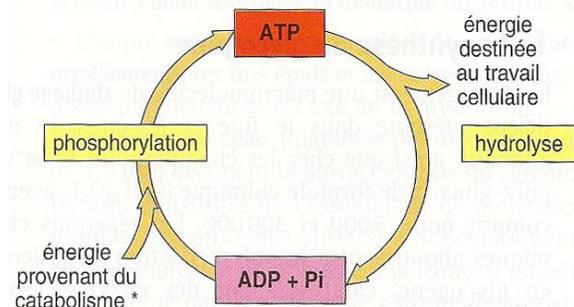


# L'ATP et sa régénération

Q1: rappelez l'importance de l'ATP dans la contraction musculaire et justifiez sa régénération permanente  
 Q2: quelle est la principale réserve énergétique du muscle ?  
 Q3: quelles sont les deux principales voies de régénération de L'ATP ?



• Variations de la composition chimique d'un muscle frais (évaluées par kg de muscle frais)

Constituants chimiques	Avant contraction	Après contraction
glycogène	10,8 g.kg <sup>-1</sup>	8 g.kg <sup>-1</sup>
ATP	4 à 6 mmol.kg <sup>-1</sup>	4 à 6 mmol.kg <sup>-1</sup>

- Lors d'un exercice physique de forte intensité, la vitesse d'utilisation de l'ATP par l'organisme peut atteindre 0,5 kg min<sup>-1</sup>.
- Dans un muscle frais, la réserve en ATP est environ de 4 à 6 millimoles.kg<sup>-1</sup> soit 0,25 à 0,42 % de la masse totale du muscle.

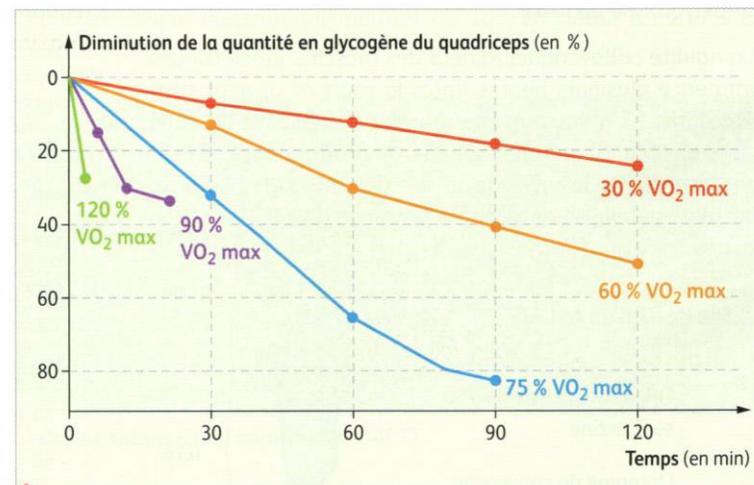
► La concentration d'ATP a été déterminée dans une fibre musculaire au repos.

► L'hydrolyse de l'ATP libère environ 30 kJ par mole. Il devient alors possible d'estimer la quantité d'énergie qu'un muscle peut libérer et la comparer à l'énergie à fournir lors d'un effort, sachant qu'un individu de 70 kg possède environ 30 kg de muscle.

Mesures réalisées	Pour un individu de 70 kg	Pour 1 kg de muscle
Quantité intracellulaire d'ATP (en mmol)	120 à 180	4 à 6
Quantité d'énergie correspondante (en kJ)	5,1 à 7,5	0,17 à 0,25
Quantité d'énergie dépensée lors d'une course sur 100 m (en kJ)	132	4,4
Quantité d'énergie dépensée lors d'une minute de marche à 2 km/h (en kJ) (promenade très lente)	9,3	0,31

► Concentration d'ATP, énergie potentielle et énergie nécessaire pour différentes activités.

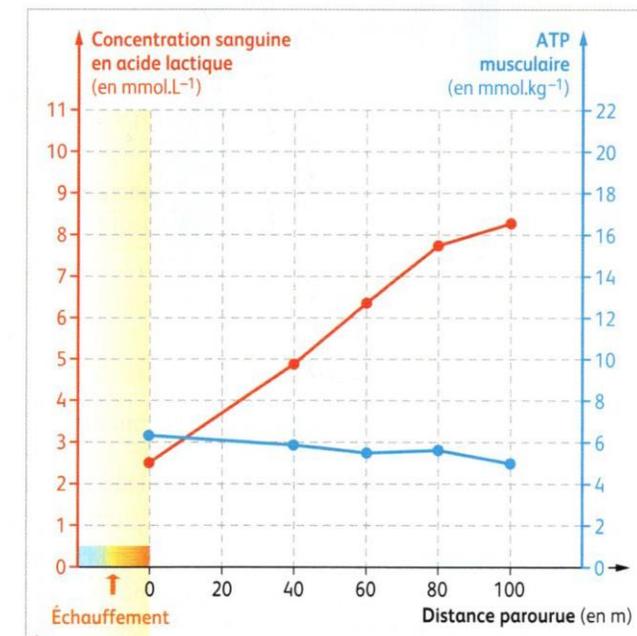
- Le glycogène est la forme de stockage du glucose dans de nombreuses cellules animales, dont les fibres musculaires.
- La concentration en glycogène a été déterminée dans des quadriceps au cours du temps en fonction de l'intensité de l'effort.



a Concentration en glycogène dans les muscles selon l'intensité de l'effort. Les chiffres représentent le pourcentage de VO<sub>2</sub>max.

► Les teneurs en ATP dans le muscle et en acide lactique dans le sang, alimentant le quadriceps lors d'une course sur 100 m, ont également été évalués (doc b).

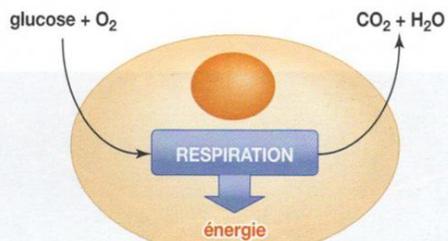
► Des analyses complémentaires, concernant notamment la consommation d'O<sub>2</sub> et à la concentration en certaines molécules clés des principales voies de dégradation des glucides et des lipides, permettent de déterminer la source d'énergie à l'origine de la contraction musculaire au cours du temps ou selon le type d'activité sportive.



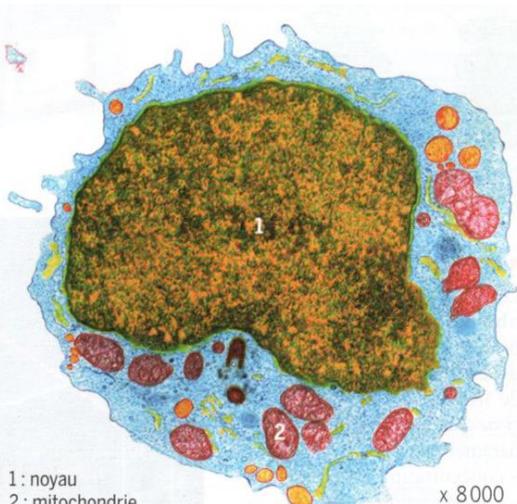
b Concentration en ATP et en acide lactique dans le muscle et le sang lors d'une course à pied de 100 m.

# Les mitochondries, organites de la respiration cellulaire

La respiration est un phénomène intracellulaire qui consiste en une oxydation d'un métabolite organique, produisant des déchets minéraux ( $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ ). Les réactions chimiques de la respiration libèrent de l'énergie utilisable par la cellule.

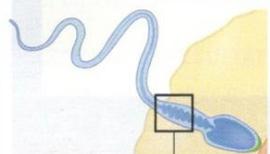


Dans toute cellule **eucaryote** (donc aussi bien chez les animaux que chez les plantes ou les **mycètes**), on peut observer au microscope électronique des **mitochondries**, petits organites plus ou moins nombreux noyés dans le cytoplasme.

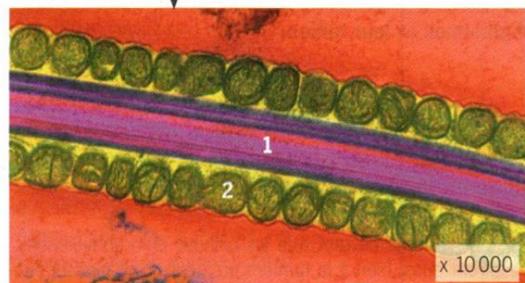
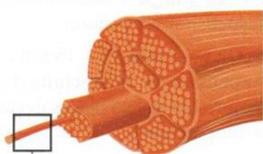


1 : noyau  
2 : mitochondrie  
Lymphocyte humain observé au MET x 8000

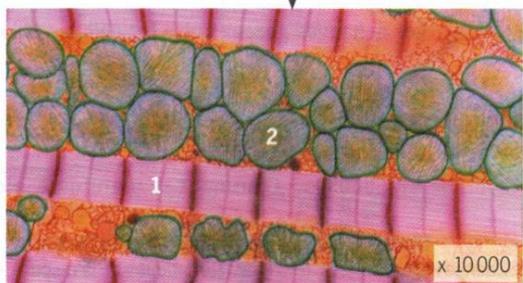
La respiration : une oxydation de métabolites organiques.



Certaines cellules, très spécialisées, ont des besoins énergétiques particulièrement importants. C'est, par exemple, le cas des spermatozoïdes et des fibres musculaires.



a Portion du cytoplasme d'un spermatozoïde  
1 : fibrilles flexibles du flagelle  
2 : mitochondrie



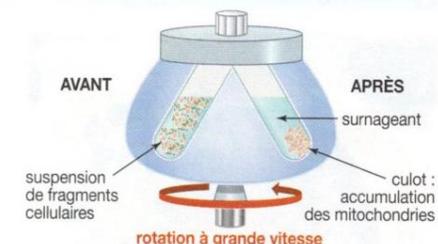
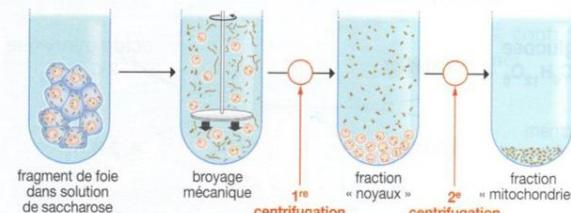
b Portion du cytoplasme d'une fibre musculaire  
1 : élément contractile de la fibre musculaire  
2 : mitochondrie

Des cellules aux besoins énergétiques particulièrement importants.

## Une mise en évidence expérimentale du rôle des mitochondries

Pour étudier le rôle des mitochondries, il est nécessaire de les isoler. Pour cela, on utilise des cellules particulièrement riches en mitochondries, par exemple des cellules du foie.

Les cellules subissent d'abord un broyage mécanique modéré afin de libérer les constituants sans trop les léser. Le broyat est ensuite centrifugé : la rotation à grande vitesse des tubes contenant les extraits cellulaires permet de séparer les constituants cellulaires et d'obtenir une fraction riche en mitochondries. L'isolement réel des mitochondries nécessite cependant une centrifugation à très grande vitesse (imparfaitement réalisée avec une centrifugeuse de lycée).



La préparation d'une suspension riche en mitochondries.

### UNE HYPOTHÈSE À ÉPROUVER

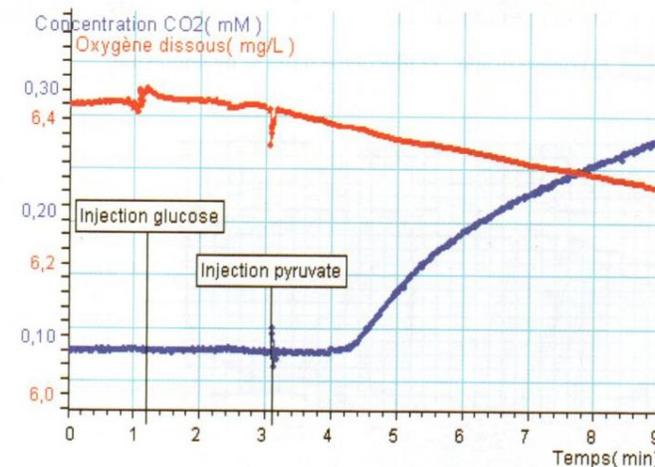
Différentes études et observations suggèrent que la respiration se déroule dans les mitochondries mais qu'une première étape se produit dans le cytoplasme, en dehors des mitochondries.

Cette première étape consisterait en une scission (et une déshydrogénation) du glucose ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ) en deux molécules d'acide pyruvique ( $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3$ ).

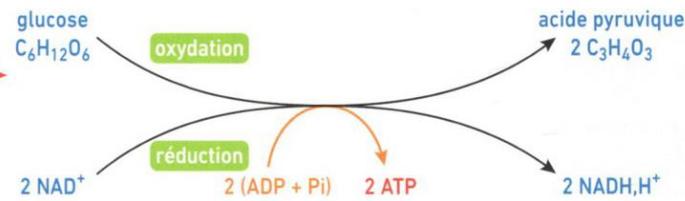
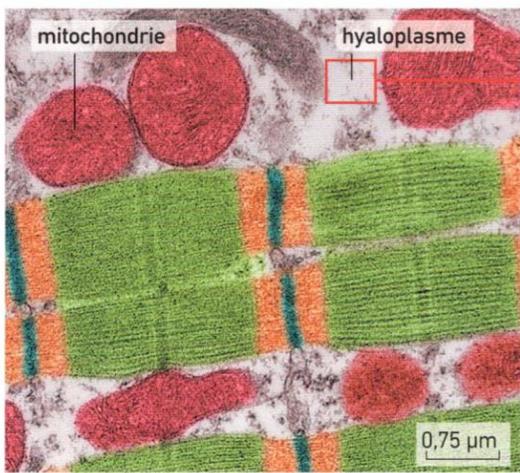
Pour éprouver cette hypothèse, on prépare un extrait contenant des mitochondries isolées et on mesure les concentrations en dioxygène et en dioxyde de carbone de cette suspension.

Remarque : Le pyruvate est la forme ionique de l'acide pyruvique.

### RÉSULTAT



La mise en évidence du rôle des mitochondries dans le processus de respiration cellulaire.

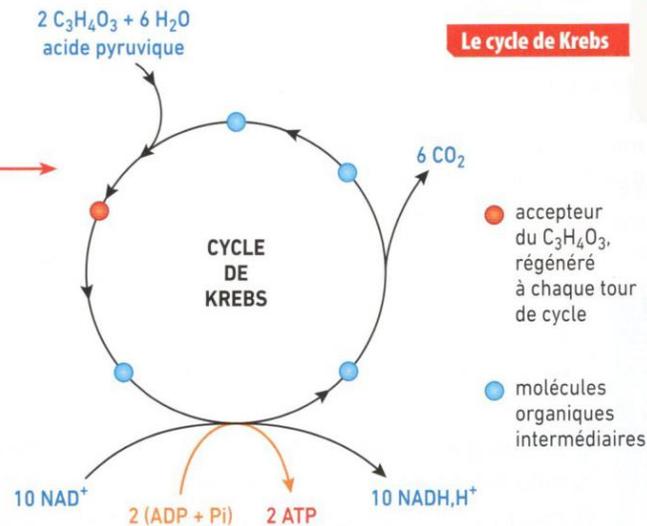
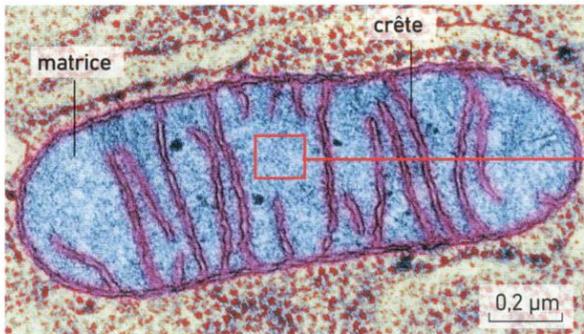
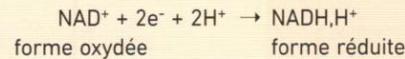


Dans le hyaloplasme\* (ou cytosol), la molécule de glucose est progressivement convertie en deux molécules d'acide pyruvique : cette succession de réactions chimiques s'appelle la **glycolyse\***. Globalement, deux événements importants se produisent :

- Le glucose est oxydé en acide pyruvique. Cette réaction est couplée à la réduction d'un composé, le  $\text{NAD}^+$ .
- L'énergie libérée lors de cette oxydoréduction permet la synthèse de deux molécules d'ATP.

**A** Première étape : la glycolyse, dans le hyaloplasme (cellule musculaire observée au MET).

Souvent qualifié de transporteur d'hydrogène, le  $\text{NAD}^+$  (Nicotinamide adénine dinucléotide) est une molécule présente dans le cytoplasme des cellules de tous les êtres vivants. Cette molécule peut être sous une forme oxydée ou réduite :

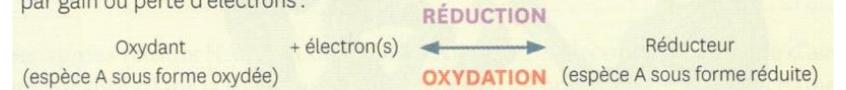


Dans le compartiment interne des mitochondries (la matrice), l'acide pyruvique est totalement oxydé au cours d'une série de réactions chimiques appelée **cycle de Krebs\***. Ce cycle rejette du dioxyde de carbone et génère des  $\text{NADH, H}^+$  ainsi que des molécules d'ATP.

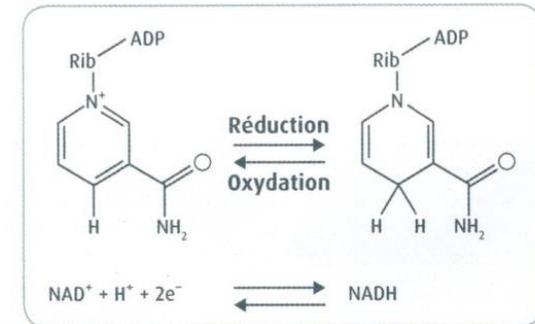
**B** Deuxième étape : le cycle de Krebs, dans la matrice des mitochondries (observation au MET)

## Les étapes de la respiration cellulaire (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup>)

- Un **oxydant** est une espèce chimique capable de gagner un ou des électrons.
- Un **réducteur** est une espèce chimique capable de céder un ou des électrons.
- Un oxydant et un réducteur forment un **couple** si l'on peut passer de l'un à l'autre par gain ou perte d'électrons :

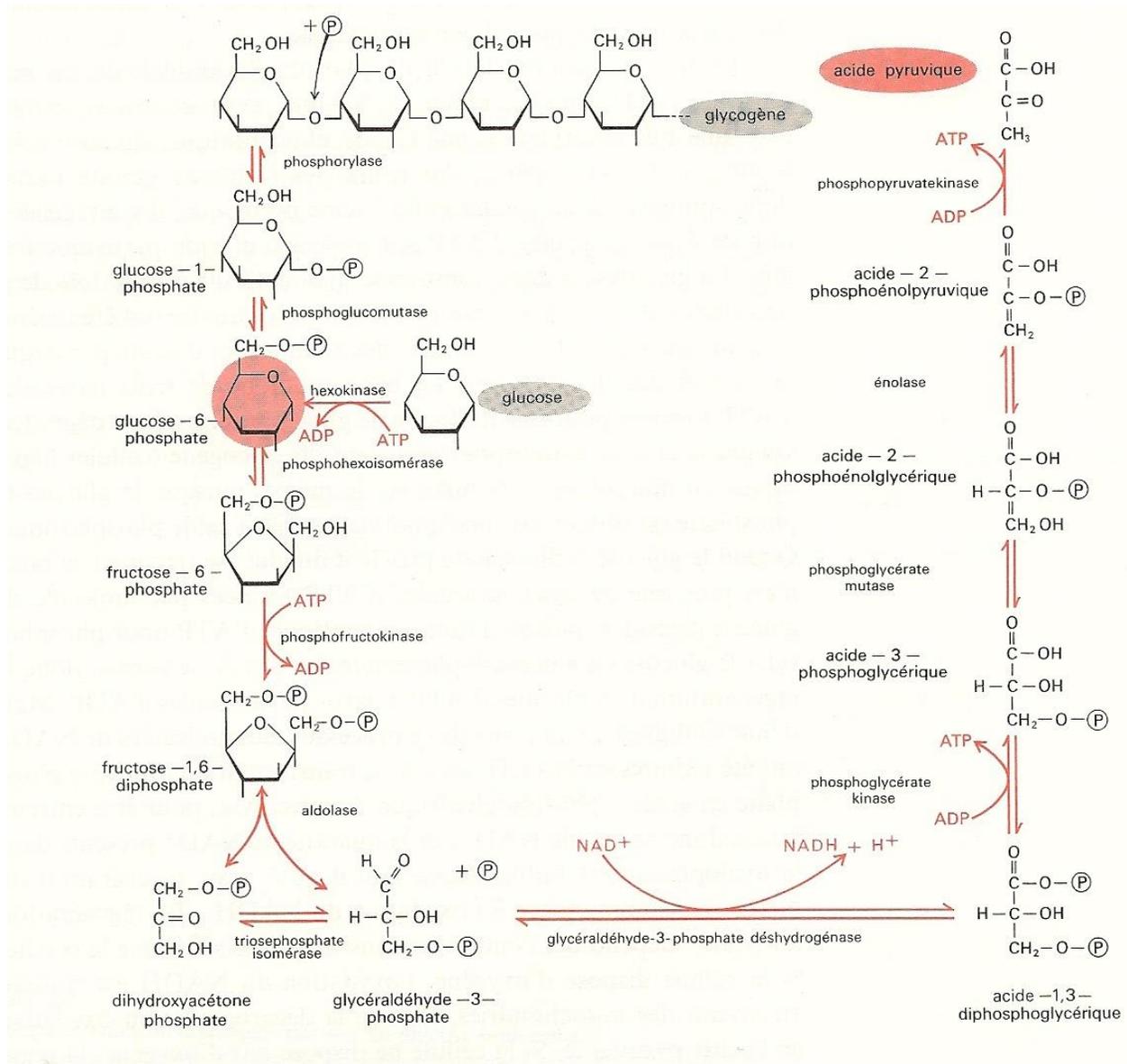


- Une **oxydation** correspond à une perte d'électrons.
- Une **réduction** correspond à un gain d'électrons.

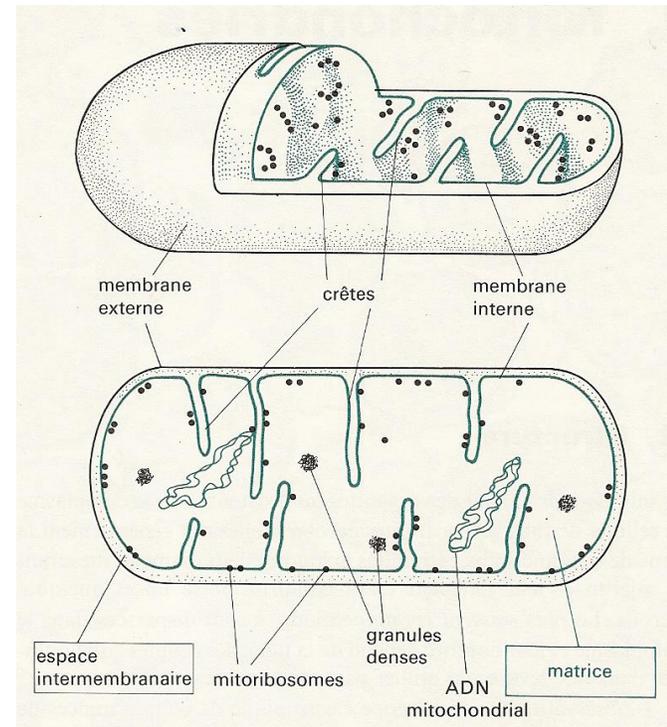
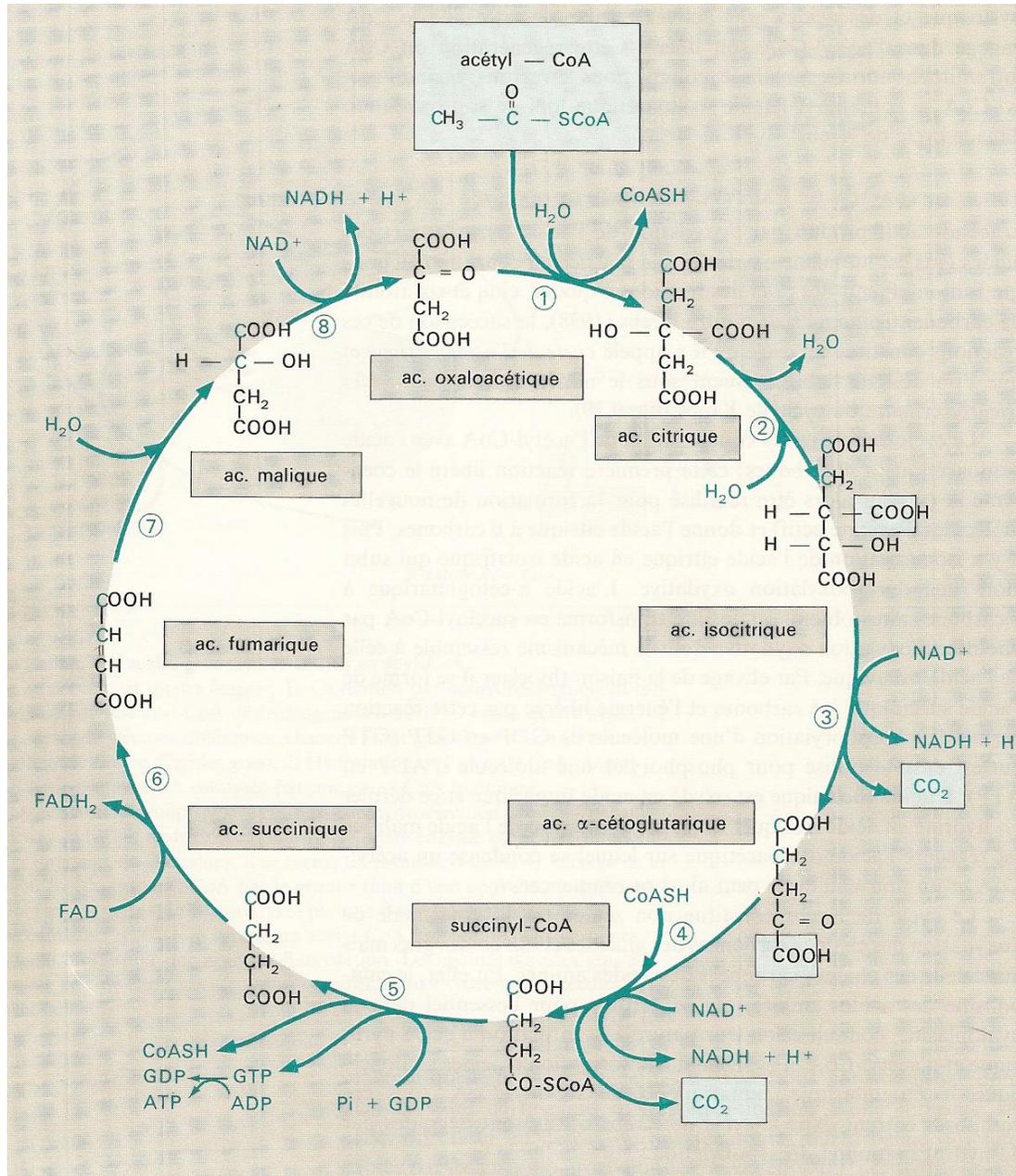


**Le couple  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ .** Le  $\text{NAD}^+$  est qualifié de coenzyme. Il est présente dans toutes les cellules vivantes. Il existe sous une forme oxydée, notée  $\text{NAD}^+$ , et une forme réduite, notée  $\text{NADH}$ . Il joue un rôle de transporteur d'électrons dans les voies métaboliques.

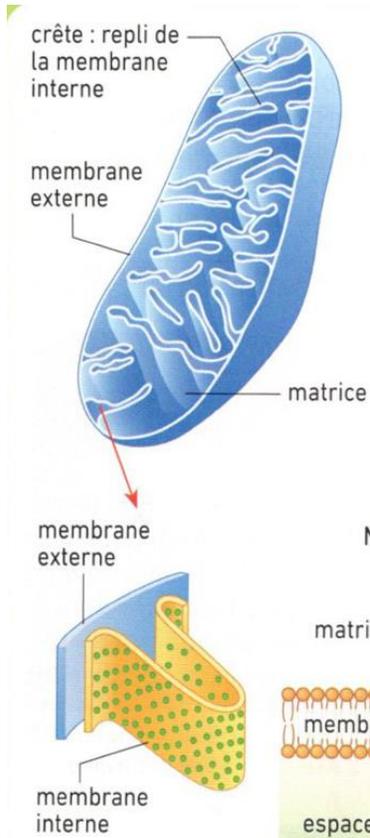
# HP Les étapes de la glycolyse (dans le cytoplasme)



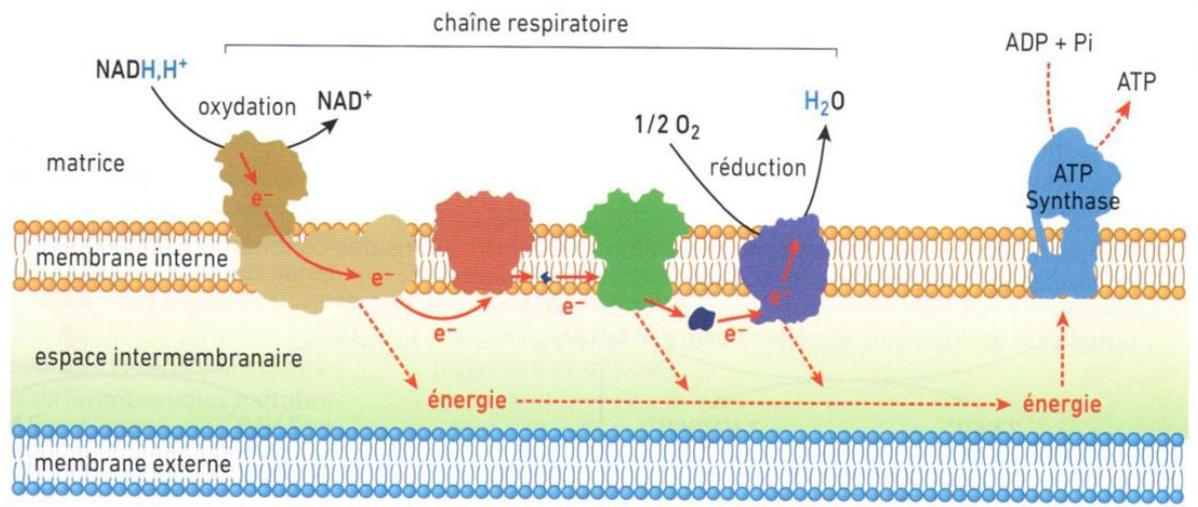
# HP Le cycle de Krebs (dans la matrice mitochondriale)



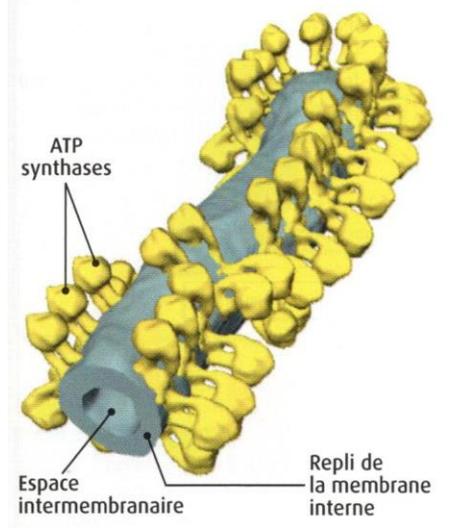
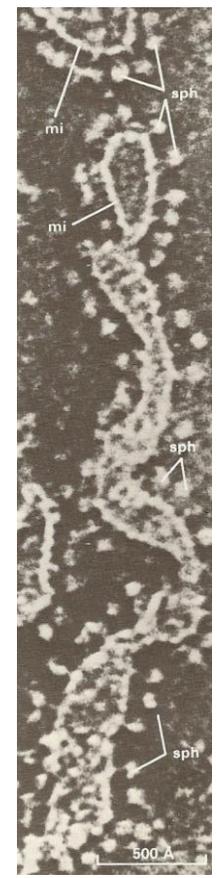
# Les étapes de la respiration cellulaire (3<sup>ème</sup>)



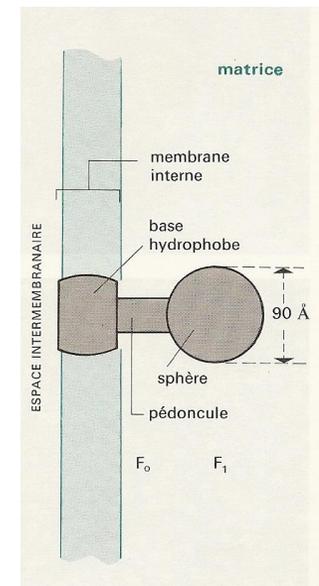
L'observation au microscope électronique montre qu'une mitochondrie possède deux membranes (doc. 1B). Alors que la membrane externe est ordinaire, la membrane interne présente une structure complexe avec de très nombreux replis, appelés crêtes mitochondriales. En outre, la membrane interne est très riche en protéines (80 % de ses constituants, contre 50 % pour la membrane externe). Un ensemble complexe de molécules enchâssées dans la membrane interne constitue la **chaîne respiratoire\***. Ces molécules assurent une ré-oxydation des composés réduits  $\text{NADH, H}^+$  produits par la glycolyse et le cycle de Krebs. Chaque transporteur de la chaîne accepte les électrons du transporteur précédent et les transmet au suivant. Finalement, en bout de chaîne, c'est le dioxygène qui accepte électrons et protons pour former de l'eau. Ces oxydations fournissent à l'ATP synthase l'énergie permettant de produire 32 molécules d'ATP à partir de 12 molécules de  $\text{NADH, H}^+$ .



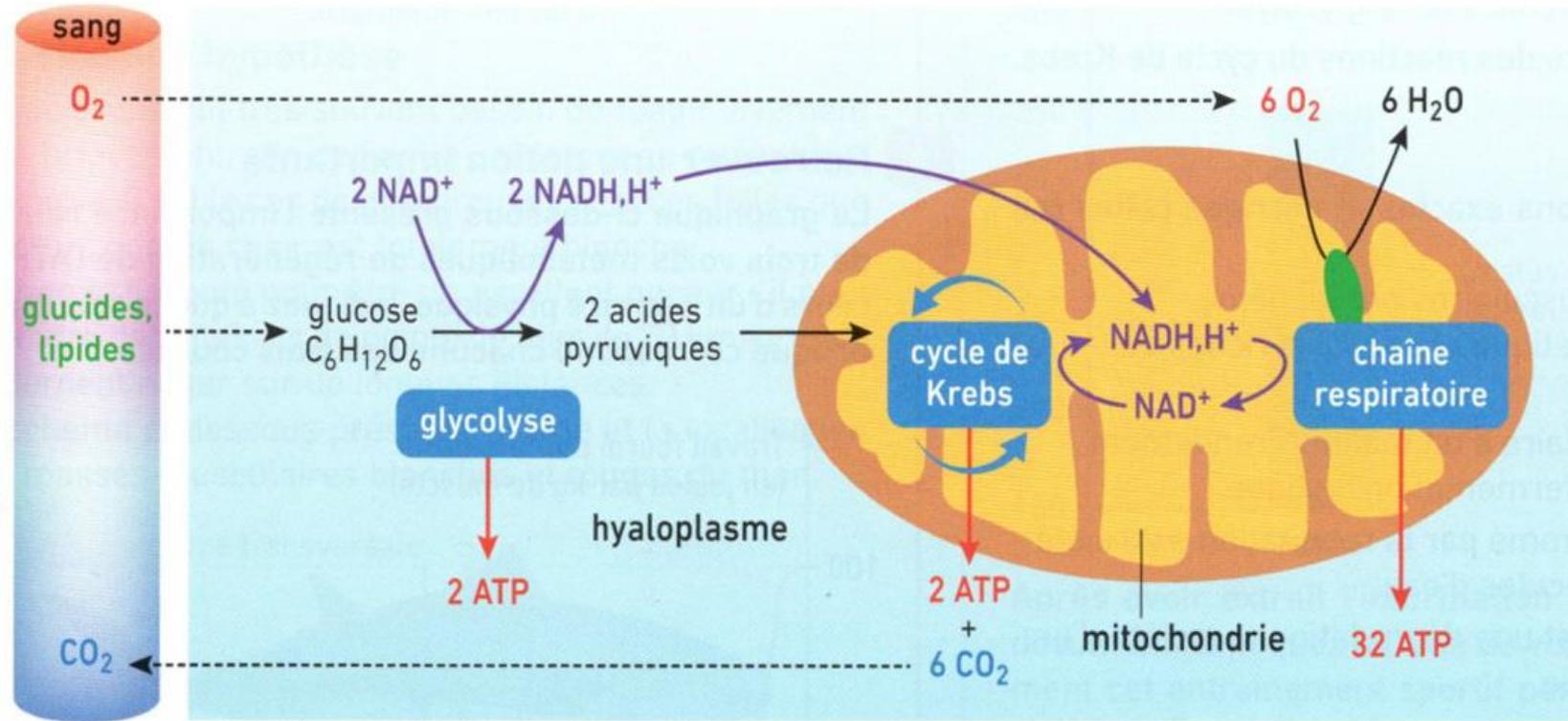
**A** Troisième étape : les réactions de la chaîne respiratoire dans les crêtes mitochondriales.



**Observation en cryotomographie électronique d'une crête de mitochondrie.**



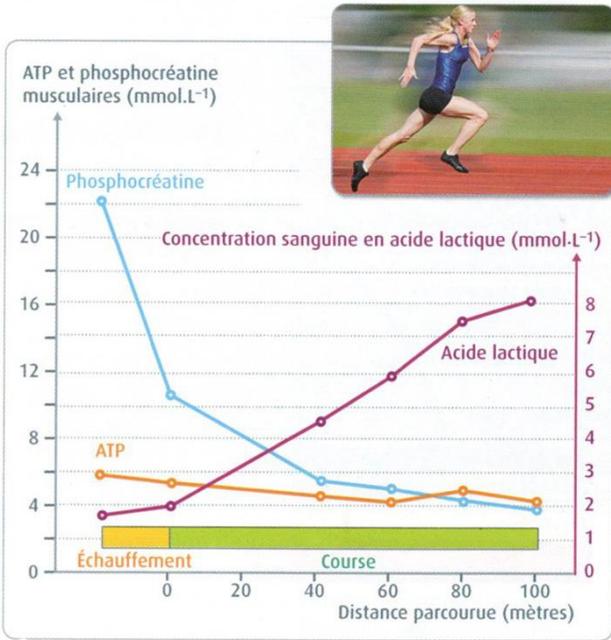
## Le bilan de la respiration cellulaire



- Q1: sachant que les acides gras et mêmes les acides aminés peuvent aussi être dégradés par les enzymes mitochondriales, quels sont les métabolites énergétiques des cellules musculaires?  
Q2: quelle est la molécule énergétique stockée dans la cellule musculaire ? Quel est le métabolite préférentiel des cellules musculaires ?  
Q3: combien de molécules d'ATP sont elles produites lors de la dégradation d'une molécule de glucose, précisez la quantité pour chacune des 3 étapes ?  
Q4: écrivez le bilan chimique et énergétique de la respiration cellulaire

# D'autres voies pour produire de l'ATP

Q: à partir de ces documents, quelles sont les autres voies de régénération de l'ATP dans la cellule musculaire ?

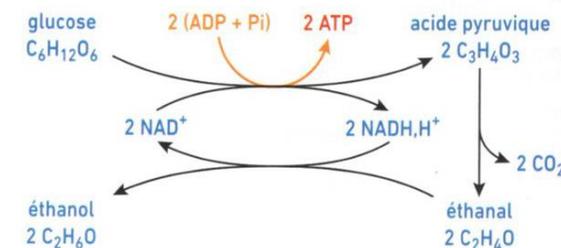
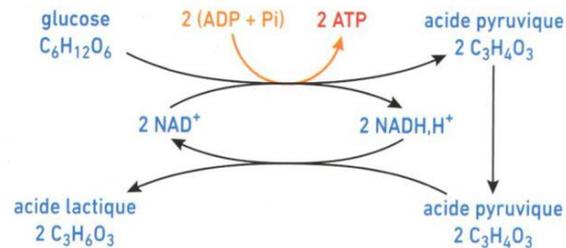


**Évolution de quelques paramètres musculaires et sanguins au cours d'un sprint.** On mesure les concentrations musculaires en ATP et en phosphocréatine, ainsi que la concentration sanguine en acide lactique, lors d'un exercice constitué d'un échauffement et d'une course de 100 m (durée 10 secondes environ).

Pour régénérer en permanence le stock d'ATP nécessaire à la contraction, les cellules musculaires sont capables de respirer, ce qui nécessite un approvisionnement constant et suffisant en dioxygène. Mais, comme les levures, elles peuvent aussi réaliser une fermentation\*.

Dans les fermentations, l'ensemble des réactions se déroulent dans le cytoplasme et ne nécessitent donc pas

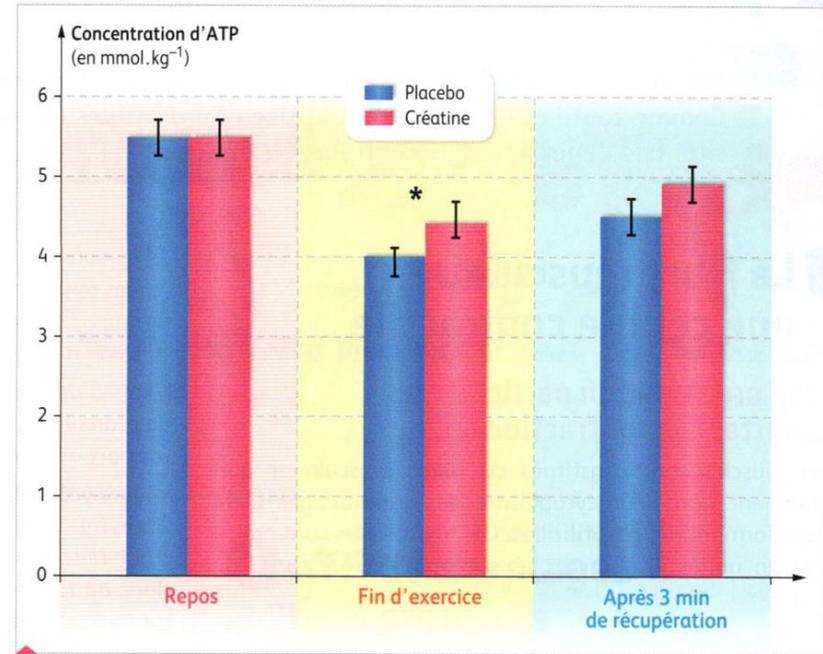
d'organites particuliers. Lors d'une fermentation, la dégradation du glucose est incomplète : il y a production d'un composé secondaire dont la nature dépend des enzymes spécifiques présentes dans les cellules. Les fibres musculaires sont capables d'effectuer la fermentation lactique\* : celle-ci ne nécessite pas de dioxygène et s'effectue donc dans des conditions anaérobies\*.



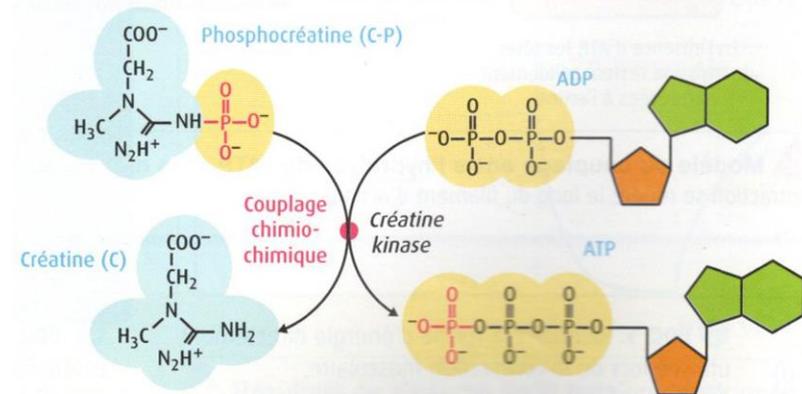
La créatine est un produit très connu dans le milieu de la musculation. Elle permet d'améliorer légèrement les performances lors d'efforts soutenus ne dépassant pas quelques minutes.

Elle est naturellement présente dans les muscles au repos chez l'Homme, à une concentration d'environ 40 mmol/kg où elle est transformée en phosphocréatine.

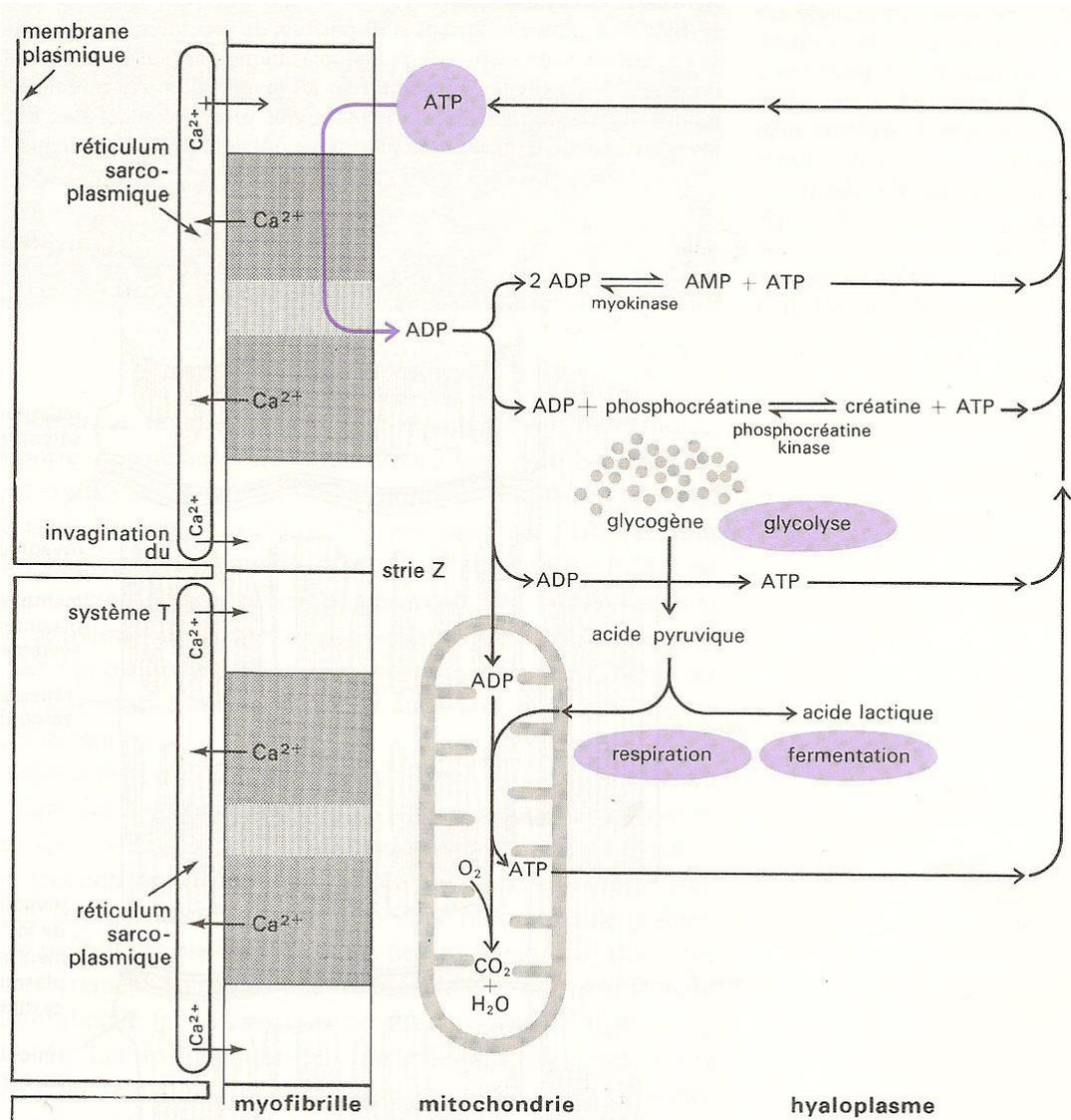
La concentration d'ATP est déterminée dans le quadriceps d'individus ayant suivi ou non une supplémentation en créatine de 20 g/jour pendant 5 jours, les autres recevant un placebo. Celle-ci est évaluée au début de l'exercice (des extensions pendant 3 min), à la fin et après 3 min de récupération.



Concentration d'ATP à différentes périodes d'un exercice musculaire. L'astérisque indique que la différence est significative.

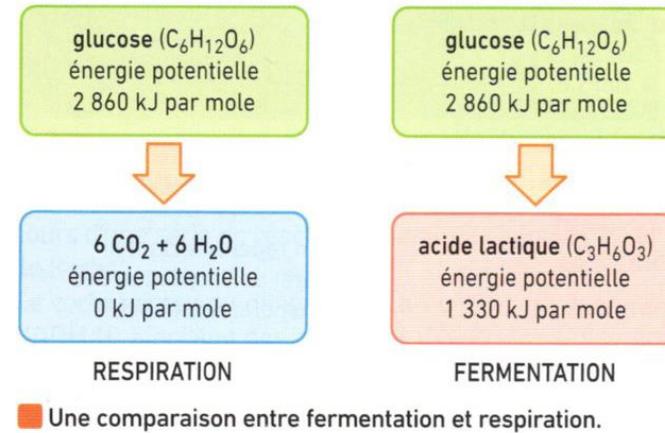


## Bilan: les voies de régénération de l'ATP dans la cellule musculaire



Respiration et fermentation sont deux façons différentes de produire de l'énergie (ATP) à partir d'un métabolite organique. Leur **rendement\*** est cependant bien différent : alors que la respiration produit 36 ATP par mole de glucose consommé, la fermentation n'en produit que 2.

L'énergie potentielle\* fournie par la combustion complète d'un métabolite organique peut-être mesurée expérimentalement. Par ailleurs, on connaît aussi l'énergie susceptible d'être libérée par l'hydrolyse d'une mole d'ATP : dans les cellules, elle est environ de 50 kJ par mole.



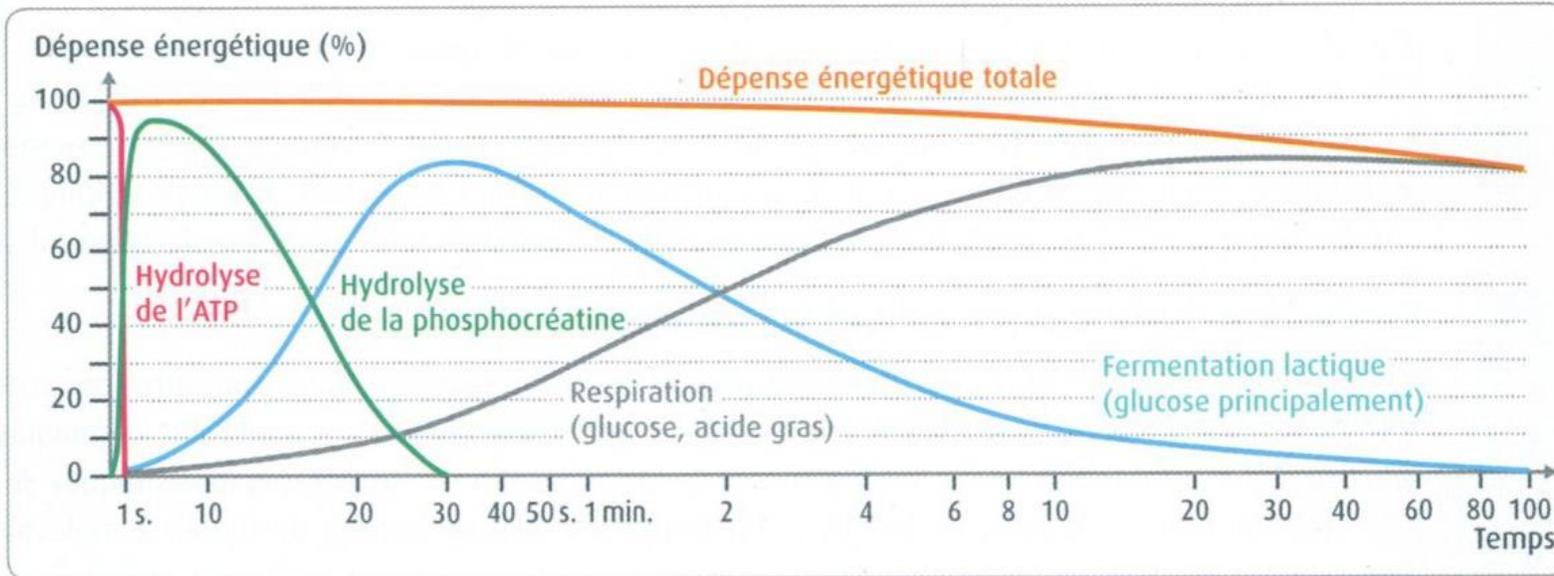
### Les voies lentes:

- en absence de dioxygène: voie anaérobie lactique ou fermentation lactique rendement faible, production d'acide lactique donc limité dans le temps
- en présence de dioxygène: voie aérobie, la respiration est la voie principale et la plus rentable pour produire de l'ATP, principalement à partir du glycogène musculaire hydrolysé en glucose et des acides gras

### Les voies rapides (voies anaérobies alactique)

- à partir de la phosphocréatine dont le stock est faible
- grâce à la myokinase et à partir de 2 ADP (production très limitée)

## Exercice: relai entre les modalités de régénération de l'ATP lors d'un effort musculaire



La concentration d'ATP dans les cellules musculaires est faible (à peine suffisante pour assurer une seconde d'effort) et ne varie quasiment pas pendant l'effort musculaire. L'ATP est donc régénéré au fur et à mesure de sa consommation.

Q1: montrez comment au cours de cet effort les voies de régénération se relaient en les justifiant

Q2: quelles sont les voies métaboliques fournissant l'ATP lors d'un d'une course de 400m d'une durée de 43 secondes ?

Q3: quelles sont les voies métaboliques fournissant l'ATP lors d'un d'une course de 100m en 10 secondes ?

Q4: quelles sont les voies métaboliques fournissant l'ATP lors d'un soulevé en haltérophilie d'une durée de 4 secondes ?

# La spécialisation des fibres musculaires

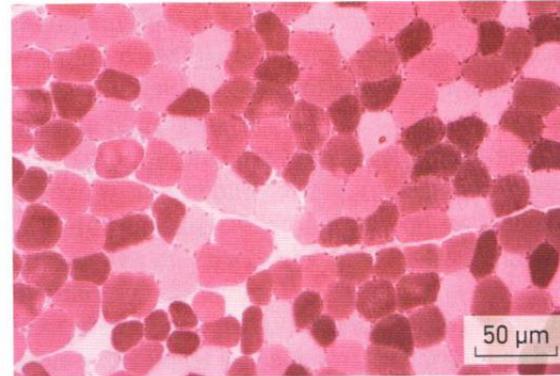
• L'observation microscopique ci-dessous (A) a été réalisée grâce à une coloration particulière : l'intensité de la coloration traduit en effet l'activité d'une enzyme spécifique intervenant dans la production d'ATP par les mitochondries.

On y distingue ainsi deux types principaux de fibres musculaires :

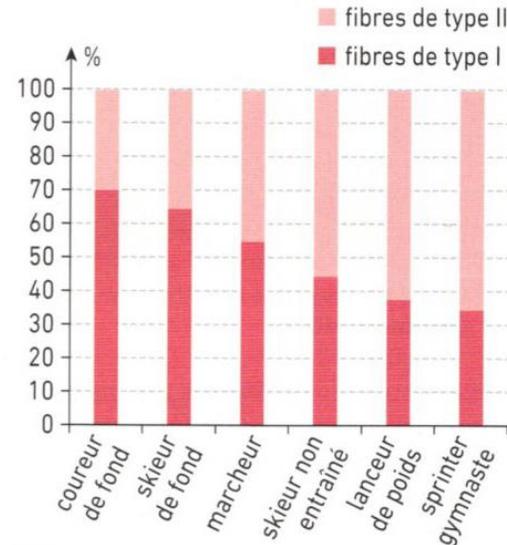
- les fibres de type I, de couleur foncée, à forte activité enzymatique mitochondriale ;
- les fibres de type II, de couleur claire, à faible activité enzymatique mitochondriale.

Il existe cependant des fibres intermédiaires entre ces deux types de fibres musculaires.

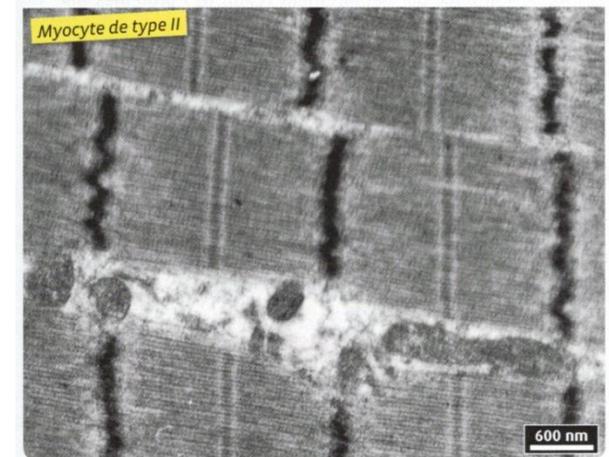
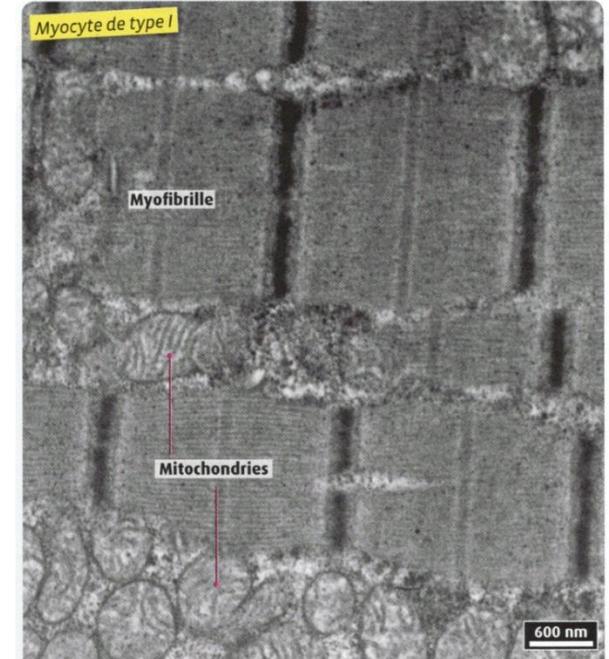
caractéristiques	fibres I (rouges)	fibres II (blanches)	
		Ila	Ilb
1. Vitesse de contraction Temps nécessaire pour atteindre la tension maximale (ms)	lente 80	moyenne 50	rapide 30
2. Force développée	+	++	+++
3. Fatigabilité	+	++	+++
4. Métabolisme dominant	oxydatif (aérobie)	mixte	glycolytique (anaérobie)
5. Présence de mitochondries	+++	++	+
6. Nombre de capillaires par fibre	4,5	3-4	3
7. Myoglobine (transport de O <sub>2</sub> dans la fibre)	+++	++	+
8. Réserves en substrats : glycogène triglycérides	++ +++	++ ++	+++ +
9. Enzyme hydrolysant l'ATP	- +	+++	+++
10. Proportion moyenne dans les muscles :			
triceps du bras	30 %	70 %	
soléaire (muscle de la jambe)	85 %	15 %	



A Coupe transversale des fibres musculaires après coloration (MO).



B Proportions des types de fibres en fonction de la pratique sportive.



Coupes longitudinales de deux cellules musculaires observées au microscope électronique. Des cellules musculaires de type I et II coexistent dans un même muscle.

Caractéristiques des fibres musculaires I et II.

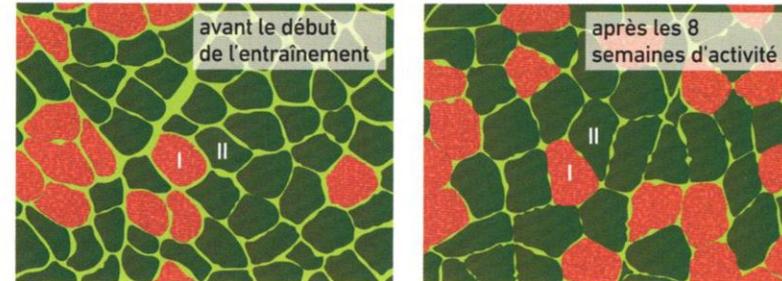
# L'adaptation du muscle à l'effort

Un muscle sollicite des fibres musculaires spécialisées et des voies métaboliques différentes pour assurer sa contraction et adapter son métabolisme au type d'effort pratiqué.

Comment le muscle s'adapte-t-il au type d'effort fourni ?

Q: montrez comment l'entraînement modifie les phénotypes musculaires à différentes échelles traduisant la plasticité musculaire.

Des biopsies\* de cellules musculaires, réalisées avant et après un entraînement d'endurance de huit semaines, permettent de déceler les variations des types de fibres (type I ou type II, voir p. 427) ainsi que leurs surfaces, mesurées dans une section de coupe transversale.

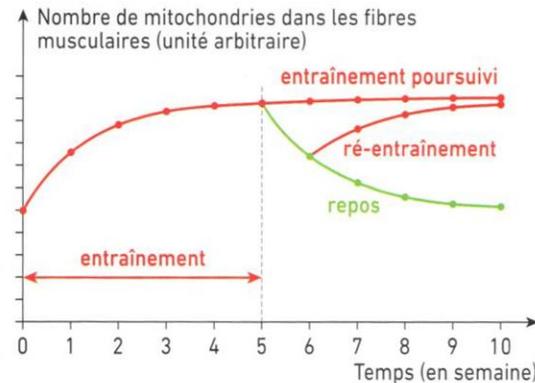


**A** Biopsies révélant les types de fibres (coupe transversale).

200 µm

Des dosages du nombre de mitochondries dans les fibres musculaires ont été effectués tout au long d'un stage d'endurance. Les jours suivants, certains des participants se mettent au repos, d'autres se reposent une semaine et

s'entraînent à nouveau, d'autres encore poursuivent l'entraînement sans interruption (C). Ce dosage est complété par celui d'enzymes du métabolisme impliquées dans la production d'ATP (D).



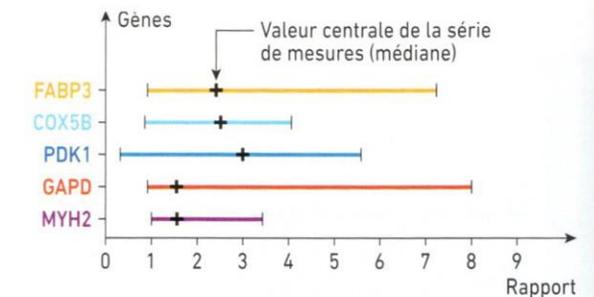
**C** Variation du nombre de mitochondries.

Avant et après un entraînement de six semaines, on a mesuré dans les fibres musculaires la quantité d'ARNm correspondant à des gènes codant pour :

- une protéine intervenant dans le métabolisme des acides gras (FABP3) ;
- une enzyme de la chaîne respiratoire mitochondriale (COX5B) ;
- une enzyme mitochondriale transformant le pyruvate (PDK1) ;
- une enzyme de la glycolyse (GAPD) ;
- la synthèse de la myoglobine\* (MYH2).

	Sujet non entraîné	Sujet après 6 mois d'entraînement
Activité d'une enzyme de la glycolyse (µmol/min/g)	20	24
Activité d'une enzyme du cycle de Krebs (µmol/min/g)	23	41
Activité d'une enzyme de l'oxydation des lipides (µmol/min/g)	0,6	1,2

**D** Dosage d'enzymes du métabolisme énergétique.



**E** Rapport  $\frac{\text{ARNm après entraînement}}{\text{ARNm avant entraînement}}$

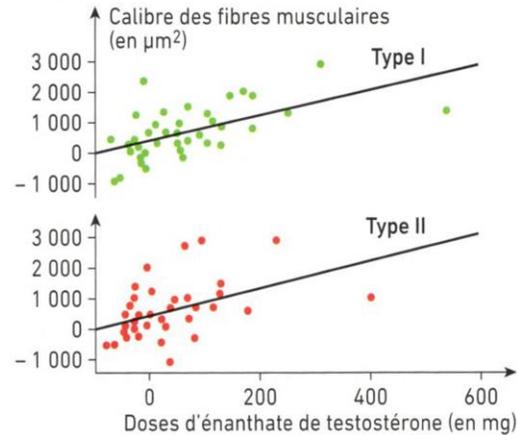
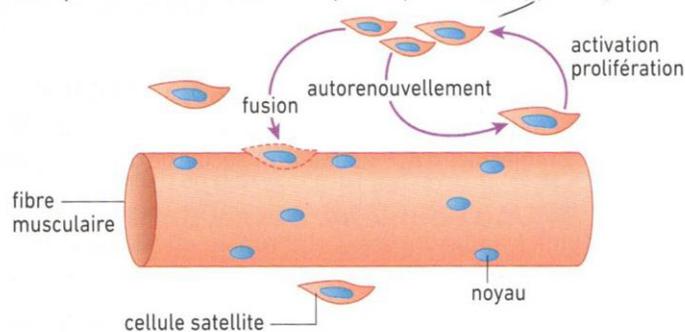
# Le dopage aux stéroïdes anabolisants

Les stéroïdes anabolisants\* sont des hormones de synthèse qui dérivent toutes de la testostérone. Cette hormone est produite principalement chez l'homme, et assure différentes fonctions, dont la masculinisation de l'individu, en particulier par augmentation de la masse musculaire. Chez l'homme, un taux de testostérone insuffisant est préjudiciable à la fonction de procréation (production de spermatozoïdes). Afin d'y remédier, des stéroïdes anabolisants comme la nandrolone peuvent être prescrits par les médecins. Mais ces molécules sont hélas détournées de leurs indications thérapeutiques et utilisées comme **produits dopants\*** par des sportifs désireux d'augmenter leur masse musculaire afin d'améliorer leurs performances. Cette pratique est interdite car déloyale et très néfaste pour la santé.

Pour comprendre comment les stéroïdes anabolisants augmentent la masse musculaire, plusieurs tests contrôlés en milieu médical ont été réalisés. Des hommes non entraînés ont reçu des doses croissantes de 25 à 600 mg/semaine d'éнанthate de testostérone pendant 20 semaines.

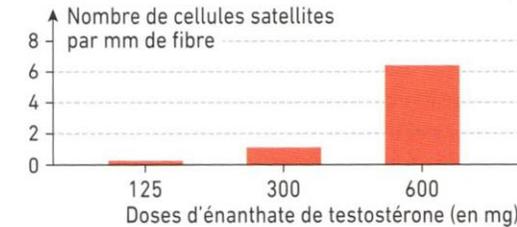
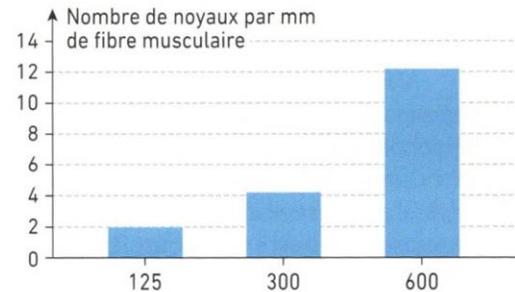
Les graphiques (A) et (B) montrent les effets de ce traitement sur le calibre des fibres musculaires, le nombre de noyaux dans les fibres musculaires et le nombre de cellules satellites.

Les cellules satellites sont des cellules souches présentes autour des fibres musculaires. Lorsqu'elles sont activées, elles peuvent proliférer, se différencier et fusionner avec les cellules musculaires. L'ajout de nouveaux noyaux aux fibres musculaires augmentera en fin de compte la capacité des fibres musculaires à exprimer et à synthétiser leurs protéines musculaires et provoquera leur hypertrophie.



D'après : I. Sinha-Hikim & al.

**A** Variation du calibre des fibres.



D'après : I. Sinha-Hikim & al.

**B** Variation du nombre de noyaux et de cellules satellites.

Après avoir pris connaissance des documents pages 13 et 14

- Q1: précisez quel sont les effets de l'éнанthate de testostérone sur le muscle
- Q2: précisez le mode d'action du stanozolol
- Q3: quels sont les effets secondaires et risques à long terme ?
- Q4: expliquez pourquoi le dopage aux stéroïdes anabolisants correspond à une utilisation thérapeutique détournée

Groupe de substance	Occurrence	Constatations		Agents anabolisants	Occurrence	Constatations
Agents anabolisants	1728	50 %	→	Stanozolol	296	22 %
Stimulants	528	15 %		Nandrolone	176	13 %
Diurétiques et autres agents masquants	428	12 %		Metandiedone	143	10 %
Glucocorticostéroïdes	215	6 %		Drostanolone	124	9 %

Source : Agence mondiale anti-dopage, 2015.

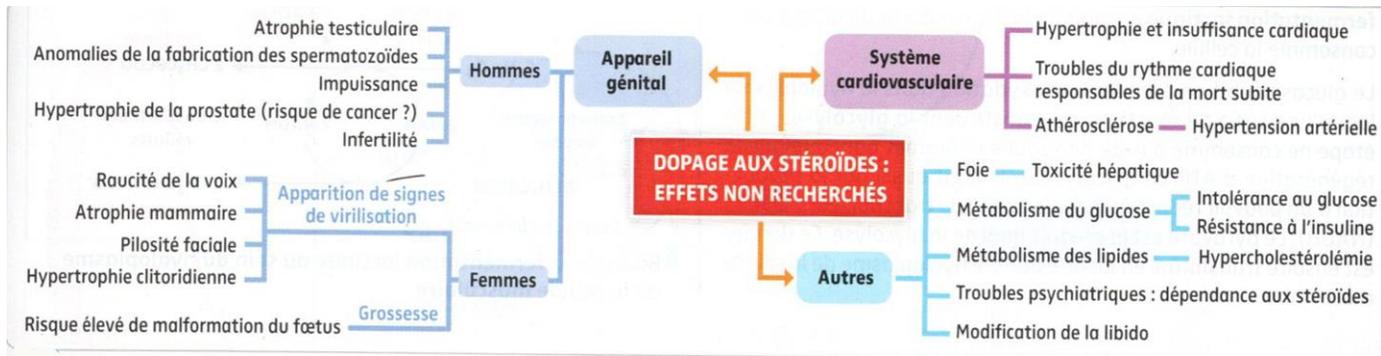
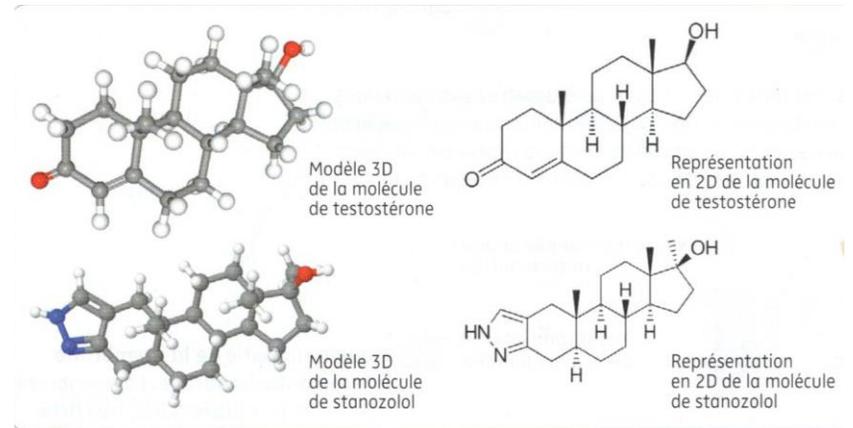
**Chiffres sur le dopage.** Principales classes de substances identifiées dans des résultats d'analyse anti-dopage anormaux (tableau de gauche) et principales molécules pour la classe des stéroïdes, tous sports confondus (à droite). Les agents anabolisants augmentent la synthèse des protéines au sein des cellules. Le stanozolol est interdit en compétition sportive comme hors compétition.

Échantillon	Catégories de poids	Classements dans la discipline	Mortalité (en nombre d'individus et en %)	Causes (et nombre)
62 hommes (origine : Finlande)	82,5 kg – 125 kg	Rangs 1 à 5 lors des championnats de Finlande entre 1977 et 1982	8 (12,9 %)	Suicide (3) Infarctus du myocarde (3) Coma hépatique (1) Cancer du système lymphatique (1)

**Étude sur des haltérophiles soupçonnés d'utilisation de stéroïdes.** L'étude menée sur 12 ans a déterminé la cause des décès prématurés parmi un groupe de sujets fortement soupçonnés d'avoir utilisé des stéroïdes anabolisants pendant plusieurs années à des fins non médicales. La mortalité a été comparée au reste de la population finlandaise, qui était de 3,1 % à l'époque.

**Modèles moléculaires de la testostérone et du stanozolol, un dérivé de synthèse.**

Chez l'homme, la testostérone, produite essentiellement par les testicules, se lie à des récepteurs spécifiques grâce à la complémentarité de leurs structures tridimensionnelles. Ce genre de récepteur est notamment présent dans les cellules musculaires. Le stanozolol est utilisé dans le cadre de la médecine vétérinaire, notamment pour stimuler le développement musculaire chez l'animal affaibli.



**Effets non recherchés du dopage aux stéroïdes.** Cette liste d'effets compile des résultats de recherches scientifiques.

