

La myosine, moteur moléculaire musculaire

La myosine, la kinésine et la dynéine représentent des protéines capables de convertir l'énergie chimique en énergie mécanique. La myosine constitue une super-famille de protéines dont la myosine II représente le prototype du moteur moléculaire, élément essentiel à la contraction des systèmes musculaires. Depuis une quinzaine d'années, les moteurs moléculaires sont de mieux en mieux connus [1-3]. Le mécanisme intime de transduction de l'énergie chimique dérivée de l'hydrolyse de l'ATP en énergie mécanique avec production de force et de mouvement par la myosine II n'est pas encore totalement compris. Cependant, l'intégration des connaissances en matière de génétique moléculaire, de biologie structurale et de techniques de mécanique moléculaire type tests de motilité *in vitro*, a permis une avancée considérable dans la compréhension du fonctionnement des moteurs moléculaires.

La théorie des filaments glissants [4, 5] et le modèle des ponts actine-myosine [6] (*swinging crossbridge*) ont largement contribué à la connaissance des mécanismes contractiles à l'échelon cellulaire et moléculaire. Dans le sarcomère, unité contractile fondamentale du muscle, le filament épais de myosine glisse le long du filament fin d'actine. La myosine catalyse l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) en présence d'actine. Elle convertit l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'ATP en énergie mécanique engendrant un mouvement directionnel, propriété essentielle des organismes vivants.

La structure tridimensionnelle de la myosine

Parmi les travaux marquant la décennie, il faut citer la détermination de la structure tridimensionnelle par

rayons X de l'actine [7], du sous-fragment S1 de la myosine [2, 8, 9] et de la portion régulatrice de la tête de la myosine [10]. En comparant la structure tridimensionnelle du sous-fragment S1 de la myosine déterminée par cristallographie aux rayons X et l'enveloppe du complexe actine-S1 déterminée par microscopie électronique, il a été possible de définir l'orientation du sous-fragment S1 par rapport au filament d'actine.

La myosine est une protéine très asymétrique, composée de deux têtes globulaires attachées à une longue chaîne (masse moléculaire: 500 kDa). Elle est composée de six chaînes polypeptidiques: deux chaînes lourdes et deux paires de chaînes légères. Chaque tête globulaire est composée d'environ 850 acides aminés. La tête de la myosine ou sous-fragment I (S1) porte le site de fixation de l'ATP et le site de fixation sur l'actine. Le reste de la molécule de myosine se compose de deux parties: le sous-fragment S2 long de 650 Å et le fragment LMM (*light meromyosin*) long de 950 Å. La partie LMM, structure super-enroulée, sert de colonne vertébrale à la molécule. Le sous-fragment S2 sert de charnière entre la tête et le fragment LMM.

Les dimensions de la tête de la myosine sont de 165 Å de long, 65 de large et 40 d'épaisseur. La structure secondaire se caractérise par la présence de plusieurs hélices α . La plus longue mesure 85 Å et s'étend de l'extrémité épaisse de la molécule à la partie carboxy-terminale du sous-fragment S1. Cette hélice α est enserrée par les deux chaînes légères: la chaîne légère essentielle (ELC) et la chaîne légère régulatrice (RLC). La *figure 1A* représente la tête de la myosine sans les chaînes légères et a été réalisée avec le programme Molscript [11]. La *figure 1B* représente la tête de la myosine avec les chaînes légères et a aussi été réalisée avec le programme Molscript [11].

La tête de la myosine peut être séparée par clivage enzymatique en trois fragments de 25 kDa, 50 kDa et 20 kDa. Les segments amino-terminal, central et carboxy-terminal s'étendent des résidus aspartate 4-glutamate 204, glycine 216-tyrosine 626, et glutamate 647-lysine 843. Ces trois segments sont séparés par des boucles dont nous reverrons l'importance.

La partie épaisse de la tête de la myosine comporte tous les éléments nécessaires à la génération du mouvement directionnel lorsqu'elle interagit avec l'actine [12]. En effet, lorsque la tête de la myosine est amputée de la région portant les chaînes légères, elle peut encore se mouvoir le long d'un filament d'actine lors de tests de motilité *in vitro* [13]. La partie motrice de la tête de la myosine présente une structure secondaire complexe centrée autour d'une combinaison de sept feuillets β . Deux des sites importants de la tête de la myosine, à savoir le site de fixation sur l'actine et la poche de fixation de l'ATP ne sont distants que d'environ 4 nm. La région séparant ces deux sites est une zone de communication intramoléculaire de grande importance fonctionnelle. La poche dans laquelle se fixe l'ATP est située à proximité de la structure en feuillets β et est attenante aux segments de 25 kDa et 50 kDa. Elle est profonde et large de 13 Å. En l'absence d'ATP, elle est en conformation ouverte. Une fente étroite sépare la région de 50 kDa en deux domaines, supérieur et inférieur, et s'étend sous la poche de fixation du nucléotide vers l'extrémité de la molécule. Cette fente étroite permet une communication entre le site de fixation de l'actine et le site de fixation de l'ATP. Elle joue un rôle central dans le fonctionnement du moteur moléculaire [2, 8, 9]. Les *figures 2 et 3* représentent respective-

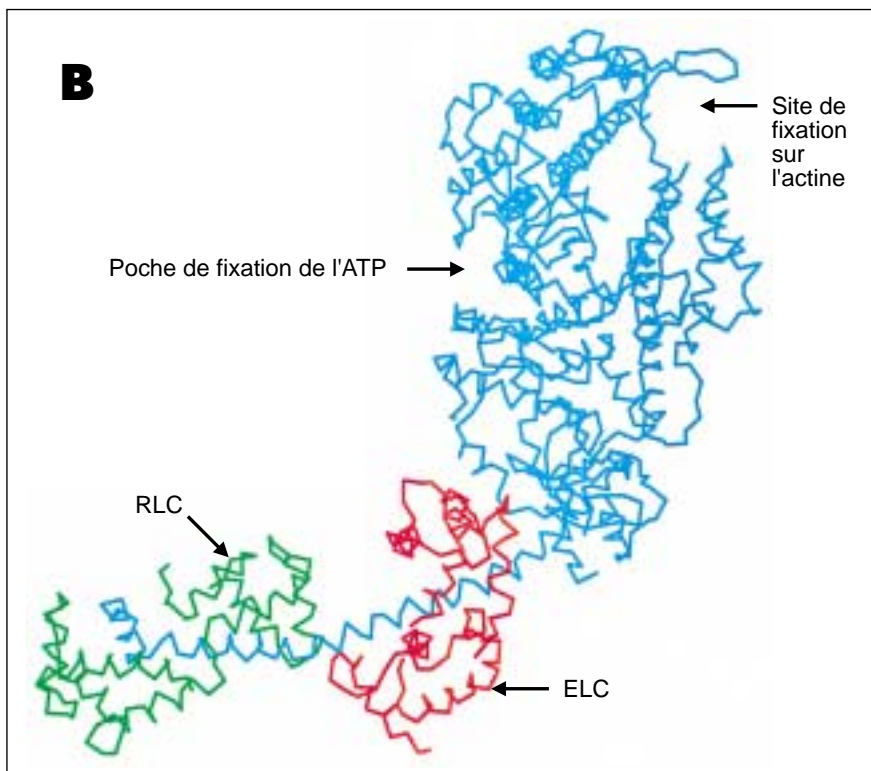


Figure 1. **A. Représentation tridimensionnelle du sous-fragment S1 de la tête de la myosine.** Les chaînes légères ne sont pas figurées. Cette figure a été réalisée à l'aide du programme Molscript [11] à partir des coordonnées atomiques de la myosine déterminées par cristallographie aux rayons X. Les hélices α sont en rouge, les feuillets β en bleu et les zones aléatoires en vert. **B. Représentation tridimensionnelle du squelette carboné du sous-fragment S1 de la tête de la myosine.** La chaîne lourde est représentée en bleu. Les chaînes légères essentielles ELC et régulatrices RLC sont figurées respectivement en rouge et en vert. Cette figure a été réalisée à l'aide du programme Molscript [11].

ment la poche de fixation de l'ATP et le site de fixation de l'actine sur la myosine.

Le cycle actine-myosine

Le fonctionnement du moteur moléculaire repose sur des faits maintenant bien établis. L'hydrolyse de l'ATP survient lorsque la myosine est faiblement attachée à l'actine [14]. La phase de génération de la force (*power stroke*) et de raccourcissement du pont (*step size*) succède immédiatement à la libération du phosphate inorganique (Pi). Le modèle du cycle de l'interaction actine-myosine proposé par Rayment [9] est décrit ci-dessous. Le cycle (*figure 4*), par convention, débute en l'absence d'ATP, la myosine étant encore fixée de façon étroite à l'actine. Dans cette conformation, la fente étroite séparant les domaines supérieur et inférieur de la région de 50 kDa est fermée. La première étape du cycle consiste en une baisse de l'affinité de la myosine pour l'actine lorsque l'ATP se fixe à la tête de la myosine. L'attachement du phosphate- γ de l'ATP dans la poche de la tête de la myosine provoque l'ouverture de la fente étroite. Cela diminue l'affinité de l'actine vis-à-vis de la myosine, entraînant la séparation des deux molécules. Le site sur lequel se fixe le

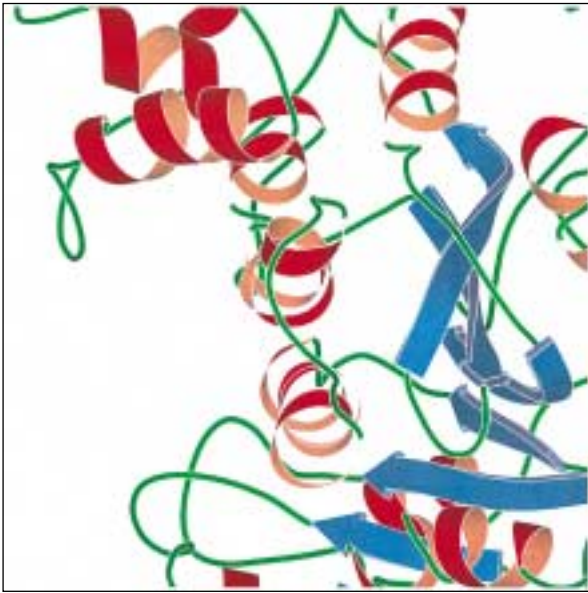


Figure 2. **Représentation tridimensionnelle de la poche de fixation de l'ATP sur la tête de la myosine.** Cette figure a été réalisée à l'aide du programme Molscript [11] à partir des coordonnées atomiques de la myosine déterminées par cristallographie aux rayons X. Les hélices α sont en rouge, les feuillets β en bleu et les zones aléatoires en vert.



Figure 3. **Représentation tridimensionnelle du site de fixation de la myosine sur l'actine.** Cette figure a été réalisée à l'aide du programme Molscript [11] à partir des coordonnées atomiques de la myosine déterminées par cristallographie aux rayons X. Les hélices α sont en rouge, les feuillets β en bleu et les zones aléatoires en vert.

phosphate γ est localisé près de la frontière séparant les domaines supérieur et inférieur de la région de 50 kDa. Le processus d'attachement de l'ATP comporte plusieurs étapes. Dans la première, les phosphates α , β et γ et peut-être une partie du ribose du nucléotide s'attachent au sous-fragment S1 au niveau de la boucle P située à la base de la poche de fixation du nucléotide, n'induisant pas de changement conformationnel majeur. Un changement conformationnel important survient ensuite lorsque la poche de fixation du nucléotide se ferme autour de sa base. Cela entraîne une modification de la courbure de la tête de la myosine. L'étape suivante est l'hydrolyse de l'ATP, survenant lorsque la poche est en conformation refermée. La tête de la myosine subit alors une rotation provoquée par les phénomènes de diffusion.

L'attachement de la myosine à l'actine est lui aussi un processus comportant plusieurs étapes (figure 4). Dans un premier temps, une interac-

tion faible entre l'actine et la myosine ferait participer une boucle flexible située à la jonction des segments 50 kDa et 20 kDa. Cette interaction non stéréospécifique, servirait à maintenir la myosine proche de l'actine après l'étape d'hydrolyse de l'ATP. Dans un second temps survient une interaction forte actine-myosine qui est extrêmement stéréospécifique. La tête de la myosine est attachée au filament épais par l'intermédiaire d'une double hélice à structure superenroulée. Cela lui confère un faible degré de liberté vis-à-vis de sa fixation à l'actine. Cet attachement si stéréospécifique établit un contact très étroit entre l'actine et le domaine inférieur du segment de 50 kDa et entraîne un changement conformationnel de la tête de la myosine avec fermeture de la fente étroite.

L'interaction forte de la tête de la myosine avec l'actine provoque la libération du phosphate inorganique, à la suite de la fermeture de la fente étroite. La libération du phos-

phate γ déclenche la phase de production du travail et inverse le changement conformationnel induit par la fixation de l'adénine du nucléotide, c'est-à-dire la bascule due aux phénomènes de diffusion. Il s'ensuit une réouverture de la poche de fixation de l'ATP. L'ADP est alors libéré de sorte qu'une nouvelle molécule d'ATP peut rapidement se fixer et faire ainsi débiter un nouveau cycle. Il existe certains arguments expérimentaux en faveur de changements conformationnels du sous-fragment I durant le cycle. On a observé des modifications de distance entre les cystéines 697 et 707, distance variant de 19 à 2 Å lorsque le nucléotide s'accroche à la poche de fixation [15]. Ce domaine est proche de la chaîne légère essentielle, de sorte qu'un mouvement à ce niveau peut lui être transmis et, par suite, à la partie de la longue chaîne α sur laquelle est fixée la chaîne légère régulatrice. Si le changement conformationnel associé à la fermeture de la poche est transmis aux chaînes

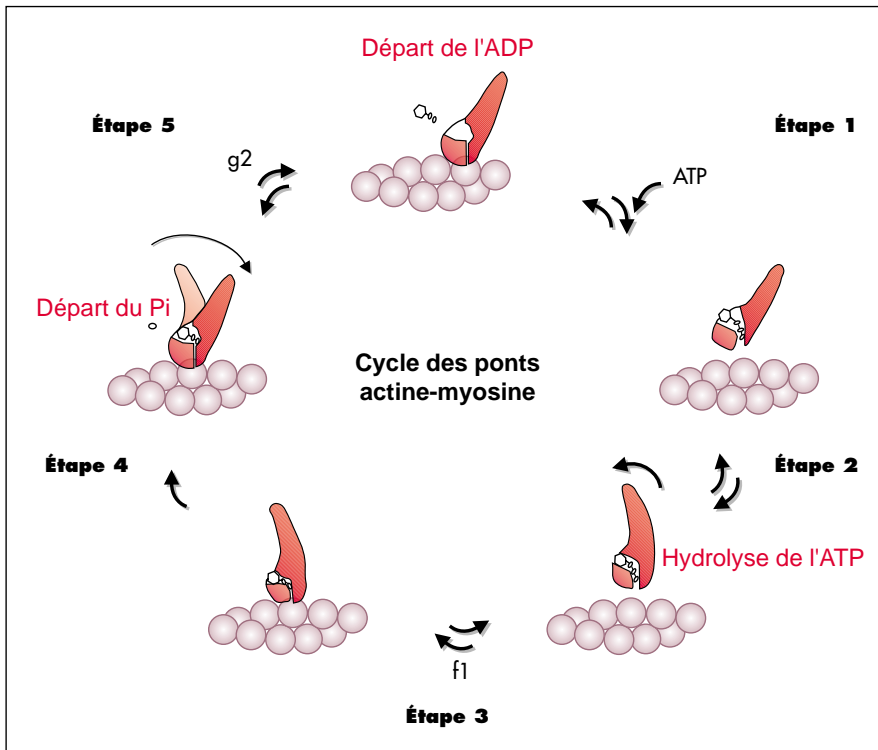


Figure 4. **Cycle des interactions actine-myosine d'après le modèle proposé par Rayment [8, 9].** Le cycle débute en l'absence d'ATP, la myosine étant encore fixée de façon étroite à l'actine. Dans cette conformation, la fente étroite séparant les domaines supérieur et inférieur de la région de 50 kDa est fermée. L'affinité de la myosine pour l'actine baisse lorsque l'ATP se fixe à la tête de la myosine (étape 1). L'attachement du phosphate- γ de l'ATP dans la poche de la tête de la myosine provoque l'ouverture de la fente étroite, l'affinité de l'actine vis-à-vis de la myosine diminue, entraînant la séparation des deux molécules. Un changement conformationnel important survient ensuite lorsque la poche de fixation du nucléotide se ferme autour de sa base. Cela entraîne une modification de la courbure de la tête de la myosine (étape 2). L'étape suivante est l'hydrolyse de l'ATP, survenant lorsque la poche est en conformation refermée. L'interaction de la myosine avec l'actine se renforce (étape 3). La tête de la myosine subit alors une rotation provoquée par les phénomènes de diffusion. La fente se ferme encore plus, provoquant la libération du phosphate inorganique (P_i) (étape 4) qui déclenche la phase de production du travail. La poche de fixation de l'ATP se rouvre et l'ADP est libéré (étape 5). g_2 : constante de détachement du pont actine-myosine dans les équations de Huxley [26]; f_1 : constante d'attachement.

légères par l'intermédiaire de la zone de contact avec la chaîne légère essentielle, la fermeture de la poche peut alors permettre à la longue hélice α de subir une rotation notable par rapport au site de fixation de l'actine. Les différentes étapes du cycle du pont actine-myosine et déformations de la tête de myosine sont schématisées sur la figure 4.

Amplitude du mouvement et force du sous-fragment S1

La structure cristalline de la myosine permet de prédire que l'amplitude minimum de la bascule de la tête est de 6 nm, calcul fondé sur la simple fermeture de la poche. Les dimensions physiques de la tête de la myosine prévoient un mouvement d'environ 10 nm, si l'on suppose une

bascule de 45° lors de la phase de production du travail. Ces mesures concordent avec des estimations antérieures faites sur des fibres musculaires auxquelles on impose de brusques changements de longueur [16]. Par ailleurs, l'analyse des propriétés cinétiques des fibres se contractant rapidement conduit à une estimation de l'amplitude de la bascule de la tête d'environ 10 nm [17]. D'autres études prévoient un pas d'environ 10 nm par molécule d'ATP hydrolysée [18-20]. Cette amplitude du pas concorde avec le modèle conventionnel du *swinging crossbridge* [6]. Certaines études ont conduit à trouver des valeurs de l'amplitude de la bascule de la tête très supérieures [21]. Ainsi plusieurs pas pourraient intervenir au cours de l'hydrolyse d'une seule molécule d'ATP [22, 23]. D'un point de vue thermodynamique, il est difficile de concevoir une telle hypothèse. En effet, si chacun des changements conformationnels induits successivement par la fixation de l'ATP, puis par l'hydrolyse de l'ATP et la fixation de l'actine à la myosine correspond à une diminution d'énergie libre, il est, sur le plan thermodynamique, difficile de concevoir que l'hydrolyse d'une seule molécule d'ATP puisse donner naissance à plusieurs phases de production de travail.

Les tests de motilité *in vitro* sont réalisés avec de l'actine très purifiée, de la myosine et de l'ATP ou avec une simple surface sur laquelle sont adsorbées des têtes de myosine [2, 24]. Le sous-fragment S1 de la tête de la myosine suffit à induire un déplacement en présence d'ATP [12, 13]. Il est possible de mesurer la force développée par le sous-fragment S1 avec de fines aiguilles de verre [21], ou avec la technique des pinces optiques [25]. Mesurées avec les pinces optiques, l'amplitude de la bascule de la tête, et la force d'un pont sont en moyenne, respectivement, de 10 nm et 1 à 7 piconewtons (pN) [25]. Les équations d'A.F. Huxley [26] permettent aussi de calculer la force engendrée par une seule tête de myosine (de 7 à 10 pN), et le nombre de ponts par unité de volume de muscle. Ainsi, nous avons montré que la force élé-

mentaire d'une tête de myosine n'est pas significativement modifiée dans le diaphragme lors de certaines cardiomyopathies d'origine génétique chez le hamster [27]. En revanche, le nombre total de ponts par unité de volume change. Il en est de même au cours du développement [28].

Le rôle des chaînes légères

La partie carboxy-terminale du sous-fragment S1 forme une longue chaîne en hélice α qui joue le rôle de bras de levier. Deux chaînes légères, la chaîne légère essentielle (ELC) et la chaîne légère régulatrice (RLC) sont accolées à cette hélice α [8-10] (figure 1B). Les deux chaînes légères augmentent la rigidité du bras de levier. Outre leur rôle de stabilisation et de rigidification de l'hélice α , les chaînes légères servent « d'amplificateur » au mouvement induit par les changements conformationnels liés à la fixation et à la libération du nucléotide. Le levier est long d'environ 10 nm de sorte que l'ensemble des changements conformationnels liés à la déformation de la poche de fixation de l'ATP, d'une part, et à la bascule du bras de levier, d'autre part, est compatible avec une amplitude de déplacement de l'ordre de grandeur de 10 nm mesurée avec les pinces optiques [2, 25]. Après délétion de la chaîne légère régulatrice, la rigidité du sous-fragment S1 se modifie. La délétion de l'une ou des deux chaînes légères entraîne une diminution de 50 % à 90 % de la vitesse de déplacement de la tête de la myosine sans modification de l'activité ATPasique maximale de la myosine [29]. La baisse de la vitesse de déplacement de la myosine est due à une diminution de l'efficacité du bras de levier. De même, la réduction d'environ 50 % de la longueur du bras de levier entraîne une diminution d'environ 50 % de la vitesse de déplacement de l'actine lors de tests de motilité *in vitro* [30], sans baisse correspondante de l'activité ATPasique de la myosine. La délétion de l'un des sites de fixation des chaînes légères de la myosine ampute une partie du bras de levier. La tête de

myosine ainsi tronquée déplace l'actine à une vitesse égale à 10 % de la vitesse contrôlée, sans baisse correspondante de l'activité ATPasique [31]. L'ensemble de ces expériences montre la dissociation entre la vitesse de déplacement des molécules d'actine et de myosine l'une par rapport à l'autre et l'activité ATPasique maximale de la myosine. La diminution de la vitesse de déplacement du moteur moléculaire est liée à la diminution de la longueur et/ou de la rigidité du bras de levier. La longueur du bras de levier détermine l'amplitude du mouvement effectué par le moteur moléculaire au cours de l'hydrolyse d'une molécule d'ATP. Cette distance appelée h dans les équations d'A.F. Huxley [26] est fonction de la vitesse moyenne du pont actine-myosine et est égale au produit de la vitesse moyenne du pont (v_0) par le temps mis pour la parcourir (ts).

Le rôle des boucles

Le sous-fragment S1 contient des boucles flexibles qui ne sont pas mises en évidence par cristallographie [8, 9]. La séquence des acides aminés et la longueur de ces boucles sont éminemment variables et faiblement conservées au cours de l'évolution. Deux boucles sont particulièrement intéressantes : la boucle 1 (résidus 204 à 216) est située au niveau de la poche de fixation de l'ATP et la boucle 2 (résidus 627 à 646) est située au site de fixation de l'actine. Les techniques de biologie moléculaire permettent de réaliser des chimères [29]. Le remplacement de la boucle 2 de myosine de *Dictyostelium* par celle de myosine musculaire squelettique multiplie par 5 ou 6 l'activité ATPasique maximale de la myosine alors que les vitesses de déplacement, mesurées lors des tests de motilité *in vitro*, varient d'un facteur 2. Les chimères établies à partir de chaînes lourdes α de la myosine cardiaque et de celle de myosine de *Dictyostelium*, d'une part, et établies à partir de chaînes lourdes β de la myosine cardiaque et de celle de myosine de *Dictyostelium*, d'autre part, sont plus actives que l'enzyme de *Dictyostelium* native. Ces chimères sont

cependant moins actives que la chimère établie à partir de muscle squelettique et de *Dictyostelium*. La boucle 2 module l'activité ATPasique maximale de la myosine. Or, la durée totale du cycle actine-myosine, c'est-à-dire l'ensemble des étapes (figure 4) est l'inverse de la constante catalytique (k_{cat}), qui est elle-même liée à l'activité ATPasique maximale de la myosine. Il y a une relation entre la durée totale du cycle actine-myosine et la durée de l'étape limitante du cycle qui est la phase d'attachement de la myosine à l'actine. Celle-ci est liée à la constante d'attachement f_1 dans les équations d'A.F. Huxley [26]. La boucle 2 étant localisée au niveau du site de fixation de l'actine à la myosine, il est possible qu'elle détermine en partie la durée de l'étape d'attachement de l'actine à la myosine. L'étape de détachement du pont dépend des cinétiques de libération de l'ADP. Dans les équations d'A.F. Huxley [26] la constante de détachement du pont actine-myosine (g_2) est liée à la vitesse maximale de raccourcissement du muscle (V_{max}) et non pas à la vitesse moyenne de raccourcissement du pont actine-myosine ($v_0 = h/ts$). Il a été récemment montré que la tête de la myosine du muscle lisse effectuait une bascule supplémentaire de 35 Å par rapport à celle de muscle squelettique [32]. Cela est dû à une plus grande affinité de la myosine de muscle lisse pour l'ADP. Cependant, la V_{max} du muscle lisse est très basse, de même que la constante de détachement g_2 . Ces résultats corroborent la relation entre les cinétiques de détachement du pont et la vitesse maximale de raccourcissement du muscle [26-28] qui sont liés à la libération de l'ADP. L'activité ATPasique de la myosine est liée à la vitesse moyenne de raccourcissement du pont actine-myosine et non à la vitesse maximale de raccourcissement du muscle [27, 28]. Ces deux indices de vitesse ont des déterminants différents. Ainsi, la classique relation entre l'activité ATPasique de la myosine et la vitesse maximale de raccourcissement du muscle n'est pas toujours retrouvée et ne serait observée que lors de larges variations de ces deux paramètres [27, 28].

Conclusion

La biologie structurale, la génétique moléculaire et les techniques de mécanique moléculaire (pinces optiques, tests de motilité *in vitro*) ont permis des avancées considérables dans la connaissance des mécanismes de fonctionnement des moteurs moléculaires et particulièrement de la myosine musculaire. Il demeure encore un large champ d'application de ces techniques à l'étude des altérations de la myosine au cours des maladies cardio-vasculaires et de la musculature squelettique ou lisse, qu'elles soient génétiques ou acquises ■

RÉFÉRENCES

- Pollard TD, Doberstein SK, Zot HG. Myosin I. *Annu Rev Physiol* 1991; 53: 653-81.
- Eldin P, Cornillon B, Mornet D, Léger J. Une nouvelle jeunesse pour les myosines. *Med Sci* 1995; 11: 1005-16.
- Vale RD, Soll DR, Gibbons IR. One-dimensional diffusion of microtubules bound to flagellar dynein. *Cell* 1989; 59: 915-25.
- Huxley AF, Niedergerke R. Structural changes in muscle during contraction. *Nature* 1954; 173: 971-7.
- Huxley HE, Hanson J. Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature* 1954; 173: 973-6.
- Huxley HE. The mechanism of muscular contraction. *Science* 1969; 164: 1356-66.
- Kabsch W, Mannherz HG, Suck D, Pai EF, Holmes KC. Atomic structure of the actin : DNase I complex. *Nature* 1990; 347: 37-44.
- Rayment I, Rypniewski WR, Schmidt-Bäse K, Smith R, Tomchick DR, Benning MM, Winkelmann DA, Wesenberg G, Holden H. Three-dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor. *Science* 1993; 261: 50-8.
- Rayment I, Holden HM, Whittaker M, Yohn CB, Lorenz M, Holmes K, Milligan RA. Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. *Science* 1993; 261: 58-65.
- Xie X, Harrison DH, Schlichting I, Sweet RM, Kalabokis VN, Szent-György AG, Cohen C. Structure of the regulatory domain of scallop myosin at 2.8 Å resolution. *Nature* 1994; 368: 306-12.
- Kraulis PJ. Molscrip. A program to produce both details and schematic plots of protein structures. *J Appl Crystallogr* 1991; 24: 946-50.
- Toyoshima YY, Kron SJ, Mc Nally EM, Niebling R, Toyoshima C, Spudich JA. Myosin subfragment-1 is sufficient to move actin filaments *in vitro*. *Nature* 1987; 328: 536-9.
- Itakura S, Yamakawa H, Toyoshima Y, Ishijima A, Kojima T, Harada Y, Yanagida T, Wakabayashi T, Sutoh K. Force-generating domain of myosin motor. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 196: 1504-10.
- Lymm RW, Taylor ET. Mechanism of adenosine triphosphate hydrolysis by actomyosin. *Biochemistry* 1971; 10: 4617-24.
- Wells JA, Yount RG. Active site trapping of nucleotides by crosslinking of two sulphhydryls in myosin subfragment-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 4966-70.
- Huxley AF, Simmons RM. Proposed mechanism of force generation in striated muscle. *Nature* 1971; 223: 533-8.
- Pate E, White H, Cooke R. Determination of the myosin step size from mechanical and kinetic data. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2451-5.
- Toyoshima Y, Kron S, Spudich JA. The myosin step size: measurement of the unit displacement per ATP hydrolyzed in an *in vitro* assay. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7130-4.
- Uyeda TQP, Kron SJ, Spudich JA. Myosin step size. Estimation from slow sliding movement of actin over low densities of heavy meromyosin. *J Mol Biol* 1990; 214: 699-710.
- Uyeda T, Warrick H, Kron S, Spudich JA. Quantized velocities at low myosin densities in an *in vitro* motility assay. *Nature* 1991; 352: 307-11.
- Yanagida T, Harada Y, Ishijima A. Nanomanipulation of actomyosin molecular motors *in vitro*: a new working principle. *Trends Biochem Sci* 1993; 18: 319-24.
- Harada Y, Sakurada K, Aoki T, Thomas D, Yanagida T. Mechanochemical coupling in actomyosin energy transduction studied by *in vitro* movement assay. *J Mol Biol* 1990; 216: 49-68.
- Lombardi V, Piazzesi G, Linari M. Rapid regeneration of the actin-myosin power stroke in contracting muscle. *Nature* 1992; 355: 638-40.
- Spudich JA. How molecular motors work. *Nature* 1994; 372: 515-8.
- Finer J, Simmons RM, Spudich JA. Single myosin molecule mechanics: piconewton forces and nanometre steps. *Nature* 1994; 368: 113-9.
- Huxley AF. Muscle structure and theories of contraction. *Progr Biophys Chem* 1957; 7: 255-318.
- Lecarpentier Y, Coirault C, Lerebours G, Desche P, Scalbert E, Lambert F, Chemla D. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on crossbridge properties of diaphragm in cardiomyopathic hamsters of the dilated bio 53-58 strain. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 630-6.
- Coirault C, Lambert F, Joseph T, Blanc F.X, Chemla D, Lecarpentier Y. Developmental changes in crossbridge properties and myosin isoforms in hamster diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 959-67.
- Lowey S, Waller GS, Trybus KM. Skeletal muscle myosin light chains are essential for physiological speeds of shortening. *Nature* 1993; 365: 454-6.
- Uyeda TQP, Spudich JA. A functional recombinant myosin II lacking a regulatory light chain-binding site. *Science* 1993; 262: 167-87.
- Uyeda TQP, Ruppel K, Spudich JA. Enzymatic activities correlate with chimeric substitutions at the acting-binding face of myosin. *Nature* 1994; 368: 567-9.
- Gollub J, Cremona CR, Cooke R. ADP release produces a rotation of the neck region of smooth myosin but not skeletal myosin. *Nat Struct Biol* 1996; 3: 796-802.

Yves Lecarpentier

Professeur des universités, praticien hospitalier.

Jean-Christophe Lambry

Ingénieur à l'Inserm.

Denis Chemla

Maître de conférence des universités, praticien hospitalier.

Catherine Coirault

Chargée de recherche à l'Inserm.

Service de physiologie cardiovasculaire et respiratoire, CHU de Bicêtre, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Université Paris XI, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France, et Inserm U. 451, LOA-ENSTA-École Polytechnique, Batterie de l'Yvette, Chemin de la Hunière, 91125 Palaiseau, France.

TIRÉS À PART

Y. Lecarpentier.