

Métabolisme énergétique pendant l'exercice

Plan du chapitre

Resynthèse de l'adénosine triphosphate

Réaction catalysée par la créatine kinase

Réaction catalysée par l'adénylate kinase

Glycogénolyse et glycolyse

Fragmentation du glucose et du glycogène

Énergie produite par la glycolyse

Importance du nicotinamide-adénine-dinucléotide

Pyruvate et acétylcoenzyme A

Cycle de l'acide citrique

Chaîne de transport des électrons

Contrôle des voies métaboliques

Glycogénolyse

Phosphofructokinase

pH intracellulaire et tamponnage

Complexe pyruvate déshydrogénase

Régulation du cycle de l'acide citrique

Chaîne de transport des électrons

Compartiments musculaires

Contribution des différentes voies de resynthèse de l'adénosine triphosphate pendant l'exercice

Annexe : techniques pour mesurer les métabolites musculaires

Références et lectures complémentaires

Les questions à se poser

Dans les précédents chapitres, nous avons étudié la machinerie et le contrôle de l'activité musculaire mais nous n'avons pratiquement pas évoqué les sources d'énergie qui gouvernent ces procédés. Tous les êtres vivants ont besoin d'énergie pour bouger, pour croître ou simplement pour se maintenir en vie. En dernier ressort, cette énergie vient du soleil ou, dans de

rares cas, de sources chaudes dans la profondeur des océans, mais la chaleur ou l'énergie solaire ne peuvent pas directement approvisionner les processus vitaux ; un intermédiaire est nécessaire : c'est l'adénosine triphosphate (ATP), souvent décrite comme un composé « riche en énergie ». L'hydrolyse du phosphate terminal est un processus exothermique libérant de l'énergie (figure 6.1A). L'intérêt de l'ATP pour les cellules vivantes est que, si le phosphate terminal est transféré à une protéine ou à un hydrate de carbone, l'énergie, ou au moins une partie d'entre elle, est transférée à cette molécule. Une protéine phosphorylée peut changer sa configuration et bouger (par ex. : protéines de transport dans la membrane cellulaire ou la myosine dans le muscle), et un hydrate de carbone peut être amorcé pour initier une séquence de réactions conduisant à encore plus d'énergie (par ex. : les phosphates de sucre dans la voie glycolytique). Ce sujet a été l'essence même de la biochimie pendant ces 100 dernières années. Ce chapitre donnant seulement un aperçu des voies métaboliques et de leurs mécanismes de régulation, le lecteur est invité à se référer aux livres de biochimie pour plus de détails.

L'ATP est l'unité énergétique de base et sa présence ubiquitaire dans tous les organismes, aussi bien les bactéries que les plantes ou les animaux, atteste clairement de son importance pour les cellules vivantes. Curieusement, ce composant si important n'est retrouvé qu'à une concentration relativement basse à l'intérieur des cellules ($2-8 \text{ mmol l}^{-1}$) ; c'est probablement parce qu'il s'agit d'une molécule tellement réactive qu'à haute concentration, elle causerait le chaos, en réagissant de façon aléa-

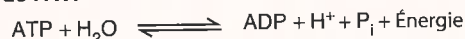
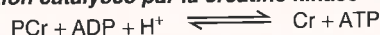
A Hydrolyse de l'ATP**B Réaction catalysée par la créatine kinase****C Réactions catalysées par l'adénylate kinase (a) et la myoadénylate désaminase (b)****D Glycolyse anaérobie**

Figure 6.1. Réactions d'hydrolyse de l'ATP et de régénération anaérobie. ADP : adénosine diphosphate ; AMP : adénosine monophosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; Cr : Créatine ; IMP : inosine monophosphate ; PCr : phosphocréatine ; P_i : phosphate inorganique.

toire avec les composants cellulaires. Pour les tissus qui ont un niveau métabolique stable et peu élevé, un taux bas d'ATP ne pose pas de problème, puisque l'approvisionnement satisfait aisément la demande. Le muscle squelettique, quant à lui, peut multiplier son niveau métabolique par 60 ou 100 pendant les transitions du repos à l'activité ; il userait très rapidement, en quelques secondes, l'ATP disponible si cet ATP n'était pas resynthétisé par des voies métaboliques capables de répondre rapidement.

Resynthèse de l'adénosine triphosphate

Il existe plusieurs voies métaboliques pour resynthétiser l'ATP : les unes sont très rapides (figure 6.1), mais ne peuvent fournir que des quantités limitées d'ATP, les autres sont plus lentes mais ont une plus grande capacité.

Réaction catalysée par la créatine kinase

Quand la créatine (figure 6.2) n'est pas directement tirée de l'alimentation carnée, elle est synthétisée à partir de trois acides aminés dans le foie. La créatine circulante est captée par le muscle. Elle est phosphorylée dans une réaction catalysée par une enzyme, la *créatine kinase*, aux dépens de l'ATP. Dans les conditions physiologiques, les énergies libres de l'hydrolyse de la phosphocréatine (PCr) et de l'ATP sont similaires ; le sens de la réaction (figure 6.2) est donc très sensible aux changements de concentration des réactifs. Comme il y a une très haute concentration de créatine kinase dans les fibres musculaires, l'interconversion de la PCr et de l'ATP est extrêmement rapide. Au repos, environ 80 % de la créatine contenue dans les fibres musculaires sont présents sous forme de PCr, à une concentration à peu près cinq fois plus élevée que celle de l'ATP lui-même. Dans le muscle

des invertébrés, le rôle de la créatine est tenu par l'arginine, l'arginine phosphate servant de tampon immédiat pour les stocks d'ATP.

Réaction catalysée par l'adénylate kinase

Pour former rapidement de petites quantités d'ATP, il existe une autre voie qui consiste à transférer un phosphate d'une molécule d'ADP à l'autre : cette réaction donne une molécule d'ATP et une molécule d'adénosine monophosphate (AMP). Cette réaction est couplée avec la désamination de l'AMP (catalysée par l'AMP-désaminase) : l'AMP est retiré du milieu, ce qui déplace la réaction vers la droite (figure 6.1C). Quantitativement, ce procédé n'est pas très important. Il survient surtout quand les réserves de PCr sont épuisées. Le principal but de cette réaction est de diminuer la concentration d'ADP, dont l'accumulation tend à inhiber les réactions impliquant l'ATP. Une des conséquences de ce procédé est qu'une fois que l'AMP est désaminé (en quelques secondes), la resynthèse des nucléotides adénylés est relativement lente (plusieurs minutes) au travers du cycle des nucléotides dérivés de la purine.

Glycogénolyse et glycolyse

La lumière du soleil est utilisée par les plantes pour fabriquer des hexoses à partir du dioxyde de carbone et de l'eau par le procédé de la photosynthèse. Les animaux obtiennent leur énergie en inversant ce procédé, dégradant les sucres en dioxyde de carbone et eau, et stockant l'énergie libérée sous forme d'ATP. Le procédé est complexe, et comporte de nombreuses étapes. Cela commence avec la voie de la glycolyse anaérobie, dans laquelle un sucre à six carbones est cassé en deux fragments à trois carbones. Ensuite, un processus aérobie prend en charge les fragments à trois carbones pour produire du CO_2 , tandis que les hydrogènes associés sont oxydés pour donner de l'eau.

Fragmentation du glucose et du glycogène

Pendant les exercices de haute intensité, la plus grande partie de l'énergie des hydrates de carbone provient du glucose stocké sous forme de glycogène intramusculaire. Pour obtenir de l'énergie à partir du glycogène, la première étape est l'hydrolyse séquentielle de radicaux glycosyl en partant de l'extrémité de la chaîne. En même temps, un phosphate s'attache sur cette unité pour former le glucose 1-phosphate (figure 6.3). L'enzyme catalysant ce procédé est la *phosphorylase*, qui est l'une des enzymes clés de la glycogénolyse. La phosphorylase hydrolyse le lien 1-4 du glycogène mais, comme elle ne peut pas s'attaquer aux branches formées par les liaisons 1-6, elle laisse une chaîne latérale courte de quatre radicaux glycosyl. Ensuite, l'enzyme *débranchante* déplace trois de ces radicaux et les attache à la fin d'une longue chaîne adjacente où la phosphorylase peut agir, conduisant au glucose 1-phosphate. La dernière unité est

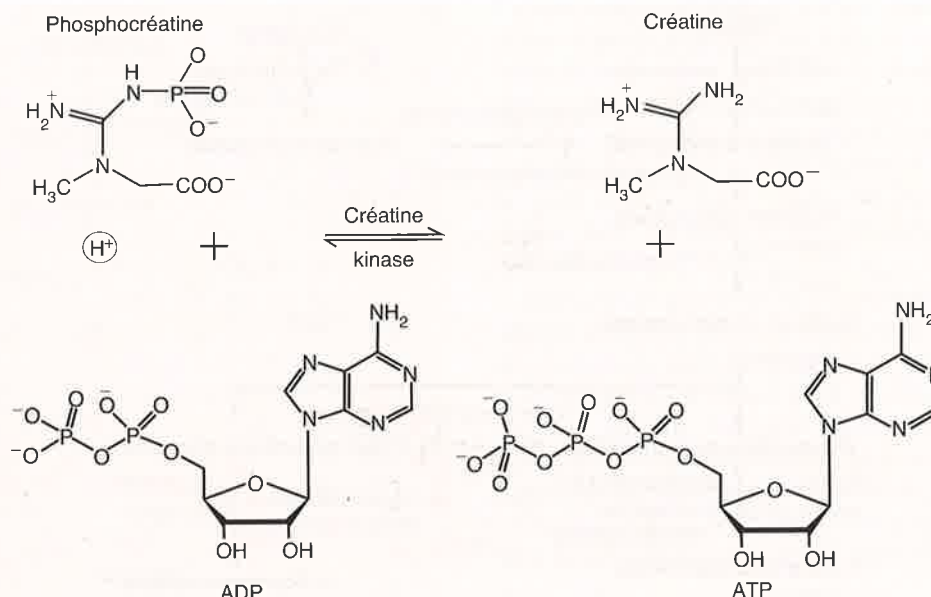


Figure 6.2. Réaction catalysée par la créatine kinase. Noter qu'un proton est utilisé lors de la synthèse de l'ATP.

enlevée par l'*amyloglucosydase*, qui hydrolyse le lien 1-6 pour donner du glucose libre.

Le glucose 1-P est d'abord converti en glucose 6-P, puis en fructose 6-P. Il faut davantage d'énergie pour passer du fructose 1-P au fructose 1-6-biphosphate ; l'enzyme responsable, la *phosphofructokinase*, constitue une étape régulatrice importante de la glycolyse. Au cours de cette étape, le sucre à six carbones a été phosphorylé deux fois et a une structure symétrique. Il contient également suffisamment d'énergie pour franchir la barrière d'énergie, si bien que, grâce à l'action de l'*aldolase*, l'anneau à six carbones est coupé en deux fragments de trois carbones. À partir de ce point, une série de déshydrogénations et de réactions de phosphorylation des substrats conduit finalement à deux molécules de pyruvate et quatre ATP pour chaque fragment de glycosyl entrant dans la voie glycolytique. Les réactions impliquées sont résumées dans la figure 6.3.

Énergie produite par la glycolyse

Le bilan énergétique précis de la glycolyse dépend de la source des hydrates de carbone. Si le glucose vient du sang, il doit être phosphorylé deux fois avant d'atteindre les stades auxquels l'énergie peut être obtenue : le gain net est d'un ATP par mole de pyruvate formée. Si la partie glycosylée provient de l'hydrolyse du glycogène (ce qui est le plus fréquent), alors il faut seulement un ATP pour former le fructose 1-6 biphosphate, puisque l'autre phosphate vient d'un phosphate inorganique lors de la réaction de phosphorylation. Par conséquent, un ATP est utilisé et quatre sont générés, donnant un gain net de 1,5 ATP par pyruvate. Cependant, il faut réaliser qu'il n'est globalement pas plus efficace d'obtenir de l'énergie

à partir du glycogène que de métaboliser du glucose : la formation du glycogène est elle-même un processus nécessitant de l'énergie. Le glucose pris dans le muscle est phosphorylé et ensuite activé en se combinant avec l'uridine triphosphate pour former l'uridine diphosphoglucose (UDP-glucose) (en libérant du pyrophosphate) avant de se condenser pour former le polymère branché géant qu'est le glycogène. La formation du glycogène nécessite un temps relativement long si bien que, pendant les périodes de repos, l'énergie est stockée dans les liens glycosyl en plus de celle présente dans le squelette de base de l'hydrate de carbone.

Importance du nicotinamide-adénine-dinucléotide

La partie finale de l'apport d'énergie par la glycolyse dépend beaucoup de la réaction de déshydrogénation au cours de laquelle les électrons sont retirés du glycéraldéhyde 3-phosphate et acceptés par le coenzyme nicotinamide-adénine dinucléotide (NAD) pour former le NADH. La quantité de NAD est limitée et, si la glycolyse doit continuer plus d'une ou deux secondes, le NAD doit être régénéré. Pendant les activités aérobies, le NAD est régénéré par oxydation dans la mitochondrie. Cela peut se faire selon trois voies. La première est une réaction qui convertit l'oxaloacétate en malate : la navette malate. Le malate formé est transporté dans la mitochondrie où il est converti à nouveau en oxaloacétate, générant du NADH, qui peut être oxydé par la chaîne de transport des électrons. La deuxième est la conversion du dihydroxyacétone phosphate en α -glycérophosphate, qui passe dans la mitochondrie où il est déshydrogéné pour générer la forme réduite de la flavine adénine dinucléotide (FADH_2). Ce FADH_2 est oxydé par la chaîne de

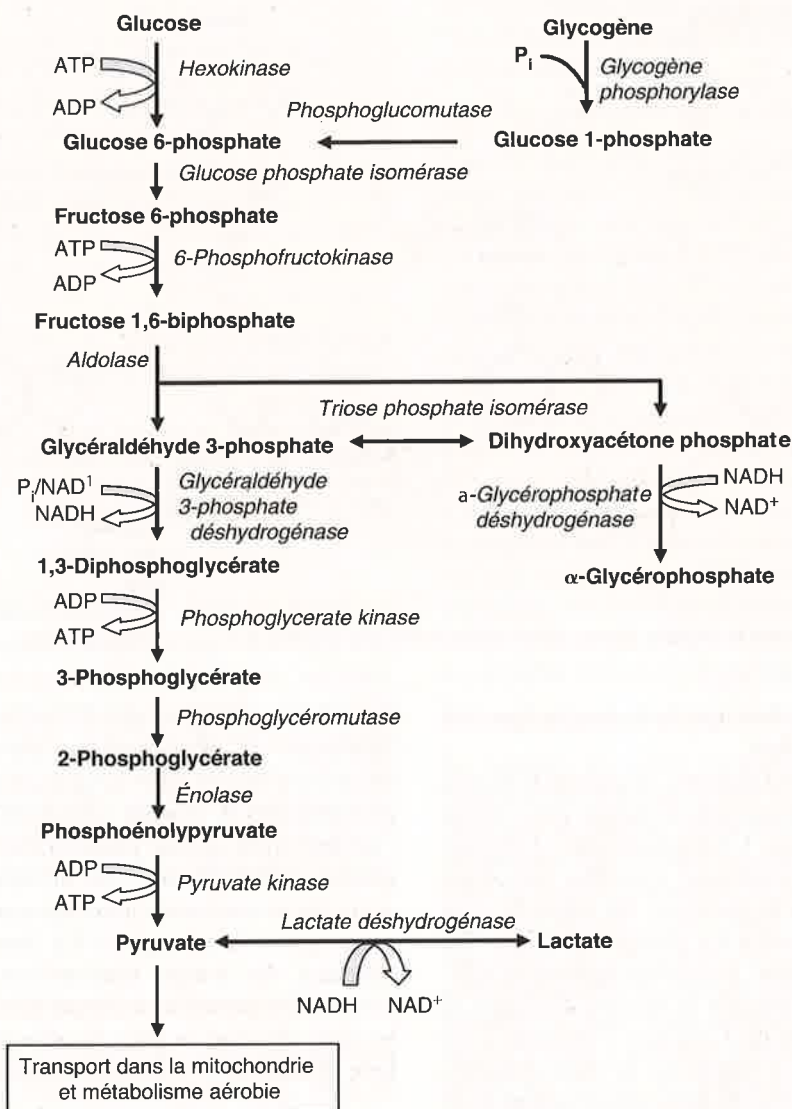


Figure 6.3. Vue générale de la glycolyse, avec l'étape de la phosphorylase et la réaction avec l' α -glycérophosphate. Les noms des enzymes sont en italique.

transport des électrons pendant que le dihydroxyacétone phosphate rediffuse dans le cytoplasme. Lors d'exercices d'intensité modérée, ces deux navettes ont une vitesse suffisante pour assurer les demandes de la glycolyse en NAD. Si, cependant, la charge est importante, ou si le muscle doit travailler dans des conditions anaérobies, l' α -glycérophosphate s'accumule (cf. figure 6.7B) parce qu'il ne peut plus être oxydé dans la mitochondrie, et une troisième réaction de régénération entre en jeu. Le NAD est régénéré en convertissant l'acide pyruvique en acide lactique, réaction catalysée par le *lactate déshydrogénase*. Ainsi, l'acide lactique n'est pas tant un produit final de la glycolyse qu'une voie pour régénérer le NAD et permettre à la glycolyse de continuer aussi longtemps que possible (figure 6.3).

Bien qu'elles apparaissent complexes quand on les met par écrit comme dans la figure 6.3, les réactions de glycolyse sont rapides : la régénération de l'ATP à partir de cette source se fait à une vitesse deux à quatre fois moindre que celle de la réaction catalysée par la créatine kinase. Malgré les grandes quantités de glycogène stockées dans les fibres musculaires, l'ampleur de la glycolyse est limitée par l'accumulation du lactate et l'acidification de la fibre musculaire. La glycolyse anaérobie peut fournir à peu près la même quantité d'ATP que celle obtenue à partir de la réaction catalysée par la créatine kinase (c'est-à-dire à peu près 40 mmol kg^{-1} de muscle frais).

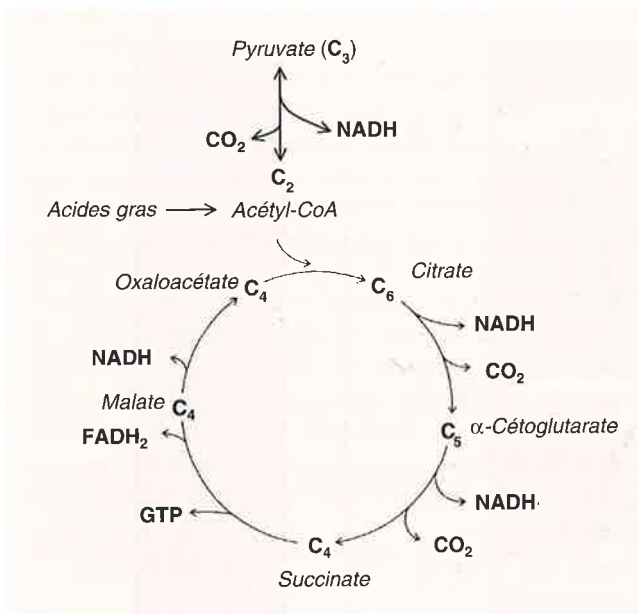


Figure 6.4. Vue générale du cycle de l'acide citrique. CoA : coenzyme A ; FADH₂ : forme réduite de la flavine adénine dinucléotide ; GTP : guanosine triphosphate ; NADH : forme réduite de la nicotinamide adénine dinucléotide.

Pyruvate et acétylcoenzyme A

La glycolyse remplit deux fonctions. Elle génère une quantité importante mais limitée d'énergie pendant les exercices anaérobies ou de haute intensité, et donne également du pyruvate comme substrat pour le métabolisme oxydatif. La glycolyse a lieu dans le cytoplasme de la cellule, alors que la suite du métabolisme du pyruvate se déroule à l'intérieur de la mitochondrie.

À l'intérieur de la mitochondrie, le pyruvate, une molécule à trois carbones, est d'abord décarboxylé en un fragment à deux carbones avant d'entrer dans le cycle de l'acide citrique (encore appelé cycle des acides tricarboxyliques ou cycle de Krebs ; en anglais, *tricarboxylic acid cycle* [TCA]) (figure 6.4). Cette conversion est catalysée par une série d'enzymes connues sous le nom de *complexe pyruvate déshydrogénase* (PDH). Le résultat net de cette activité est que le pyruvate est décarboxylé et lié au coenzyme A (CoA), pour former l'acétyl-CoA et, au cours de ce processus, un NADH est produit.

L'acétyl-CoA est le point d'entrée habituel des hydrates de carbone, des graisses et des acides aminés dans le cycle de l'acide citrique. La mobilisation et l'oxydation des acides gras sont la source la plus importante d'énergie pendant les exercices prolongés, la β -oxydation produisant des unités d'acétyl-CoA qui vont rentrer dans le cycle de l'acide citrique.

Cycle de l'acide citrique

La première étape du cycle est la condensation de l'acétyl-CoA avec l'acide oxaloacétique pour former

l'acide citrique en libérant le CoA. Elle est ensuite suivie d'une série de réactions de déshydratation et de décarboxylation pendant lesquelles du dioxyde de carbone et des équivalents réduits sous forme de NADH et de FADH₂ sont produits en même temps qu'une petite quantité de guanosine triphosphate (GTP). Finalement, le cycle revient à son point de départ, l'oxaloacétate (figure 6.4). Le cycle se déroule dans la matrice de la mitochondrie.

Une grande partie de la physiologie de l'exercice fait appel à la mesure de la consommation d'oxygène et de la production de dioxyde de carbone : on considère souvent que l'oxygène est utilisé pour produire du dioxyde de carbone. En fait, l'oxygène atmosphérique n'est utilisé que pour se combiner avec les protons dans la chaîne de transport des électrons et ne produit pas de dioxyde de carbone. Celui-ci provient des réactions de décarboxylation de la PDH et du cycle de l'acide citrique (figure 6.4).

Chaîne de transport des électrons

Bien que de petites quantités d'énergie soient produites par la phosphorylation de substrats dans le cycle de l'acide citrique, la fonction la plus importante de cette série de réactions est de générer des coenzymes réduites qui seront oxydées au travers de la chaîne de transport des électrons pour produire de l'eau et une grande quantité d'ATP.

La chaîne de transport des électrons est faite d'une série de complexes enzymatiques et de cytochromes localisés sur la membrane mitochondriale interne (figure 6.5). Les protons et les électrons sont séparés des coenzymes réduites NADH et FADH₂, et l'énergie obtenue à partir des électrons qui passent contre le gradient électrochimique de la chaîne de transport des électrons est utilisée pour transporter les protons contre le gradient de concentration depuis la face interne vers la face externe de la membrane mitochondriale interne. Les protons repassent ensuite à l'intérieur de la mitochondrie au travers d'un pore dans le complexe V. L'énergie alors libérée est utilisée pour synthétiser l'ATP à partir de l'ADP et du P_i. Les protons sont transportés depuis l'intérieur de la mitochondrie en trois endroits, sur les complexes I, III et IV. Le NADH donne un électron et l'H⁺ sur le complexe I (NADH déshydrogénase). Ces électrons dirigent le transport de protons vers les trois sites tandis qu'ils passent contre le gradient électrochimique et sont ainsi associés à la synthèse de trois ATP. Le FADH₂, cependant, donne des électrons au complexe II (succinate déshydrogénase) et ces électrons sont responsables de la synthèse de seulement deux ATP. Le flux d'électrons au travers de la chaîne de transport des électrons ne peut se poursuivre que si l'oxygène est présent comme accepteur final d'électron : les deux atomes d'oxygène chargés négativement, formés à partir de la molécule d'oxygène, réagissent rapidement avec les protons pour former de l'eau. La chaîne de transport des

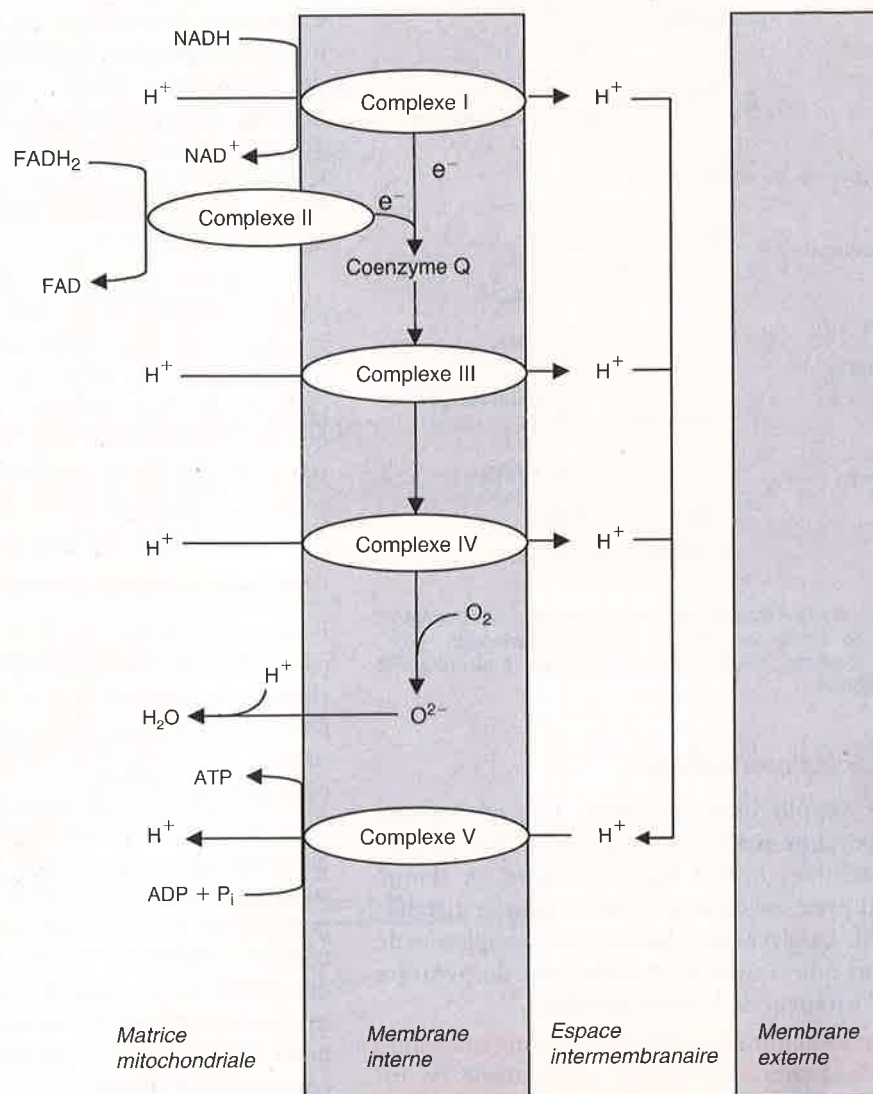


Figure 6.5. Grandes lignes de la chaîne de transport des électrons dans la matrice et sur (et entre) les membranes internes et externes de la mitochondrie. Les électrons (e^-), venant des coenzymes réduites NADH et $FADH_2$, entrent dans la chaîne de transport des électrons au niveau des complexes I ou II, et l'énergie est utilisée pour transporter les protons (H^+) depuis la matrice de la mitochondrie vers l'espace intermembranaire. Le passage des protons en sens inverse au travers du complexe V fournit l'énergie pour la synthèse de l'ATP.

électrons s'ajuste ainsi aux équivalents réduits venant du cycle de l'acide citrique ainsi qu'au NADH généré dans le cytoplasme durant la glycolyse.

Le métabolisme oxydatif des hydrates de carbone est à l'évidence un processus complexe et la production d'ATP est relativement lente si on la compare avec celle de la glycolyse ou de la phosphocréatine. Il s'agit cependant d'une utilisation efficace des réserves d'énergie, puisque le métabolisme aérobie complet d'une molécule de glucose conduit à 38 molécules d'ATP, soit presque 20 fois plus que la production de deux molécules d'ATP à partir de la glycolyse seule.

L'ATP est l'unité énergétique de base. Pour fonctionner, le muscle doit donc être capable de produire de l'ATP. L'interconversion entre la PCr et l'ATP, catalysée par la créatine kinase, est très rapide, mais les réserves de PCr sont vite épuisées. L'adénylate kinase permet de transférer un phosphate depuis un ADP à un autre. Cette réaction sert surtout à diminuer les taux d'ADP qui inhiberaient les réactions incluant l'ATP.

La glycogénolyse est le processus inverse de la photosynthèse : le glycogène est hydrolysé sous l'action de la phosphorylase puis de l'enzyme débranchante et de l'amyloglucosidase. Le glucose-1-P est transformé en fructose-1-6-biphosphate sous l'action de la phosphofructokinase : c'est l'enzyme limitante du

procédé. Ensuite, la formation de pyruvate à trois carbones permet la libération d'ATP. Le gain net est d'un ATP par pyruvate formé à partir du glucose, et de 1,5 ATP à partir du glycogène. Cependant, la formation du glycogène consomme de l'énergie.

La glycolyse ne peut se poursuivre que si le NAD est régénéré en quantité suffisante. À faible intensité, cela se fait de façon aérobie dans la mitochondrie. Quand l'intensité augmente, le NAD est régénéré par conversion de l'acide pyruvique en acide lactique. Les réactions de cette voie sont assez rapides mais l'ampleur en est limitée par l'accumulation du lactate.

La glycolyse fournit le pyruvate, substrat du métabolisme oxydatif qui se déroule dans la mitochondrie. Le cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique fournit de l'énergie et des coenzymes réduites qui seront oxydées au travers de la chaîne de transporteurs des électrons. L'oxygène sert d'accepteur final d'électron. La dégradation complète d'une molécule de glucose produit 38 molécules d'ATP.

Contrôle des voies métaboliques

Dans un tissu tel que le muscle squelettique avec de grandes fluctuations du niveau d'activité et de demandes métaboliques, il est évidemment essentiel que les voies aérobie et anaérobie soient étroitement ajustées aux demandes d'énergie. Le flux au travers d'une voie métabolique peut être contrôlé de différentes façons. Par exemple, la régulation peut se faire par les concentrations des substrats et des produits ou par la modulation des activités enzymatiques individuelles grâce aux intermédiaires métaboliques et aux cations tels que le calcium et le magnésium. Dans de nombreux cas, les enzymes peuvent être phosphorylées ou déphosphorylées, altérant ainsi leur affinité pour les substrats ou les modérateurs.

Glycogénolyse

La *phosphorylase* est une enzyme clé régulant l'approvisionnement en substrat pour la glycolyse (voir figure 6.3). L'enzyme peut être activée après phosphorylation par la *phosphorylase kinase*, qui est elle-même régulée par une autre kinase dont l'activité est stimulée par l'AMP cyclique. L'AMP cyclique est formé par l'enzyme *adénylate cyclase* en réponse à la liaison de l'adrénaline avec les récepteurs de la membrane cellulaire, permettant ainsi un contrôle hormonal de la phosphorylase (figure 6.6). La phosphorylase kinase peut être aussi activée par le calcium aux concentrations trouvées dans le muscle actif. Ainsi, la contraction musculaire et la fragmentation du glycogène sont coordonnées. Une cascade similaire de réactions de phosphorylation contrôle la glycogène synthase, mais dans ce cas, ces réactions inactivent le processus, si bien que, alors que la fragmentation du glycogène est stimulée pendant la contraction musculaire, la synthèse en est inhibée.

Une *phosphatase* déphosphoryle la phosphorylase ; son activité est rapidement interrompue quand la contraction cesse. Certains produits de métabolisme, P_i et AMP, stimulent également la phosphorylase mais jouent probablement un rôle mineur dans la régulation physiologique.

Phosphofructokinase

L'activation de la *phosphorylase* est en quelque sorte une façon de mettre en marche la voie glycolytique, alors que la *phosphofructokinase* (PFK) est le principal point de contrôle et de limitation de la glycolyse. Parce que c'est une réaction de phosphorylation, l'étape PFK est pratiquement irréversible. C'est l'étape limitante de la glycolyse et elle est inhibée par un certain nombre de substances. Les protons ont un puissant pouvoir d'inhibition. De hautes concentrations d'ATP inhibent aussi l'enzyme en se liant à un site de modulation. Le citrate formé dans le cycle de l'acide citrique est également inhibiteur ; c'est une donnée intéressante et d'une grande importance, car le citrate tend à s'accumuler à l'intérieur de la mitochondrie lorsqu'il y a un excédent d'énergie (c'est-à-dire quand l'approvisionnement en ATP est égal ou supérieur à la demande). Le citrate diffuse dans le cytoplasme où il inhibe la PFK, formant ainsi un mécanisme de rétroaction, le métabolisme oxydatif régulant la glycolyse. Quand le muscle subit un stress métabolique, l'ATP et le citrate diminuent tous les deux, levant ainsi l'inhibition sur la PFK.

La PFK est aussi activée par l'élévation des niveaux d'ADP et d'AMP. Un autre mécanisme de contrôle a été décrit : ici, c'est le fructose 2,6-biphosphate qui active fortement la PFK. Le fructose 2,6-biphosphate (ce n'est pas l'intermédiaire de la glycolyse, le fructose 1,6-biphosphate) est formé sous l'action d'une seconde forme de PFK (PFK-2), elle-même activée par une protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique. Cela constitue le contrôle hormonal de la glycolyse dans le foie, mais il n'est pas évident que ce mécanisme soit important dans le muscle squelettique.

Le produit de la PFK, le fructose 1,6-biphosphate, active la *pyruvate kinase*, la dernière enzyme de la voie glycolytique. C'est un exemple de contrôle par anticipation.

L'importance de la PFK comme étape concentration-limitante est bien mise en évidence lorsqu'un muscle travaille beaucoup et se fatigue : il y a un flux glycolytique important et les intermédiaires de la glycolyse des étapes précédant la PFK s'accumulent (figure 6.7).

pH intracellulaire et tamponnage

Dans les conditions anaérobies, quand le pyruvate et le lactate s'accumulent, il y a une acidification de la cellule.

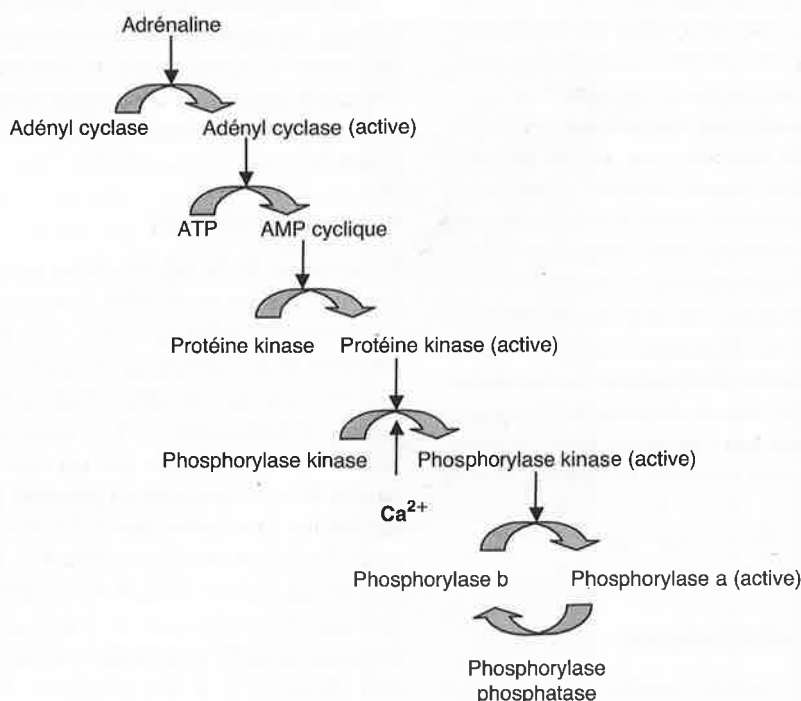


Figure 6.6. Contrôle hormonal de la phosphorylase. L'action de l'adrénaline lance une cascade de réactions de phosphorylation qui conduisent à l'activation de la phosphorylase. La phosphorylase kinase est également activée.

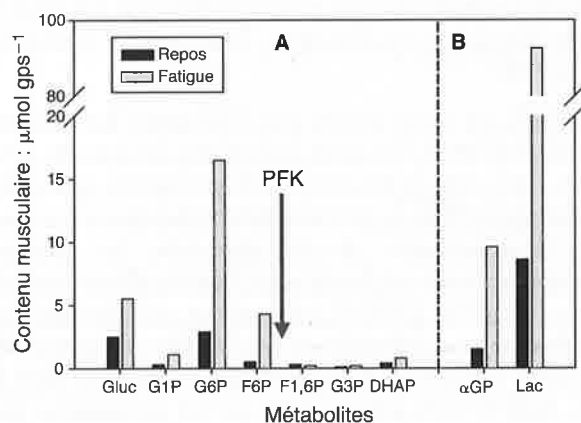


Figure 6.7. Accumulation des intermédiaires de la glycolyse pendant une contraction isométrique épuisante. **A.** Concentration des intermédiaires de la glycolyse avant et après la réaction catalysée par la phosphofructokinase (PFK) (flèche). **B.** Accumulation de l' α -glycérophosphate et du lactate, nécessaires pour régénérer le NAD à partir du NADH. α GP : α -glycérophosphate ; DHAP : dihydroxyacétone phosphate ; F1,6P : fructose 1,6-biphosphate ; Gluc : glucose ; gps : gramme de poids sec ; G1P : glucose 1-phosphate ; G3P : glycaldéhyde 3-phosphate ; Lac : lactate. (Redessinée d'après les données de Edwards et al., 1972.)

Cela a des conséquences importantes pour la voie glycolytique, la fonction des protéines contractiles et les mécanismes de transport des ions. Si la quantité d'acide lactique formé au cours d'une contraction épuisante était en solution aqueuse simple (40 mm), le pH serait

d'environ 2, ce qui serait incompatible avec la vie cellulaire. Mais le pH du muscle ne tombe jamais en dessous d'environ 6,5 : la fibre musculaire a donc un pouvoir tampon considérable. Le principal tampon dans le muscle squelettique humain est un acide aminé, l'histidine, présent dans la plupart des protéines de la cellule, suivi de la carnosine ; le bicarbonate et le phosphate inorganique n'apportent qu'une faible contribution. Le rôle du phosphate inorganique est intéressant : bien qu'il ne soit que mineur au repos, il devient un facteur significatif quand la PCr est hydrolysée et que le phosphate s'accumule. La petite augmentation de pH vue au début de la contraction est due à l'hydrolyse de la PCr et à l'accumulation de P_i qui augmente le pouvoir tampon. Au contraire, si le retour du pH à sa valeur de repos est retardé, c'est parce que le P_i décroît en raison de la resynthèse de la PCr. Les mammifères pour qui la vitesse de course est un facteur de survie, comme les chevaux et les chiens, ont un pouvoir tampon plus important que les humains, principalement lié à un taux élevé de carnosine. Les mammifères plongeurs, comme les phoques et les baleines, qui travaillent dans des conditions anaérobies pendant des dizaines de minutes, ont des niveaux exceptionnellement élevés de carnosine musculaire.

En définitive, le pH intracellulaire est régulé soit par l'oxydation du pyruvate, soit par le cotransport de protons et de lactate en dehors de la fibre musculaire. Le transport de lactate en dehors du muscle est un processus

relativement lent, ce qui fait que les niveaux de lactate sanguin restent élevés pendant une dizaine de minutes après la fin d'un exercice de haute intensité. Le lactate quittant une fibre musculaire est pris en charge et métabolisé par divers tissus : les fibres voisines inactives dans le même muscle, d'autres muscles au repos dans le corps, les reins, le cœur et le foie.

Complexe pyruvate déshydrogénase

De même que la phosphorylase régule l'entrée des hydrates de carbone dans la voie glycolytique, la PDH régule l'entrée du pyruvate dans la voie oxydative. Comme la phosphorylase, la PDH est sujette à de nombreux contrôles dont la phosphorylation et la déphosphorylation de ses sous-unités, quoique dans le cas de la PDH, ce soit une *déphosphorylation* calcium-dépendante qui active l'enzyme. L'ATP, le NADH et l'acétyl-CoA inhibent tous l'activité de la PDH en stimulant la protéine kinase de régulation. Quand les acides gras sont oxydés, l'acétyl-CoA s'accumule, inhibant la PDH et par conséquent réduisant l'utilisation des hydrates de carbone.

Régulation du cycle de l'acide citrique

Globalement, l'activité du cycle de l'acide citrique est contrôlée par les niveaux d'ATP. Une concentration élevée d'ATP (et une basse concentration d'ADP) inhibe la PDH et limite la production d'unités acétyl ; elle inhibe également la chaîne de transport des électrons, qui est étroitement couplée à l'approvisionnement en ADP. L'inhibition de la chaîne de transport des électrons entraîne l'accumulation de coenzymes réduites et un déficit de NAD, nécessaire pour les réactions de déshydrogénation qui font tourner le cycle de l'acide citrique.

On peut comparer le cycle de l'acide citrique à une roue, ou même une meule, qui prend des fragments à deux carbones, les casse et se débarrasse des restes sous forme de dioxyde de carbone et, finalement, d'eau. Bien que le processus soit cyclique, l'activité peut être limitée par la concentration de certains intermédiaires. Par exemple, l'oxaloacétate, qui prend les fragments à deux carbones venant de l'acétyl-CoA, est contenu à une concentration faible dans la mitochondrie ; une augmentation de sa concentration stimule l'activité du cycle de l'acide citrique. Un autre composé intermédiaire du cycle, l' α -cétoglutarate, est l'accepteur du NH_3 venant des réactions de transamination ; ces réactions constituent par conséquent un drain continu pour les intermédiaires du cycle de l'acide citrique. Les taux des intermédiaires du cycle de l'acide citrique sont maintenus par des réactions dites *anaplérotiques* (figure 6.8), qui utilisent le pyruvate ou le phosphoenolpyruvate comme substrat pour produire de l'oxaloacétate par carboxylation.

Au début de l'exercice, la transamination du glutamate, catalysée par la *glutamate pyruvate transaminase*, est un phénomène important : elle produit l'alanine et l' α -cétoglutarate, un intermédiaire du cycle de l'acide citrique. Il y a un besoin continu en composés carbonés tels que le pyruvate. C'est pourquoi les muscles ont toujours besoin d'un peu de métabolisme glucidique pendant l'exercice, même quand les acides gras sont la source principale d'énergie.

Chaîne de transport des électrons

La chaîne de transport des électrons est étroitement couplée : le flux d'électrons descendant au travers de la chaîne est dépendant de l'apport en ADP, qui est le principal régulateur du flux de cette voie. Il faut, de plus, du NADH ou du FADH_2 et du P_i , ainsi que de l'oxygène, qui est l'accepteur final d'électrons. Différents poisons inhibent ou découplent la chaîne des transporteurs d'électrons. Le plus connu est probablement le cyanure, qui inhibe la cytochrome oxydase, la dernière enzyme de la chaîne, empêchant l'utilisation de l'oxygène comme accepteur final d'électrons.

La plus grande partie de l'ATP produite est utilisée à l'extérieur de la mitochondrie et, pour maintenir un flux élevé, l'ATP à l'intérieur de la mitochondrie doit être échangée contre l'ADP de l'extérieur. Ce processus implique l'adénine nucléotide translocase et la créatine kinase mitochondriale (figure 6.9).

La phosphorylase régule la fourniture de substrats pour la glycolyse. Elle est activée par la phosphorylase kinase, elle-même stimulée par l'AMP cyclique formé par l'adénylate cyclase en réponse à la liaison de l'adrénaline aux récepteurs membranaires. La phosphofructokinase est l'enzyme limitante de la glycolyse. Elle est inhibée par les protons ou par des taux élevés d'ATP. Elle est activée par l'élévation de l'ADP et de l'AMP.

Les acides lactique et pyruvique formés lors des contractions musculaires sont tamponnés essentiellement par l'histidine. Le P_i a un faible pouvoir tampon qui se traduit par l'augmentation modérée du pH au début de la contraction (hydrolyse de la PCr). Finalement, le lactate est transporté lentement hors de la cellule pour être pris en charge par d'autres fibres, les muscles au repos, les reins, le cœur ou le foie. La PDH régule l'entrée du pyruvate dans la voie oxydative. Elle est contrôlée par une kinase de régulation. Le cycle de l'acide citrique est surtout contrôlé par les niveaux d'ATP qui exercent un rétrocontrôle. Les réactions anaplérotiques maintiennent les taux des intermédiaires du cycle.

L'ADP est le principal régulateur de la chaîne de transport des électrons. Le processus nécessite aussi du NADH, du FADH_2 , du P_i et de l'oxygène comme accepteur final. Le cyanure inhibe la cytochrome oxydase, empêchant l'utilisation de l'oxygène comme accepteur final d'électrons.

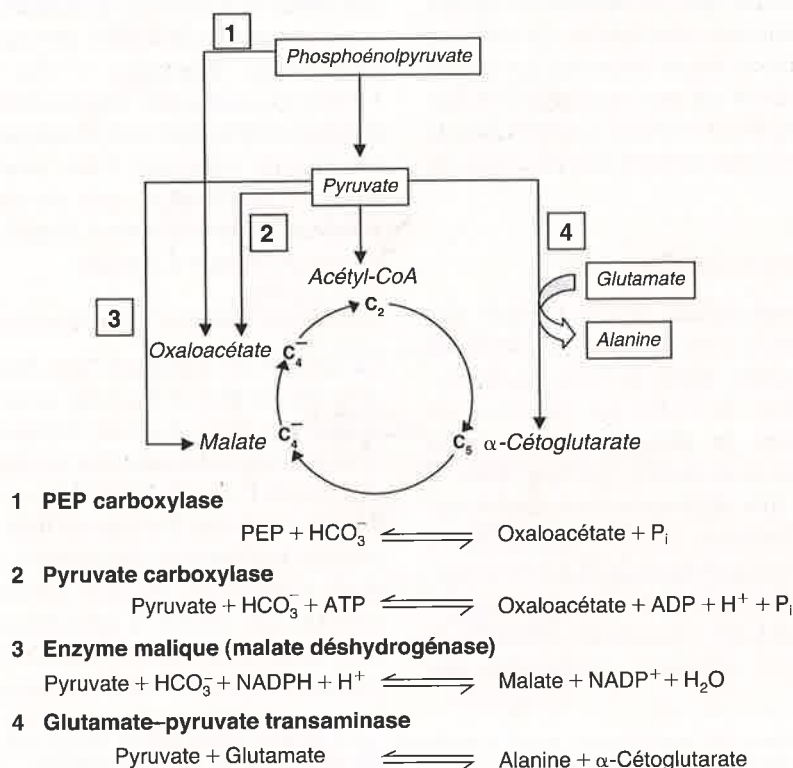


Figure 6.8. Voies anaplerotiques pour les intermédiaires du cycle de l'acide citrique. PEP : phosphoénolpyruvate.

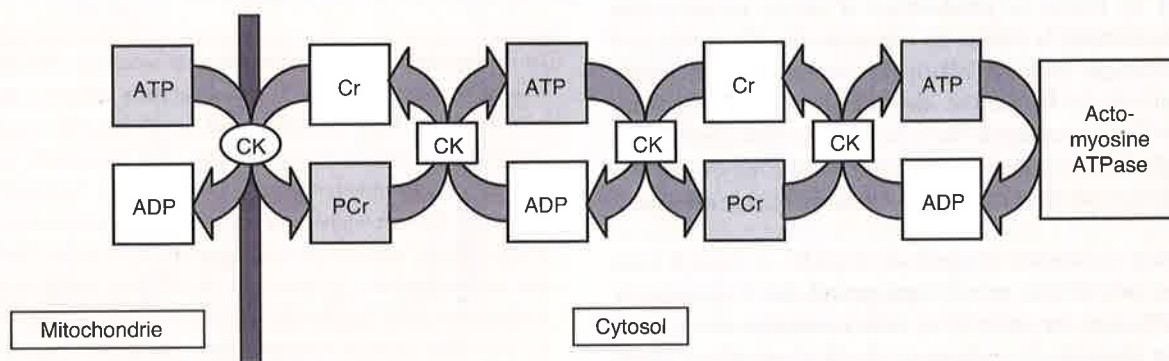


Figure 6.9. Navette créatine kinase (CK)-phosphocréatine (PCr). Le schéma montre le transport du phosphate à haute énergie à travers la membrane interne de la mitochondrie (à gauche) et sa translocation aux myofibrilles.

Compartiments musculaires

La plus grande partie de ce qui a été dit ci-dessus, comme d'ailleurs la majorité de la littérature sur le sujet, suppose que le cytoplasme musculaire est une solution homogène et que la concentration des métabolites et des enzymes est uniforme dans la cellule. Si l'on pense aux systèmes de membranes internes et à la masse des myofibrilles qui remplissent l'intérieur d'une fibre musculaire, il est évident que des barrières considérables entravent la diffusion. L'ATP est synthétisée dans les mitochondries dont

la plupart sont localisées près de la membrane cellulaire. Elle est utilisée par les myofibrilles à l'intérieur de la fibre, qui peuvent être 20 μm plus loin. Il doit donc exister un gradient de concentration considérable entre ces points, l'ATP diffusant dans un sens et l'ADP dans l'autre, mais sur cette distance, la diffusion sera relativement lente. L'activité de la créatine kinase (la navette créatine phosphate) pallie partiellement ce problème : les phosphates à haute énergie sont littéralement passés d'une molécule de créatine kinase à la suivante. Ainsi, seul le phosphate

bouge, alors que le nucléotide de l'ATP ou de l'ADP demeure relativement statique (figure 6.9).

Il existe deux formes de créatine kinase dans le muscle : l'une est cytosolique, et l'autre mitochondriale, spécifiée par l'ADN mitochondrial. La créatine kinase mitochondriale est liée à la membrane interne et est impliquée dans la translocation des phosphates à haute énergie en dehors de l'organite, gardant des taux d'ADP élevés à l'intérieur de la mitochondrie et faisant ainsi fonctionner la chaîne de transport des électrons. Bien que la créatine kinase soit trouvée partout dans le cytosol, la concentration est plus élevée en certains endroits, spécifiquement là où l'utilisation d'ATP est importante, c'est-à-dire autour des myofibrilles et de la pompe Na^+ , K^+ . Le rôle de la créatine kinase est ici de conserver des taux d'ATP élevés et d'ADP faibles.

Il existe des formes similaires de compartimentation pour l'adényl kinase et pour les enzymes glycolytiques : il peut y avoir des concentrations locales d'activité glycolytique dans des parties de la cellule où l'approvisionnement en ATP est primordial. On trouve des enzymes glycolytiques associées aux mécanismes de libération du calcium dans les tubules T. Ainsi, la concentration en ATP peut être différente autour des tubules T, comparée à celle de la plus grande partie de l'ATP dans le cytosol.

Il existe une compartimentalisation musculaire : les concentrations des substrats ne sont pas homogènes dans toute la cellule. Ainsi, l'ATP est produit dans les mitochondries et utilisé dans les myofibrilles : il y a donc un gradient de concentration entre ces deux points.

Contribution des différentes voies de resynthèse de l'adénosine triphosphate pendant l'exercice

Le taux de resynthèse de l'ATP varie selon les voies. Il est inversement proportionnel à la quantité totale d'énergie disponible (figure 6.10).

Les apports très élevés en énergie, tels que ceux nécessaires pour le saut ou les lancers, ne peuvent être maintenus que pendant une poignée de secondes : c'est le résultat de l'hydrolyse de la PCr. La puissance pendant les courses de vitesse (100–400 m) est fournie par un mélange d'hydrolyse de PCr et de glycolyse (la PCr étant probablement utilisée principalement pour l'accélération dans la première phase de la course). Le contenu énergétique du muscle, ATP, PCr et énergie fournie par la glycolyse, est suffisant pour maintenir l'activité à une puissance équivalente à 80 % de $\dot{V}\text{O}_2\text{max}$ pendant environ 60 s. L'oxydation des réserves musculaires de glycogène permet en général de maintenir l'exercice pendant environ 2 h. Le glycogène hépatique et le glucose sanguin sont utilisés en priorité pour prévenir

l'hypoglycémie et pour préserver le fonctionnement normal du cerveau, mais peuvent soutenir l'activité musculaire à ce niveau d'effort pendant environ 20 min supplémentaires.

Parce que le taux de libération d'énergie à partir de l'oxydation des hydrates de carbone est plus faible que celui de la glycolyse, la vitesse de course pendant les distances moyennes est environ la moitié de celle des courses de vitesse. Le niveau de glycogène musculaire est très variable et dépend de l'activité antérieure et du régime alimentaire dans les 2–3 j précédant l'exercice. Des individus normaux, bien nourris, ont suffisamment de glycogène musculaire pour maintenir un exercice aux environ de 70 % de $\dot{V}\text{O}_2\text{max}$ pendant environ 2 h ; les sujets non entraînés auront malgré tout du mal parce qu'ils sont limités par d'autres facteurs : douleurs dans les jambes et les pieds, augmentation de la température corporelle. Bien qu'il y ait des réserves énormes de triglycérides dans le corps, le taux auquel ce carburant peut être utilisé est limité. L'oxydation des graisses corporelles pourrait, théoriquement, permettre de supporter un niveau d'activité élevé pendant des heures, voire des jours. En pratique, cependant, personne ne peut maintenir ce niveau après que le glycogène musculaire a été épuisé. Le taux maximal de production d'énergie à partir de l'oxydation des graisses seules est égal à environ 50 % de celui que peut fournir l'oxydation des hydrates de carbone ; ainsi, si l'exercice continue après que les réserves de glycogène musculaire ont été épuisées, la puissance chute et la vitesse de course tombe à un niveau à peine supérieur à celui d'une marche rapide. Le manque d'hydrates de carbone entraîne aussi des problèmes, en raison de la déplétion des intermédiaires du cycle de l'acide citrique, comme nous l'avons vu plus haut.

Les demandes très élevées en énergie ne peuvent être maintenues que quelques secondes et sont assurées par l'hydrolyse de la PCr (sauts, lancers). Pendant les sprints (100–400 m), l'hydrolyse de la PCr et la glycolyse fournissent l'énergie. L'oxydation du glycogène permet de tenir environ 2 h à 70 % de la $\dot{V}\text{O}_2\text{max}$. L'oxydation des graisses fournit deux fois moins d'énergie, permettant de soutenir l'allure d'une marche rapide.

Annexe : techniques pour mesurer les métabolites musculaires

Le fonctionnement des ponts d'union et les mouvements du calcium dépendent étroitement de réserves énergétiques adéquates. Les exercices épuisants entraînent de grands flux métaboliques et des variations importantes de concentrations des métabolites musculaires. Il est compréhensible, dès lors, qu'une bonne partie du travail des 30 dernières années ait été orientée vers la recherche

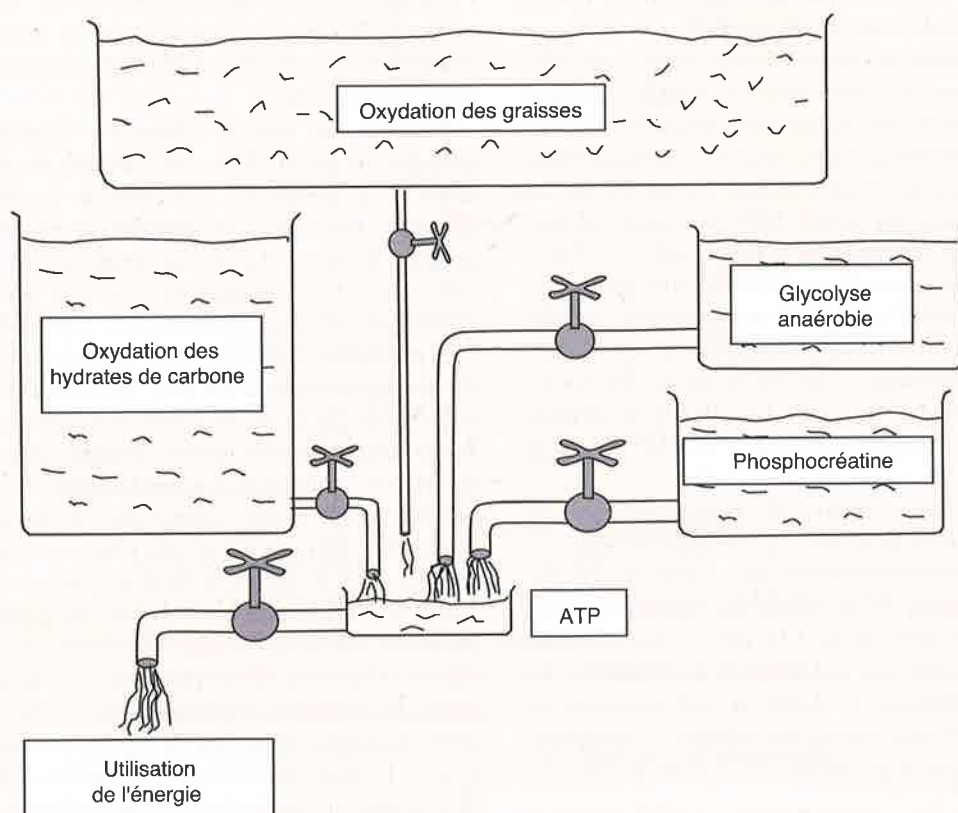


Figure 6.10. Modélisation des sources d'énergie utilisées pendant l'exercice. La taille de chaque bassine indique approximativement l'énergie totale disponible à partir des différents substrats. Cependant, celles correspondant à l'oxydation des hydrates de carbone et des graisses sont largement sous-estimées. Notez que le diamètre des robinets indique le taux maximal auquel l'ATP peut être utilisé ou resynthétisé.

d'une explication de la fatigue en termes d'altération des niveaux métaboliques affectant la production de force par l'actine et la myosine. Si l'on veut conduire des recherches sur la force et les changements métaboliques, le premier problème est de trouver une méthode fiable pour mesurer les métabolites musculaires labiles.

In vivo, on peut faire des biopsies à l'aiguille du muscle humain au travail : l'aiguille et l'échantillon de muscle sont rapidement plongés dans l'azote liquide pour congeler le tissu et stopper les réactions biochimiques. Deux ou trois échantillons peuvent être pris sur un muscle (on choisit habituellement de grands groupes musculaires tels que le vastus lateralis, le biceps et le tibialis anterior) pendant le déroulement d'une expérience. Au mieux, le temps entre la prise de l'échantillon et la congélation est d'environ 5 s : c'est un intervalle suffisant pour qu'il puisse y avoir des changements métaboliques. Les préparations de muscle isolées peuvent être congelées plus rapidement, habituellement en écrasant le muscle entre deux blocs de métal refroidi dans l'azote liquide, mais, naturellement, une seule mesure peut être faite sur chaque muscle.

Pour les études chimiques, le tissu est congelé, extrait (en général avec de l'acide) et les métabolites sont

mesurés dans l'extrait neutralisé (De Haan et al., 1986). Les méthodes analytiques, telles que le titrage des enzymes liées, peuvent être rendues très sensibles et, avec le progrès, il est devenu possible de faire les mesures sur des fragments de fibres isolées. Plus récemment, la chromatographie à haute pression en phase liquide a été utilisée : elle est parfaitement adaptée au dosage des nucléotides, de la créatine et de la phosphocréatine, mais le lactate demeure difficile à obtenir par cette méthode (Karatzaféri et al., 1999).

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est de plus en plus utilisée pour mesurer les métabolites du phosphore dans le muscle. Dans cette technique, les noyaux phosphore sont introduits dans un champ magnétique et, ainsi, ils émettent de l'énergie à différentes radiofréquences. La fréquence de radiation est caractéristique du composé chimique auquel elle appartient, et l'amplitude du signal est proportionnelle à la quantité du composé. Ainsi, une analyse du signal par la technique de Fourier, qui donne l'énergie à différentes fréquences, fournit des informations sur la composition et la concentration des métabolites phosphorés présents dans le tissu. Les développements de la technologie des grands aimants super conducteurs ont permis de fabri-

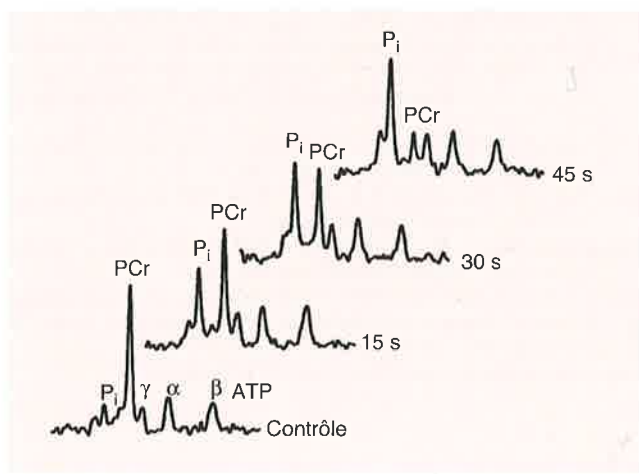


Figure 6.11. Utilisation de la spectroscopie par résonance magnétique pour la mesure des métabolites phosphorés dans le muscle humain (premier interosseux dorsal). Spectre moyenné d'un muscle totalement au repos (contrôle) et d'un muscle après une contraction maximale volontaire de 15 s, 30 s et 45 s. Noter la diminution progressive des pics de phosphate inorganique (P_i). Les pics α , β et γ d'ATP demeurent constants.

quer des machines SRM qui peuvent contenir le corps entier, mais ces instruments sont utilisés en priorité pour l'imagerie médicale. Le grand avantage de la SRM est que les mesures sont non invasives et, comme il n'y a pas de dommage aux tissus, elles peuvent être répétées (figure 6.11).

Le principal inconvénient de la SRM est que le signal radio est très faible et que la moyenne d'un certain nombre de spectres doit être obtenue pour fournir des données fiables. Par exemple, il faut aujourd'hui 1 min environ pour obtenir des mesures acceptables à partir des petits muscles, alors que des mesures à partir de muscles plus grands peuvent être faites en 5 à 10 s. Par conséquent, les changements rapides dans les métabolites sont difficiles à suivre. L'appareillage est très encombrant et l'étendue des mouvements qu'il est possible de faire dans une telle machine est limitée. L'autre inconvénient est que les mesures incluent un volume fixe de muscle et il n'est pas possible de distinguer entre les changements dans les différentes populations de fibres. Une des plus importantes différences entre les mesures faites avec la SRM et celles faites par biopsie est le devenir de l'ATP pendant les contractions épuisantes. Les mesures par SRM montrent peu ou pas de changement, alors que les biopsies montrent des changements appréciables. Une partie de la différence peut être due aux changements plus importants survenant dans les fibres rapides de type 2.

Le pH interne des fibres musculaires peut être estimé à partir de la position du pic de phosphore inorganique dans le spectre SRM. Quand le pH change, alors la charge sur le P_i varie et la fréquence caractéristique est altérée. Le lactate ne peut pas être mesuré directement à partir du spectre du phosphore, mais le changement de concentration en lactate peut être calculé à partir de la variation de pH en émettant des hypothèses sur la nature et la quantité des tampons intracellulaires. Les principaux tampons sont l'histidine liée à la protéine, la carnosine, le bicarbonate et, dans le muscle fatigué, le P_i .

L'étude des biopsies musculaires a été largement utilisée pendant les 30 dernières années. La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est de plus en plus utilisée, permettant des mesures in vivo des métabolites phosphorés.

À retenir

- L'ATP est l'unité énergétique de base. L'interconversion entre la PCr et l'ATP est très rapide, catalysée par la créatine kinase, mais les réserves sont vite épuisées. La glycolyse permet la formation de deux ATP par molécule de glucose ou de trois à partir du glycogène (mais la synthèse de glycogène consomme de l'énergie). En présence d'oxygène, le pyruvate, produit final de la glycolyse, passe ensuite dans la mitochondrie. Le cycle de Krebs et la chaîne de transporteur des électrons permettent alors la formation de 38 ATP par molécule de glucose complètement dégradée. La glycolyse est limitée par l'activité de la phosphorylase et de la phosphofructokinase. Le cycle de l'acide citrique est contrôlé par l'ATP et par les réactions anapérotyques qui fournissent les intermédiaires du cycle. Les substrats ne sont pas utilisés là où ils sont produits : l'ATP est produit dans les mitochondries et utilisé dans les myofibrilles. Il y a donc un gradient de concentration entre ces deux points. L'hydrolyse de la PCr fournit l'énergie pour les exercices brefs et intenses. Associée à la glycolyse, elle alimente les muscles pour les sprints inférieurs à 45 s. Au-delà, l'oxydation du glycogène permet de tenir environ 2 h à 70 % de la $\dot{V}O_{2\max}$ et celle des graisses permet de soutenir l'allure d'une marche rapide. La spectroscopie par résonance magnétique remplace souvent aujourd'hui la biopsie, permettant de mesurer in vivo les métabolites phosphorés.

Références et lectures complémentaires

- Bessman S P, Geiger P J 1990 Transport of energy in muscle : the phosphoryl creatine shuttle. *Science* 211 : 448-452
- Brooks G A, Fahey T D, White T P 1996 *Exercise physiology : human bioenergetics and its applications*. California : Mayfield Publishing
- De Haan A, de Jong J, van Doorn J E, Huijling P A, Woittiez R D, Westra H G 1986 Muscle economy of isometric contractions as a function of stimulation time and relative muscle length. *Pflügers Archiv : European Journal of Physiology* 407 : 445-450
- Edwards R H T, Harris R C, Hultman E, Kaijser L, Kohn D, Nordesjo L O 1972 Effect of temperature on muscle energy metabolism and endurance during successive isometric contraction, sustained to fatigue, of the quadriceps muscle in man. *Journal of Physiology* 220 : 335-352
- Karatzafieri C, de Haan A, Offringa C, Sargeant A J 1999 Improved high performance liquid chromatographic assay for the determination of "high-energy" phosphates in mammalian skeletal muscle : application to a single-fibre study in man. *Journal of Chromatography B* 730 : 183-191
- Lowenstein J M 1990 The purine nucleotide cycle revised. *International Journal of Sports Medicine* 11 : S37-S45
- Matthews C K, Van Holde K E, Ahern K G 1999 *Biochemistry*. San Francisco : Addison Wesley Longman
- Maughan R, Gleeson M G, Greenhaff P C 1997 *Biochemistry of exercise and training*. Oxford : Oxford University Press
- Sahlin K, Katz A, Broberg S 1990 Tricarboxylic acid cycle intermediates in human muscle during prolonged exercise. *American Journal of Physiology* 259 : C834-C841
- Stryer L 1988 *Biochemistry*. New York : W H Freeman

Les questions à se poser

1. Quelles sont les principales voies de régénération de l'ATP ?
2. Dans quelles circonstances ces différentes voies sont-elles utilisées ?
3. Comment les intermédiaires du cycle de l'acide citrique sont-ils renouvelés ?
4. Comment la cellule musculaire s'accommode-t-elle du fait que les sites d'utilisation et de production de l'ATP sont assez éloignés l'un de l'autre ?
5. Comment la cellule musculaire s'accommode-t-elle du fait que la glycolyse nécessite la régénération de NAD^+ à différentes intensités d'exercice ?
6. Décrivez les effets de concentrations élevées d'ADP sur les flux au travers des différentes voies métaboliques.
7. Quels sont les principaux sites régulateurs pour la glycolyse ?
8. Quels sont les principaux sites régulateurs pour le métabolisme aérobie des hydrates de carbone ?
9. Qu'est-ce qui prouve que la PFK est une étape concentration-limitante de la glycolyse ?
10. Quels sont les avantages et les inconvénients des différentes techniques d'analyse permettant d'étudier le métabolisme musculaire ?