

## Chapitre 5 : Origine de l'ATP nécessaire à la contraction musculaire

La contraction musculaire et plus généralement l'ensemble des activités cellulaires consomment de l'énergie. La principale source d'énergie immédiatement disponible pour la cellule est l'adénosine triphosphate ou ATP. Les besoins en ATP sont constants, les réserves presque inexistantes : pour être disponible, cette molécule doit être régénérée en permanence.

Comment la cellule musculaire régénère-t-elle l'ATP nécessaire à sa contraction?

### I. L'ATP, molécule clé du métabolisme énergétique des cellules

Le rôle principal de l'ATP est de fournir l'énergie nécessaire aux réactions chimiques des cellules. La réaction d'hydrolyse de l'ATP en adénosine di phosphate (noté ADP) + ion phosphate libre (noté Pi) est une réaction qui libère de l'énergie :



L'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP varie suivant les conditions du milieu (concentration des autres substances, température, PH...). Dans les conditions qui règnent dans les cellules, elle est de l'ordre de  $50 \text{ kJ.mol}^{-1}$  et permet la réalisation de réactions biochimiques qui nécessitent de l'énergie (ex : la contraction musculaire). On parle de couplage énergétique lorsque l'hydrolyse de l'ATP qui libère de l'énergie permet la réalisation d'une autre réaction qui, elle, nécessite de l'énergie. Au repos, une personne hydrolyse environ 45 Kg d'ATP par jour.

Au contraire, la réaction de synthèse de l'ATP à partir d'adénosine diphosphate (= ADP) et de phosphate inorganique (= Pi) est une réaction qui nécessite de l'énergie :



L'ATP n'est pas stockée, mais régénérée aussi vite qu'elle est détruite. Plusieurs voies métaboliques permettent de régénérer l'ATP.

### II. Les voies de régénération de l'ATP

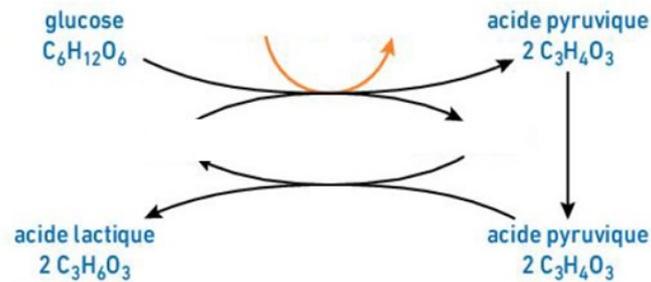
#### A. Deux voies métaboliques anaérobies

La respiration n'est pas la seule voie métabolique fournissant l'énergie nécessaire à la contraction cellulaire. En effet, la voie respiratoire est assez longue à se mettre en place et donc deux autres voies permettent de fournir rapidement de l'ATP au début d'un exercice physique. Ces deux voies sont anaérobies car elles se déroulent sans utilisation de dioxygène.

- la voie de la phosphocréatine permet une production d'ATP instantanée, car la phosphocréatine stockée dans le cytoplasme peut transférer un groupement phosphate à l'ADP, grâce à un couplage énergétique chimiochimique. Mais en moins de 30s les stocks de phosphocréatine et donc d'ATP produit par cette voie s'épuisent.

- Les fibres musculaires ont également la capacité d'effectuer une fermentation lactique, voie métabolique plus rapide, ne nécessitant pas de dioxygène (conditions anaérobies). La fermentation est une oxydation incomplète des substrats organiques. Dans un premier temps, une glycolyse permet l'oxydation d'1 molécule de glucose en deux acides pyruviques, ce qui permet la production de 2 ATP. Puis l'acide pyruvique issu de la glycolyse est réduit en acide

lactique ce qui est couplé à l'oxydation des  $\text{NADH}, \text{H}^+$  en  $\text{NAD}^+$ . Cette deuxième étape constitue la fermentation sens strict. La fermentation permet donc de régénérer les  $\text{NAD}^+$  indispensables pour que se réalise la glycolyse. Seule la glycolyse qui précède le mécanisme fermentaire permet la formation de deux molécules d'ATP pour une molécule de glucose partiellement oxydée : c'est donc un mécanisme peu efficace.



Remarque :  
Une autre voie anaérobie,

## **B. La respiration, principale voie de régénération de la molécule d'ATP.**

### Activité 15

Chez la plupart des cellules eucaryotes, l'énergie nécessaire aux activités cellulaires est fournie par la **respiration** cellulaire. Cette voie métabolique, consommant du **dioxygène**, permet une oxydation **complète** du glucose à l'origine de la production d'ATP. L'énergie nécessaire à la production d'ATP est apportée par le glucose qui détient une énergie chimique potentielle.

*\*\* Cette respiration peut être mise en évidence par la mesure des échanges gazeux des cellules avec leur environnement. L'étude d'une culture de levures (qui utilisent en permanence de l'ATP pour croître et se multiplier) a permis notamment de caractériser la respiration. Dans un milieu aérobie (en présence de dioxygène) les levures consomment du dioxygène et rejettent du dioxyde de carbone (ExAO).*

*\*\* On peut aussi étudier le rôle des mitochondries avec un système ExAO, en suivant la teneur en dioxygène dans une suspension de mitochondries (cf activité 15).*

*On cherche à identifier le substrat utilisé par les mitochondries glucose ou acide pyruvique. De plus on cherche à montrer l'importance de la chaîne d'oxydoréduction (chaîne respiratoire) dans la respiration cellulaire.*

## a. Les mitochondries, organites de la respiration cellulaire

Les **mitochondries** sont les organites où se déroule l'essentiel de la respiration cellulaire. Elles sont particulièrement nombreuses dans les cellules aux besoins énergétiques importants, comme les fibres musculaires.

*\*\*Au MET cet organite, issu de l'endosymbiose d'un procaryote, apparait limité par une **double membrane** (membrane externe et membrane interne), c'est donc une structure constituée de 2 compartiments : l'espace inter membranaire et la matrice.*

*La membrane interne forme de nombreux replis appelés **crêtes** mitochondriales.*

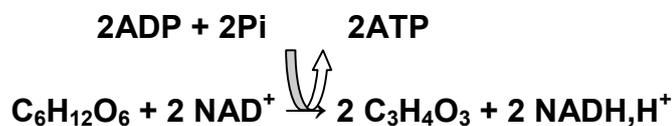


## b. Les étapes de la respiration cellulaire

La respiration comporte plusieurs étapes :

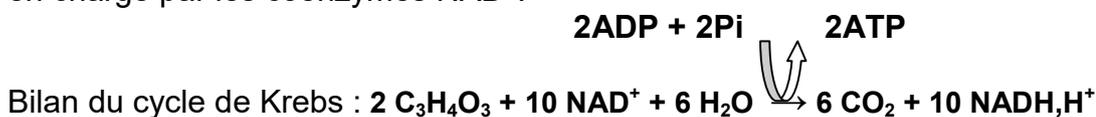
### • La glycolyse dans le hyaloplasme

La glycolyse, première étape de la respiration cellulaire se déroule dans le hyaloplasme. Elle aboutit à l'oxydation partielle du glucose en 2 molécules d'acide pyruvique (pyruvate), tandis que les coenzymes ( $\text{NAD}^+$ ) sont réduits ( $\text{NADH},\text{H}^+$ ). Cette réaction d'oxydo-réduction s'accompagne de la synthèse de 2 molécules d'ATP à partir de d'ADP + Pi.



### • Le cycle de Krebs, dans la matrice des mitochondries

La deuxième étape se déroule dans la matrice de la mitochondrie. L'acide pyruvique subit une série de réactions (décarboxylations oxydatives) constituant le cycle de Krebs. Au cours de ces réactions l'acide pyruvique, en présence d'eau est totalement oxydé. C'est l'origine du dioxyde de carbone rejeté par la respiration. Cette dégradation, produit aussi des électrons et des protons pris en charge par les coenzymes  $\text{NAD}^+$ .

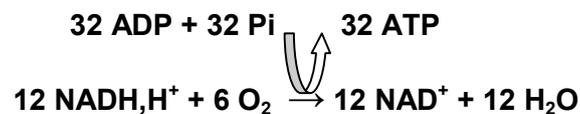


En même temps, **2 ATP** sont synthétisées à partir de  $2\text{ADP} + 2\text{P}_i$ .

### • L'oxydation des composés réduits au niveau des crêtes mitochondriales

La troisième étape se déroule dans les **crêtes** de la membrane interne de la mitochondrie. Les crêtes mitochondriales sont riches en molécules (enchâssées dans la membrane) qui constituent ce qu'on appelle la **chaîne respiratoire** mitochondriale. Par une série **d'oxydoréductions**, cet ensemble oxyde les composés réduits  $\text{NADH}, \text{H}^+$  obtenus précédemment. Les électrons et les protons sont transférés jusqu'à un accepteur final : le dioxygène (réduit en eau). Ces réactions permettent la production de **32** molécules d'ATP.

Les réactions peuvent être écrites de la manière simplifiée suivante :



L'oxydation **complète** d'une molécule de glucose est couplée à la synthèse de **36** molécules d'ATP, donc un rendement en ATP très élevé. (Voir **Schéma bilan du TP**)

La respiration est le mécanisme le **plus** efficace pour produire durablement de l'ATP.

## C. Le métabolisme des fibres musculaires

### TD1 : Des cellules musculaires spécialisées dans des efforts de nature différente

Un muscle squelettique renferme des fibres musculaires spécialisées dans des efforts de nature différente.

*\*\*L'observation d'une coupe transversale de fibres musculaires après coloration particulière (l'intensité de la coloration traduit l'activité d'une enzyme spécifique intervenant dans la production d'ATP par les mitochondries) a permis de distinguer 2 types principaux de fibres musculaires.*

- Les fibres de type I, de couleur foncé, à forte activité enzymatique mitochondriale.
- Les fibres de type II, de couleur clair, à forte activité enzymatique mitochondriale.

- **les fibres lentes de type I riches** en mitochondries, d'une puissance modérée, mais très résistante à la fatigue. Leur voie principale de régénération de l'ATP est la respiration. Elles sont sollicitées lors d'exercices d'endurance.

- **Les fibres de type II pauvres** en mitochondries, très puissantes mais peu résistantes à la fatigue. Elles régénèrent l'ATP principalement par fermentation lactique. Elles sont sollicitées pour des exercices intenses de courtes durées.

Remarque ; il existe des fibres intermédiaires, donc moyennement fatigables, moyennement puissantes et moyennement durantes. Elles utilisent des métabolismes anaérobie et aérobie. Elles sont sollicitées lors d'efforts divers comme la marche ou le sprint.

Au cours d'un exercice, les trois voies métaboliques susceptibles de fournir de l'ATP au muscle se succèdent, mais la part prise par chacune d'entre elle est différente suivant le type d'effort à fournir (et donc les différents types de fibres sollicitées).

### **III. Dopage et fonctionnement de la cellule musculaire**

#### **TD2 : le dopage aux stéroïdes anabolisants : une pratique à risque.**

Les muscles s'adaptent continuellement aux changements d'activité par un remodelage de leur phénotype. La proportion des fibres de types I ou II composant les muscles, génétiquement déterminée, est variable selon les individus. Des études tendent à montrer qu'un entraînement physique ciblé peut cependant modifier cette proportion des fibres et produire des remaniements dans la structure et le métabolisme des cellules musculaires.

Afin d'améliorer leurs performances, certains sportifs détournent de leur usage médical des molécules comme les stéroïdes anabolisants qui sont des dérivés de la testostérone (\*\*ex : le stanozolol). Pris à forte dose ces produits augmentent la masse et la force musculaire. Malheureusement, outre l'acte de tricherie qu'il constitue, le dopage a des effets catastrophiques. Il peut entraîner à court terme des lésions musculaires et tendineuses et à long terme cancers, stérilité, voire masculinisation du corps pour les athlètes féminines.

Exercice Nathan p 422 et 423

## TD1 : Des cellules musculaires spécialisées dans des efforts de nature différente

Après avoir montré que les fibres musculaires présentent une spécialisation, vous expliquerez l'intérêt de cette spécialisation.

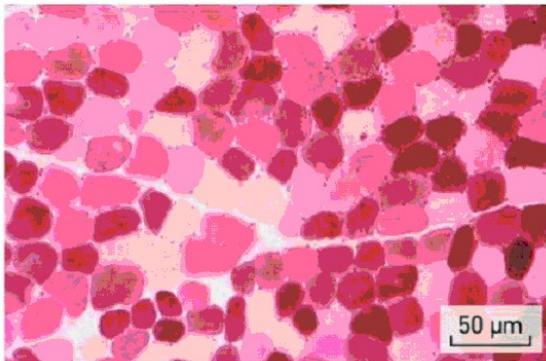
### Document 1 :

• 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. D'autres caractéristiques permettent de distinguer le métabolisme de ces fibres (B).



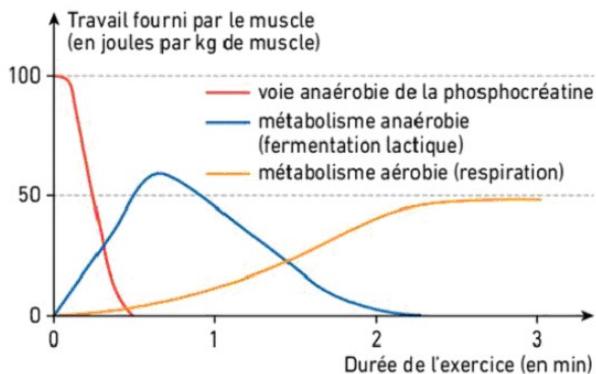
**A** Coupe transversale des fibres musculaires après coloration (MO).

	Fibre de type I	Fibre de type II
<b>Résistance à la fatigue</b>	forte	faible
<b>Vitesse de contraction</b>	lente	rapide
<b>Richesse en mitochondries</b>	élevée	faible
<b>Teneur en enzymes de la fermentation lactique</b>	faible	moyenne à élevée
<b>Irrigation sanguine</b>	forte	faible
<b>Teneur en glycogène*</b>	faible	élevée

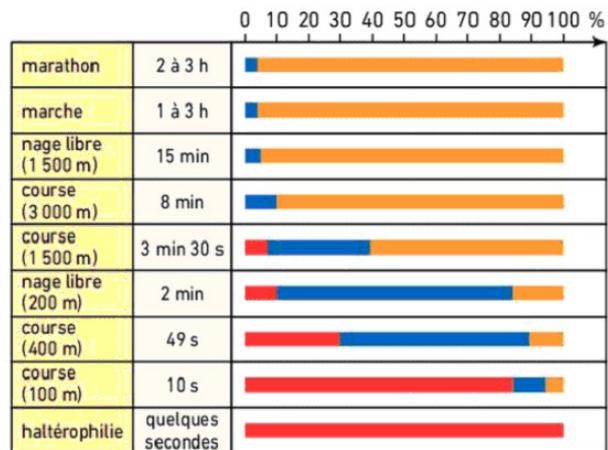
**B** Quelques caractéristiques biochimiques des deux types de fibres musculaires.

\*Le glycogène est une macromolécule glucidique de réserve (polymère de glucose).

Le graphique ci-dessous (C) montre la succession dans le temps des différentes voies métaboliques utilisées par le muscle pour produire l'ATP nécessaire à la contraction au cours d'un exercice d'intensité moyenne. En fonction du type d'effort à fournir et de sa durée, les parts respectives de ces métabolismes varient (D).



C Intervention des voies métaboliques au cours d'un effort musculaire.

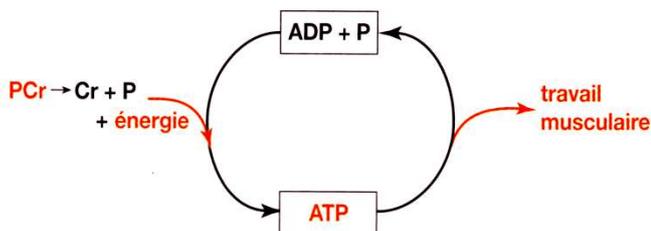


D Parts respectives des voies métaboliques en fonction du type d'effort.

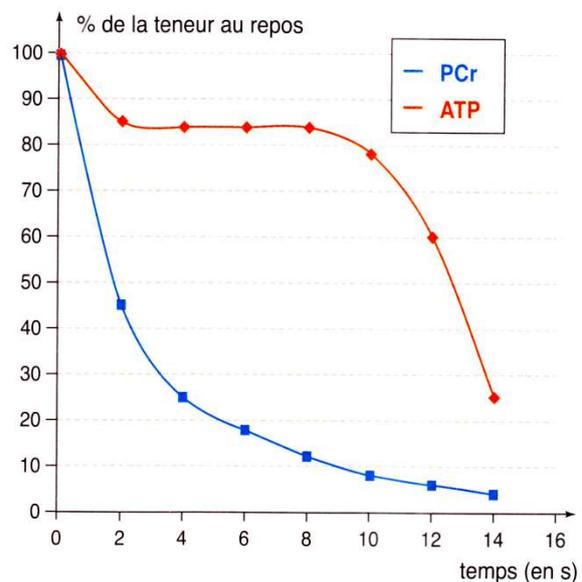
## Document 2 : Des stocks d'ATP immédiatement disponibles mais très limités

Lors d'un exercice bref et intense (haltérophilie, sprint), la puissance musculaire développée est très importante. Dans cette situation, les cellules musculaires utilisent les réserves d'ATP immédiatement disponibles.

Les réserves d'ATP dans une cellule musculaire sont infimes. Il existe cependant dans les cellules une autre molécule, la **phosphocréatine** (PCr), possédant une liaison phosphate à haut potentiel énergétique. L'énergie libérée par l'hydrolyse de la phosphocréatine n'est pas directement utilisée par le muscle mais permet de reconstituer de l'ATP :



Ce système est instantané et ne nécessite aucune structure cellulaire particulière. Il permet de subvenir aux besoins immédiats, mais, très rapidement, les stocks d'ATP et de phosphocréatine s'épuisent.



Variation des taux d'ATP et de phosphocréatine (PCr) dans les muscles au cours d'un sprint.

### Correction

Doc 1A montre que les fibres musculaires présentent une spécialisation

Les fibres de type I sont plus foncées, à forte activité respiratoire puisque la coloration est directement liée à l'activité d'une enzyme intervenant dans la production d'ATP par les mitochondries.

Les fibres de type II sont plus claires, à faible activité mitochondriale, donc une faible activité respiratoire.

Doc 1B montre que :

- les fibres de type I sont en effet riches en mitochondries et fortement irriguées → fibres sont donc peu fatigables car elles utilisent relativement peu de réserves de glycogène (rendement élevé de la respiration) et elles ne produisent pas d'acide lactique. Leur vitesse de contraction est lente, elles sont donc moins puissantes → fibres lentes

- **Les fibres de type II** sont **pauvres en mitochondries, peu vascularisées** et **plus riches en enzymes de la fermentation lactique** ce qui confirme qu'elles utilisent peu le métabolisme respiratoire mais préférentiellement la fermentation lactique pour produire de l'ATP. La fermentation lactique **ayant un faible rendement**, ces fibres ont **besoin de réserves importantes de glycogène**. L'acide lactique produit par la fermentation, la forte consommation de glycogène peuvent rapidement conduire à la fatigue. Ces fibres ont une **vitesse de contraction élevée** et sont **donc puissantes** → **fibres rapides**.

**Le graphique du doc1C** montre l'intervention successive, au cours d'un effort, de trois voies métaboliques susceptibles de fournir de l'ATP au muscle.

- Dans un premier temps, c'est la phosphocréatine qui intervient : en effet, cette voie permet une production d'ATP immédiate, mais brève, en 30 s les stocks sont épuisés (doc2) ;
- L'ATP est ensuite fournie par fermentation lactique.
- Le métabolisme respiratoire intervient plus tardivement, car il nécessite un approvisionnement accru des cellules musculaires en dioxygène, ce qui suppose une adaptation cardio-ventilatoire (augmentation des rythmes cardiaque et respiratoire) qui nécessite du temps pour s'installer.

**D'après le document1D**, la part prise par les trois voies métaboliques est différente suivant le type d'effort à fournir :

- Dans le cas d'un effort violent mais extrêmement bref, comme l'haltérophilie, seule la voie de la phosphocréatine intervient. Notons cependant que les autres voies métaboliques seront nécessaires après cet effort pour restaurer les stocks utilisés.
- Au cours d'un effort bref (course de 100 à 400 m), la voie de la fermentation lactique est prépondérante car la phosphocréatine est vite épuisée et la voie respiratoire n'a pas le temps de s'installer au cours de l'effort.
- Au cours d'un effort prolongé, la voie respiratoire assure durablement la production d'ATP, car c'est le système le plus efficace et le plus durable (meilleur rendement, pas de production d'acide lactique).

L'intérêt pour le muscle de renfermer des fibres musculaires spécialisées dans des efforts de nature différentes est de pouvoir adapter son métabolisme en fonction de l'intensité et la durée de l'activité physique réalisée.

## TD2 : le dopage aux stéroïdes anabolisants : une pratique à risque.

**A partir de l'étude des documents ci-dessous vous présenterez, d'une part le mode d'action et les effets des stéroïdes dans le cadre d'une pratique sportive, d'autre part les risques de cette consommation pour la santé.**

**Vous répondrez à la question sous forme de présentation orale.**

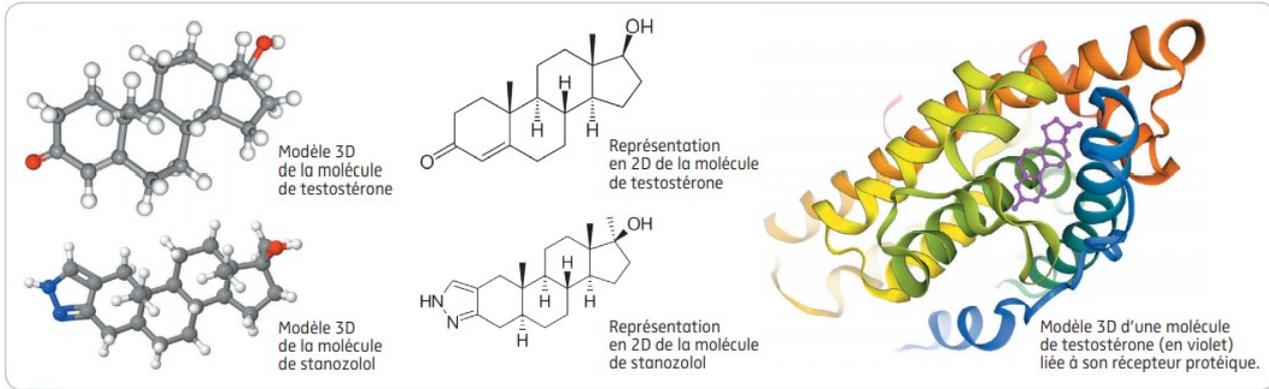
Groupe de substance	Occurrence	Constatations		Agents anabolisants	Occurrence	Constatations
Agents anabolisants	1728	50 %	→	Stanozolol	296	22 %
Stimulants	528	15 %		Nandrolone	176	13 %
Diurétiques et autres agents masquants	428	12 %		Metandiedone	143	10 %
Glucocorticostéroïdes	215	6 %		Drostanolone	124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

**Doc.1** **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.

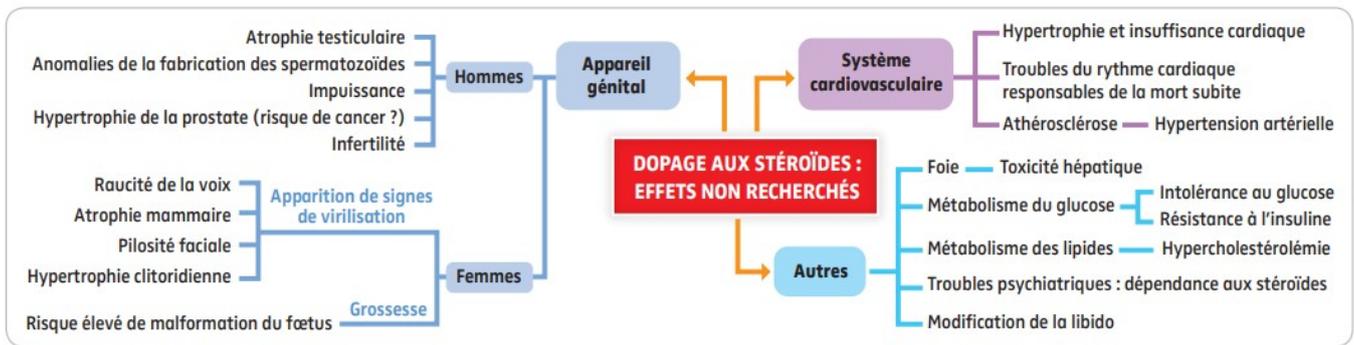
Source : Agence mondiale anti-dopage, 2015.

Occurrence : nombre de tests positifs parmi les tests anormaux.

Constatations : pourcentage de tests positifs par rapport au nombre total d'échantillon anormaux.



**Doc.2 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.



**Doc.3 Effets non recherchés du dopage aux stéroïdes.** Cette liste d'effets compile des résultats de recherches scientifiques.

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)

**Doc.4 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.

Variables	Injections intramusculaires : 600 mg / semaine	Pas d'entraînement		Entraînement (exercices de musculation standardisés trois fois par semaine)	
		Placébo	Testostérone	Placébo	Testostérone
Masse corporelle (kg)	Au départ	79,5 + ou - 4,3	82,2 + ou - 1,9	85,5 + ou - 3,3	76,0 + ou - 3,0
	Après 10 semaines	80,8 + ou - 4,4	85,7 + ou - 1,5	86,4 + ou - 2,9	82,0 + ou - 2,8
Masse sans graisse (kg)	Au départ	65,1 + ou - 2,5	69,9 + ou - 1,3	72,1 + ou - 2,3	65,3 + ou - 1,3
	Après 10 semaines	65,9 + ou - 2,7	73,1 + ou - 2,2	74,1 + ou - 2,2	71,4 + ou - 1,8
Surface du triceps (mm <sup>2</sup> )	Au départ	3 621 + ou - 213	3 579 + ou - 260	4 052 + ou - 262	3 488 + ou - 217
	Après 10 semaines	3 539 + ou - 226	4 003 + ou - 229	4109 + ou - 230	3 984 + ou - 239
Surface du quadriceps (mm <sup>2</sup> )	Au départ	8 796 + ou - 561	9 067 + ou - 398	9 920 + ou - 569	8 550 + ou - 353
	Après 10 semaines	8 665 + ou - 481	9 674 + ou - 472	10 454 + ou - 474	9 724 + ou - 348
Développé couché (kg soulevés)	Au départ	88   ou - 5	96   ou - 8	109   ou - 12	97   ou - 6
	Après 10 semaines	88 + ou - 5	105 + ou - 8	119 + ou - 11	119 + ou - 6
Squat (kg soulevés)	Au départ	102 + ou - 5	103 + ou - 8	126 + ou - 13	102 + ou - 5
	Après 10 semaines	105 + ou - 6	116 + ou - 5	151 + ou - 13	140 + ou - 5

**Doc.5**

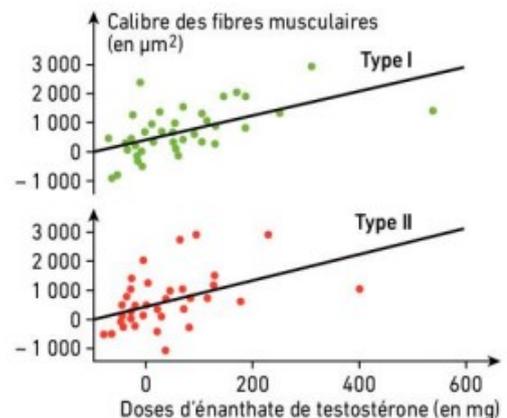
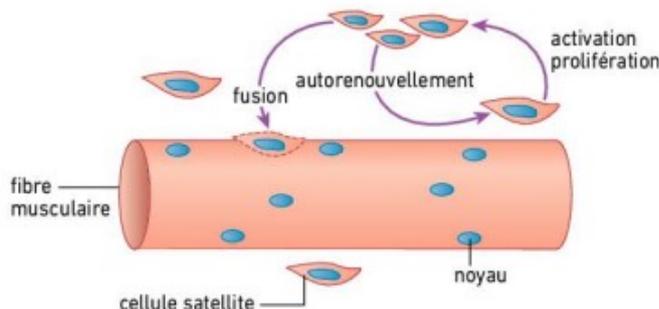
**Effets de doses massives de testostérone chez l'homme.** Dans cette expérience, une quarantaine d'hommes volontaires a été répartie dans quatre groupes similaires en âge, taille et masse corporelle. Les valeurs indiquées sont les moyennes des mesures.

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.

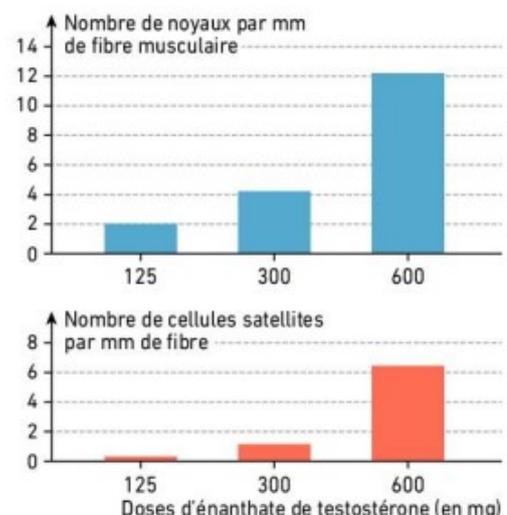
Les graphiques (A) et (B) montrent les effets de ce traitement sur le calibre des fibres musculaires, le nombre de noyaux dans les fibres musculaires et le nombre de cellules satellites.

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.

**Doc.6: Dopage aux stéroïdes anabolisants et masse musculaire.**