

UE 301
Approche pluridisciplinaire de la
motricité
Le corps et la Motricité

Contribution de
Dr. Philippe GERMAIN
Pr. Olivier BUTTELLI
Côté physiologie

Niveau 1 de l'approche

Première question :

Comment se construit la motricité ?

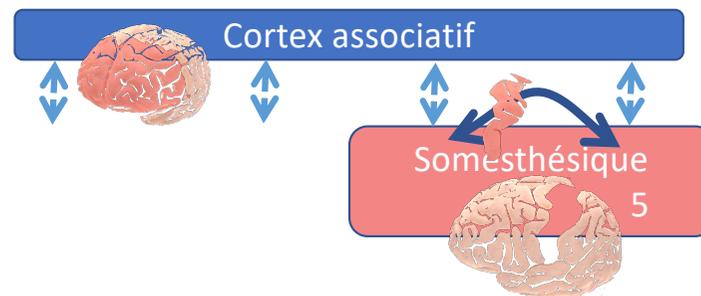
Des éléments liés à la programmation motrice

Des éléments liés au moteur moléculaire

Des éléments liés à la physiologie

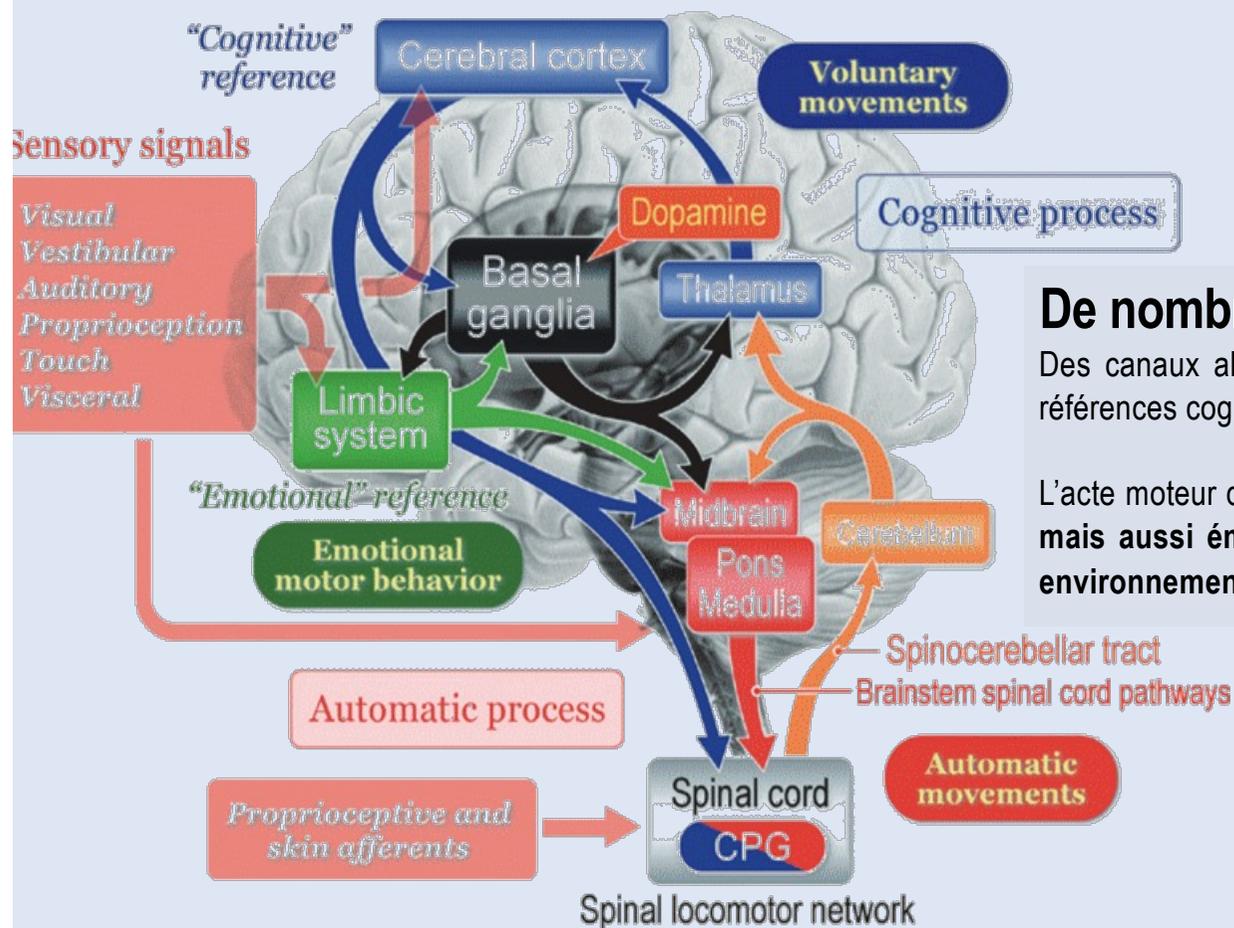
Organisation de l'acte moteur

Organisation de l'acte moteur **Planification**



- Décision du projet de mouvement : **plan moteur**
 - Peut être **déclenché par un besoin** de l'organisme, une motivation et/ou **par un signal** pertinent de l'environnement
 - Elle conduit à **élaborer la représentation du but**, de l'acte moteur
 - Dans cette phase, les structures principalement **sollicitées le cortex associatif**
 - **Une dimension temporelle**

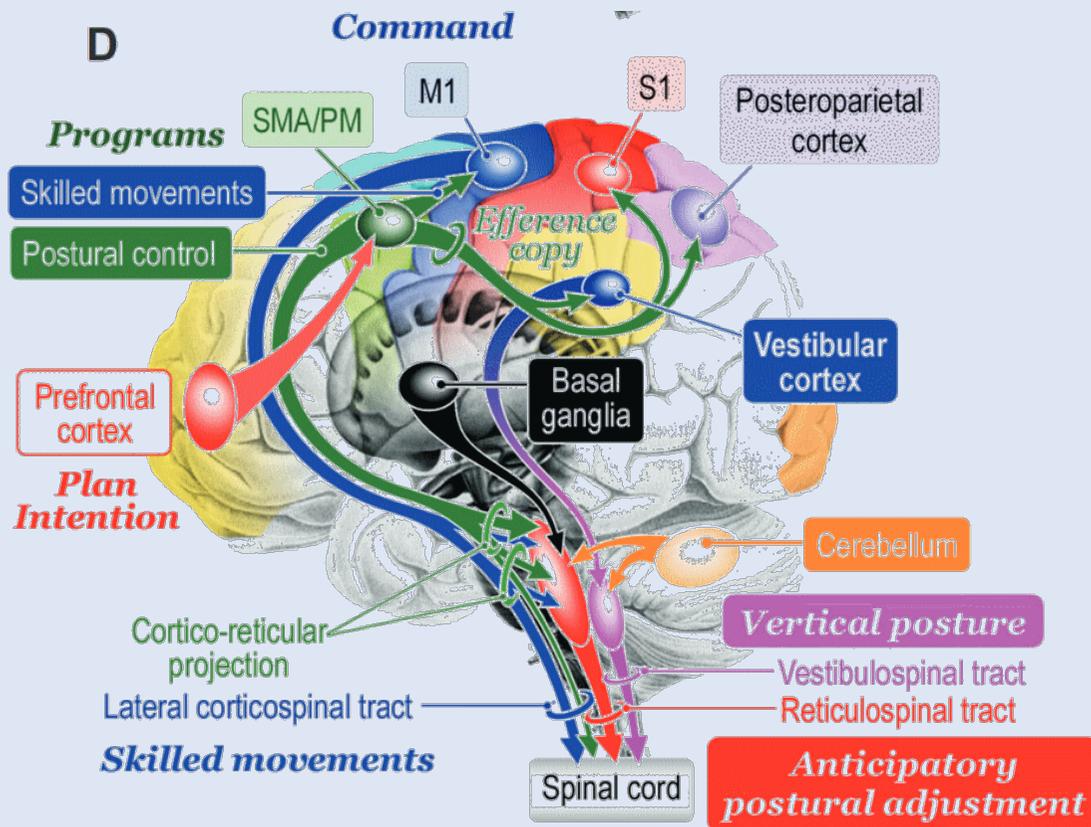
(d'après Takakusaki 2017)



De nombreuses structures mises en jeu

Des canaux alimentant le **cortex** et le **système limbique** en références cognitives et émotionnelles.

L'acte moteur qui a une dimension non seulement mécanique mais aussi émotionnelle se définit dans un **couplage corps-environnement** et est donc totalement **contextualisé**.



l'intention et la planification motrice organisées au niveau du cortex préfrontal

Projection vers cortex pré-moteur (PM) et aire motrice supplémentaire (SMA) puis vers l'aire motrice primaire (M1),

Le programme intègre également des informations provenant des aires somesthésiques (S1) et de structures profondes de régulation comme les ganglions de la base.

La prise en compte du contrôle posturale se réalise par des projections provenant du cortex vers le tronc cérébral; après ce relai, les projections se font sur la moelle épinière.

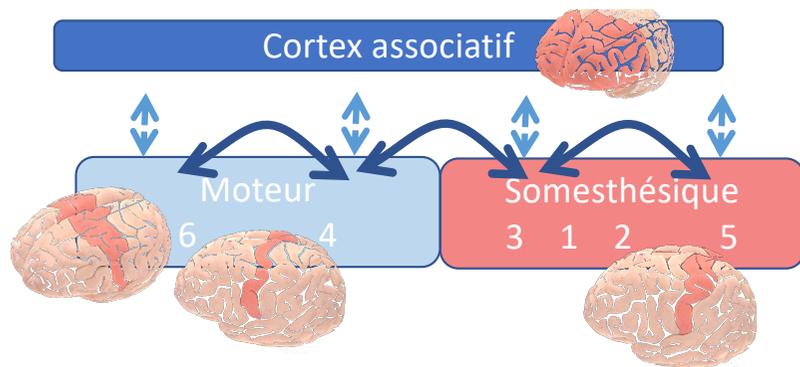
Les informations corporelles traitées au niveau du cortex vestibulaire et le cervelet interviennent également dans le maintien de la verticalité posturale et les ajustements posturaux anticipateurs via les tractus vestibulo-spinal et réticulo-spinal (respectivement); les projections cortico-spinales directes = voie pyramidale (lateral corticospinal tract) interviennent dans les mouvements habiles, fins.

Organisation de l'acte moteur **Anticipation**

- **Anticipation des perturbations** relatives à l'acte qui va être déclenché
 - **afin de simuler** les effets de cette commande sur le corps ce qui permet d'envoyer des ordres de correction si nécessaire
 - A ces fins des variables d'état sont **virtuellement** jouées
- **l'estimation d'erreurs** peut ainsi être réalisée et des régulations être opérées sur le programme en cours de réalisation

Organisation de l'acte moteur Programmation

- Le cortex semble être un point nodal à toutes les boucles et réseaux impliqués dans les fonctions motrices **complexes**
 - Par contre, les activités stéréotypées et/ou réflexes pour partie peuvent se réaliser localement (boucle spinale) en impliquant les **CPG (central pattern generator)**

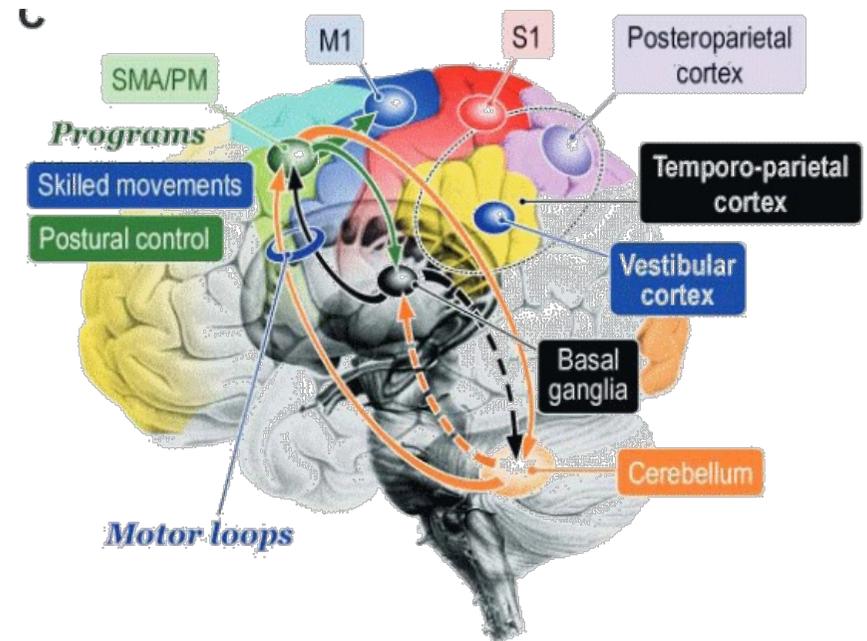


L'organisation, « programmation », de l'acte s'effectue dans

le **cortex sensori-moteur (1, 2, 3, 5),**
Le cortex pré-moteur et Supplémentaire (6),

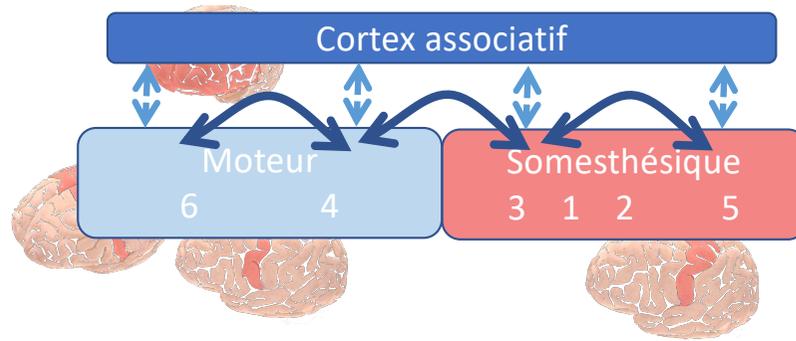
les réseaux des **aires pré-motrice** sont plus impliqués dans l'orientation et la coordination bilatérale du corps et l'aire motrice **supplémentaire** est plus impliqués dans la coordination des segments corporels. Ils supportent une mémoire des programmes moteurs

Un programme moteur est envoyé des aires **pré-motrice et supplémentaire (6)** à l'aire **motrice primaire (4)**

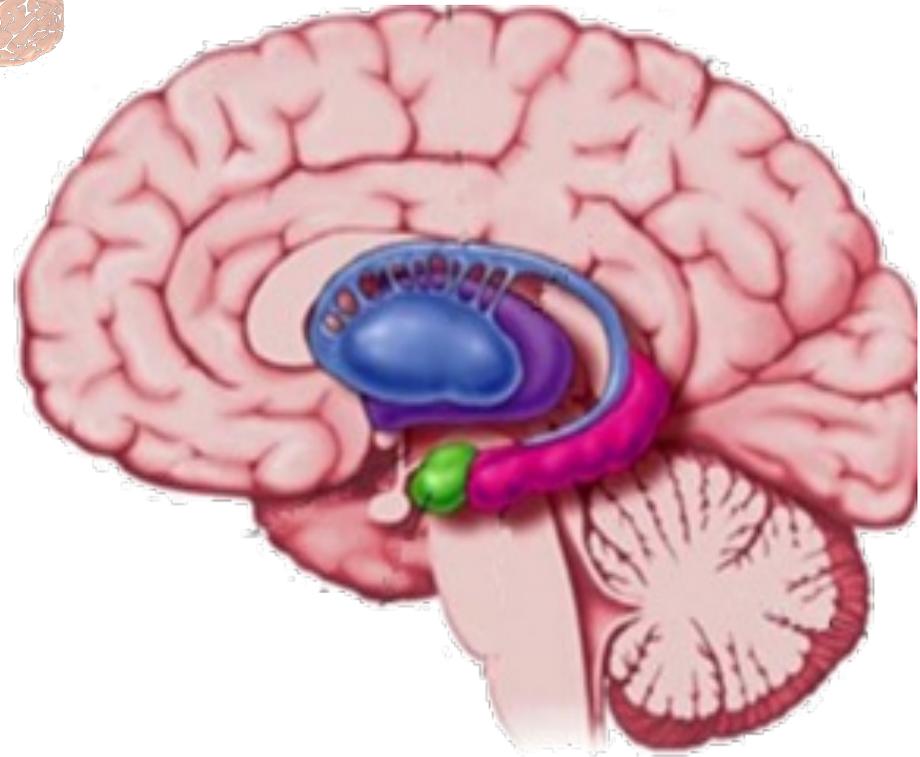


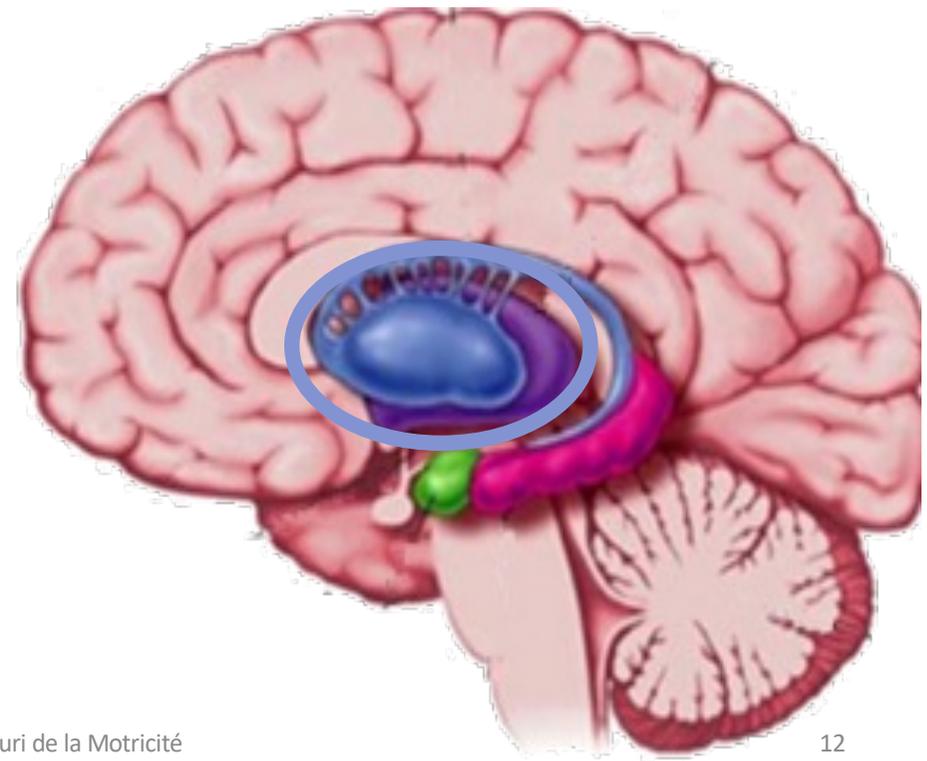
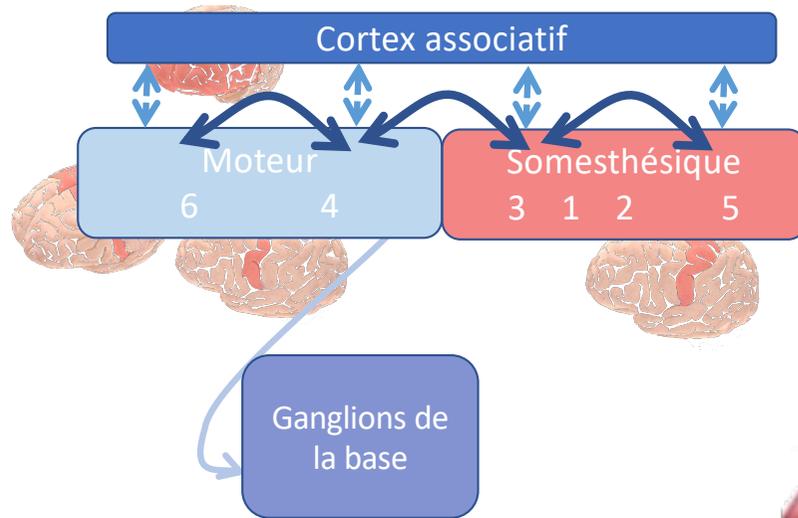
Les aires corticales sensori-motrices (aires motrice **supplémentaire/Pré-motrice, SMA/PM** ; aire motrice primaire, **M1** ; aire sensorielle primaire, **S1**)

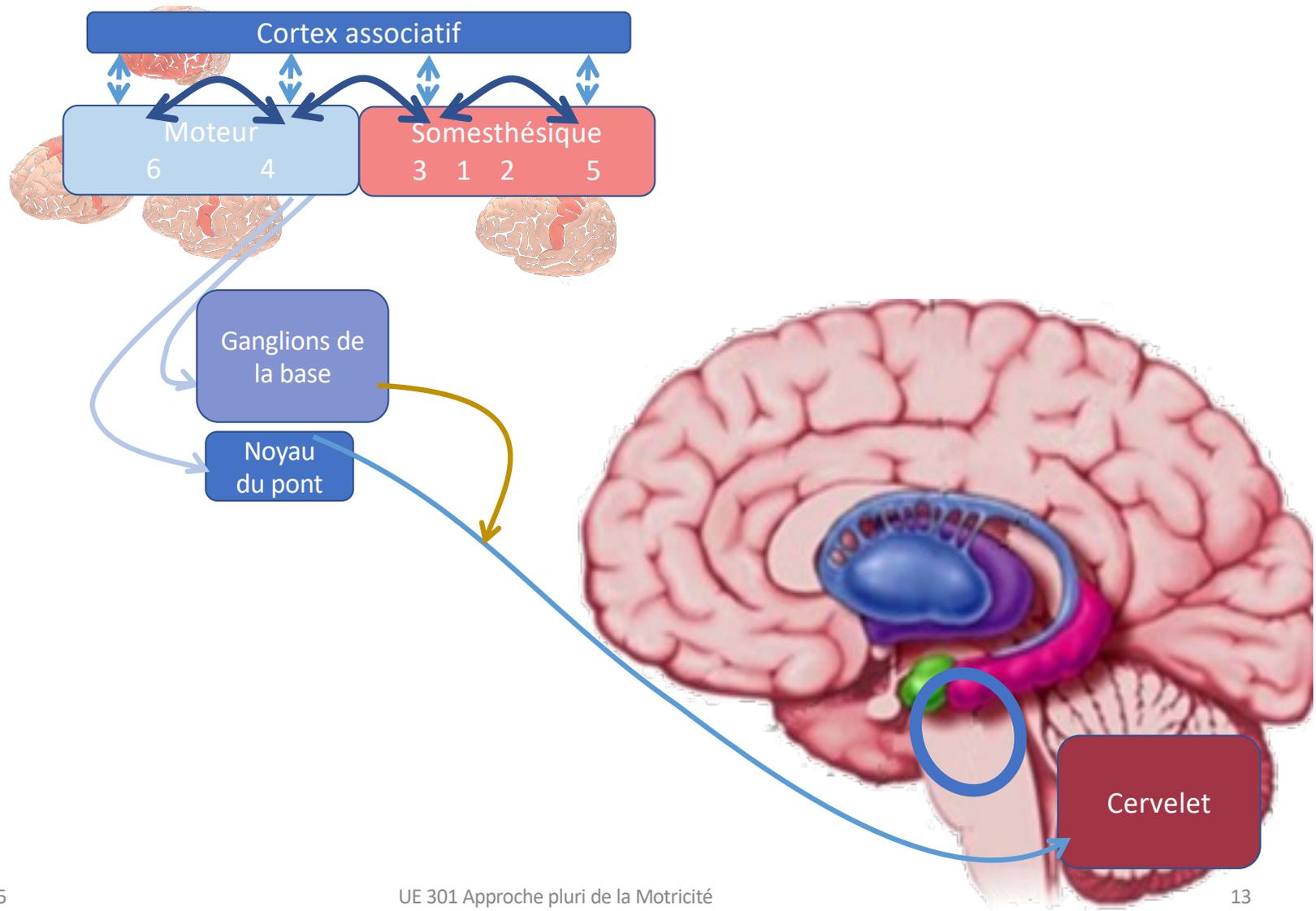
Coopèrent, au travers de boucles motrices, avec les **ganglions de la base les noyaux du pont** et le **cervelet** pour réaliser un programme moteur régulé et approprié à la situation

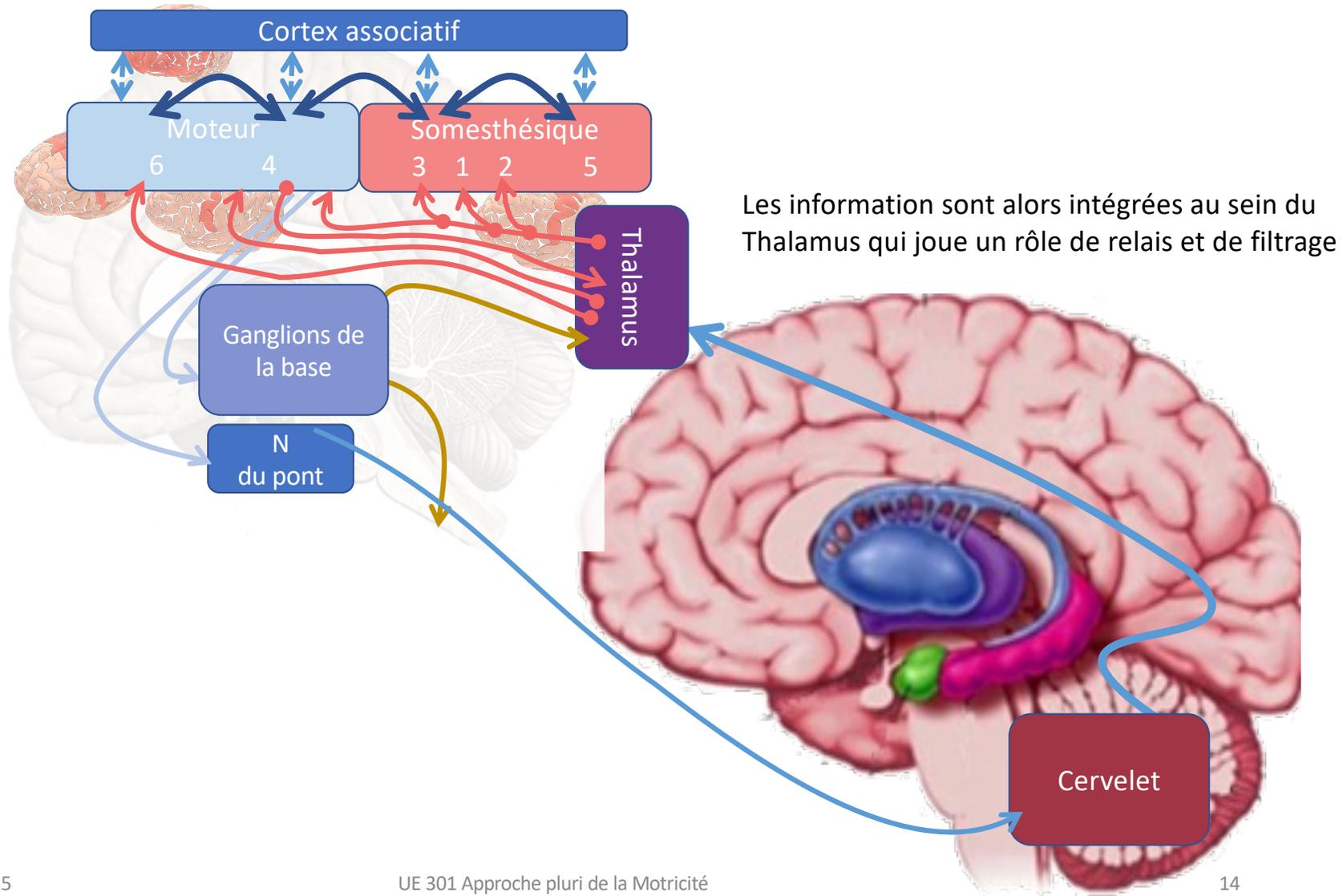


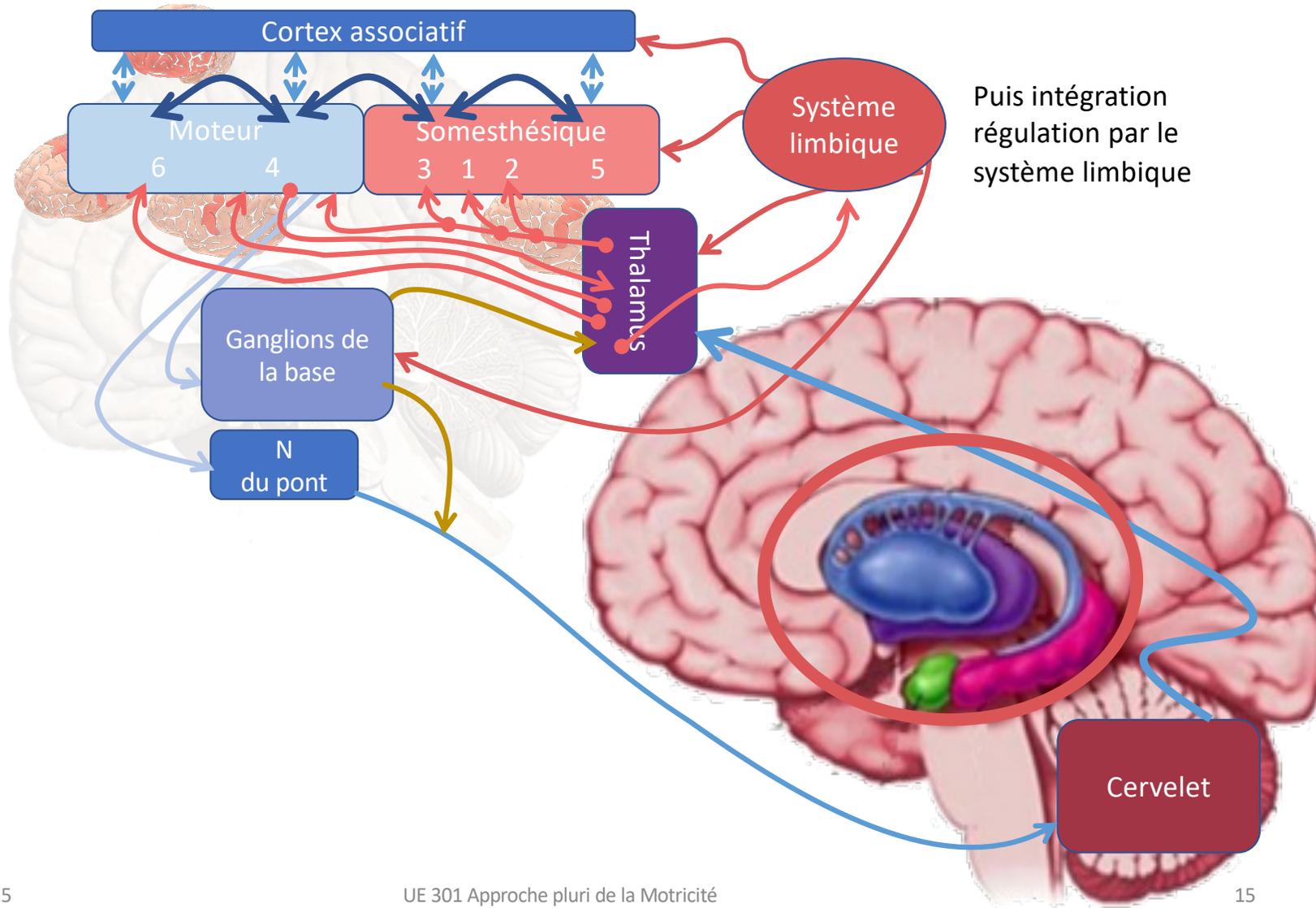
L'organisation, de l'acte s'effectue également dans les ganglions de la base, les noyaux du pont et le **cervelet**

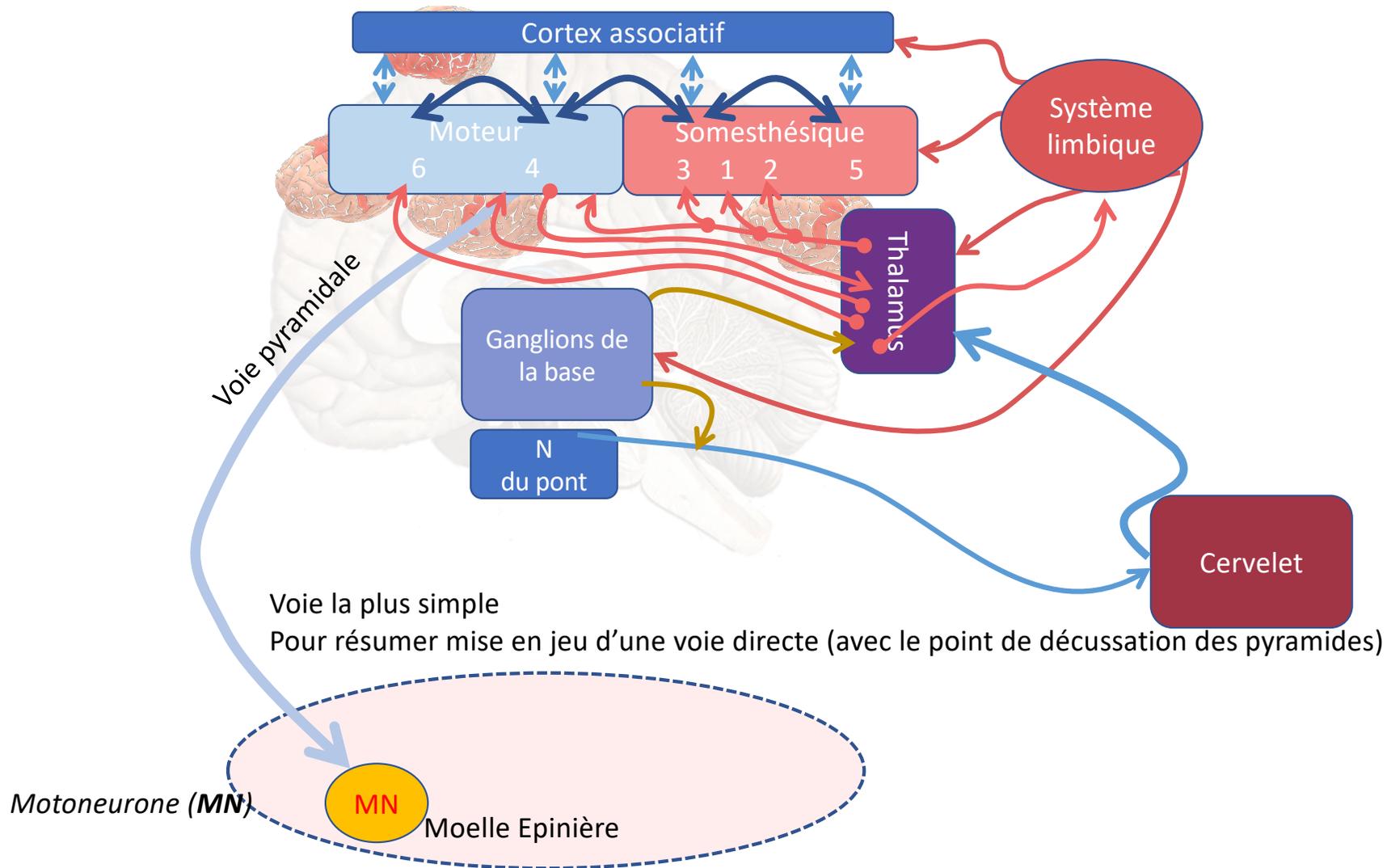


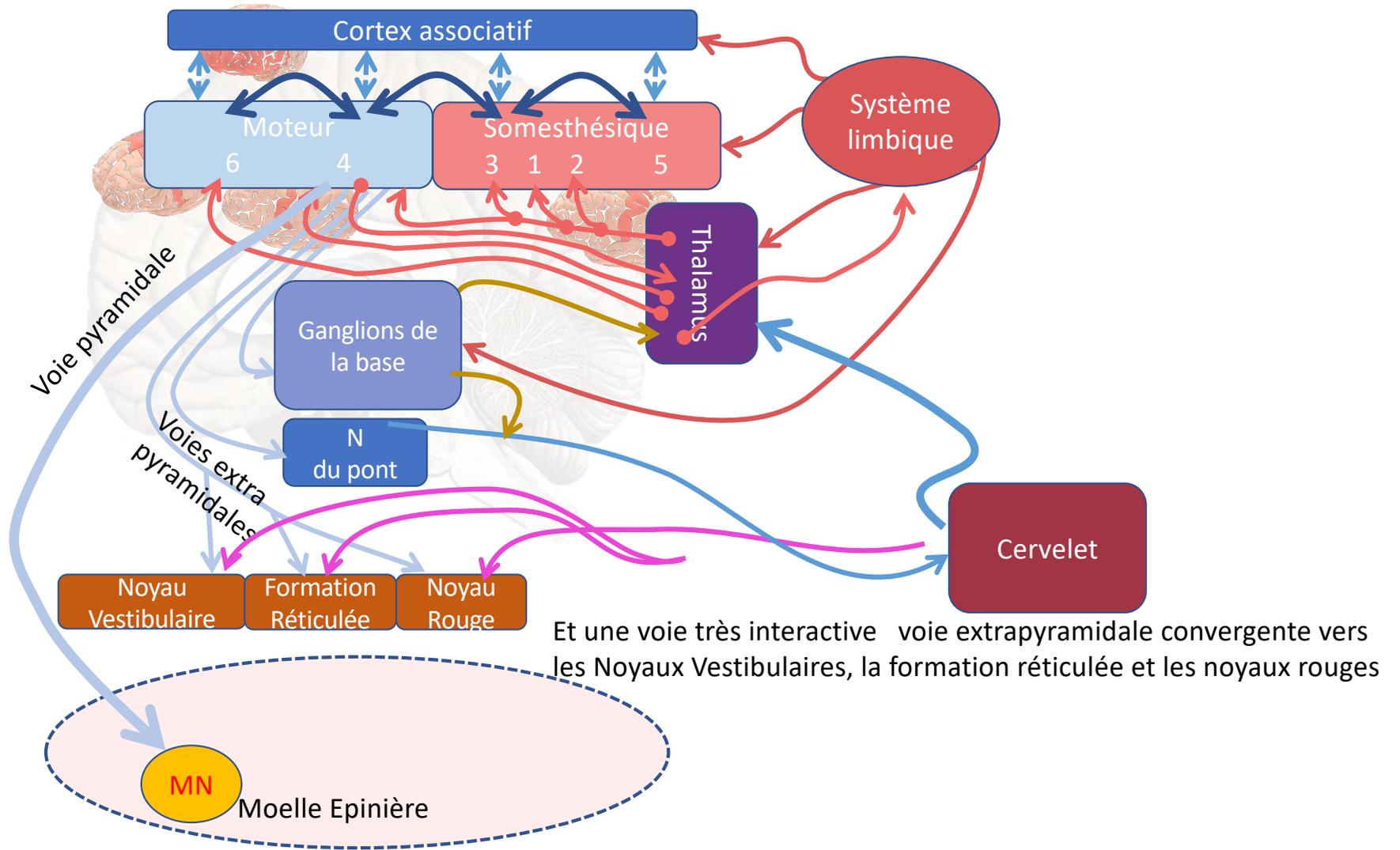


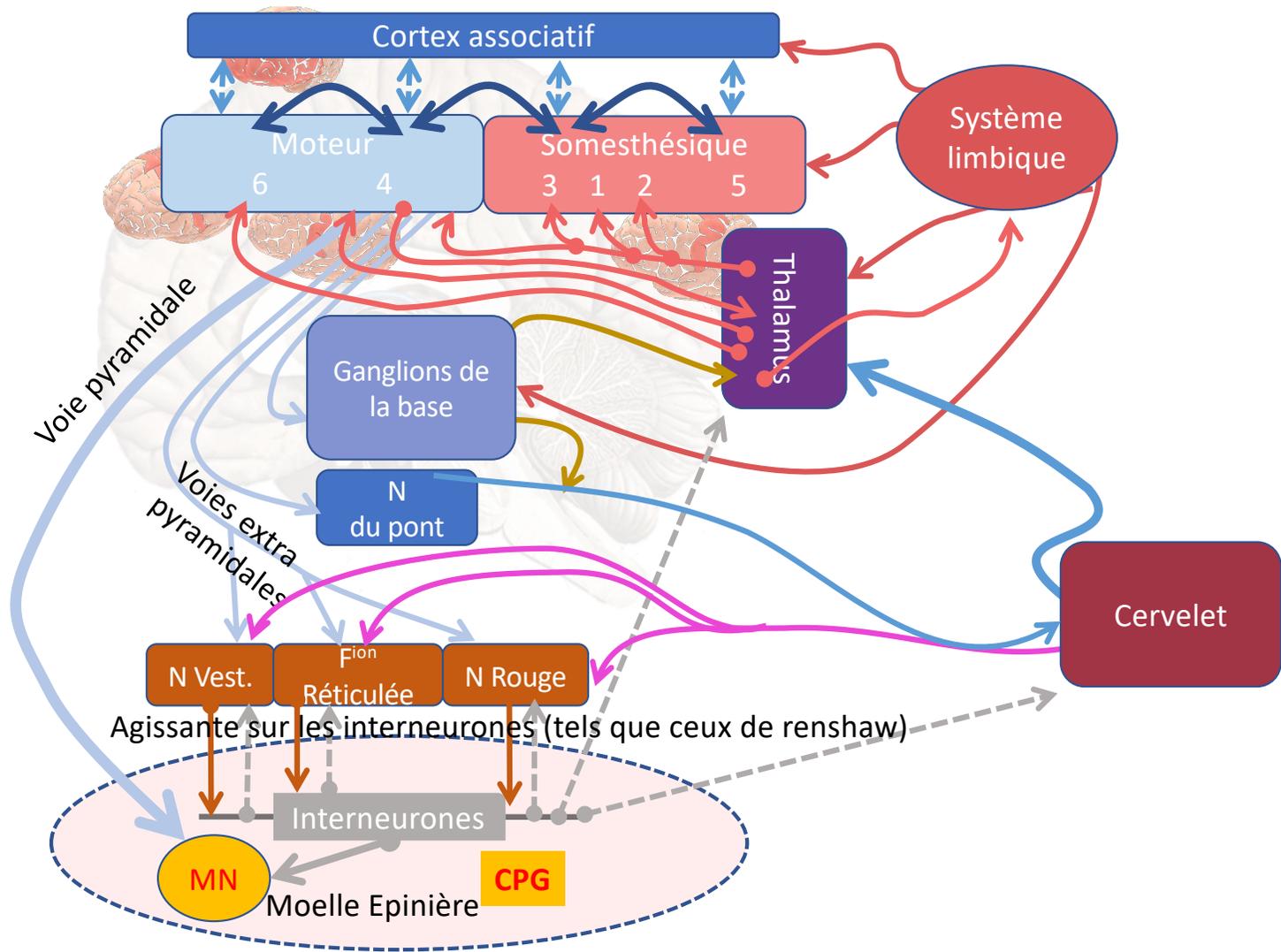


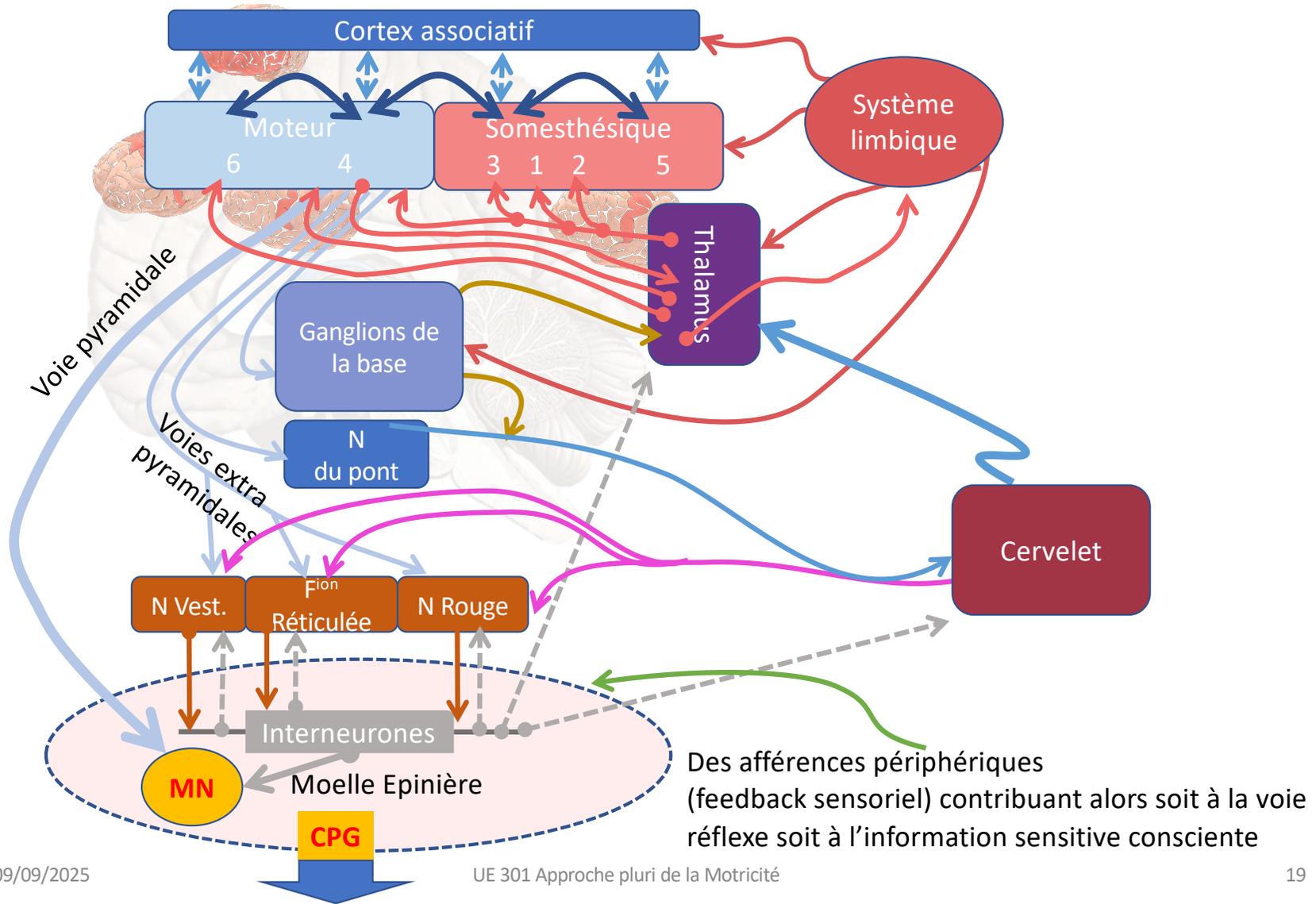












Avant de définir le Central Pattern Generator (CPG) qui commande les neurone moteurs (MN)

08 et 09/09/2025

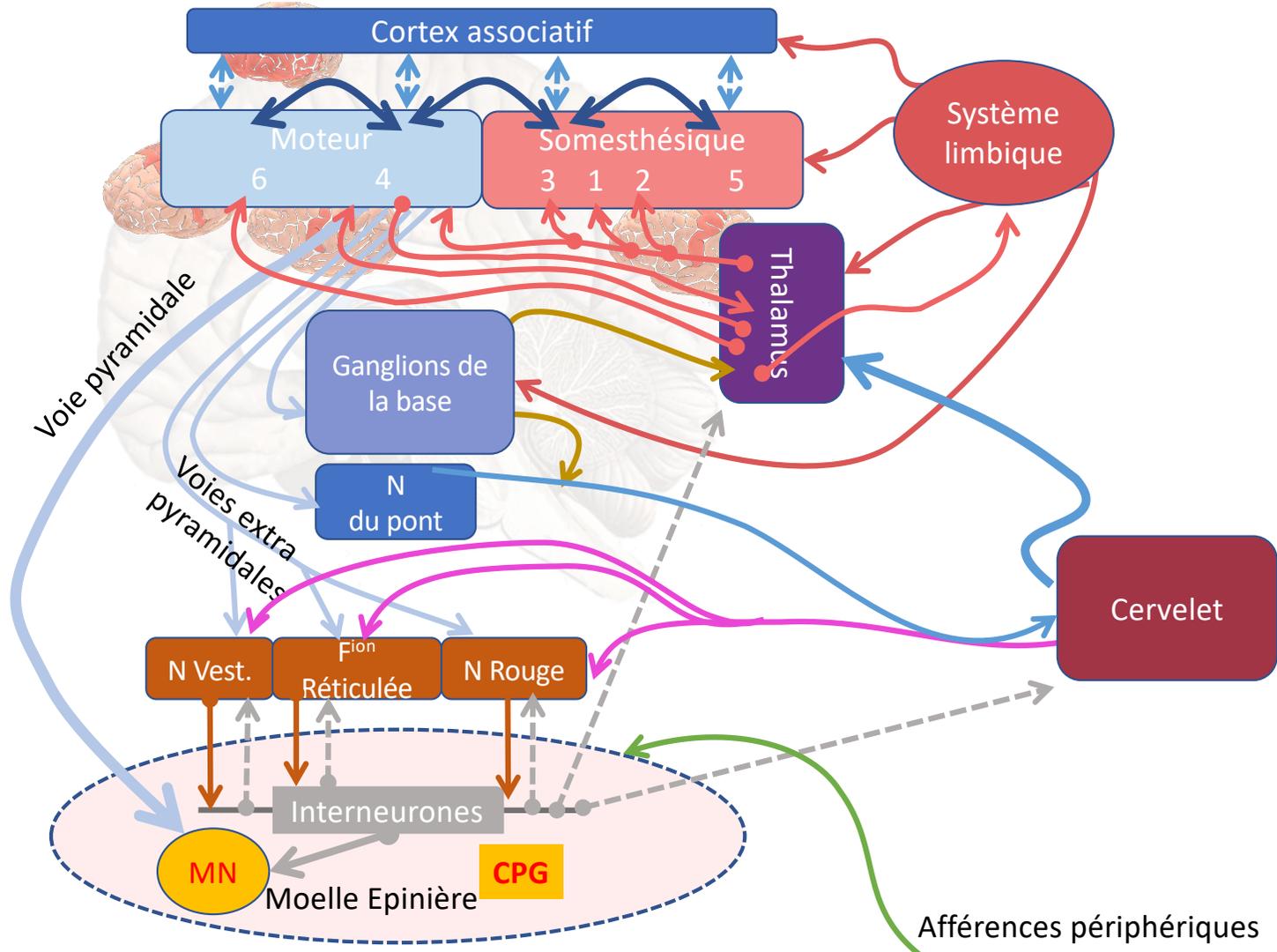
UE 301 Approche pluri de la Motricité

19

Plan

Programmation Régulation Ajustement

Exécution



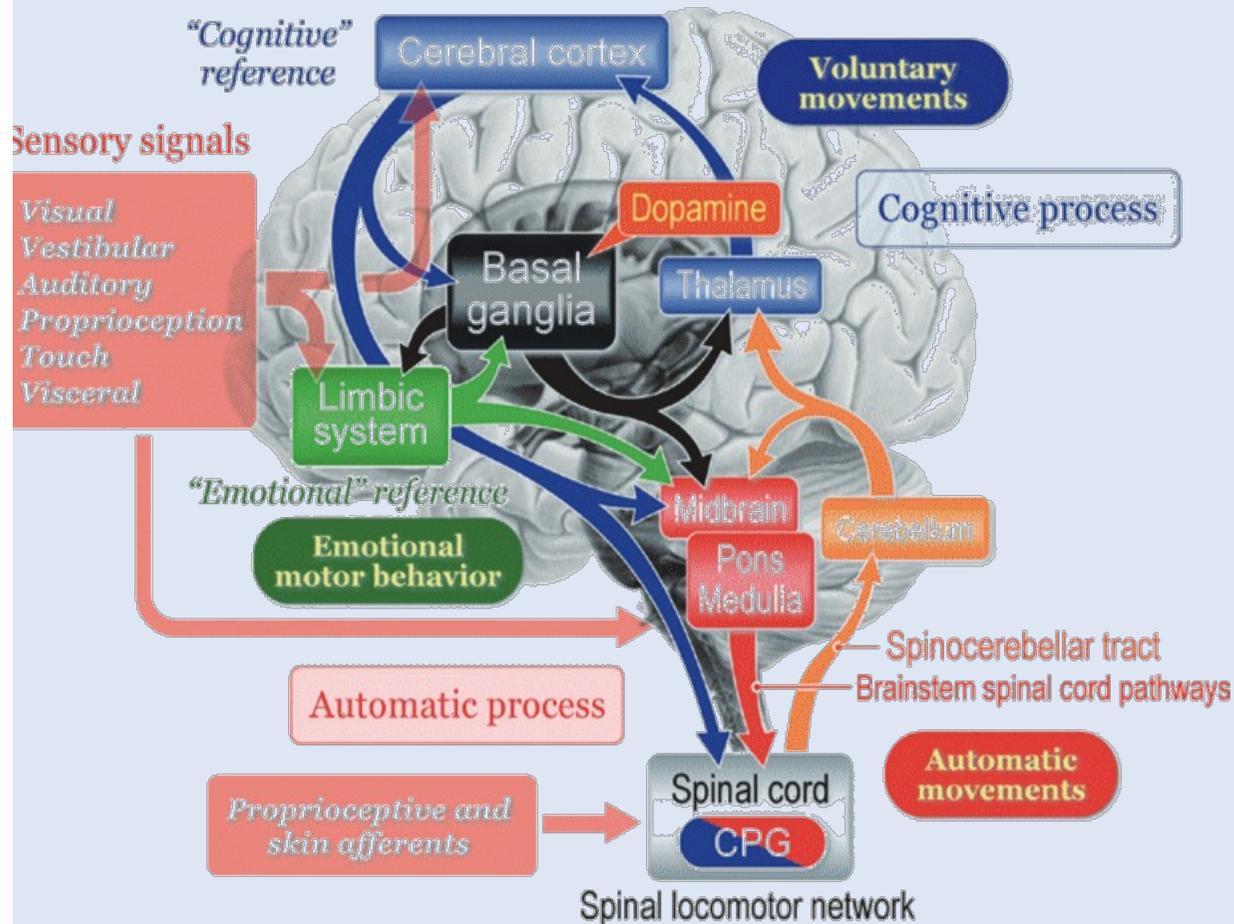
Connexions entre différentes structures du système nerveux exprimant l'organisation partiellement hiérarchisée, parallèle, déportée et située de la commande motrice

Organisation de l'acte moteur **Régulation**

Se fait cours d'action une régulation

- Afférences provenant des récepteurs périphériques
 - **Proprioception**
 - OTG, FNM, récepteurs articulaires
 - **Extéroception**
 - capteurs de pression relatifs aux surfaces d'appui, vision, audition
 - **Intéroception**
 - système vestibulaire :
 - canaux semi-circulaires, otolithes (sacculle, utricule)
 - récepteurs viscéraux
- Des boucles plus **longues** pour informer les centres supérieurs (cerveau, ordre de plusieurs 1/10 de ms)
- Des boucles **courtes** qui réajustent l'activité musculaire (ordre 10-40 ms)
- Avec une **régulation de l'activation des motoneurones** qui opère via des interneurones au niveau de la moelle épinière

Schéma général



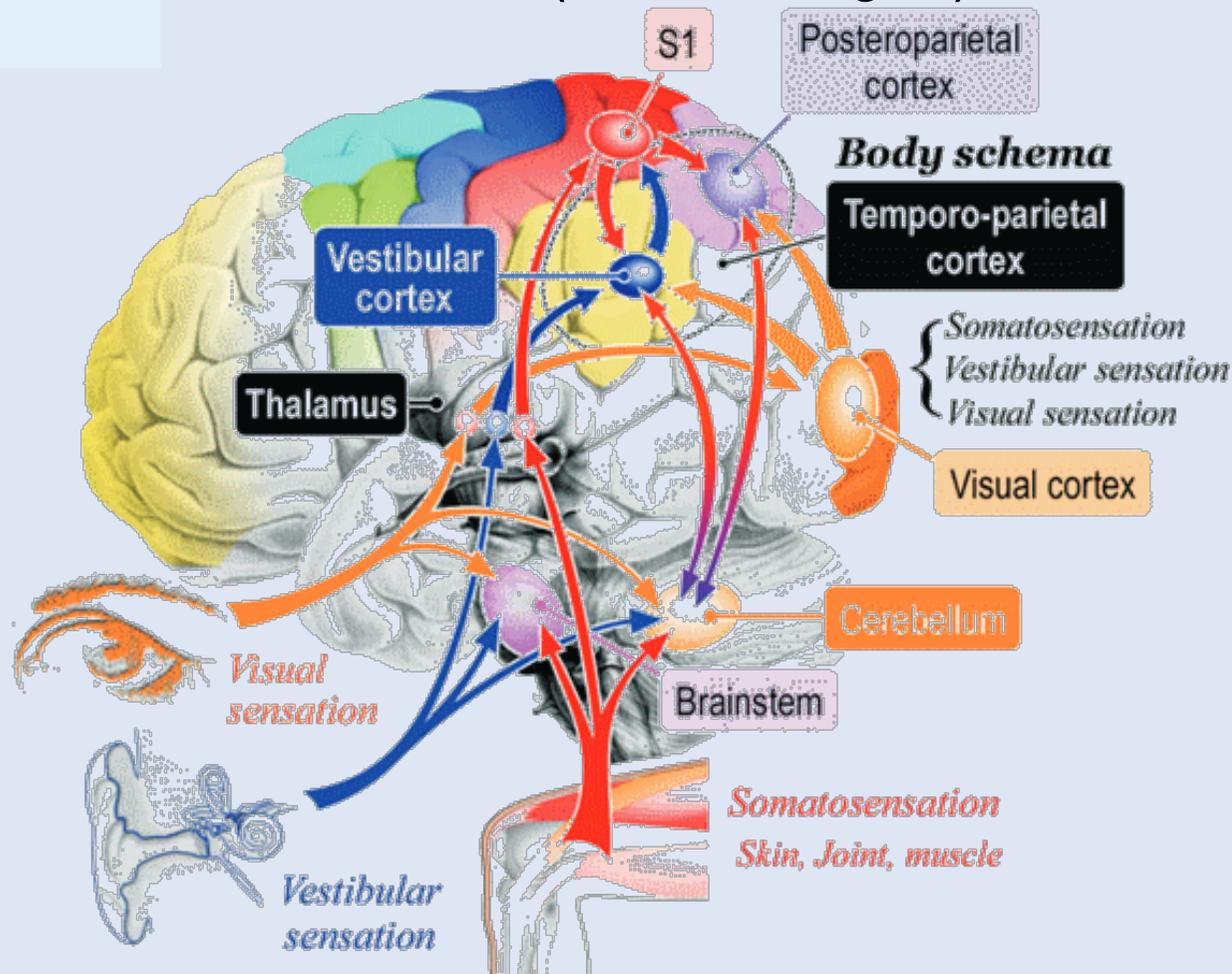
Des afférences multi-sensorielles (intéro, proprio et extéroception) informant le SNC à différents niveaux (CPG, cervelet, cortex cérébral et système limbique).

Ces canaux alimentant le cortex et le système limbique en références cognitives et émotionnelles.

L'acte moteur qui a une dimension non seulement mécanique mais aussi émotionnelle se définit dans un couplage corps-environnement et est donc totalement contextualisé.

Dans tous les cas, des composantes automatiques du contrôle postural comme celles des tonus musculaires posturaux ou encore de réflexes en boucle locale spinale sont intégrées à cet acte moteur.

Traitement central (boucle longue)



Processus du traitement pour le contrôle posturo-cinétique de la marche :

les informations sensorielles convergent vers le **tronc cérébral (brainstem)**, le **cervelet**, le **thalamus** et le **cortex**.

Au niveau de ce dernier, les informations traitées au niveau des cortex **visuel**, **vestibulaire** et **sensoriel primaire (S1)** sont intégrées afin de donner un modèle interne du corps comme le schéma corporel, la verticalité ;

ceci notamment au niveau du cortex **temporo-pariétal vestibulaire** et **postéro-pariétal**.

Cette représentation nécessite également des connexions réciproques entre le cortex et différentes autres structures dont le **cervelet**

C'est dans ce cadre qu'opèrent dans
les boucles courtes des
Mécanorécepteurs dont certains ont
une fonction reflexe non consciente

Les fuseaux neuromusculaires

Au microscope optique



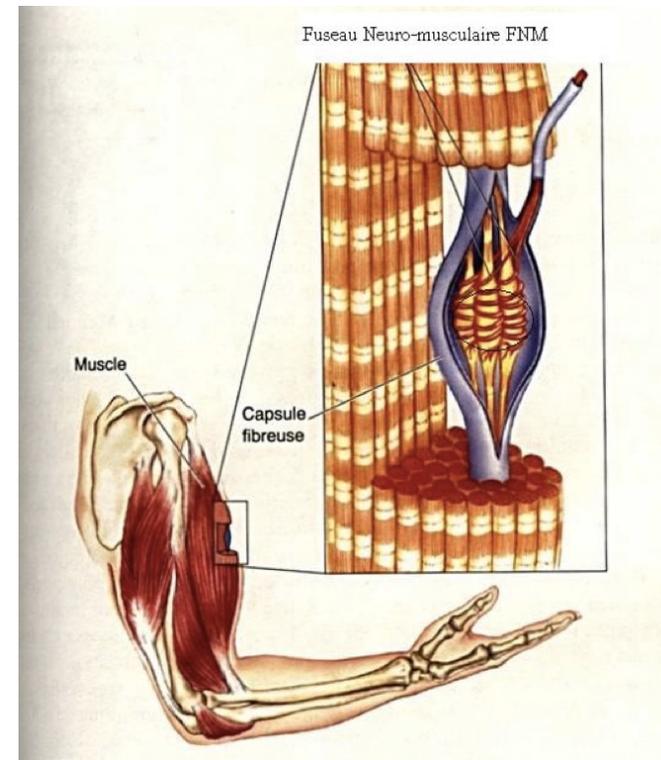
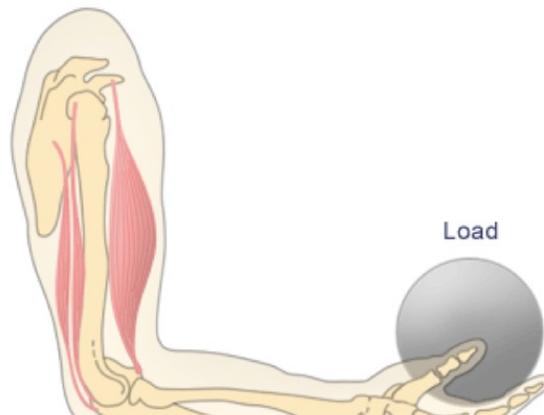
2 types de fibres musculaires intrafusales

Les fibres à sac nucléaire (FSN) dont les noyaux sont groupés au centre de la région réceptrice (1 à 3 FSN / fuseau).

Les fibres à chaîne nucléaire (FCN) dont les noyaux sont disposés en chaîne (ligne) de la région réceptrice (3 à 9 FCN / fuseau).

Les parties polaires sont contractiles.

Les fuseaux neuromusculaires



Implications fonctionnelles réflexes des fuseaux neuromusculaires

La boucle du réflexe myotatique

- Comme tout système réflexe, la réponse musculaire à l'étirement est organisée en boucle.

Les éléments principaux de la boucle réflexes sont les organes récepteurs spécialisés, les **fuseaux neuro-musculaires** (sensibles à la vitesse d'étirement du muscle, ainsi qu'à l'amplitude de l'étirement .

Ils donnent naissance à des **afférences primaires (fibres Ia)**, et **secondaires (fibres II)**

La boucle du réflexe myotatique

- Les **fibres Ia** ont une **réponse dynamique à l'étirement musculaire**, qui dépend linéairement de la vitesse d'étirement du muscle puis **une réponse statique pendant tout le temps de l'étirement**.
- Les **fibres II** ont **essentiellement une réponse statique**, avec une réponse dynamique quasiment nulle.

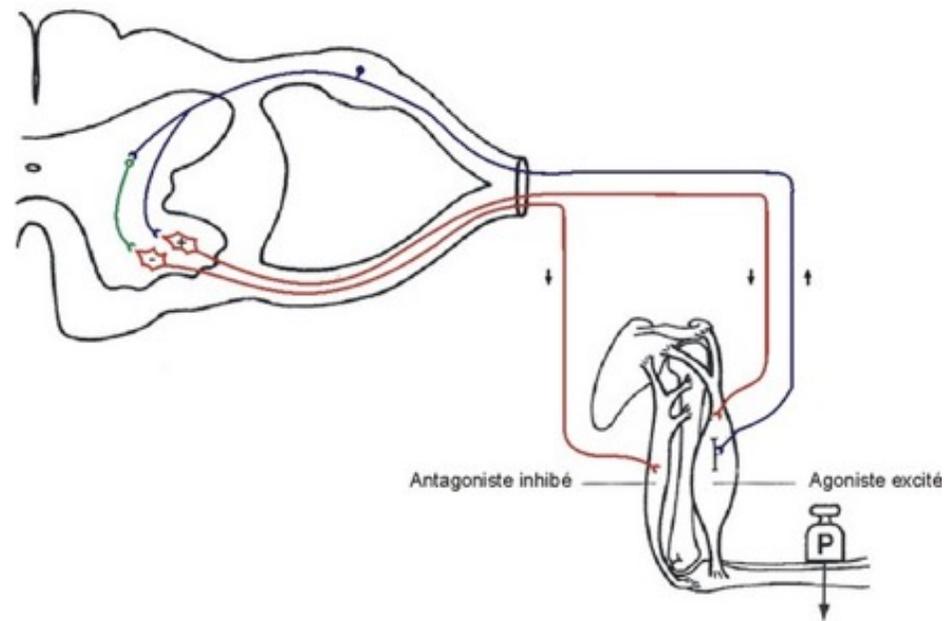
La boucle du réflexe myotatique

Se projettent sur les **alpha-motoneurones** de la CA de la moelle. Ceux-ci réagissent au stimulus en provoquant la contraction des fibres musculaires sous leur dépendance. Cette contraction réflexe s'oppose à l'étirement initial. La correction ainsi apportée est proportionnelle à la variation (de longueur ou de vitesse) provoquée par l'étirement.

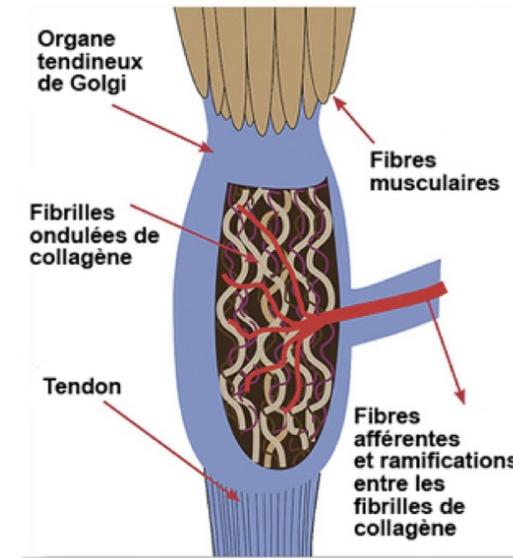
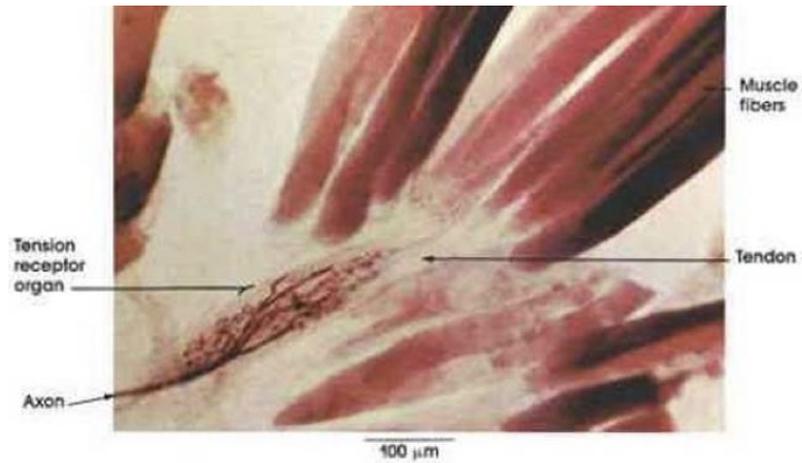
L'inhibition réciproque

La contraction volontaire et involontaire d'un muscle s'accompagne en général d'un relâchement des muscles antagonistes. Ce relâchement est le produit de processus inhibiteurs actifs.

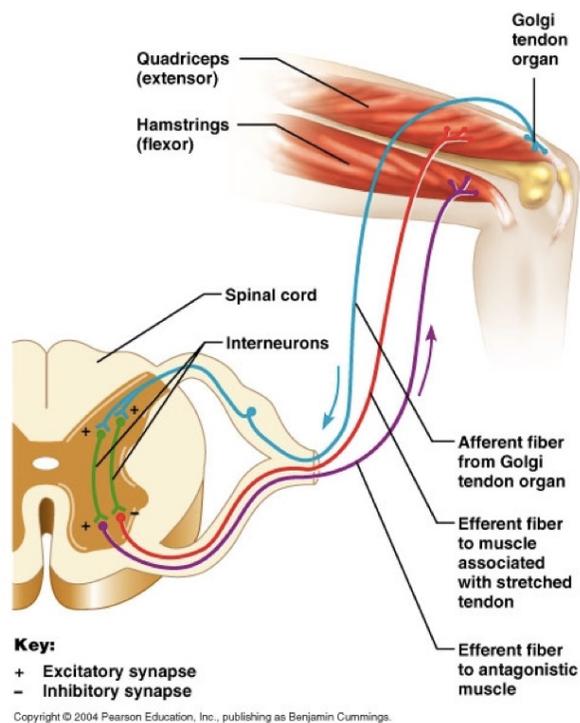
L'inhibition réciproque



Organes tendineux de Golgi



Le réflexe myotatique inverse ou système Golgien



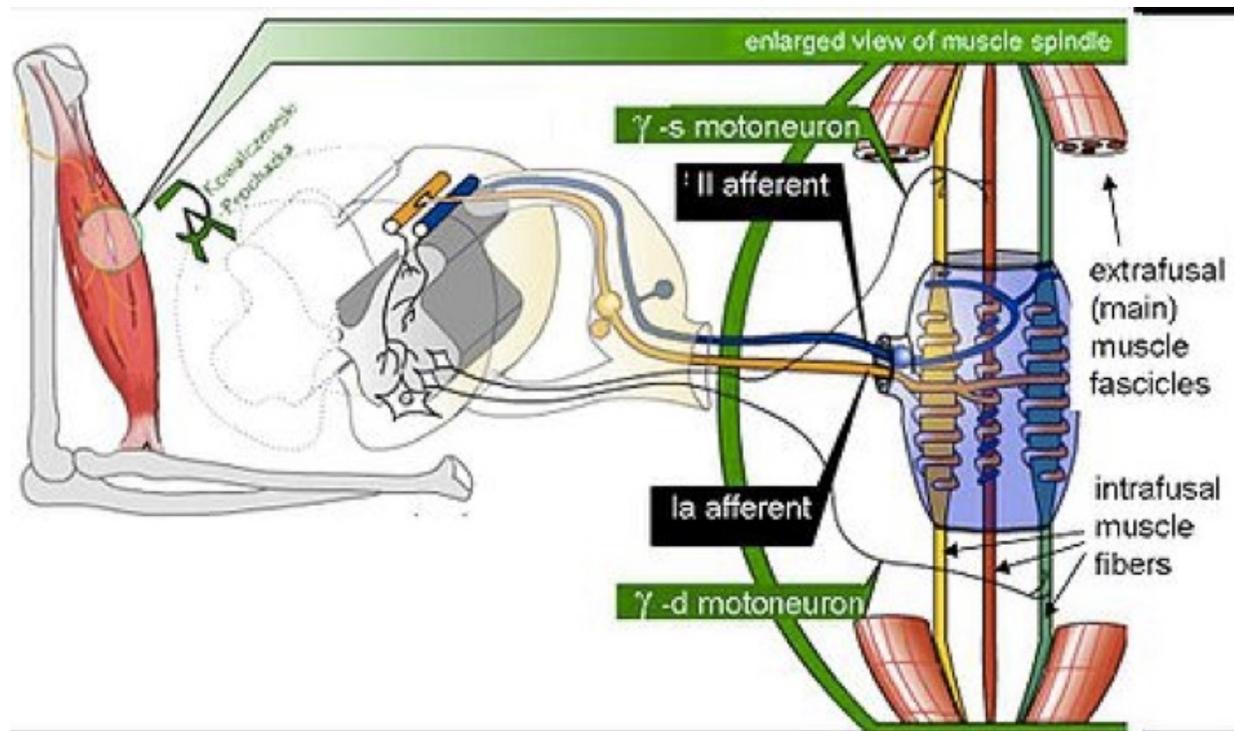
le réflexe dit "réflexe myotatique inverse » est organisé selon le même schéma que le réflexe myotatique:

- - l'organe récepteur est un mécanorécepteur tendineux (**organe de GOLGI** ou autre mécanorécepteur tendineux), sensible à la tension. Son seuil d'excitation est plus élevé (environ 30 fois plus) que celui des fuseaux neuromusculaires, mais il s'abaisse considérablement lorsqu'il existe une contraction musculaire, volontaire ou réflexe.
- - la transmission du message proprioceptif est assuré par des **fibres Ib**, qui viennent faire synapse, de façon **indirecte**, par l'intermédiaire d'un **interneurone** (circuit disynaptique), avec l'alpha motoneurone correspondant.

Le résultat est une dépression de l'activité de celui-ci, soit une diminution de la tension du muscle, visant à protéger l'unité myotendineuse. Alors que le réflexe myotatique est un système d'asservissement du muscle en longueur, le réflexe inverse est un mécanisme d'asservissement en tension.

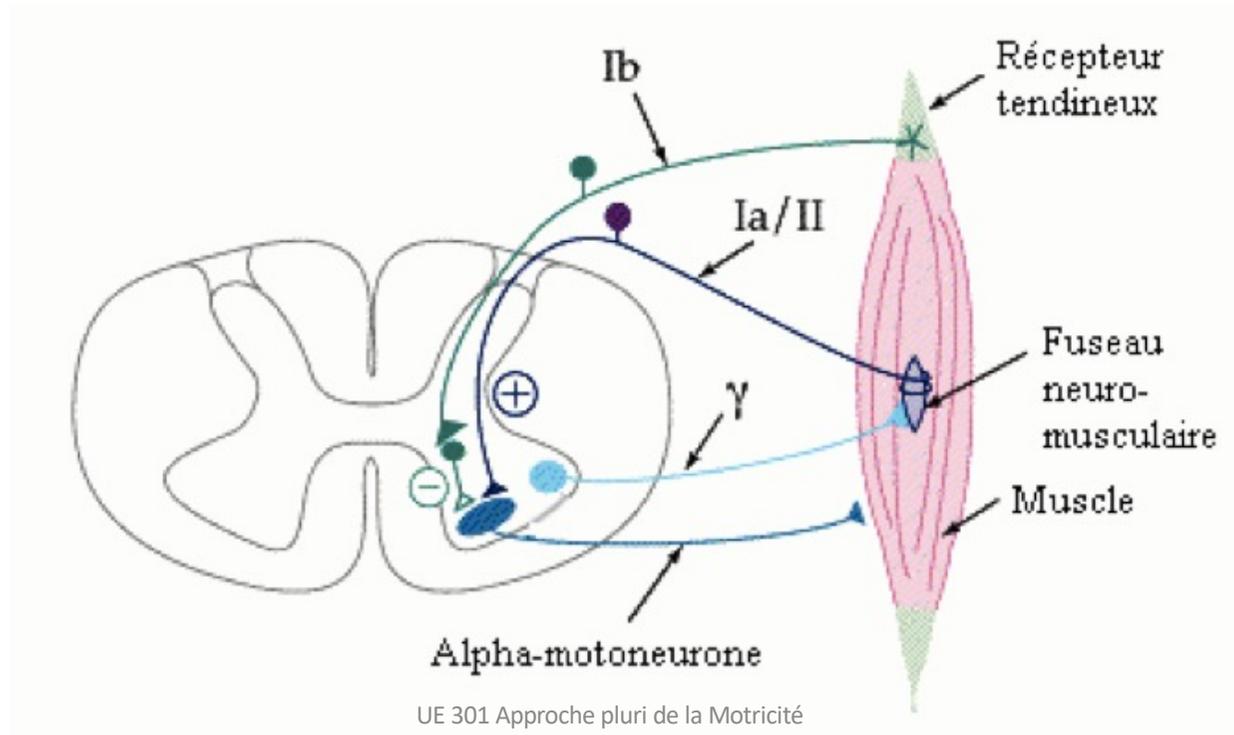
Des régulations périphériques et centrales non conscientes

L'activation gamma



La co-activation alpha gamma

Reflexe myotatique + réflexe myotatique inverse + activation gamma



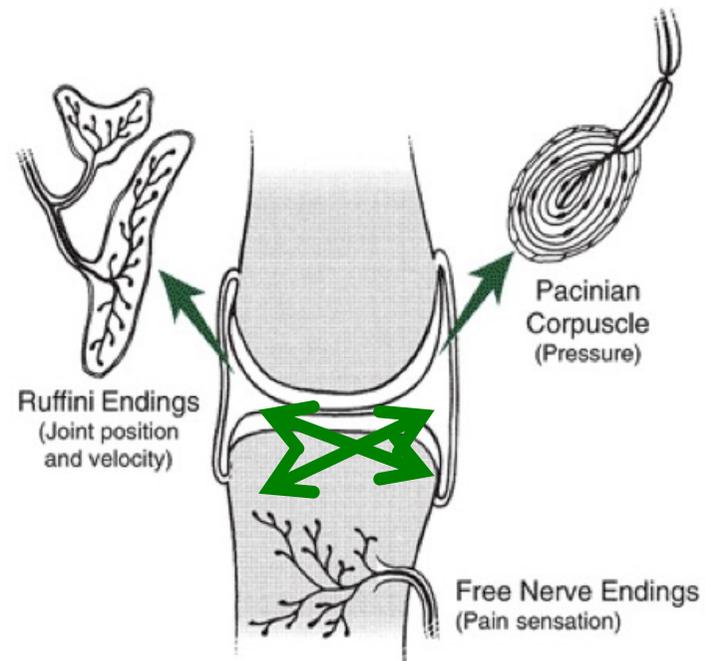
L'inhibition récurrente

L'inhibition récurrente réduit le nombre de motoneurones excités et leur fréquence de décharge. L'inhibition récurrente des motoneurones, décrite par Renshaw (1941), est un circuit à rétroaction négative. Les axones moteurs donnent naissance à des collatérales récurrentes qui activent les cellules de Renshaw et inhibent les motoneurones homonymes et synergistes.

Elles sont puissamment contrôlées par les centres supérieurs (Pierrot-Deseilligny & Mazieres, 1984a). En modulant l'activité des cellules de Renshaw, le système nerveux contrôle le degré d'inhibition des motoneurones agonistes. Il peut également ajuster le degré de co-contraction des muscles fléchisseurs et extenseurs.

Alors que d'autres ont une
fonction consciente: Les
Mécanorécepteurs articulaires
de la proprioception

Mécanorécepteurs articulaires



Première question :

Comment se construit la motricité ?

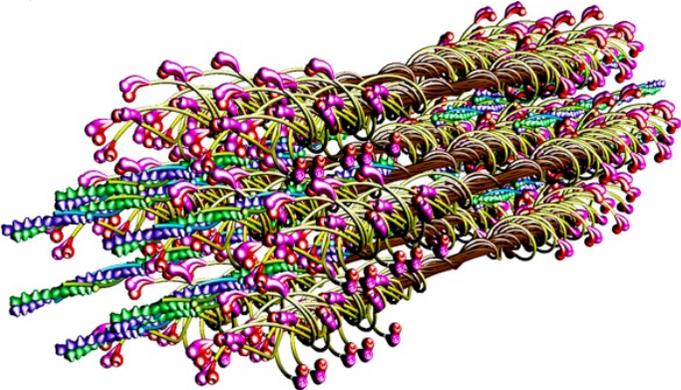
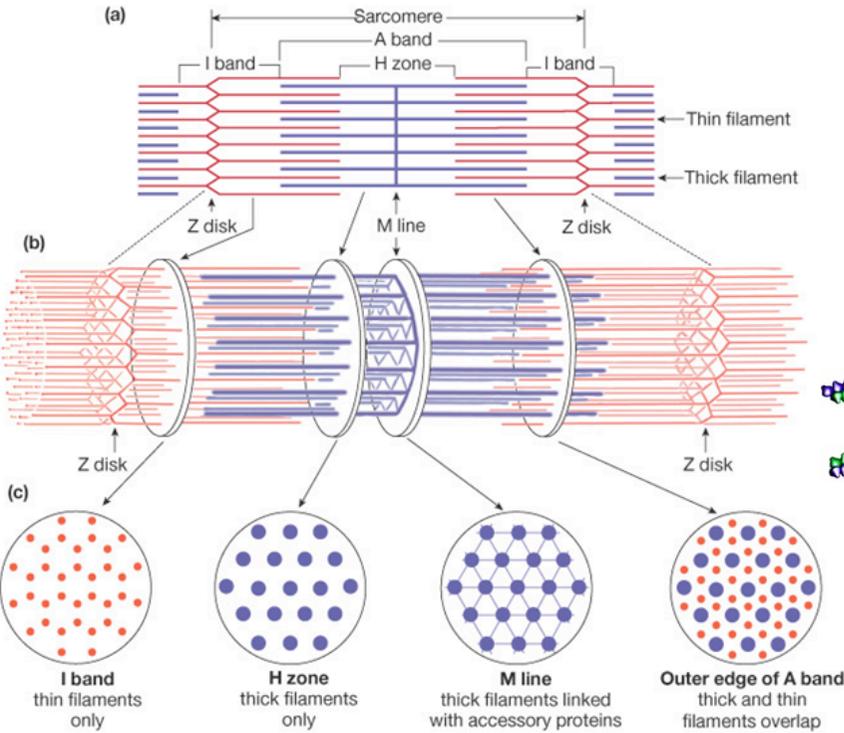
Des éléments liés à l'acte

Des éléments liés au moteur moléculaire

Des éléments liés à la physiologie

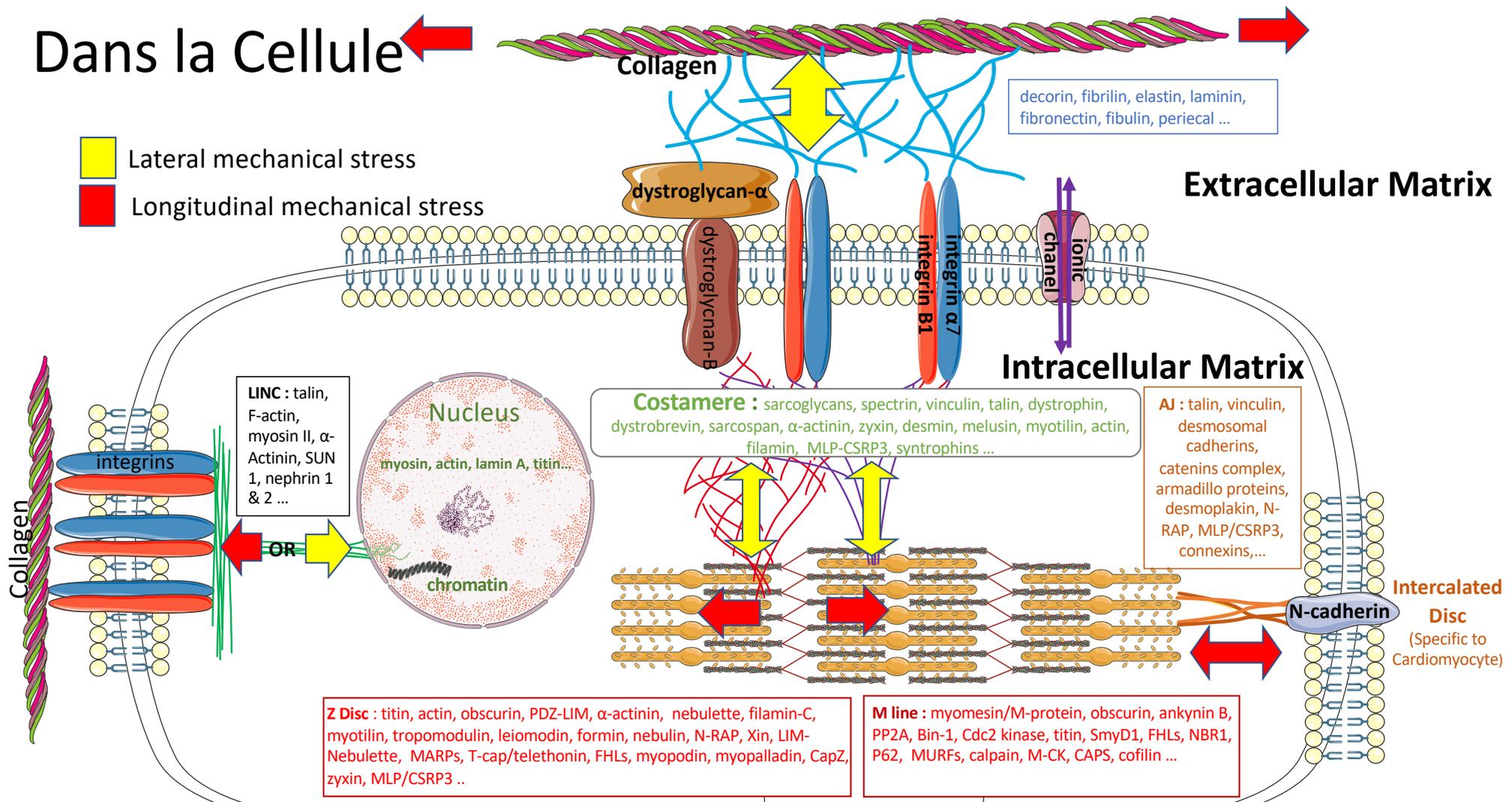
Le moteur moléculaire

Le moteur moléculaire



Dans la Cellule

█ Lateral mechanical stress
█ Longitudinal mechanical stress



LINC : talin, F-actin, myosin II, α-Actinin, SUN 1, nephrin 1 & 2 ...

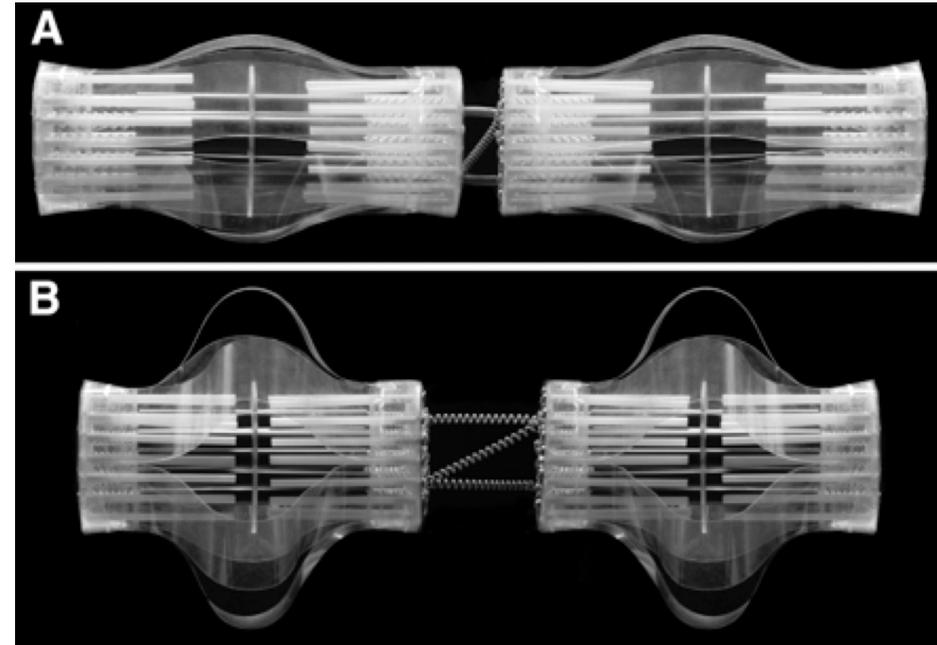
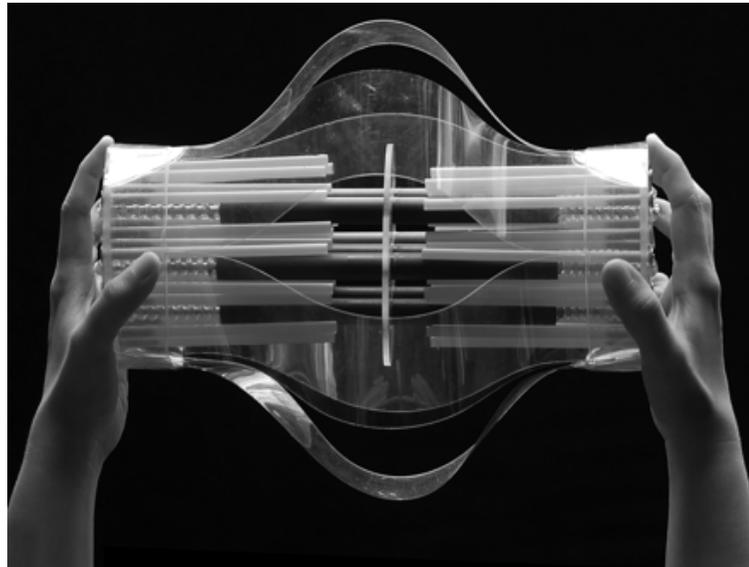
Costamere : sarcoglycans, spectrin, vinculin, talin, dystrophin, dystrobrevin, sarcospan, α-actinin, zyxin, desmin, melusin, myotilin, actin, filamin, MLP-CSRP3, syntrophins ...

AJ : talin, vinculin, desmosomal cadherins, catenins complex, armadillo proteins, desmoplakin, N-RAP, MLP/CSRP3, connexins, ...

Z Disc : titin, actin, obscurin, PDZ-LIM, α-actinin, nebullette, filamin-C, myotilin, tropomodulin, leiomodion, formin, nebulin, N-RAP, Xin, LIM-Nebulette, MARPs, T-cap/telethonin, FHLs, myopodin, myopalladin, CapZ, zyxin, MLP/CSRP3 ..

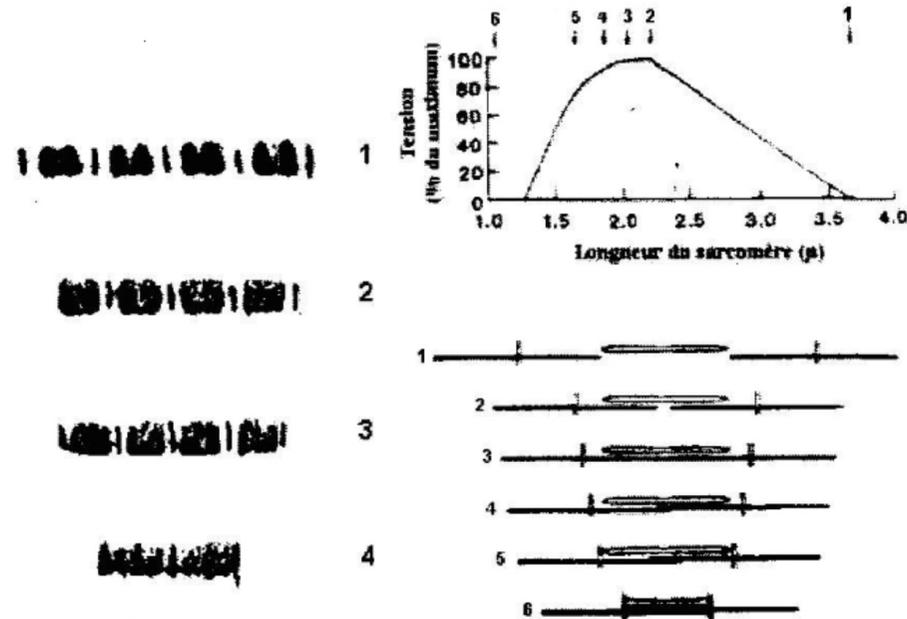
M line : myomesin/M-protein, obscurin, ankynin B, PP2A, Bin-1, Cdc2 kinase, titin, SmyD1, FHLs, NBR1, P62, MURFs, calpain, M-CK, CAPS, cofilin ...

Modélisable par la théorie des filaments glissants.



Cette théorie s'appuie sur la connaissance structurale des sarcomères. La contraction a pour origine le glissement des filaments fins sur les filaments épais grâce à des ponts (têtes de myosines) dans le cadre des sarcomères. La myosine tire sur l'actine en déformant sa structure quaternaire lors de l'hydrolyse de l'ATP.

A l'origine de la biomécanique musculaire



Par exemple cela passe par un optimum et caractéristique force longueur en biomécanique.

Première question :

Comment se produit la motricité ?

Des éléments liés à la programmation motrice

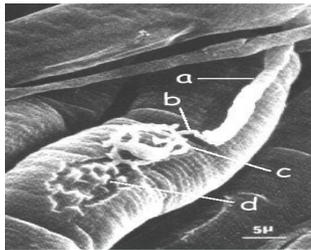
Des éléments liés au moteur moléculaire

Des éléments liés à la physiologie de la contraction musculaire

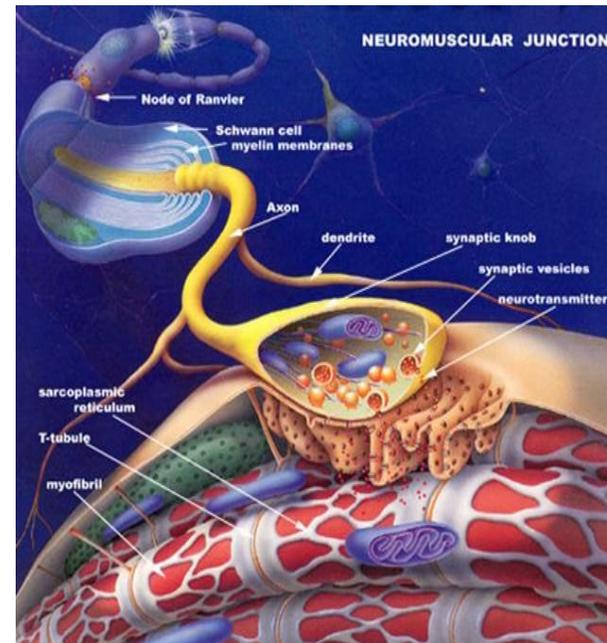
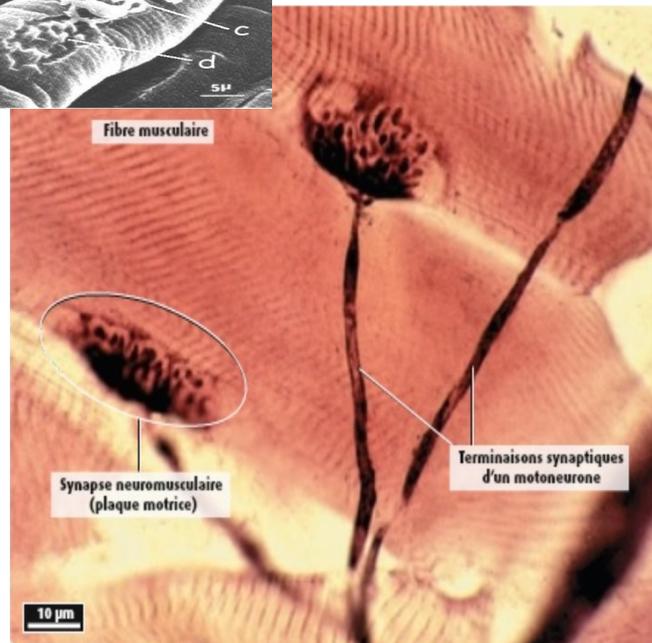
La physiologie neuromusculaire de la contraction

La cellule musculaire et sa commande par une terminaison nerveuse

Aspects anatomiques : la jonction neuromusculaire



Emprunte d'une plaque motrice observée au microscope électronique



Observation microscopique et vue d'artiste avec détails

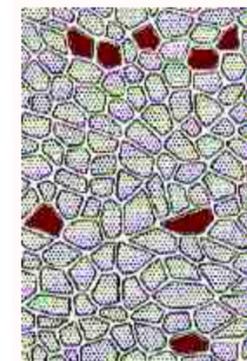
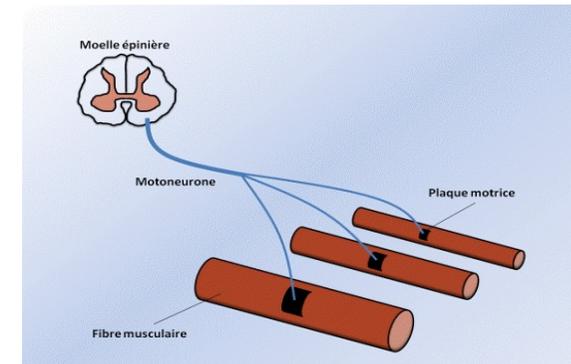
Notion d'unité motrice

L'ensemble constitué par un **motoneurone alpha**, son axone et les **fibres musculaires qu'il innerve** constitue une unité motrice. L'unité motrice est le **plus petit élément contractile que le système nerveux peut mettre en jeu**.

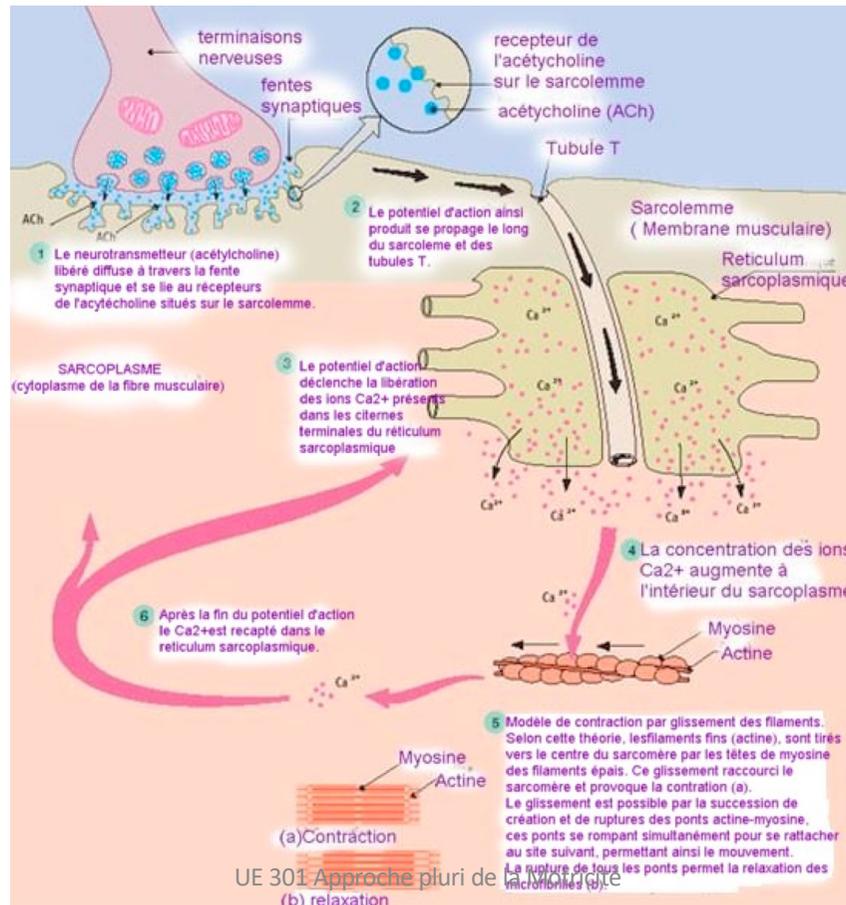
Toutes **les fibres** musculaires appartenant à une même unité motrice **sont dispersées** dans le muscle et **de même type** - le plus souvent même isolées. La figure ci-dessus montre la répartition, sur une coupe de muscle, des fibres musculaires (en rouge) innervées par une même unité motrice.

Plus grande est la taille d'un motoneurone, plus grand est le diamètre de son axone et plus grand est le nombre de fibres musculaires qu'il innerve. **Il existe ainsi des unités motrices de différentes tailles**.

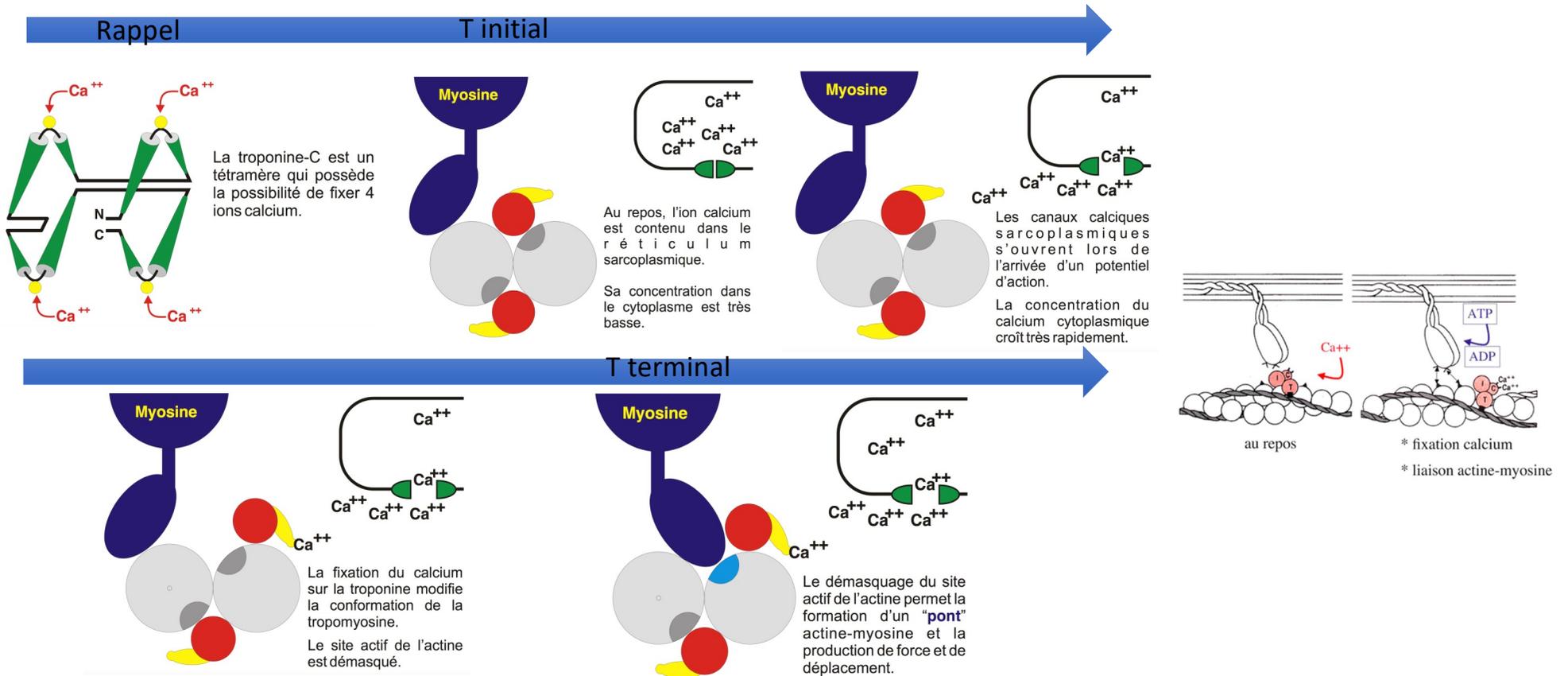
La taille des unités motrices est **proportionnelle à la précision du mouvement** lié au muscle envisagé : les muscles du **globe oculaire** contrôlant des mouvements très fins de l'oeil sont composés de très petites unités motrices, **3 à 4 fibres musculaires pour un motoneurone** - les unités motrices du biceps brachial, contrôlant des mouvements puissants et relativement moins précis, comprennent une centaine de fibres musculaires pour un motoneurone - celles du **quadriceps près de 2 000 fibres musculaires**.



Le mécanisme physiologique: niveau Macroscopique



Le mécanisme physiologique: niveau ultrastructural



Seconde question :
Comment se régule la motricité ?
Des éléments liés à la réponse
Des éléments liés à l'adaptation

CF l'origine de la motricité et les diapositives précédentes

Seconde question :
Comment se régule la motricité ?
Des éléments liés à la réponse
Des éléments liés à l'adaptation

La phylogenèse

- Le système nerveux évolue par intégration des structures préexistantes
 - Lorsqu'une nouvelle structure arrive à maturité
 - Elle intègre les structures plus anciennes
 - Elle subordonne **partiellement** les fonctions exercées par celles-ci
 - Cette subordination n'est pas totale

La synthèse

- Au regard de la lecture du génome
 - Lorsqu'une structure n'est plus adaptée
 - Elle génère une destruction
 - Elle fait l'objet d'une synthèse par transcription en activant des voies de signalisation intracellulaire

Ce qui nous amène à une réflexion une
parathèse ...



Gestion déconcentrée ou décentralisée de la relation activité physique/adaptation

Philippe GERMAIN

SAPRÈM : Research Group Sport, Physical Activity, Rehabilitation and Mouvement for Performance and Health

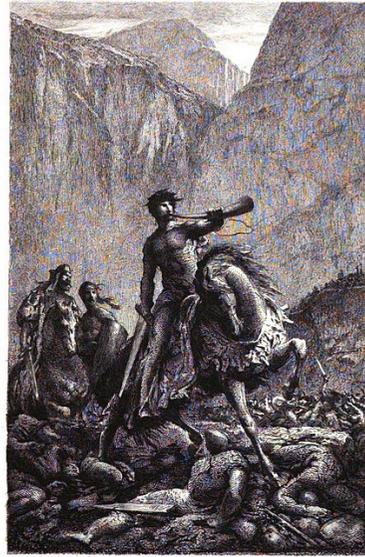
CARE-US - Consortium CARDiac REbuilding & UltraSound

08 et 09/09/2025

UE 301 Approche pluri de la Motricité

60

La notion d'effort

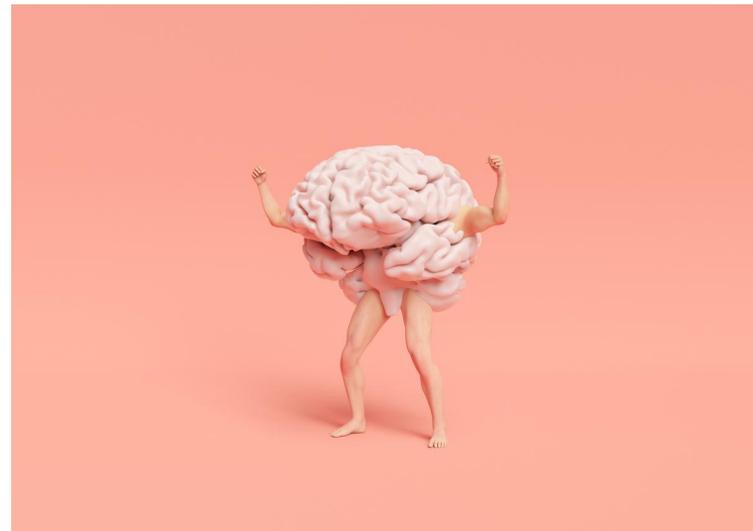
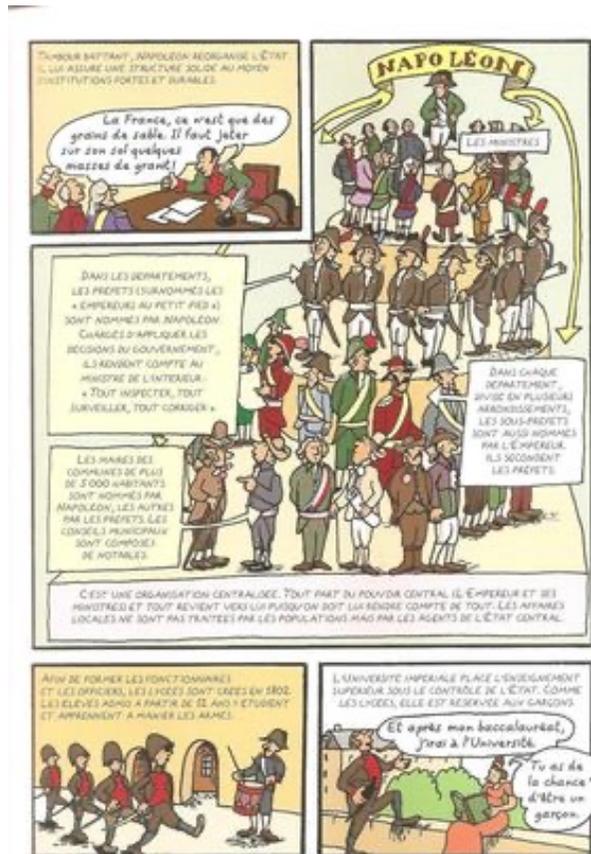


La bataille de Roncevaux : Roland et son compagnon le chevalier Olivier, ainsi que toute l'arrière-garde de l'armée de Charlemagne, meurent dans la bataille



la légende du messenger grec Philippidès, qui aurait parcouru la distance de Marathon à Athènes pour annoncer la victoire des Grecs contre les Perses en 490 av. J.-C. et qui serait mort.

L'organisation historique de notre système social et sa transposition physiologique





La transposition inconsciente dans l'approche de l'entraînement

L'importance du stress

Le **Syndrome Général d'Adaptation** (GAS), développé par Hans Selye (Selye, 1956), définit la façon dont les organismes réagissent au stress.

Le GAS est caractérisé par **trois phases**:

- une phase de **mobilisation non spécifique**
- une phase de **résistance** au cours de laquelle l'organisme fait des efforts pour faire face à la menace;
- une phase d'**épuisement**, qui survient si l'organisme ne parvient pas à surmonter la menace et **épuise ses ressources physiologiques**.

Le système nerveux coordonne de nombreuses réponses comportementales et physiologiques

Souvent par le biais d'hormones ce qui est déjà présent chez Cannon en 1915 lorsqu'il développa ses théories de combat ou de fuite en réponse au stress

Puis l'explication par 3 notions

- L'Hétérostasis
- L'Allostasis
- L'hormesis

L'Hétérostasis

- le terme hétérostase («hétéros» signifiant autre, et «stase» signifiant fixité) décrit un nouvel état induit par des **quantités excessives d'une toxine**. Selon Selye (1975) c'est un nouvel état stable par stimulation exogène (pharmacologique) de mécanismes adaptatif.

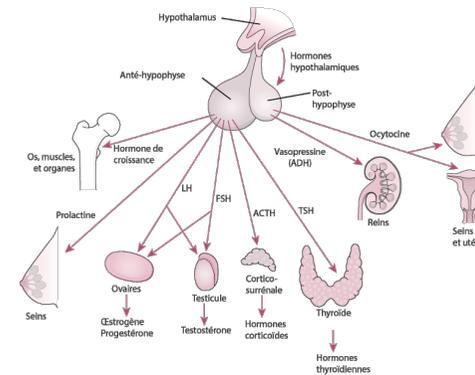
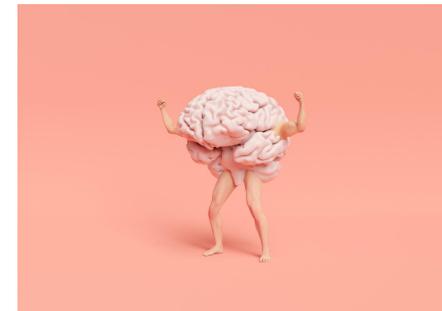
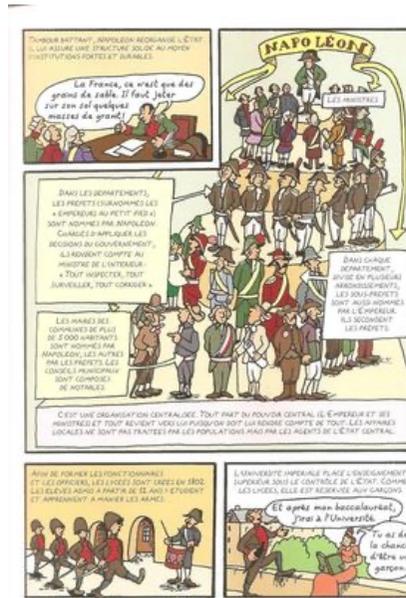
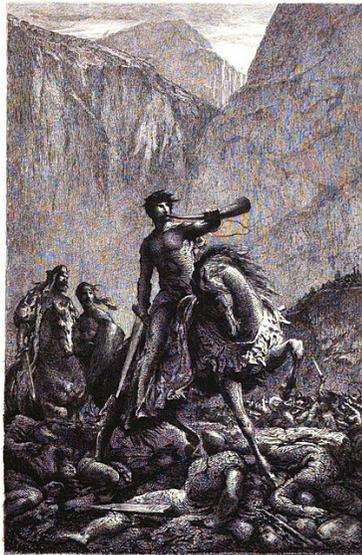
L'Allostasis

- Les réponses impliquent généralement un **contrôle ou une implication céphalique** dans l'anticipation de l'évolution des besoins **pour rétablir l'état d'équilibre homéostatique** (Wingfield, 2003).

L'hormesis

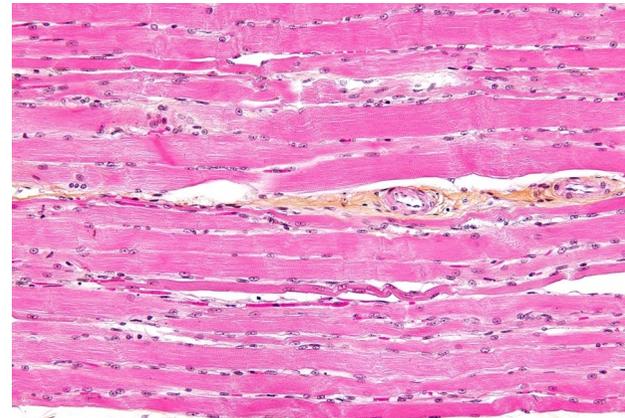
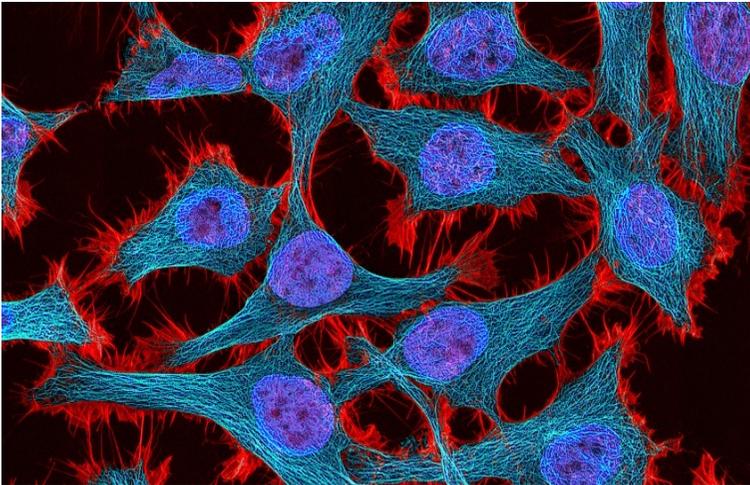
- Des **dommages sub-létaux** causés par de petites doses d'une toxine ou d'un poison produiraient une réponse de **réparation exagérée dans laquelle l'organisme deviendrait réellement plus puissant** qu'il ne l'était auparavant.
- Notion de **courbe dose-réponse**

Enfin nous n'avons fait que modéliser l'entraînement à travers

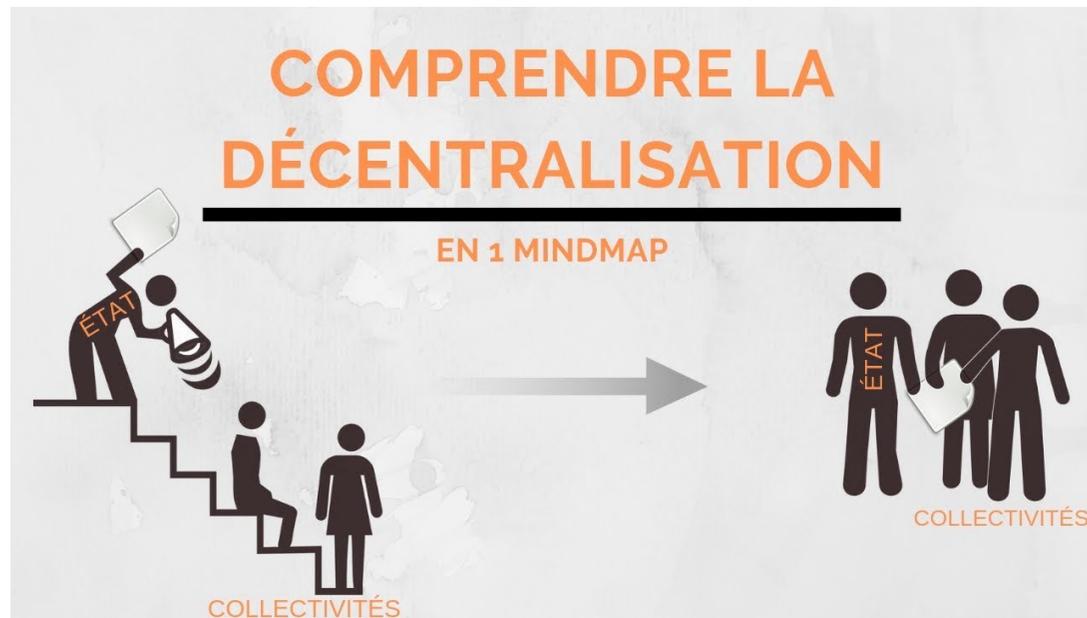


Tentons d'échapper à ce modèle et
utilisons un autre modèle

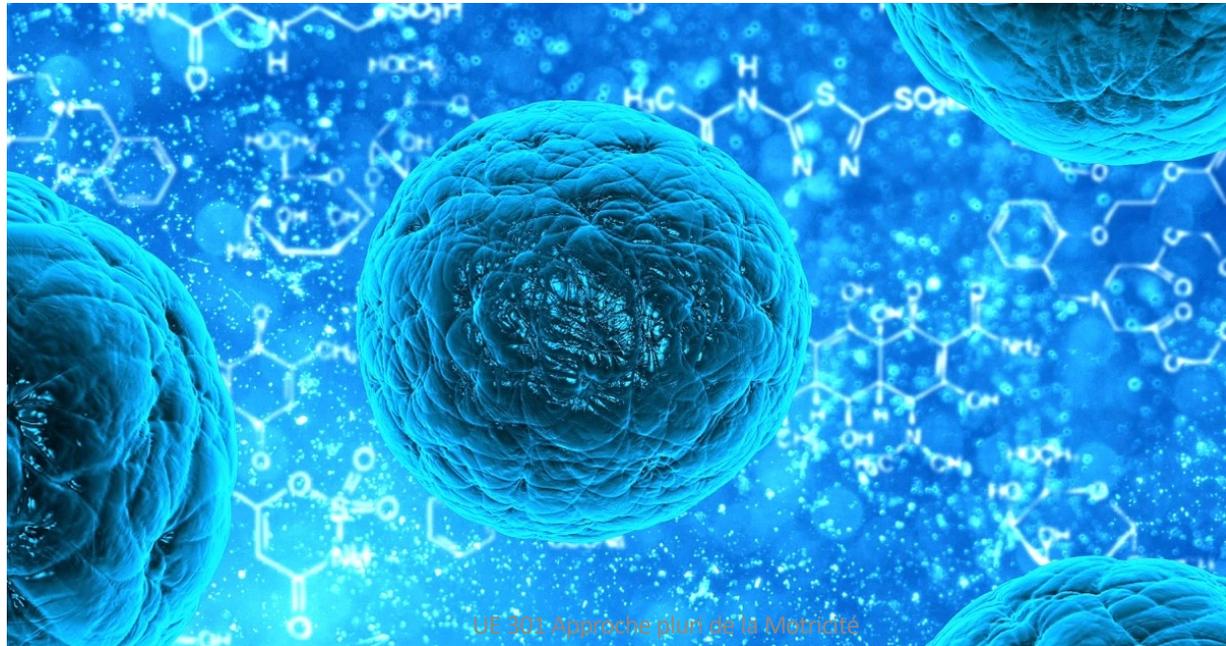
Considérons que la cellule est la structure qui vit ...



Considérons que co-existent Centralisation/Déconcentration Et Décentralisation



Et considérons que la cellule
inter-agit et
communique avec son environnement...



Adaptations et voies de signalisations

Relation : ligand / lecture du génome

REVIEW ARTICLE

Signaling pathways controlling skeletal muscle mass

Marc A. Egerman and David J. Glass

Novartis Institutes for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA

Abstract

The molecular mechanisms underlying skeletal muscle maintenance involve interplay between multiple signaling pathways. Under normal physiological conditions, a network of interconnected signals serves to control and coordinate hypertrophic and atrophic messages, culminating in a delicate balance between muscle protein synthesis and proteolysis. Loss of skeletal muscle mass, termed "atrophy", is a diagnostic feature of cachexia seen in settings of cancer, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, kidney disease, and burns. Cachexia increases the likelihood of death from these already serious diseases. Recent studies have further defined the pathways leading to gain and loss of skeletal muscle as well as the signaling events that induce differentiation and post-injury regeneration, which are also essential for the maintenance of skeletal muscle mass. In this review, we summarize and discuss the relevant recent literature demonstrating these previously uncovered mediators governing anabolism and catabolism of skeletal muscle.

Keywords

Cachexia, IGF-1, muscle atrophy, muscle hypertrophy, MuRF1, myostatin, sarcopenia, skeletal muscle

History

Received 4 September 2013
Revised 16 October 2013
Accepted 16 October 2013
Published online 18 November 2013

The IGF1/PI3K/Akt hypertrophy signaling pathways

Skeletal muscle hypertrophy, characterized in the adult mammal by an increase in the size of pre-existing myofibers (rather than hyperplasia, or an increase in the number of myofibers), involves a shift towards protein synthesis and away from protein degradation. Hypertrophy can be induced by multiple anabolic stimuli – among the most studied of which is insulin-like growth factor 1 (IGF1) (Bodine *et al.*, 2001b; Rommel *et al.*, 2001). Signaling via IGF1 is mediated first by IGF1 ligand binding to its receptor, the tyrosine kinase IGF1 receptor (IGF1R). This binding induces transphosphorylation of the dimeric receptor, and the resultant phosphorylated tyrosines create a docking site for the recruitment of the Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) (Bohni *et al.*, 1999). IRS1 phosphorylation is required for most of the downstream signaling, and its phosphorylation is thus a key, highly regulated step in the modulation of IGF1 signaling. The IGF1 pathway can be inactivated by targeting IRS1 for ubiquitin-mediated degradation – ubiquitination of IRS1 has been reported after prolonged insulin stimulation, in which IRS1 was degraded in a phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)-sensitive fashion, in various cell lines (Haruta *et al.*, 2000; Lee *et al.*, 2000; Trzaskos and Kandror, 2006; Xu *et al.*, 2008; Zhande *et al.*, 2002). However, these multiple reports differed as to the pathways downstream of PI3K that modulate IRS1 turnover (Haruta *et al.*, 2000; Trzaskos and Kandror, 2006; Xu *et al.*, 2008; Zhande *et al.*, 2002). Xu *et al.* (2008) and

Trzaskos & Kandror (2006) suggest that the PI3K/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway activates IRS1 degradation, while others reported that the activation of PI3K independent of mTOR signaling is required for IRS1 degradation (Zhande *et al.*, 2002).

A variety of E3 ubiquitin ligases have been demonstrated to serve as IRS1 ligases, although under distinct conditions. The first pair was SOCS1 and SOCS3, which were shown to promote degradation of IRS1 and IRS2, and which may mediate inflammation-induced insulin resistance (Rai *et al.*, 2002). The cullin 7 complex, containing the E3 ligase Fbxw8, was shown to be activated by an mTOR-dependent negative feedback loop after which it could degrade IRS1 (Xu *et al.*, 2008). Cbl-b was then reported to degrade IRS1 in settings of muscle atrophy (Nakao *et al.*, 2009).

As for IGF1 induced phosphorylation of IRS1, the E3 ligase that modulates IRS1 levels after IGF1R phosphorylation of IRS1 is the Fbxw8-SCF complex (Shi *et al.*, 2011) (Figure 1). IRS1 is rapidly degraded after IGF1 stimulation, and this limits downstream activation of the IRS1/PI3K/Akt pathway. A screen for the causative mechanism demonstrated that knockdown of the F-box-containing protein Fbxw8 resulted in a sparing of IRS1 even after IGF1 stimulation of the pathway (Shi *et al.*, 2011). Fbxw8 null mice experience a more rapid increase in mass during their growth phase where IGF1 levels are high, and these animals have enhanced muscle size. Fbxw8, thus, is a physiologic regulator of IGF1 signaling; it is noteworthy that the Fbxw8-SCF complex can induce rapid turnover of the IGF1 pathway only if IRS1 cannot be replenished by new protein synthesis. Thus, the mechanism seems to be a checkpoint to stop IGF1 signaling under those conditions where the muscle is incapable of responding to an

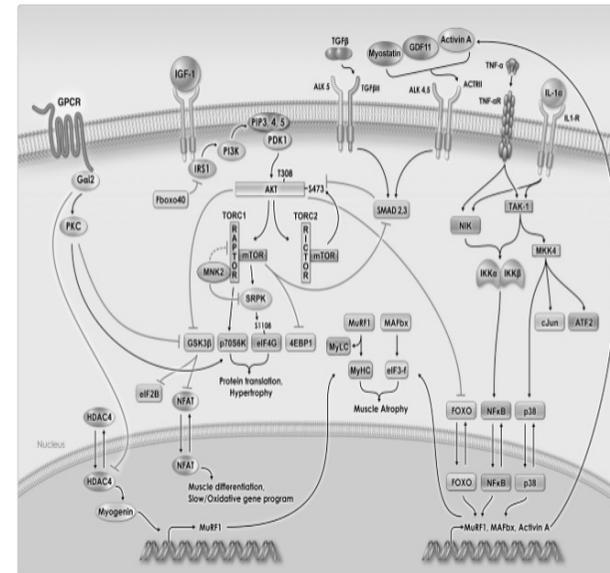


Figure 1. The signaling pathways involved in the control of skeletal muscle atrophy and hypertrophy. Signaling activated by insulin-like growth factor-1 (IGF1) positively regulates muscle mass, primarily via induction of protein synthesis, downstream of Akt and mTOR. The myostatin/GDF11/activin pathway negatively regulates muscle mass, as a result of the phosphorylation of SMAD2/3 – primarily by inhibiting Akt. IGF1 acts via the IGF1 receptor (IGF1R), and the insulin receptor substrate 1 (IRS1), – activating Akt. Akt activates mTOR complex 1 (mTORC1). mTORC1 is a multiprotein complex that requires the protein raptor for its function and is acutely inhibited by FKBP/rapamycin. mTORC1 controls protein synthesis by phosphorylating S6 kinase 1 (S6K) and eIF4E-binding protein (4E-BP). The multiprotein complex mTORC2 includes the protein rictor and contributes to the activation of Akt. Downstream targets of Akt include glycogen synthase kinase 3β (GSK3β) and Forkhead box O (FOXO) transcription factors. Inhibition of GSK3β by Akt relieves inhibition onto the initiation factor eIF2B, and thereby increases protein synthesis. Activation of Akt also inhibits FOXO and decreases expression of the E3 ubiquitin ligases Muscle Atrophy Fbox (MAFbx) and Muscle Ring Finger1 (MuRF1). Substrates of MAFbx and MuRF1 are the initiation factor eIF3 and myosin chains, respectively. Another more recently discovered E3 ligase is Fbxw8, which can ubiquitinate IRS1 upon IGF1 stimulation, short-circuiting this pathway unless the muscle is capable of synthesizing new IGF1, via maintenance of TORC1/protein synthesis signaling. To induce hypertrophy, in addition to the classical IGF-1/Akt pathway, more recently the Galphai2 pathway has been shown to induce hypertrophy via PKC, bypassing Akt. In addition to the PKC pathway downstream of Galphai2, there is a PKC-independent pathway which involves inhibition of HDAC4. The myostatin/TGFβ pathway acts via several receptors and results in the activation of Smad 2,3. Activation of Smad proteins inhibits the function of Akt and the expression of MAFbx and MuRF1 by FOXO transcription factors. The function of Smad 2,3 is also inhibited by mTORC1. (see colour version of this figure at www.informahc.com/bmg).

Adaptations et voies de signalisations

Effets hypertrophiants et atrophiants

© 2016. Published by The Company of Biologists Ltd | Journal of Experimental Biology (2016) 219, 205–213 doi:10.1242/jeb.12807



REVIEW

Molecular networks in skeletal muscle plasticity

Hans Hoppeler*

ABSTRACT

The skeletal muscle phenotype is subject to considerable malleability depending on use as well as internal and external cues. In humans, low-load endurance-type exercise leads to qualitative changes in muscle tissue characterized by an increase in structures supporting oxygen delivery and consumption, such as capillaries and mitochondria. High-load strength-type exercise leads to growth of muscle fibers dominated by an increase in contractile proteins. In endurance exercise, stress induced signaling leads to transcriptional upregulation of genes, with Ca^{2+} signaling and the energy status of the muscle rate sensed through AMPK being major input determinants. Several interrelated signaling pathways converge on the transcriptional co-activator PGC-1 α , perceived to be the coordinator of much of the transcriptional and post-transcriptional processes. Strength training is characterized by a transcriptional upregulation controlled by mTORC1. mTORC1 is mainly regulated by the insulin-like growth factor (IGF) signaling pathway, as well as mechanical and nutritional cues. Muscle growth is further supported by DNA recruitment through activation and incorporation of satellite cells. In addition, there are several negative regulators of muscle mass. We currently have a good descriptive understanding of the molecular mechanisms controlling the muscle phenotype. The topology of signaling networks seems highly conserved among species, with the signaling outcome being dependent on the particular way individual species make use of the options offered by the multi-level networks. As a consequence, muscle structural and functional modifications can be achieved by an almost unlimited combination of inputs and downstream signaling events.

KEY WORDS: Skeletal muscle, Molecular pathways, Myofibrils, Mitochondria, Capillary, Strength, Endurance

Introduction: Skeletal muscle malleability

It must have been obvious for most of human history that physical performance capacity varies massively between individuals. The ancient Olympic games held in Greece between 776 BC and 394 AD are testimony to the fact that these differences were appreciated and held worthy of being exposed and celebrated. However, the underpinning of the large differences in individual functional performance capacity remained elusive. Astrand (1956) reviewed the physiological limits of human performance, noting that outstanding feats that could be achieved by athletes were the result of both natural endowment as well as specific exercise training. However, it was not until 1997 that Holloszy (1997) furnished the proof that respiratory enzymes in rat skeletal muscle as well as whole-body oxygen consumption could be increased with strenuous endurance training. While before Holloszy's seminal paper, most physiologists saw muscle tissue as inert and

somehow having, research into muscle plasticity burgeoned afterwards. Numerous scientists since have shown that skeletal muscle in all species studied is an extremely malleable tissue. It changes in a consistent fashion with many physiological stimuli such as strength and endurance training (Hoppeler, 1986), disease (Hodina, 2013), hypoxia (Hoppeler et al., 2008), weightlessness (Bespianec, 1993), cold exposure (Bass et al., 1992; van den Berg et al., 2011) and nutritional modifications (Vogt et al., 2001). Muscle tissue's response to external stress can be rapid and extensive. With chronic electrical stimulation, mitochondrial content increased by as much as sevenfold in 28 days in superficial parts of rabbit tibialis anterior muscle (Reichmann et al., 1985). With human endurance training we have shown that the mitochondrial complement in the vastus lateralis muscle can be increased by more than 30% in 6 weeks of training (Hoppeler et al., 1985). With strength training over the same time period, fiber size and content in contractile proteins is increased by some 10% (Lüthi et al., 1986).

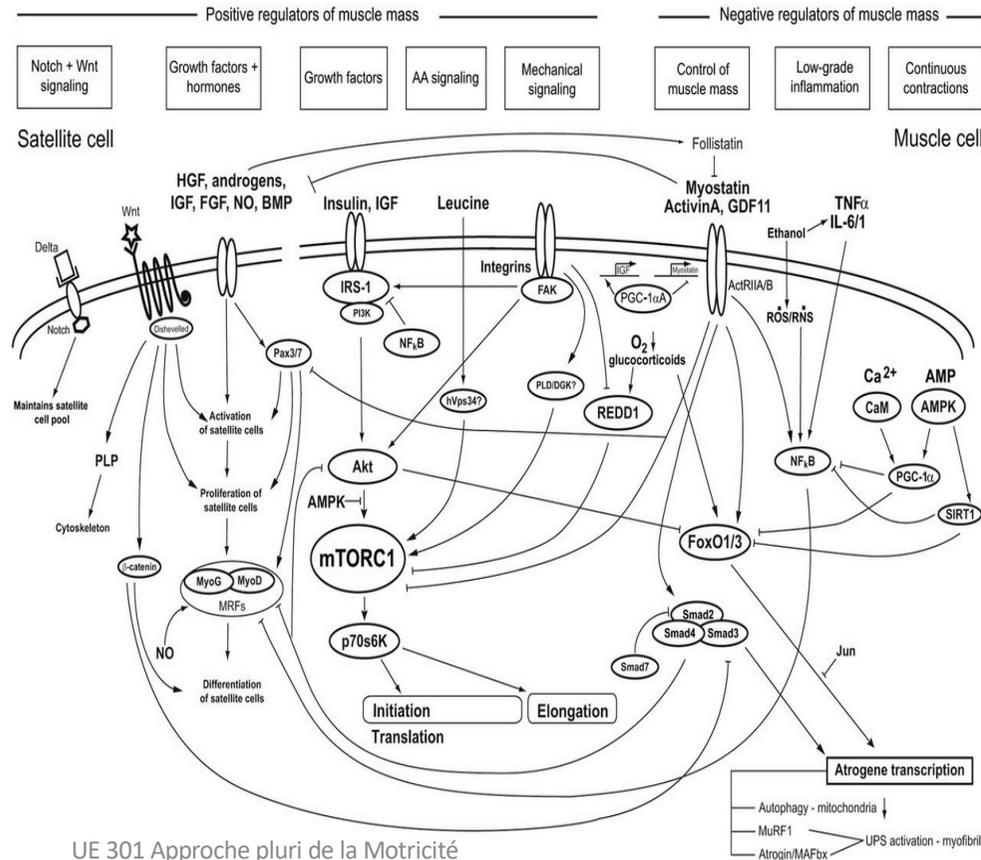
Many of the underlying molecular mechanisms that are responsible for the structural changes of muscle tissue have been unraveled over the last two decades. The purpose of the present review is to give a short overview of the currently known factors and their role in skeletal muscle plasticity. It is a focused update of a comprehensive review of the molecular mechanisms involved in exercise induced phenotypic malleability of skeletal muscle tissue (Hoppeler et al., 2011).

Sensing muscle stress
During physical activity, muscle experiences specific stressors that can challenge and disrupt homeostasis and occasionally muscle structural components. Muscle tissue structural and functional adaptations then occur as a consequence of repeated stimuli. Four major physiological stressors that are active during exercise have been identified: mechanical load, neuronal activation, hormonal adjustments and metabolic disturbances (Flick and Hoppeler, 2003). During exercise at a specific intensity and over a defined period of time, muscle tissue experiences a particular blend of these fundamental stressors. With strength training, the mechanical stress is dominant, while during endurance exercise, mechanical stress is low but metabolic disturbances can be severe and prolonged. In any kind of muscle activity, neuronal activation and associated Ca^{2+} and other ion transients, as well as load- and duration-specific hormonal adjustments occur. These stresses experienced during and after physical activity are limited in time. However, they set in motion a range of molecular events within muscle cells that aim at preparing muscle towards similar future events. These skeletal muscle adaptations not only offer protection from future 'injury', they also generally improve skeletal muscle and whole-body performance with regard to the specific stress experienced or the exercise training undergone.

Much of our understanding of the molecular mechanisms of skeletal muscle plasticity has been obtained in experiments using cell cultures or small organisms with techniques such as

Lehrstuhl Department of Anatomy, University of Bonn, Institutstrasse 2, Bonn 53115, Germany

*Author for correspondence (hoppeler@anatomie.uni-bonn.de)



205

08 et 09/09/2025

UE 301 Approche pluri de la Motricité

76

Adaptations et voies de signalisation suite à la pratique d'un exercice

Molecular Aspects of Exercise-induced Cardiac Remodeling

Bianca C. Bernardo, PhD^a, Julie R. McMullen, PhD^{b,c,d,*}

KEYWORDS

• Exercise • Cardiac remodeling • Molecular mechanisms • Cardiac myocyte • Cardiac hypertrophy • Drug targets

KEY POINTS

- Cardiac enlargement that occurs in response to moderate exercise is typically considered an adaptive physiologic response that is associated with normal or improved cardiac function. This adaptive remodeling is associated with cardiac myocyte hypertrophy and renewal (proliferation and increased endogenous cardiac stem cells), increased cardiac myocyte contractility, sarcomeric remodeling, cell survival, metabolic and mitochondrial adaptations, electrical remodeling, and angiogenesis.
- At the molecular level, adaptive exercise-induced cardiac remodeling has been associated with signaling pathways/modulators activated by growth factors, hormones (growth and thyroid), and mechanical stretch, including the insulin-Igf1 growth factor 1 receptor-phosphoinositide 3-kinase-phosphoinositide-dependent protein kinase-1-protein kinase B signaling pathway, β_1 -adrenoreceptors, transcription factors (eg, CCAAT/enhancer-binding protein β , heat shock factor 1), and microRNAs (eg, miR-222).
- By contrast, intense endurance exercise has been associated with some adverse cardiac remodeling, cardiac dysfunction, and arrhythmias. This cardiac remodeling may be more similar at the cellular and molecular levels to disease-induced pathologic remodeling. Molecular mechanisms implicated include β_1 -adrenoreceptor desensitization, and prolonged tumor necrosis factor α -nuclear factor kappa B-p38 signaling.
- Novel therapeutic approaches for the treatment of heart failure that target mechanisms responsible for adaptive exercise-induced cardiac remodeling are being developed and tested in preclinical models.

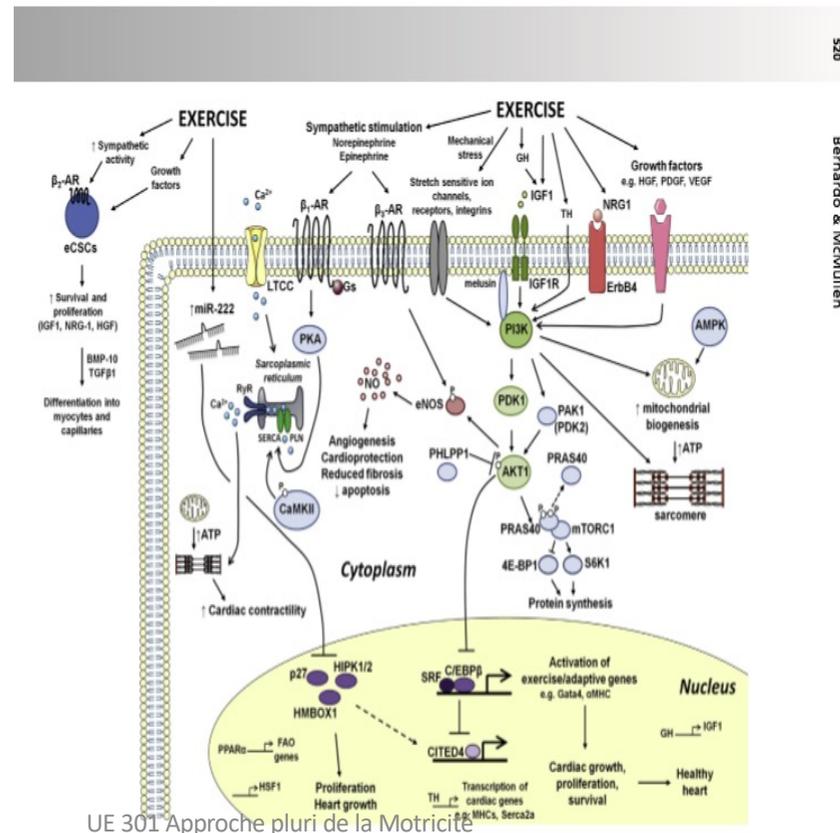
INTRODUCTION

Cardiac remodeling is the result of molecular and cellular changes that manifest clinically as changes in the size, shape, and function of the heart. In response to exercise training, all 4 chambers of the heart can enlarge (left and right atria, and left ventricle [LV], and right

ventricle [RV]).¹⁻³ However, to date, cellular and molecular mechanisms have mainly been studied in the LV. Initiating stimuli/triggers of exercise-induced remodeling include increased hemodynamic load, increased sympathetic activity, and the release of hormones and growth factors, all of which activate multiple molecular pathways. The activation of signaling cascades affects

Disclosure: The authors have nothing to disclose.
^a Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Cardiac Hypertrophy Laboratory, PO Box 6492, Melbourne, VIC 3004, Australia; ^b Department of Medicine, Central Clinical School, Monash University, 99 Commercial Road, Melbourne, VIC 3004, Australia; ^c Department of Physiology, Monash University, Wellington Road, Clayton, VIC 3168, Australia; ^d Corresponding author: Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Cardiac Hypertrophy Laboratory, PO Box 6492, Melbourne, Victoria 3004, Australia.
 Email address: julie.mcmullen@bakeridi.edu.au

Cardiol Clin 34 (2016) 515-530
 1547-1617/\$36.00
 Copyright © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.



520

Bernardo & McMullen

Et les voies de signalisations, puis sur les facteurs de transcription et les adaptations dépendent de la nature de l'entraînement

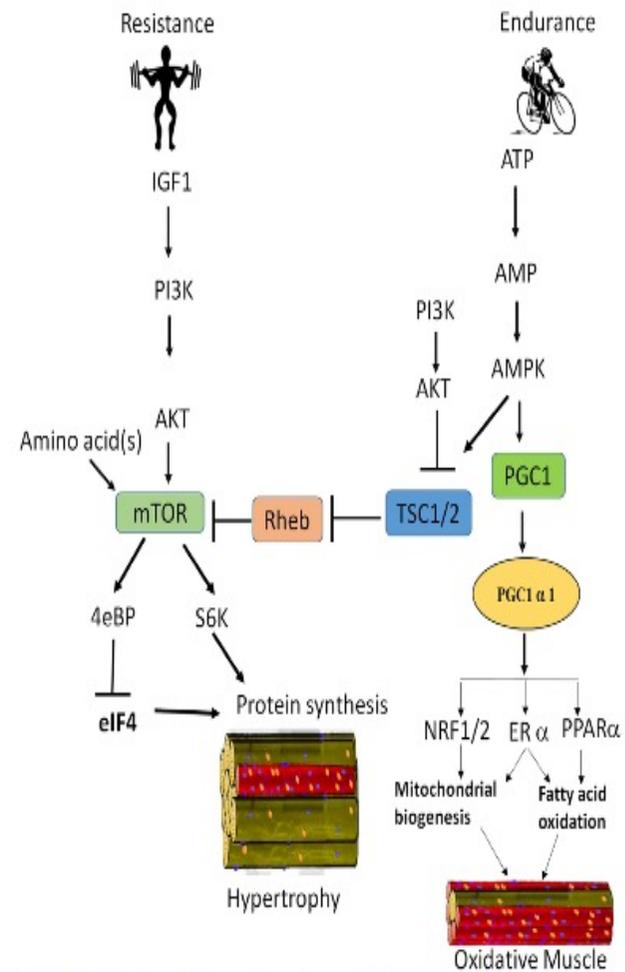


Fig. 2. Intracellular signaling pathways regulate different muscle phenotypes in response to resistant and endurance exercises.

Puis imaginons que la cellule mesure la contrainte mécanique à laquelle elle est soumise ou qu'elle génère

International Journal of Molecular Sciences

Review
Role of Muscle LIM Protein in Mechanotransduction Process

Philippe Germain ^{1,2}, Anthony Delalande ^{1,2,3} and Chantal Pichon ^{1,2,3,*}

¹ LFR Sciences and Techniques, University of Orleans, 45007 Orleans, France
² Center for Molecular Biophysics, CNRS Orleans, 45071 Orleans, France
³ Institut Universitaire de France, 1 Rue Descartes 75231 Paris, France
 * Correspondence: chantal.pichon@univ-orleans.fr

Abstract: The induction of protein synthesis is crucial to counteract the deconditioning of neuromuscular system and its atrophy. In the past, hormones and cytokines acting as growth factors involve in the intracellular events of these processes have been identified, while the implications of signaling pathways associated with the anabolic/catabolic rate in reference to the molecular mechanism of skeletal muscle hypertrophy have been recently identified. Among them, the mechanotransduction resulting from a mechanical stress applied to the cell appears increasingly interesting as a potential pathway for therapeutic intervention. At present, there is an open question regarding the type of stress to apply in order to induce anabolic events or the type of mechanical strain with respect to the possible mechanosensing and mechanotransduction processes involved in muscle cells protein synthesis. This review is focused on the muscle LIM protein (MLP), a structural and mechanosensitive protein with a LIM domain, which is expressed in the sarcomere and costamere of striated muscle cells. It acts as a transcriptional cofactor during cell proliferation after its nuclear translocation during the anabolic process of differentiation and rebuilding. Moreover, we discuss the possible opportunity of stimulating this mechanotransduction process to counteract the muscle atrophy induced by anabolic versus catabolic disorders coming from the environment, aging or myopathies.

Keywords: mechanotransduction; striated muscle; ultrasound stimulation; prophyllaxis atrophy; MLP

1. Introduction

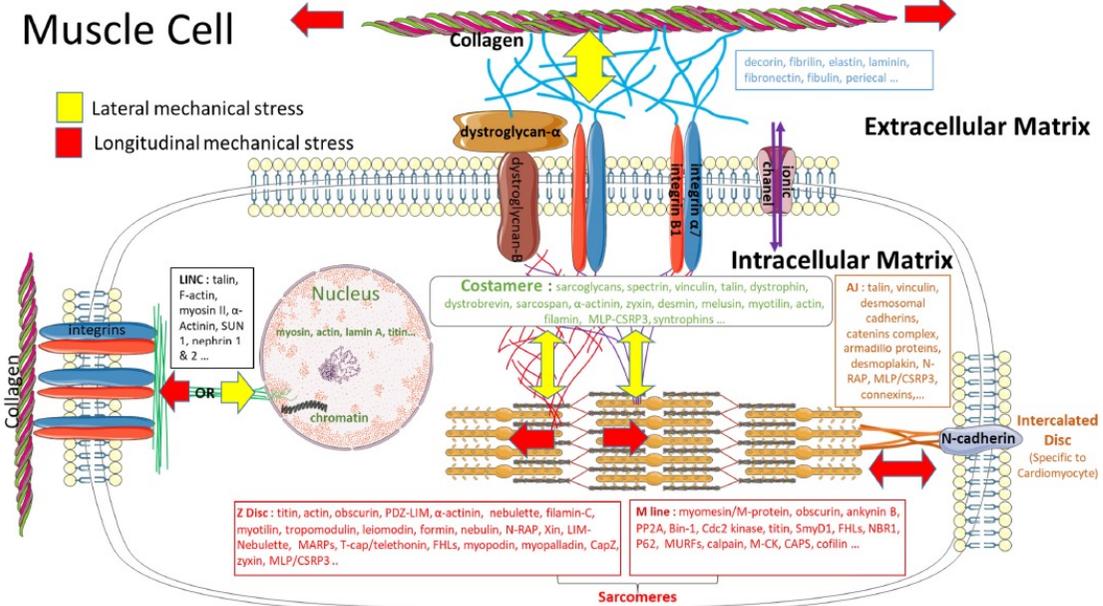
Specific conditions, pathologies or aging can cause muscle atrophy. The decrease in strength, endurance or muscle mass and its effect on cardiovascular or locomotor system may induce a spiral of deconditioning that results in the loss of several physiological capacities [1]. In 2015, it is estimated that at least 64% of the European population will be impacted with sarcopenia or cachexia due to aging and chronic hypoactivity, which could be a major public health issue [2,3]. In 2016, the NIH has already started to determine which type of prophylaxis could be proposed to counteract this issue in a more global manner.

At present, there is a strong connection between physical activities and good health as a part of an integrative approach for health and wellness [4,5]. In this context, the mechanotransduction process should not be defined only as a mechanical stimulus transduction into an electrical signal as described in the 1960s [6,7], but also as the mechanism through which physical forces are converted to biochemical signaling pathways inside the cell. Therefore, it is crucial to explain the relationship between physical stress and physiological adaptation [8]. This review is focused on how a strain applied to the striated muscle protein content [6] can result in an adaptive response [7] and, particularly, on the molecular mechanisms of skeletal muscle hypertrophy [8] through the stimulation of specific mechanosensors [9,10].

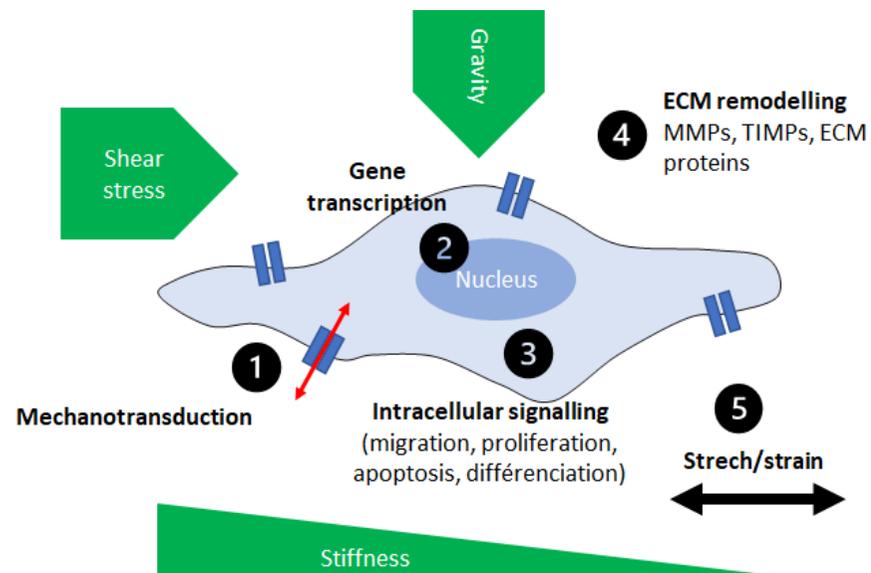
The focus of this review will be on the muscle LIM protein (MLP), also known as cytochrome and glycine rich protein 3 (CSRP3), which is a mechanosensitive protein. Moreover we will provide a description of its role during the activation process.

Int. J. Mol. Sci. 2022, 13, 9786. <https://doi.org/10.3390/ijms13219786>

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



He bien par exemple sur la base du mécanisme de mécano-transduction



Cela permet de comprendre pourquoi s'entraîner avec une charge légère n'induit pas les mêmes adaptations qu'avec une charge lourde
la cellule analyse l'intensité de la contrainte,

qu'en apesanteur on s'atrophie
il y a mouvement mais sans contrainte mécanique,

que des certains outils sans effort nous permettent de progresser,
si les capteurs sont stimulés autrement (leurrés),

que toutes les hormones de la terre ne permettront jamais de préserver sa masse musculaire lors du vieillissement ;
l'adaptation ne passe pas que par les sécrétions hormonales

et enfin que l'on ne fait pas un vainqueur du prix d'Amérique
avec un bourico 😊
car on ne fait que lire le génome suite à l'activation de voies de
signalisations

Ce n'est pas l'effort qui détermine l'adaptation

La logique n'est pas : qui ne tue pas renforce

Les hormones ne sont qu'une voie d'entrée parmi d'autres

L'information est traitée au niveau périphérique

Est central le décodage de son génome pour générer de la synthèse intracellulaire

La cellule a un fort degré d'autonomie

On la stimule : elle s'adapte

Entraîner c'est donc choisir la bonne porte
d'entrée **cellulaire**
Pour activer la bonne voie de signalisation

Niveau 2 de l'approche Celui d'une réflexion

Quelles sont les dimensions associées à la motricité, à la réponse et son adaptation ?

Quelle est la régulation par rapport à la dimension physique

Quelle est l'adaptation par rapport à la dimension physique

Quelles sont les dimensions associées à la motricité, à la réponse et son adaptation ?

Dimension physique

Physique

Chimique

Thermique

Quelles sont les dimensions associées à la motricité, à la réponse et son adaptation ?

Dimension psychologique

Apprentissage

Inhibition/excitation

Conscience

Quelles sont les dimensions associées à la motricité, à la réponse et son adaptation ?

Dimension Sociologique

Transformation l'environnement

Coopération avec d'autres acteurs

Fuite

Quelle est la regulation par rapport à la dimension physique

Prise en compte de paramètres :

Mécaniques

Chimiques

Thermiques

Quelle est l'adaptation par rapport à la dimension physique

Adaptation régie par des mécanismes centraux ?

Adaptation régie par des mécanismes périphériques ?

Mais qu'est ce qui est central ?

Le TD portera sur l'ajustement de l'acte moteur
dans une situation d'entraînement : le saut en
contrebass
(de la théorie à l'implication pratique dans le
paramétrage de l'exercice)