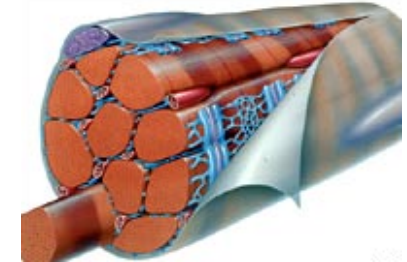




# Métabolisme Musculaire

## A – Métabolisme des Muscles Squelettiques



### I/ Introduction

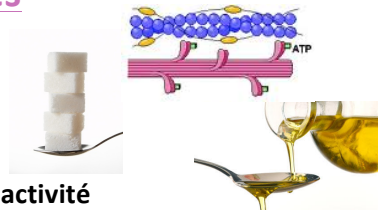
Les **muscles squelettiques** permettent la motricité volontaire du corps humain dans son environnement extérieur (mouvements, stabilité et maintien du corps,...). Ils sont constitués de fibres musculaires de plusieurs types (I, IIa, IIb) dont le métabolisme est différent (aérobie/anaérobie)...

→ 20 à 80% de la production énergétique de l'organisme est destinée à l'activité des muscles squelettiques !

### 1) Substrats Energétiques

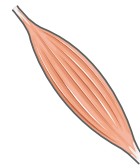
- Acides Gras
- Glucose
- Corps Cétoniques
- Acides Aminés

→ Selon la période alimentaire et l'activité musculaire



### 2) Réserves Energétiques

- Glycogène : ± 400g
- Protéines : ± 6000g
- Triglycérides : faible quantité



**Le muscle possède un grand choix de substrats énergétiques**

### 3) Voies Métaboliques

	OUI	NON
Glycogénogénèse	X	
Glycogénolyse	X	
Glycolyse	X	
Néogluco-génèse		X
Voie des Pentoses Phosphates	X	
Biosynthèse des AG		X
Biosynthèse des TAG	Faible	
β-Oxydation	X	
Lipolyse	Faible	
Cétogénèse		X
Cétolyse	X	
Protéolyse/Protéosynthèse	X	
Dégradation/Biosynthèse d'AA	X	
Cycle de l'Urée		X
Cycle du Citrate	X	
CRM+ATP Synthase	X	

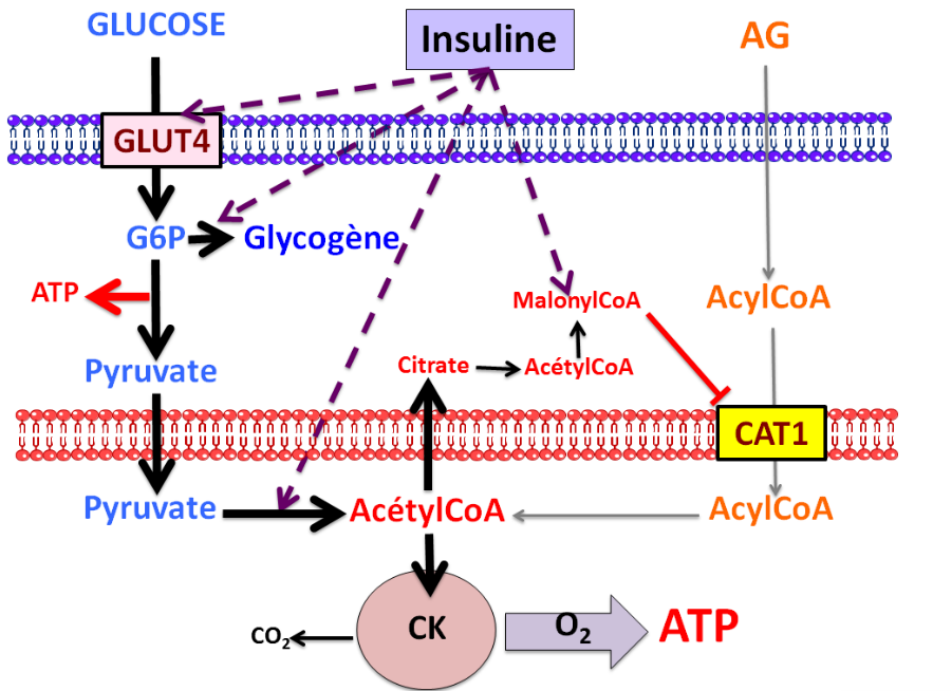
**Le muscle squelettique est capable d'adapter son métabolisme par rapport à l'état nutritionnel de l'organisme et à son activité**

# II/ Le Muscle en Situation

## 1) Phase Post Prandiale (PP) / Repos

Hyperglycémie Post Prandiale → **Sécrétion d'Insuline** (Pancréas)

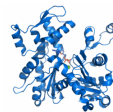
Substrat Préféréntiel → **Glucose** afin de rétablir la normoglycémie



## a) Métabolisme Protidique

**Protéosynthèse** : une partie des **AA alimentaires** arrive aux muscles → **Synthèse des protéines musculaires**

**Catabolisme des AA** : certains **AA excédentaires** (V, I et L surtout)



## b) Métabolisme Glucidique



Effets de l'Insuline	Mécanisme
↗ <b>Entrée de Glucose</b> dans les cellules musculaires (myocytes)	<b>Expression des Transporteurs GLUT4</b> à la membrane des cellules musculaires
<b>Activation Glycogénogénèse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déphosphorylation/Activation de la <b>Glycogène Synthase</b></li> <li>Activation allostérique de la <b>Glycogène Synthase</b> par le G6P</li> </ul>
<b>Inhibition Glycogénolyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déphosphorylation/Inhibition de la <b>Glycogène Phosphorylase</b></li> <li>Inhibition allostérique de la <b>Glycogène Phosphorylase</b> par le G6P et l'ATP</li> </ul>
<b>Activation Glycolyse</b>	↗ de l'afflux de Glucose dans les cellules (GLUT4)
↗ <b>Transformation du Pyruvate en AcétylCoA + sa dégradation dans le Cycle du Citrate</b>	Déphosphorylation/Activation de la <b>Pyruvate Déshydrogénase (PDH)</b> par la <b>PDH Phosphatase</b>
<b>Activation Voie des Pentoses-P</b>	Induction génique de la <b>G6P DH</b>

**Dans le muscle squelettique en Phase PP :**

- Entrée de Glucose** dans les cellules musculaires via **GLUT4**
- Glycogénogénèse** : reconstitution des réserves de Glycogène
- Glycolyse** : dégradation du Glucose en Pyruvate
- Catabolisme mitochondrial du Pyruvate** → **ATP** : Cycle du Citrate → CRM → ATP Synthase
- Rétablissement de la normoglycémie** grâce à la prise en charge du **Glucose** dans les muscles et le Tissu Adipeux

D'autres monosaccharides peuvent entrer dans le muscle et rejoindre la **Glycolyse** : surtout le **Fructose** via **GLUT5** → **ATP**



**c) Métabolisme Lipidique**

Effets de l'Insuline	Mécanisme
➔ Synthèse de MalonylCoA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activation de la Citrate Lyase</li> <li>• Activation de l'AcétylCoA Carboxylase (ACC)</li> </ul>
➔ Dégradation des TAG des Chylomicrons et VLDL	Induction génique de la Lipoprotéine Lipase (LPL)

**Inhibition du catabolisme lipidique**

1. La Glycolyse alimente le Cycle du Citrate ➔ Haut potentiel énergétique des cellules musculaires ➔ Inhibition de l'Iso-Citrate DH
2. Une partie du Citrate Mitochondrial migre vers le Cytosol
3. Citrate ➔ AcétylCoA ➔ MalonylCoA (CL + ACC)
4. Inhibition de CAT1 par le MalonylCoA ➔ Inhibition de la  $\beta$ -Oxydation musculaire

**Dans le muscle squelettique en phase PP :**

Les TAG des chylomicrons (composés d'AG exogènes) et des VLDL (composés d'AG endogènes surtout) peuvent être hydrolysés en AG + Glycérol, par les Lipoprotéines Lipases (LPL) situées au niveau des capillaires musculaires...

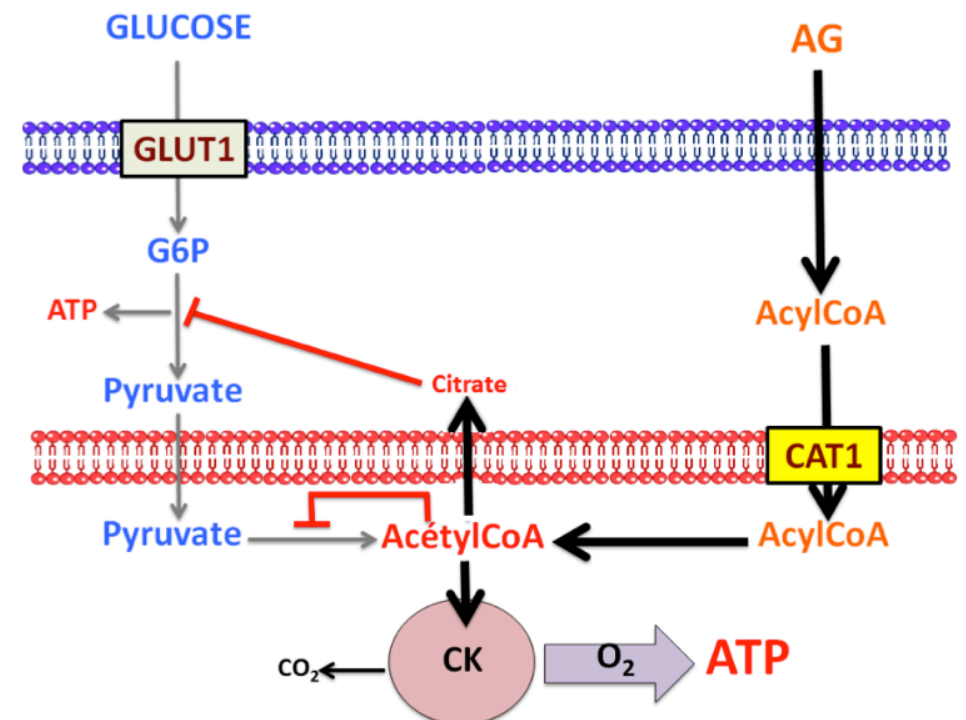
- 1) Hyperglycémie ➔ Insulinémie ➔ Inhibition de la  $\beta$ -Oxydation ➔ faible dégradation des AG provenant de la dégradation des Triglycérides issus des Chylomicrons et des VLDL
- 2) Retour à la Normoglycémie ➔ Insulinémie ➔ Levée de l'inhibition de la  $\beta$ -oxydation ➔ dégradation des AG issus des Chylomicrons et des VLDL ➔ Décalage entre l'utilisation du Glucose et des AG en phase PP

*Autres utilisations des AG : biosynthèse de TAG et de lipides complexes, interactions avec des protéines,...*

**2) Phase Post Absorptive (PA) / Repos**

Risque d'Hypoglycémie ➔ **Sécrétion de Glucagon** (Pancréas)  
 Substrat Préférentiel ➔ **Acides Gras**

**!/ Les cellules musculaires squelettiques ne possèdent pas de récepteurs au Glucagon ➔ Le Glucagon n'agit pas sur les cellules musculaires !/**





**a) Métabolisme Glucidique**

Très faible pénétration du **Glucose** sanguin dans les **myocytes** (via les **transporteurs GLUT1 ubiquistes**) et très faible dégradation

**Inhibition du catabolisme glucidique**

1. **↘ glycémie et insulinémie** : moins de Glucose disponible
2. **Haut niveau énergétique des cellules musculaires** grâce à la **dégradation des AG** en quantités importantes :
  - **Accumulation d'AcétylCoA** (mitochondrie) → **Inhibition PDH**
  - **Accumulation de Citrate** (cytosol) → **Inhibition PFK1**

**b) Métabolisme Lipidique**

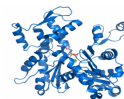


Dans le muscle squelettique en phase PA :

1. **Entrée d'AG** dans les cellules musculaires grâce à **FAT/CD36** ou par diffusion simple
2. **Activation en AcylCoA** par les **AcylCoA Synthases** dans le **cytosol** (AG à chaîne longue) ou les **mitochondries** (AG à chaîne courte/moyenne)
3. **Entrée des AcylCoA dans la mitochondrie** grâce au système **CAT1/CAT2/Carnitine-Acylcarnitine Translocase** (AG à chaîne longue)
4. **β-Oxydation** : dégradation des AcylCoA en AcétylCoA
5. **Catabolisme terminal de l'AcétylCoA → ATP** : Cycle du Citrate → CRM → ATP Synthase

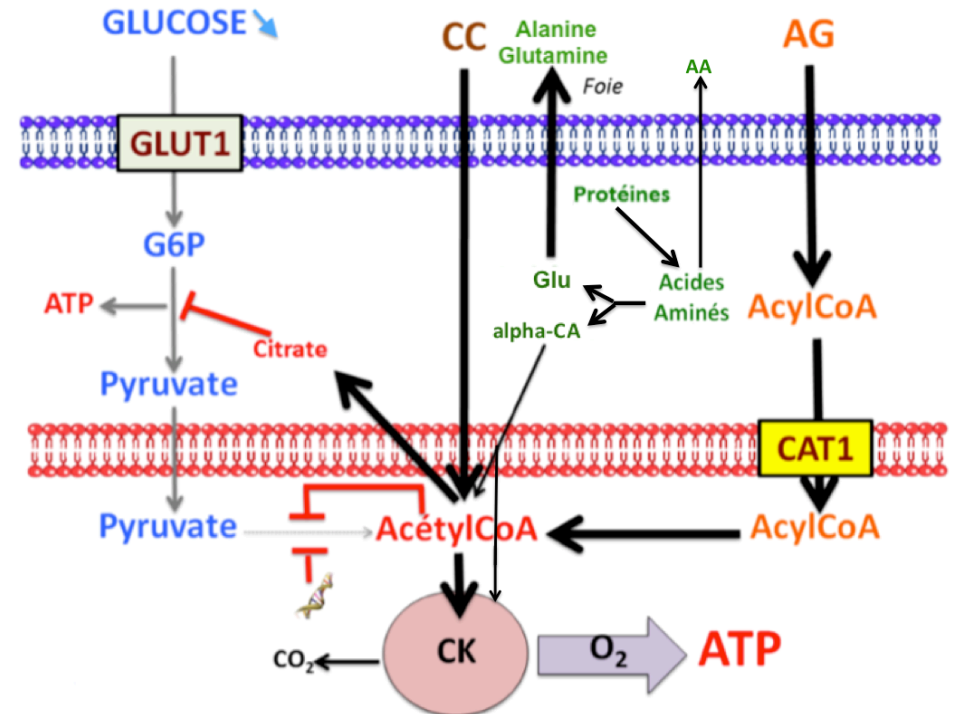
**c) Métabolisme Protidique**

**Protéosynthèse/Protéolyse** : Equilibrée  
**Catabolisme des AA** : Faible...



**3) Phase de Jeûne / Repos**

**Hypoglycémie = Danger** → **Sécrétion de Glucagon +++** (Pancréas)  
**Substrat Préféréntiel** → **Acides Gras + Corps Cétoniques**



**a) Métabolisme Glucidique**



Le **catabolisme glucidique** est davantage **inhibée** :

- par les mécanismes évoqués pour la phase PA
- par **↘** de la **synthèse de l'ARNm** de la **PDH**

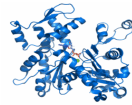
## b) Métabolisme Lipidique



L'**utilisation/dégradation des AG** est davantage **stimulée** par **↗** de la **Lipolyse Adipocytaire** (↗ AGNE plasmatiques)

Les cellules musculaires captent les **Corps Cétoniques** du sang et les **dégrade** par la **Cétolyse** pour produire de l'**ATP (Cycle du Citrate / CRM / ATP Synthase)**

## c) Métabolisme Protidique



**Protéolyse ↗** : Les **muscles squelettiques** étant la principale source d'**AA** dans l'organisme, la **Protéolyse** s'intensifie : **Dégradation des Protéines en AA**

**Devenir des AA provenant de la Protéolyse :**

1. **Dégradation dans le muscle des AA** (surtout V, I et L) en **squelettes hydrocarbonés** grâce aux **transaminases**
2. Les **squelettes hydrocarbonés** sont métabolisés en **Pyruvate, AcétylCoA, Acéto-acétylCoA** et intermédiaires du **Cycle du Citrate** → **ATP**
3. Les **groupements NH<sub>3</sub>** des **AA** sont transférés à l'**alpha-cétoglutarate** → **Glutamate** grâce aux **transaminases**
4. Le **Glutamate** est utilisé surtout pour la **formation d'Alanine (ALAT)** ou de **Glutamine (Glutamine Synthétase)**
5. **Libération dans le sang d'Alanine, de Glutamine** ou d'**autres AA** issus de la **protéolyse** (*beaucoup plus faiblement*)
6. **Néoglucogénèse et Cétogénèse** dans le foie

Le **muscle squelettique** exporte les **groupements NH<sub>3</sub>** dans le sang :  
 - sous forme de **Glutamine au repos** → **consommation d'ATP**  
 - sous forme d'**Alanine à l'effort** → **pas de consommation d'ATP**

**⚠ La Protéolyse musculaire entraîne une fonte musculaire et peut entraîner des dégâts irréversibles si exagérée ⚠**

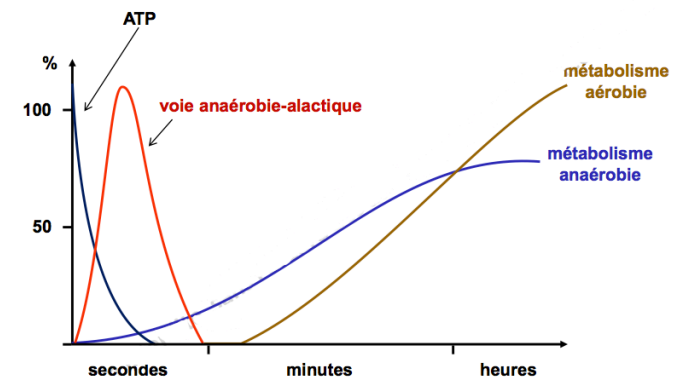
Elle est progressivement **limitée** au cours du **jeûne** par :

- **La Cétogénèse Hépatique** : Les **CC** peuvent se substituer au **Glucose** (dans le cerveau +++ ) → Besoins en **Glucose** ↘ → Besoins hépatiques en **AA Glucoformateurs** ↘ → **Protéolyse** ↘
- **L'Inhibition de la PDH** : Le **Pyruvate** est orienté vers la formation d'**Alanine** ou de **Lactate** → ↗ quantité de précurseurs de la **Néoglucogénèse** → **Protéolyse** ↘

## 4) Effort Musculaire

*Durant un effort musculaire, il faut fournir aux cellules musculaires des substrats capables de fournir de l'énergie.*

*La nature de ces substrats varie en fonction de la durée et de l'intensité de l'effort.*

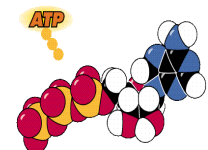


Chronologie de la **production d'ATP** dans le **muscle** à l'**effort** :

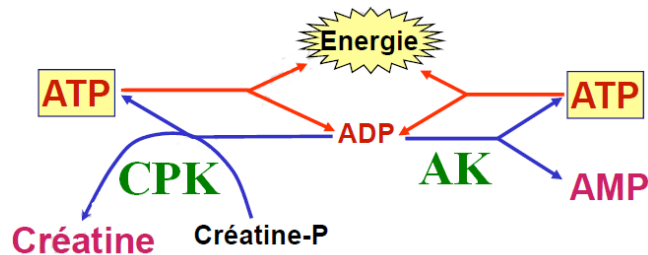
### a) Utilisation de l'ATP disponible dans le Cytosol

**[ATP] dans les cellules = 10<sup>-3</sup> à 10<sup>-4</sup> mol/L**

→ **Consommation très rapide** (*quelques secondes*)



**b) Mise en place de la Voie Anaérobie Alactique**



2 phénomènes permettent la **production d'ATP** (quelques minutes) :

1. Transfert de Phosphate de la **Créatine-Phosphate** vers l'**ADP** grâce à la **Créatine Phosphate kinase (CPK) dimérique** :



2. Transfert de Phosphate d'un **ADP** vers un autre **ADP** grâce à l'**Adénylate Kinase (AK)** :



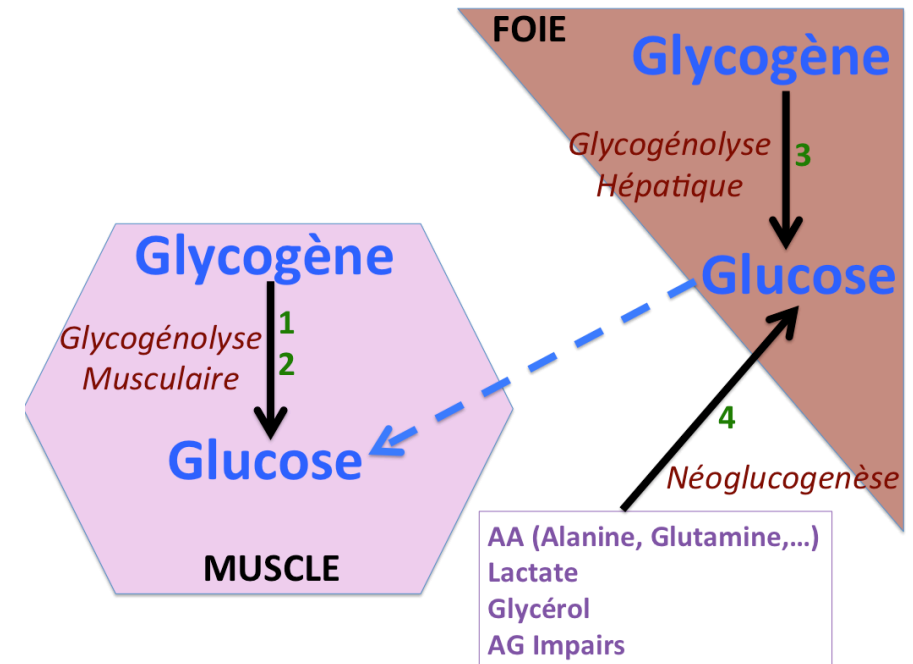
**c) Mise en place de l'utilisation des Glucides**

Le **muscle squelettique** au repos (hors de la phase PP) utilise quasi exclusivement les **Acides Gras** comme substrats énergétiques. Lors de l'effort, le **Catabolisme Glucidique** est activé.

La source du Glucose musculaire diffère selon la durée de l'effort, chronologiquement :

1. **Activation allostérique de la Glycogène Phosphorylase (GP)** par l'**AMP** (produit par la voie Anaérobie Alactique) et le **Ca<sup>2+</sup>** (libéré lors de la contraction musculaire) + **Faible phosphorylation de la GP par la Phosphorylase Kinase (PK) partiellement activée par le Ca<sup>2+</sup>** → **Glycogénolyse Musculaire**

2. L'**Adrénaline** est sécrétée par les Glandes Surrénales
3. → Fixation à son récepteur musculaire → Activation de l'Adénylate Cyclase → Production d'AMPc → Activation de la PK → Phosphorylation/Activation Totale de la PK → Phosphorylation/Activation de la GP sur les Sérines 14 → **Intensification de la Glycogénolyse Musculaire**
4. Puis l'**Adrénaline** stimule la **Glycogénolyse Hépatique** : ↗ Glycémie → ↗ Entrée de **Glucose** dans les cellules musculaires grâce à GLUT1
5. Enfin, l'**Adrénaline**, le **Glucagon** et les **Cortisol** augmentent la **synthèse des enzymes de la Néogluconèse** → **stimulation de la Néogluconèse Hépatique** : ↗ Glycémie → ↗ Entrée de **Glucose** dans les cellules musculaires



Le **Glucose** est alors disponible dans les **cellule musculaires** et entre dans la **Glycolyse** :

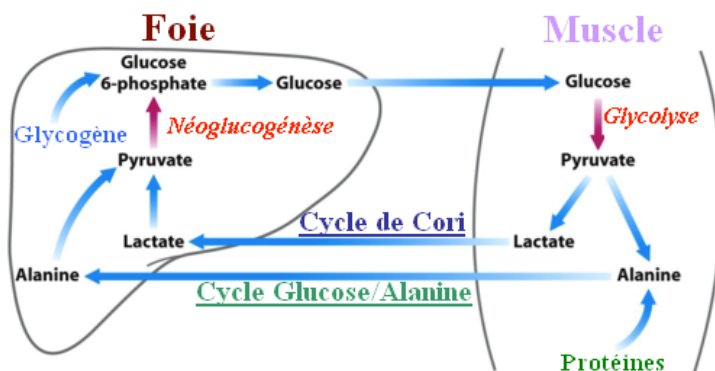
1. **Glycolyse Anaérobie** : Le **manque d'O<sub>2</sub>** disponible bloque le métabolisme aérobie → **Fermentation Lactique du Pyruvate (LDH M4 surtout) → Production de Lactate + ATP**  
*NB : Le Glycolyse Anaérobie est responsable d'une Acidose à l'intérieur des cellules musculaire susceptible de bloquer la Glycolyse (H<sup>+</sup> inhibe PFK1)*
2. **Glycolyse Aérobie** : **Adaptation de l'organisme** (accélération du rythme cardiaque et respiratoire, augmentation du débit sanguin dans les muscles,...) → ↗ **Apport d'O<sub>2</sub>**  
 Le **Pyruvate** entre dans les mitochondries et est dégradé par le **Cycle du Citrate → CRM/ATP Synthase → ATP**

**NB** : Les **enzymes clés du CK musculaire** (Iso-Citrate DH et α-Cétoglutarate DH) et la **PDH** (via la PDH Phosphatase) sont activées par le **Ca<sup>2+</sup>**

Lors d'un effort prolongé, **Néoglucogénèse hépatique** et **Glycolyse musculaire** se font de manière **simultanée**.

Deux cycles se mettent en place entre le foie et les muscles :

- **le Cycle de Cori**
- **le Cycle Glucose/Alanine**



1. **le Cycle de Cori** : Le Muscle fait la **Glycolyse Anaérobie** et forme du **Lactate** grâce à la **LDH** → Le **Lactate** est envoyé au Foie → Formation de **Pyruvate** grâce à la **LDH** → **Néoglucogénèse hépatique** → **Glucose** → Muscle,...

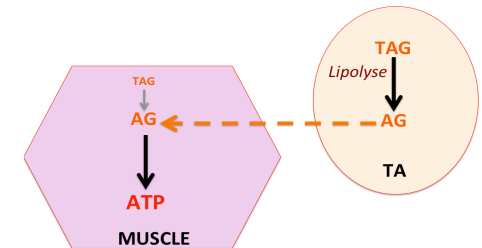
2. **le Cycle Glucose/Alanine** : Le Muscle fait la **Glycolyse** et forme du **Pyruvate** à partir du **Glucose** → Le **Pyruvate** est transformée en **Alanine** grâce à **ALAT** → L'**Alanine** est envoyé au Foie → Formation de **Pyruvate** grâce à **ALAT** → **Néoglucogénèse hépatique** → **Glucose** → Muscle,...

L'effort augmente la **protéolyse musculaire** → **Importance +++ du cycle glucose/alanine dans l'export de l'azote vers le foie**

### d) Mise en place de l'utilisation des Lipides

Dès le début de l'effort, afin de **préserver les réserves de Glycogène**, le muscle dégrade de manière croissante les **AG**.

**NB** : Les muscles ont leur propres **réserves de Triglycérides** qu'ils peuvent utiliser pour une **production d'énergie plus rapide**



**Adrénaline + Cortisol** → ↗ **Lipolyse Adipocytaire** → ↗ **[AG] sanguins**

→ **Captation des AG** par les cellules musculaires (**FAT/CD36**)  
 → **β-Oxydation** et **production d'ATP** (**CK/CRM/ATP Synthase**)

◆ La **protéolyse musculaire**, la **libération** et l'**oxydation des AA** ↗ **lors de l'effort musculaire**.

### e) Phase de récupération

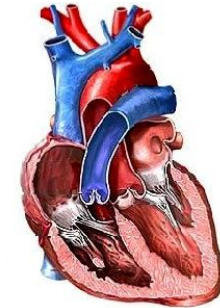
La CRM phosphoryle l'**ADP** en **ATP**.

L'**ATP** est utilisé pour rephosphoryler l'**AMP** en **ADP** grâce à l'**AK** et la **Créatine** en **Créatine-P** grâce à la **CPK** octamérique.

Le **Lactate** est transformé en **Glucose** par le foie (**Néoglucogénèse**) qui est utilisé par le foie lui même ou par le muscle pour la **reconstitution des stocks de Glycogène**. La **protéosynthèse** ↗ en phase de récupération !



# B – Métabolisme du Muscle Cardiaque (Myocarde)



## I/ Introduction

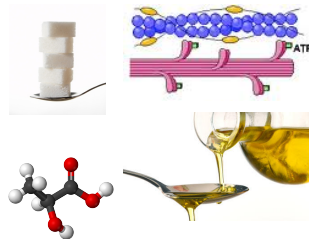
Le **cœur** est un organe musculaire qui assure la circulation du sang dans les vaisseaux sanguins.

Le **muscle cardiaque** ou **myocarde** doit faire face à deux contraintes :

- il doit se contracter en permanence : le cœur ne doit pas s'arrêter de battre
- il doit éviter de fonctionner en anaérobie : la glycolyse anaérobie aboutirait à une acidose lactique susceptible d'altérer la contraction du myocarde

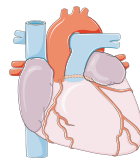
### 1) Substrats Energétiques

- **Acides Gras** : 60%
- **Glucose** : 30 %
- **Lactate** : effort +++
- **Corps Cétoniques**
- **Acides Aminés**



### 2) Réserves Energétiques

- **Glycogène** : faible quantité
- **Triglycérides** : faible quantité



### 3) Voies Métaboliques

	OUI	NON
Glycogénogénèse	Faible	
Glycogénolyse	Faible	
Glycolyse	X	
Néoglucogénèse		X
Voie des Pentoses Phosphates	X	
Biosynthèse des AG		X
Biosynthèse des TAG	Faible	
$\beta$ -Oxydation	X	
Lipolyse	Faible	
Cétogénèse		X
Cétolyse	X	
Protéosynthèse/Protéolyse	X	
Biosynthèse/Dégradation d'AA	X	
Cycle de l'Urée		X
Cycle du Citrate	X	
CRM+ATP Synthase	X	

Tout comme les muscles squelettiques, le **myocarde** a un large choix de substrats : il est capable d'adapter son métabolisme en fonction de l'**état nutritionnel** ou de l'**effort physique**

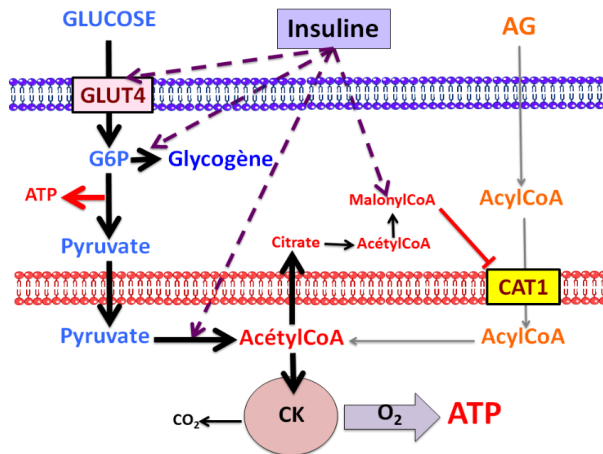
# II/ Le Myocarde en Situation

## 1) Phase Post Prandiale (PP)

**Hyperglycémie Post Prandiale** → **Sécrétion d'Insuline** (Pancréas)

**Substrat Préféréntiel** → **Glucose** afin de rétablir la normoglycémie

*Le métabolisme du myocarde en phase PP est similaire à celui du muscle squelettique : voir A- / II / 1)*



→ **Hyperglycémie** : Activation du **catabolisme du Glucose** et inhibition du **catabolisme des Acides Gras**

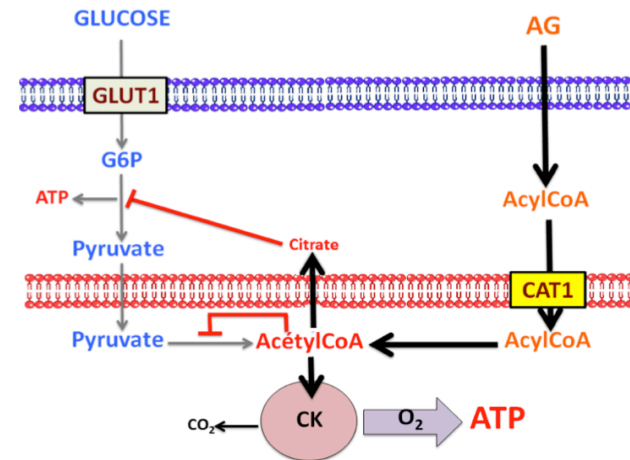
→ **Normoglycémie** : ↗ **catabolisme des AG (Chylomicrons, VLDL)**

## 2) Phase Post Absorptive (PA)

**Risque d'Hypoglycémie** → **Sécrétion de Glucagon** (Pancréas)

**Substrat Préféréntiel** → **Acides Gras**

*Le métabolisme du myocarde en phase PP est similaire à celui du muscle squelettique : voir A- / II / 2)*



→ **Activation du catabolisme des Acides Gras** et **inhibition du catabolisme du Glucose**

## 3) Phase de Jeûne

**Hypoglycémie = Danger** → **Sécrétion de Glucagon +++** (Pancréas)

**Substrat Préféréntiel** → **Acides Gras + Corps Cétoniques**

→ **Activation du catabolisme des Acides Gras** et **inhibition du catabolisme du Glucose**

→ Utilisation des **Corps Cétoniques**

Le **cœur** peut dégrader une petite quantité d'**Acides Aminés** à des fins énergétiques



## 4) Effort Physique

Substrat Préférentiel → Lactate



A l'effort, le **rythme cardiaque** s'accélère afin de maintenir un apport de sang et d'O<sub>2</sub> suffisant aux muscles squelettiques. Les **besoins énergétiques** du myocarde augmentent alors que la **quantité d'O<sub>2</sub> disponible diminue** (car utilisé par les muscles squelettiques). Le Myocarde doit donc produire de l'énergie le plus rapidement possible, en consommant le moins d'O<sub>2</sub> possible...

→ Les **AG** provenant du sang ou des réserves de **Triglycérides cardiaques** sont faiblement catabolisés : le catabolisme des AG consomme une trop grande quantité d'O<sub>2</sub>



→ Le **Glucose** est faiblement catabolisé bien que son catabolisme consomme moins d'O<sub>2</sub> que celui des AG :

- le **Glucose** provenant du sang doit être réservé aux organes gluco-dépendants et aux muscles à l'effort
- les **réserves de Glycogène** sont faibles.



→ Par contre, les **muscles squelettiques** à l'effort (et les érythrocytes) libèrent de **grandes quantités de Lactate** dans le sang.

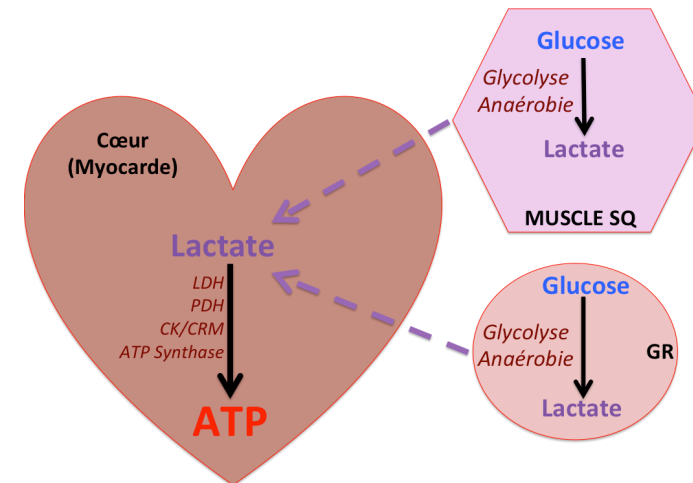
**Lactate = substrat idéal pour le myocarde !**

Il suffit de l'**oxyder en Pyruvate** (grâce à la **LDH H4**) qui migre dans la mitochondrie pour y être **transformé en AcétylCoA** (grâce à la **PDH**). L'**AcétylCoA** est catabolisé dans les mitochondries permettant ainsi la **production d'ATP**.

→ Il est très rapidement métabolisable et son catabolisme ne consomme pas plus d'O<sub>2</sub> que celui du Glucose

Lorsque l'on début un **effort physique**, le cœur s'accélère :

1. Utilisation du **pool d'ATP** disponible dans les cardiomyocytes
2. Stimulation de la **Voie Anaérobie Alactique** (CPK et AK)
3. Passage progressif vers un **catabolisme aérobie** principalement tourné vers l'utilisation du **Lactate**



⚠ A l'état physiologique, le **myocarde ne pratique pas la Glycolyse Anaérobie** car la **fermentation lactique du Pyruvate** conduirait à une **acidification du milieu** susceptible d'altérer les **fonctions cardiaques** → **Danger** ⚠

*NB* : Seul le **cœur ischémique** (ex : Infarctus du Myocarde) y est contraint pour continuer à produire l'énergie nécessaire à sa survie → **Acidification du milieu** → **Modification de l'activité des cardiomyocytes**... ☹

