potentiellement contribuer aux mécanismes physiologiques de régulation de la thrombose et de l'hémostase. Ces myosines peuvent également fournir une surface qui prend en charge l'inactivation du facteur Va par la protéine C / protéine S activée, ce qui entraîne une régulation négative par rétroaction négative de la génération de thrombine. Bien que la signification physiologique de ces réactions reste à établir pour les humains, des informations substantielles peuvent être tirées d'études sur diverses lignées de souris. Ces découvertes permettent de multiples études précliniques et cliniques de SkM et CM qui devraient fournir de nouvelles informations mécanistes avec une pertinence translationnelle potentielle pour les rôles de CM et SkM dans la pathobiologie de l'hémostase et de la thrombose. Dans cet article la figure 4 indiquée ci-dessous en français révèle dans un schéma la capacité de la myosine à se lier au FVa et à améliorer l'inactivation protéolytique du FVa par la protéine C activée (APC).

En 2020, cet article porte [sur la famille des mécanoenzymes que sont les myosines](#) : **Des mécanismes aux approches thérapeutiques** Les myosines comptent parmi les enzymes les plus fascinantes de la biologie. Machines moléculaires chimio-mécaniques extrêmement allostériques, les myosines sont impliquées dans une myriade de fonctions cellulaires essentielles et sont fréquemment le siège de mutations conduisant à des phénotypes pathologiques. La β -myosine cardiaque humaine s'est révélée être une excellente cible pour les petites molécules thérapeutiques destinées aux maladies du muscle cardiaque et, comme nous le décrivons ici, d'autres membres de la famille des myosines sont susceptibles d'être des cibles uniques pour le traitement d'autres maladies également. La première partie de cette revue se concentre sur la façon dont les myosines convertissent l'énergie chimique de l'hydrolyse de l'ATP en mouvement mécanique, suivie d'une description des approches thérapeutiques existantes pour cibler la β -myosine cardiaque humaine. La section suivante se concentre sur la possibilité de cibler les membres non musculaires de la famille des myosines humaines pour plusieurs maladies. **Cette revue se termine en décrivant les rôles de la myosine dans les parasites et le potentiel thérapeutique de leur ciblage pour bloquer l'invasion parasitaire de leurs hôtes.**

En 2021, cet article porte sur [l'activation de la myosine cardiaque dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive](#) : Nouvelles options thérapeutiques et revue de la littérature.. L'insuffisance cardiaque congestive (IC) reste une cause majeure de morbidité et de mortalité cardiaques, malgré des avancées thérapeutiques majeures. **Une nouvelle classe de médicaments a récemment été mise au point, qui cible la cause première de l'insuffisance cardiaque, à savoir la diminution de la contractilité du myocarde.** Cet article a pour but de présenter la classe des médicaments activateurs de la myosine cardiaque et les essais réalisés à ce jour qui mettent en évidence leurs effets sur l'évolution de l'insuffisance cardiaque.

En 2022, cette analyse [concerne la fonction contractile d'une seule fibre musculaire avec le vieillissement](#). L'objectif de cette revue est de caractériser les changements qui se produisent dans la taille des fibres musculaires simples et la fonction contractile avec le vieillissement et d'identifier les domaines clés pour la recherche future. De manière surprenante, la plupart des études observent que la taille et la fonction contractile des fibres exprimant la chaîne lourde de myosine lente (CMH) I sont bien préservées avec le vieillissement. En revanche, la taille et la fonction contractile des fibres exprimant les isoformes de la CMH II diminuent fortement

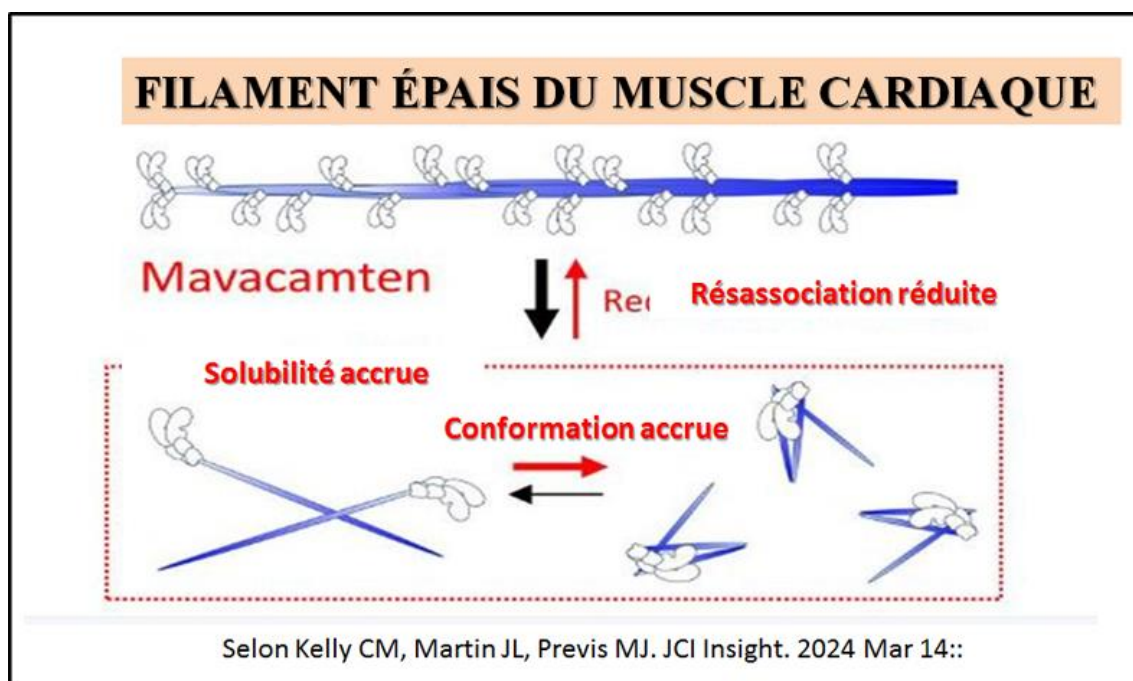
avec l'âge. Notamment, l'entraînement à l'aérobic tout au long de la vie est incapable de prévenir la plupart des diminutions de la fonction contractile des fibres rapides, qui ont été impliquées comme un mécanisme primaire pour la perte liée à l'âge de la puissance de sortie du muscle entier. **Ces résultats révèlent un besoin critique d'étudier l'efficacité d'autres stratégies nutritionnelles, pharmaceutiques ou d'exercice, telles que l'entraînement en résistance tout au long de la vie, pour préserver la taille et la fonction des fibres rapides avec le vieillissement.** En outre, l'intégration de la mécanique contractile d'une seule fibre avec le profil moléculaire et d'autres paramètres importants pour la fonction contractile (par exemple, la phosphorylation des protéines régulatrices, l'état de l'innervation, la fonction mitochondriale, l'économie des fibres) est nécessaire pour comprendre de manière exhaustive le phénotype du muscle squelettique vieillissant.



En 2023, cette [revue met à jour les plus récentes connaissances sur la biochimie structurale de la contraction musculaire](#). Les muscles sont essentiels au mouvement et à la fonction cardiaque. La contraction et la relaxation des muscles reposent sur le glissement de deux types de filaments : le filament mince et le filament épais de myosine. Le filament mince est composé principalement d'actine filamenteuse (F-actine), de tropomyosine et de troponine. En outre, plusieurs autres protéines sont impliquées dans le mécanisme de contraction, et leur dysfonctionnement peut entraîner diverses maladies musculaires, telles que les cardiomyopathies. Il est passé en revue les données structurales récentes à haute résolution qui expliquent le mécanisme d'action des protéines musculaires à un niveau de détail moléculaire sans précédent. La revue se concentre sur les structures moléculaires des composants des filaments minces et épais et mettons en évidence les mécanismes qui sous-tendent la génération de force par le biais des interactions actine-myosine, ainsi que la régulation dépendante du Ca^{2+} via le récepteur de la dihydropyridine, le récepteur de la ryanodine et la troponine. Il est particulièrement mentionné des données sur l'impact de la

cryo-microscopie électronique et de la tomographie cryoélectronique pour faire entrer la recherche musculaire dans une nouvelle ère. Une illustration résume **l'organisation moléculaire d'un sarcomère de muscle squelettique**. (a) Schéma d'un sarcomère de muscle squelettique. Les filaments fins comprennent l'actine (vert), la tropomyosine (bleu), la troponine (bleu foncé) et la nébuline (magenta). Le filament épais est coloré en orange (les têtes de myosine en orange foncé, la titine en jaune). Les autres protéines de réticulation comprennent la MyBP-C (rose) dans la bande A, la myoméline (beige) dans la bande M et l' α -actinine (vert foncé) dans le disque Z. (b) Organisation des ponts croisés de myosine autour d'un filament épais et d'un filament fin dans la bande A à l'état de rigidité, illustrant une distribution pseudo-régulière. Les différentes teintes d'orange représentent les têtes de myosine liées à différents filaments minces ou provenant de différents filaments épais. (À droite) Schéma de la vue latérale, illustrant la disposition hexagonale des filaments. (c) Organisation du disque Z représentant l' α -actinine, reliant entre eux les filaments fins. (En bas) Schéma de l'arrangement tétragonal des filaments fins. (d) Organisation irrégulière des filaments fins dans la bande I. (Droite) Schéma d'un arrangement désorganisé des filaments fins.

En 2024, cet article [porte sur la cardiomyopathie hypertrophique](#). Il est ici résumé les derniers développements informant la prise de décision clinique dans l'ère moderne des inhibiteurs de la myosine et des futures thérapies d'édition de gènes. Une identification précoce permettra une orientation rapide vers des centres spécialisés. Un organigramme de diagnostic est inclus, pour guider le cardiologue général et le clinicien de l'insuffisance cardiaque dans la prise de décision importante concernant les soins du patient HCM et, de manière importante, de ses parents à risque. Il y est souligné l'importance du dépistage, car les patients dont le génotype est positif ou négatif sont ceux qui ont le plus à gagner des nouvelles thérapies.



Il est présenté ici les [diverses conformation de la myosine qui vont augmenter la solubilité dans les sarcomères du muscle cardiaque](#). La polymérisation des molécules de myosine en filaments épais dans les sarcomères musculaires est essentielle pour la contractilité cardiaque, l'atténuation des interactions entre les têtes des molécules de myosine dans les filaments étant

supposée entraîner une hypercontractilité, comme on l'observe dans la cardiomyopathie hypertrophique (CMH). Cependant, des preuves expérimentales démontrent que la structure de ces complexes macromoléculaires géants est très dynamique, avec des molécules qui s'échangent entre les filaments et un pool de molécules solubles à une échelle de temps infime. **Il fut donc recherché à tester l'hypothèse selon laquelle le renforcement des interactions entre les têtes des molécules de myosine au sein des filaments épais limite la mobilité de la myosine en tirant parti du mavacamten, une petite molécule approuvée pour le traitement de la CMH.** Les molécules de myosine ont été marquées in vivo avec une protéine fluorescente verte (GFP) et imagées dans des cœurs intacts à l'aide de la microscopie multiphotonique. Le traitement des cœurs intacts par le mavacamten a entraîné une augmentation inattendue de plus de 5 fois de la mobilité de la GFP-myosine dans le sarcomère. Des essais biochimiques in vitro ont suggéré que le mavacamten augmentait la mobilité de la myosine GFP en augmentant la solubilité des molécules de myosine, par la stabilisation d'une conformation compacte/pliée des molécules, une fois qu'elles sont dissociées des filaments épais. Ces résultats permettent de mieux comprendre les mécanismes par lesquels les molécules s'échangent à l'intérieur et à l'extérieur des filaments épais. un illustration ci-contre résume la situation

On va trouver dans cette [analyse un aperçu de la régulation post-traductionnelle de la fonction contractile du muscle squelettique par les acétyltransférases p300 et CBP](#). Le mécanisme qui sous-tend la perte spectaculaire de la fonction contractile du muscle lors de la suppression inductible de p300 et de CBP dans le muscle squelettique reste inconnu. **Il est constaté ici que les altérations de la fonction mitochondriale ou du cycle des ponts croisés ne constituent pas le mécanisme d'action sous-jacent.** Les travaux futurs porteront sur d'autres aspects du couplage excitation-contraction, tels que la gestion du Ca²⁺ et l'excitabilité membranaire, car la fonction contractile pourrait être restaurée en perméabilisant le muscle squelettique, ce qui fournit du Ca²⁺ exogène et contourne la dépolarisation membranaire.

En 2025, cet article porte [sur L'inhibition pharmacologique de la bêta-myosine II perturbe l'assemblage des sarcomères dans les myocytes cardiaques humains dérivés de l'iPSC](#). Les sarcomères sont les unités contractiles fondamentales des muscles striés. Les rôles fonctionnels des chaînes lourdes de myosine spécifiques du muscle cardiaque, MYH6 (α myosine II) et MYH7 (β myosine II) pendant l'assemblage des sarcomères restent controversés. Pour répondre à cette question, il est utilisé un inhibiteur sélectif de MYH7, le mavacamten, en combinaison avec l'élimination par siRNA de MYH6 ou MYH7 dans des cardiomyocytes humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites (hiCMs). Nos résultats démontrent que l'assemblage des sarcomères se poursuit lorsque MYH6 ou MYH7 est supprimé indépendamment, ce qui suggère une redondance fonctionnelle. **Cependant, l'inhibition pharmacologique de la contractilité de MYH7 par le mavacamten perturbe l'assemblage des sarcomères de manière dépendante de la concentration.** La sensibilité au mavacamten est corrélée à l'abondance relative de MYH6 et de MYH7 : l'assemblage des sarcomères par les hiCM enrichies en MYH7 (c'est-à-dire déplétées en MYH6) était plus sensible au mavacamten (IC₅₀ = 0,1 μ M), tandis que l'assemblage par les hiCM enrichies en MYH6 (c'est-à-dire déplétées en MYH7) était moins sensible (IC₅₀ = 0,5 μ M). Ces résultats suggèrent que la contractilité médiée par MYH7 est nécessaire à l'assemblage des sarcomères, mais uniquement lorsque MYH7 est présent dans un myocyte cardiaque. Nous concluons que le rapport MYH7/MYH6 a un impact sur la sensibilité de l'assemblage du sarcomère à l'inhibition pharmacologique.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la famille **des Myosines** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

A) Chaque isoforme **de Myosine** avec son lot de références historiques. Ici juste une référence sera donnée car les mutations concernent aussi bien les Myosine rapides, Lentes, cardiaques et non-musculaire. De plus cela est parfois en relation avec la chaîne lourde de myosine parfois avec l'une des chaînes légères.

B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéines : [Les MYOSINES](#)

***** Il y a en fait plus de 317 types de gènes impliqués et ici sont indiqués 2 exemples :

1) **Protéine :** MYOSIN, HEAVY CHAIN 2, SKELETAL MUSCLE, ADULT; [MYH2](#)

Pathologies associées: INCLUSION BODY MYOPATHY 3, AUTOSOMAL DOMINANT; [IBM3](#)

2) **Protéine :** MYOSIN, HEAVY CHAIN 7, CARDIAC MUSCLE, BETA; [MYH7](#)

Pathologies associées:CARDIOMYOPATHY, DILATED, 1S; [CMD1S](#) ; MYOPATHY, DISTAL, 1; [MPD1](#) ; MYOPATHY, [MYOSIN STORAGE](#)