

MÉTABOLISME DU GLYCOGÈNE

Si les canards sauvages marchaient au glycogène ils ne pourraient pas décoller leur cul de la mare !

Pr. Jacques Pré

Cette formule résume à elle seule le rôle du glycogène dans le métabolisme lors de l'exercice.

La molécule de glycogène traînait dans les tiroirs de l'évolution depuis l'apparition des premières cellules eucaryotes depuis environ il y a 1,5 milliards d'années. La cellule des organismes eucaryotes (animaux, plantes, champignons) se distingue de celle des organismes procaryotes (archées et bactéries) par la présence de différents organites spécialisés, comme : le noyau (contenant l'information génétique de la cellule), la mitochondrie (siège de la respiration cellulaire), le chloroplaste (siège de la photosynthèse chez les végétaux) et la présence de glycogène, à la place de l'amidon.

Le glycogène est présent dans le cytoplasme hépatique de tous les animaux depuis les invertébrés (on parle alors d'hépatopancréas), les insectes et l'ensemble des vertébrés (oiseaux, poissons, mammifères). Les variations structurelles entre ces différents phylums portent essentiellement sur le nombre des unités de glucose, celles-ci pouvant aller de dix milles unités chez certains poissons à plus de trente mille chez l'homme.

1 = GLYCOGÈNE DANS L'ALIMENTATION

L'apport en glycogène est pratiquement inexistant dans l'alimentation humaine pour la simple raison qu'une fois l'animal abattu pour être consommé le glycogène musculaire est converti, via la voie anaérobie, en acide lactique. Cette voie métabolique est connue, du moins par ses effets sur la viande, depuis des siècles, sous le terme de « maturation ». Le processus de maturation, assure la tendresse et le goût de la viande. Cette étape, de douze à quatorze jours pour le bœuf est le fait d'un abaissement du pH (production d'acide lactique) favorable à l'action de protéases permettant la fragmentation des protéines et ainsi la tendreté (propriété organoleptique qui conditionne les modifications de structure au cours de la mastication) de la viande.

Les seules populations consommant des quantités appréciables de glycogène sont les Inuits lorsqu'ils se partagent de façon traditionnelle le foie frais des phoques venant d'être chassés.

2 = STRUCTURE, LOCALISATION

Le glycogène est formé de chaînes alpha glucosidiques. Il s'agit d'holopolymères de glucose qui, après purification se présentent sous forme de grains de diverses dimensions. Onze à dix huit molécules de glucoses sont liées entre elles en 1-4 pour former la partie linéaire de cette molécule (amylose), et en 1-6 au niveau des ramifications (amylopectine). L'amylose est une molécule en hélice de poids moléculaire variant de 600 à 6000 D, l'amylopectine est de poids moléculaire beaucoup plus élevé (10⁸ à 10⁹ D).

Le glycogène est essentiellement présent dans le foie (80 à 100 g) et dans les muscles (200 à 400 g suivant l'importance de la masse musculaire et de l'entraînement).

Dans le foie, comme dans les muscles, le glycogène peut être synthétisé (glycogénogenèse) ou dégradé pour redonner du glucose (glycogénolyse). Il s'agit dans un cas comme dans l'autre de deux voies métaboliques antiparallèles régulées par le statut hormonal du sujet. Les médiateurs intracellulaires sont cependant différents dans le foie (fructose 2-6-diP) et dans le muscle (calmoduline).

3 = MÉTABOLISME

Le glycogène est la seule source de réserve en hydrates de carbone de l'organisme. Si le glycogène musculaire ne peut être utilisé qu'in situ, du fait de l'impossibilité de redonner du glucose, il n'en est pas de même au niveau du foie qui a la charge de maintenir la glycémie.

La synthèse du glycogène (glycogénogenèse) dans ces deux organes dépend en premier lieu de la quantité de glycogène contenu dans la cellule et en second lieu de l'état hormonal du sujet. La glycogénogenèse ne pourra se réaliser qu'en présence d'une diminution significative des stocks locaux :

- + Hépatique (après un jeûne ou un exercice prolongé)
- + Musculaire (après un exercice).

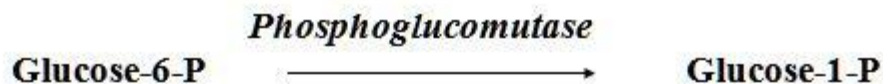
L'utilisation du glycogène (glycogénolyse) répond aux mêmes nécessités :

- + Soit maintenir la glycémie, rôle attribué au foie,
- + Soit fournir des hydrates de carbone au métabolisme énergétique local en ce qui concerne les cellules musculaires et les cellules intestinales et rénales).

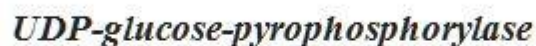
3-1 GLYCOGÉNOGÈNE

La glycogénogenèse permet, à partir du glucose-6-P, la synthèse du glycogène, source principale des réserves hydrocarbonées de l'organisme. Bien que cette filière soit commune à de nombreux tissus (foie, muscle, rein, intestin ...), la régulation est différente suivant la cellule concernée.

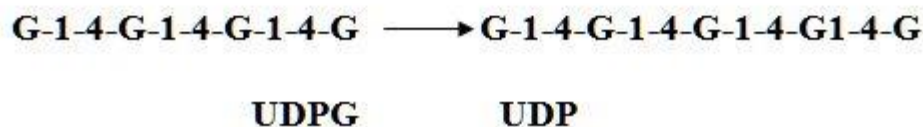
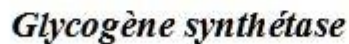
Le glucose provenant de la circulation (muscle) ou de l'alimentation (foie) est dans un premier temps phosphorylé par la *glucokinase* (foie) ou l'*hexokinase* (muscle) puis converti en glucose-1-P par la *phosphoglucomutase*.



Le glucose-1-P est ensuite combiné à de l'UTP (uridine tri phosphate) pour donner de l'uridine-di-P-glucose (UDPG) (Réaction irréversible).



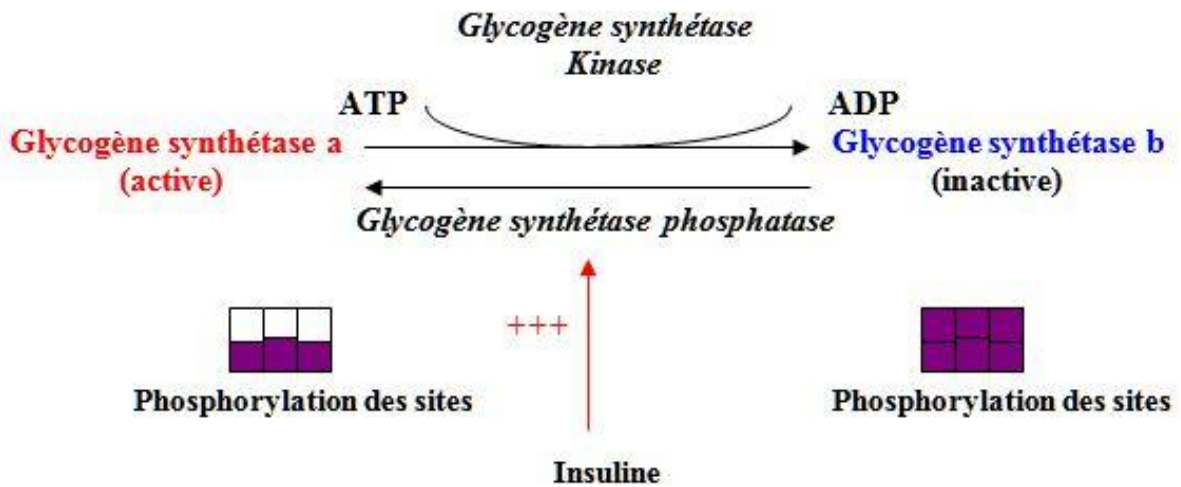
Le glucose fixé à l'UDPG peut alors être transféré sur un glucose terminal d'une chaîne d'amylose (formant ainsi une nouvelle liaison 1-4. Cette réaction est catalysée par la *glycogène synthétase*.



La synthèse du glycogène est réalisée par le transfert de fragments comprenant 6 à 7 glucoses sur des carbones 6. Cette liaison est assurée par la *Transglycosylase*. La régulation de cette chaîne enzymatique est assurée par la *glycogène synthétase* dont il existe deux formes : a et b. L'activation de la forme a, ou I des anglosaxons, (forme active) est indépendante du G-6-P alors que la forme b ou D (forme inactive) nécessite la présence de cette molécule pour être active.

Le passage de l'une à l'autre de ces formes est sous la dépendance de différentes kinases (protéine kinase AMPc dépendante, glycogène synthétase kinase, caséine kinase, calmoduline kinase) et d'une glycogène phosphatase qui réalise l'étape inverse (déphosphorylation).

La forme b, ou forme phosphorylée, est inactive quand les six sites sont phosphorylés. La forme a, déphosphorylée, est active quand au moins trois sites sont libres.



3-1-1 Glycogénogenèse hépatique

La glycogénogenèse hépatique se trouve ainsi sous l'effet d'une double régulation :

- + La **présence obligatoire de G-6-P**, pour que la *glycogène synthétase* soit sous sa forme active, n'est effective qu'après un repas riche en sucres.

- + **Le statut métabolique** du sujet (insuline élevée, glucagon bas).

On notera que l'apport de fructose n'est que très faiblement stimulant puisque il ne donne que relativement peu de G-6-P et que la décharge d'insuline est faible. Après un exercice physique prolongé (stock de glycogène hépatique faible), ou après un jeûne (même état métabolique), l'ingestion de fructose n'est donc pas le meilleur moyen de restaurer les réserves de glycogène hépatique.

3-1-2 Glycogénogenèse musculaire

Au niveau musculaire on retrouve les deux mêmes systèmes, à noter simplement que le taux de G-6-P ne peut être élevé qu'en présence d'insuline, c'est-à-dire lors de la période de récupération.

La *glycogène synthétase* musculaire se trouve activée quand l'insulinémie est élevée et le taux des catécholamines circulantes bas.

3-2 GLYCOGÉNOLYSE

La glycolyse permet la dégradation in situ du glycogène de réserve pour donner du G-1-P, puis du G-6-P.

Sa régulation est sous la dépendance des hormones gérant le métabolisme énergétique (insuline, glucagon au niveau hépatique), adrénaline, insuline et du calcium cytosolique au niveau musculaire.

La chaîne glycolytique comprend trois enzymes :

- + La *phosphorylase* chargée de couper les liaisons 1-4,
- + La *glucane transférase* qui déplace des résidus glucoses des branches latérales sur la branche principale (longueur minimale de 6 résidus)
- + L'*enzyme débranchante* qui scinde les liaisons 1-6.

La régulation de ce système est assurée au niveau de la phosphorylase qui constitue l'étape limitante.

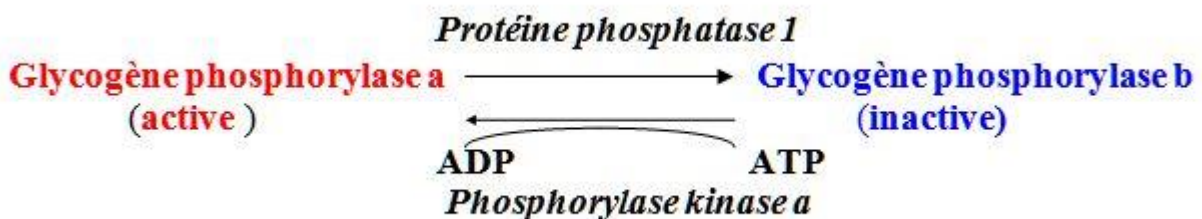
Phosphorylase



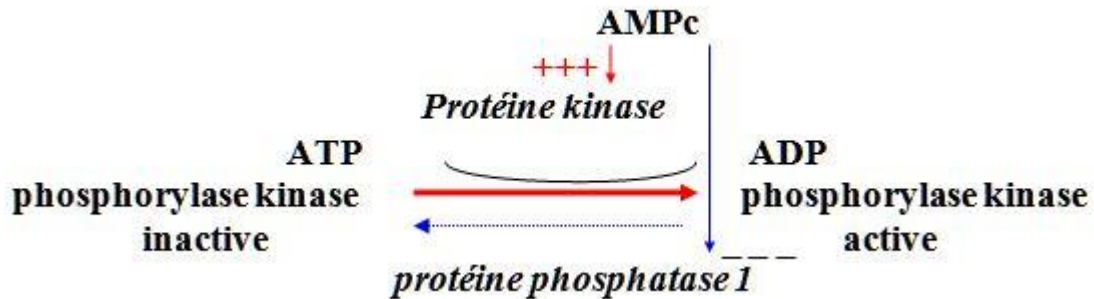
La phosphorylase peut se trouver sous forme active ou inactive suivant qu'elle est phosphorylée (active) ou déphosphorylée (inactive).

On notera que c'est l'inverse de la glycogène synthétase, qui est active quand elle est déphosphorylée.

Cette réaction est catalysée par la phosphorylase kinase qui elle aussi existe sous deux formes, active ou inactive et la protéine phosphatase 1.



La *phosphorylase kinase* est elle-même activée par une *protéine kinase* AMPc dépendante (foie et muscle) ou la libération locale de Ca⁺⁺ (muscle).



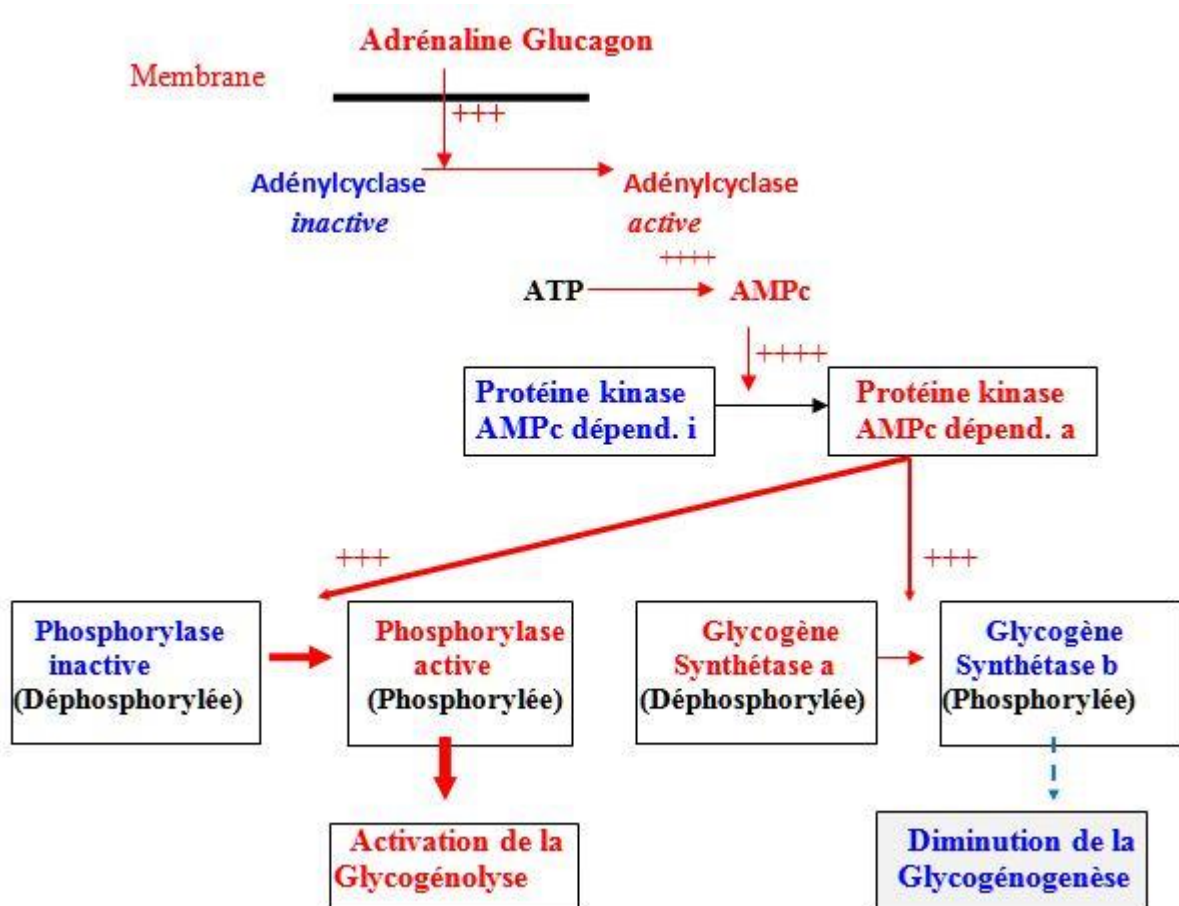
Comme pour la glycogénogenèse, la *protéine kinase* active est sous la dépendance de l'AMPc et des hormones régulant l'*adénylcyclase* (catécholamines, insuline, glucagon).

La protéine phosphatase 1 est également sous la dépendance de la *protéine kinase* active, mais elle se trouve inhibée quand cette dernière est activée.

Dans le foie et dans le muscle, les deux voies métaboliques (glycogénogenèse et glycogénolyse) ne peuvent être activées en même temps, il s'agit d'un mode de régulation covalent. Quand l'une est activée l'autre est nécessairement à l'arrêt complet, il n'existe pas de cycle futile à ce niveau. A titre d'exemple nous traiterons de la glycogénolyse.

3-2-1 Glycogénolyse hépatique

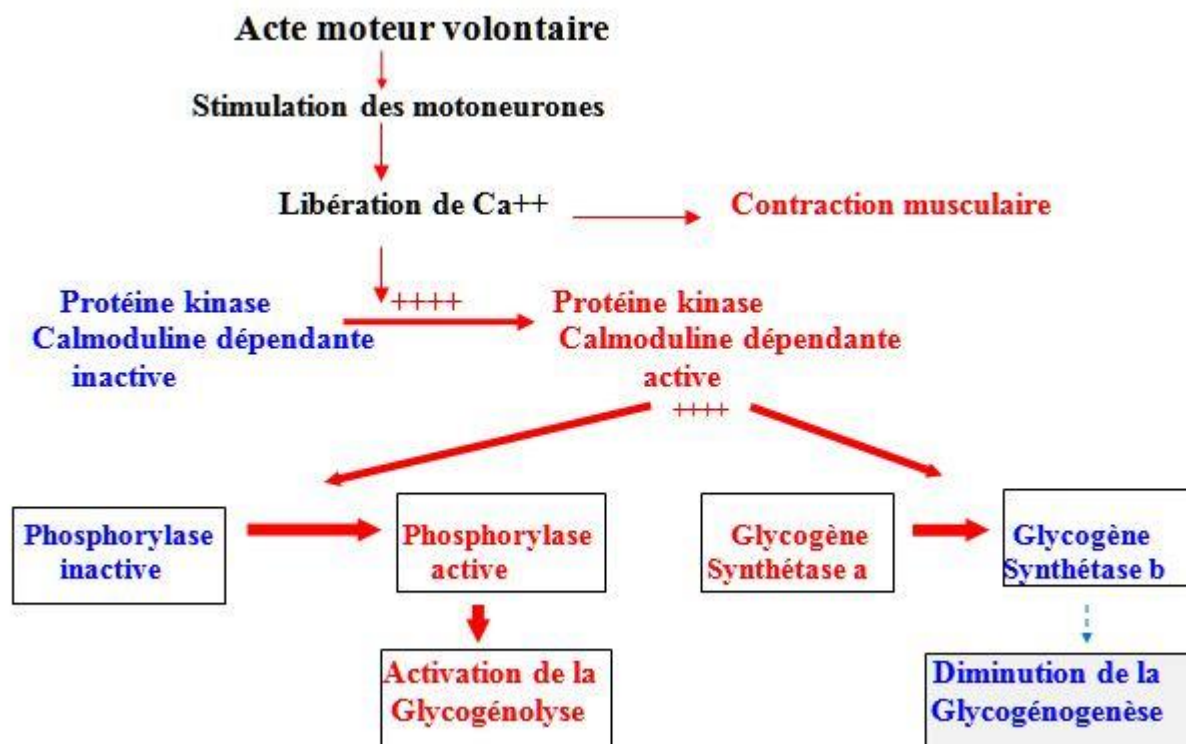
La glycogénolyse hépatique est activée par les catécholamines circulantes et le glucagon. Elle est inhibée par l'insuline.



3-2-2 Glycogénolyse musculaire

La glycogénolyse musculaire est mise en route par le système à calmoduline, stimulé par la libération du calcium cisternal lors des premières contractions musculaires, mais aussi par l'augmentation des catécholamines plasmatiques. Elle est inhibée par l'insuline.

Elle est insensible aux variations du glucagon (absence de récepteurs)



Lors de l'**exercice physique**, la vitesse de la glycogénolyse musculaire peut être multipliée plusieurs centaines de fois. La libération locale de Ca^{++} des citernes cytoplasmiques induit l'activation de la *phosphorylase kinase* et, par voie de conséquence, la stimulation de la phosphorylase (voir schéma ci-dessus). Cette activation se fait sous l'action de la calmoduline (molécule ayant la même structure que la fraction bêta de la *phosphorylase kinase*).

La libération de calcium issu des citernes cytoplasmiques lors de la contraction musculaire active la *phosphorylase kinase* par le biais de la calmoduline (constituant de cette enzyme). Cette activation permet d'accélérer le processus de dégradation du glycogène en favorisant la transformation de la glycogène phosphorylase de sa forme inactive en forme active.

Au repos, 13 à 15 % de cette enzyme se trouve sous forme active, après seulement 5 secondes de stimulation cette valeur peut dépasser 50 % de forme active.

Dès les **premières contractions musculaires**, la glycogénolyse est spontanément activée, avant même que les catécholamines ne modifient leur concentration locale. La glycogénolyse musculaire se trouve donc toujours être « en avance » sur la glycogénolyse hépatique. L'activation de la dégradation du glycogène se trouve également potentialisée par la baisse locale d'ATP et de G-6-P tandis que l'AMP augmente (activation de la phosphorylase b).

Chronologie de la mise en route de la glycogénolyse musculaire

1. Stimulation nerveuse et libération de calcium (système calmoduline).
2. Diminution du rapport ATP/AMP et du G-6-P (activation allostérique).
3. Augmentation des catécholamines circulantes (système AMPc).

4 = SITUATIONS MÉTABOLIQUES

Les différentes situations métaboliques seront envisagées pour le foie et pour le muscle.

4-1 GLYCOGÈNE HÉPATIQUE

4-1-1 Au repos à jeun

La diminution de la glycémie (hypoglycémie), provoque une augmentation du glucagon et un effondrement de l'insulinémie. La forte glucagonémie active la glycogénolyse (du fait de la régulation covalente, la glycogénogenèse est stoppée).

La cellule musculaire ne disposant pas de récepteur à glucagon est insensible à ce type de régulation.

4-1-2 Après un repas riche en hydrates de carbone

Les stocks de glycogène hépatique peuvent être modulés par la richesse relative de l'alimentation en hydrates de carbone et le pic d'insuline qu'il induit. Une nourriture riche en sucre permet d'augmenter significativement la quantité de glycogène hépatique et plus faiblement le stock glycogénique musculaire. Une seule journée de régime sans sucre suffit à faire chuter la quantité de glycogène hépatique à 10 g/kg.

Deux situations peuvent se rencontrer :

+ Les réserves de glycogène sont encore importantes (apport itératif de sucrerie ou de soda...). Dans ce cas la glycogénogenèse sera limitée ; les sucres ingérés entreront sous l'effet de l'insuline dans la glycolyse pour être métabolisés en triglycérides.

+ La prise alimentaire constitue la rupture d'un jeûne, et dans ce cas, la glycogénogenèse sera stimulée au même titre que la glycolyse jusqu'à reconstitution des réserves.

4-1-3 Lors de l'exercice

L'augmentation des catécholamines et la baisse de l'insuline agissent sur les régulations covalentes hépatiques en stimulant la glycogénolyse. (Cette remise en circulation de glucose dans la circulation sanguine tend à augmenter sensiblement la glycémie).

Si l'exercice se prolonge plusieurs heures sans apport glycémique, le glycogène hépatique s'épuise et une hypoglycémie grave irréversible peut apparaître (effondrement des réserves hépatiques de glycogène secondaire à la stimulation prolongée de la glycolyse).

4-1-4 Après l'exercice

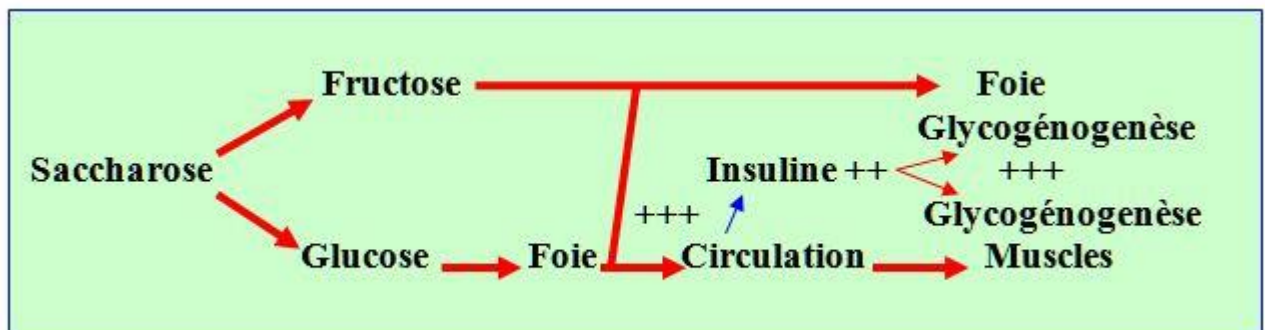
Après l'exercice l'insuline active la glycogénogenèse hépatique.

La glycogénogenèse sera d'autant plus stimulée que les réserves sont basses (exercice intense et prolongé) et la décharge d'insuline importante (absorption massive de glucose).

En absence d'alimentation, les réserves glycogéniques sont reconstituées à partir de la néoglucogenèse alimentée par les acides aminés issus du catabolisme musculaire secondaire à l'effort (ce catabolisme peut perdurer plusieurs heures après l'exercice) ;

4-1-5 Apport d'hydrates de carbone après un exercice

Après la diminution des catécholamines (1/2 h à 3/4 h après l'arrêt de l'exercice), une prise massive de glucose provoquera une décharge d'insuline importante et une surcompensation des réserves glycogéniques hépatique et musculaire. L'utilisation du saccharose (glucose fructose) permet une surcompensation d'excellente qualité.



Cette « surcompensation » peut atteindre 120 à 130% de la quantité initiale de glycogène. Cette technique peut être utilisée lors des compétitions se déroulant sur plusieurs jours (étapes cyclistes par exemple).

Une technique simple consiste à consommer un pot de confiture, une demi heure après l'arrêt de l'exercice (lors de la baisse des catécholamines), puis un deuxième pot de confiture une demi-heure après le premier au moment où le pic d'insuline est à son maximum.

NB : Encore faut-il pouvoir absorber deux pots de confitures à une demi-heure d'intervalle sans nausée.

4-2 GLYCOGÈNE MUSCULAIRE

4-2-1 Au repos à jeun

La consommation de glycogène musculaire se fait « a minima ». Le muscle au repos tire le principal de son énergie des acides gras, puis des corps cétoniques si le jeûne se prolonge.

4-2-2 Au repos après un repas riche en hydrates de carbone

L'augmentation de l'insulinémie stimule la pénétration du glucose dans les cellules musculaires, et active la glycogénogenèse. Cependant, ce mécanisme n'est effectif que si la concentration locale de G-6-P est basse et les réserves de glycogène musculaire diminuées.

Les réserves en glycogène peuvent être reconstituées, mais elles ne pourront pas « dépasser » le taux de remplissage moyen du muscle du fait d'une rétro-inhibition. Pour que ce mécanisme puisse dépasser les concentrations initiales en glycogène (surcompensation), il faut nécessairement que le muscle ait été « vidé » d'une grande partie de son glycogène de réserve (exercice physique prolongé).

4-2-3 A l'exercice

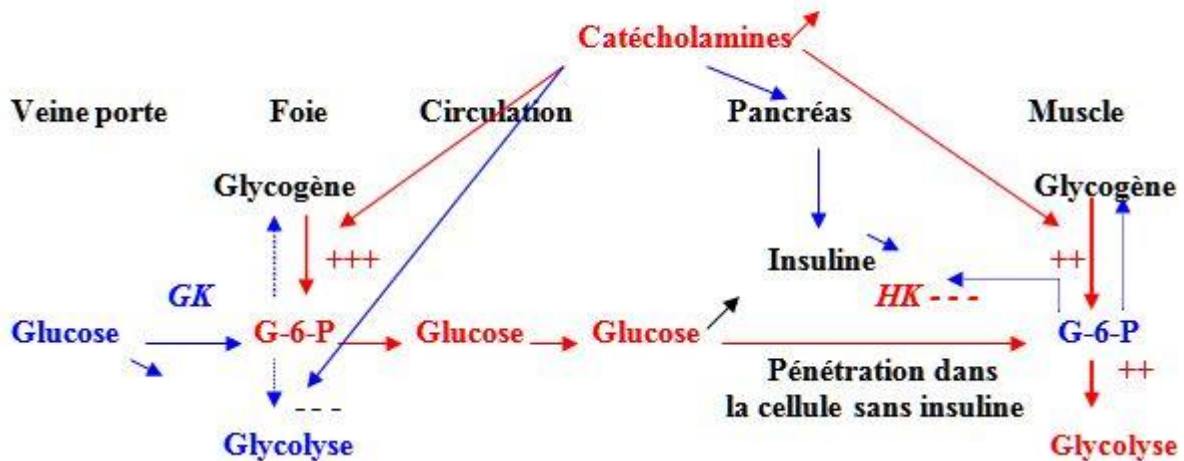
La stimulation musculaire provoque la libération locale de Ca^{++} des citernes cytoplasmiques qui active, via le système calmoduline, la phosphorylase kinase (la calmoduline présente la même structure que la fraction bêta de la phosphorylase kinase).

Dès les premières contractions, la glycogénolyse est spontanément activée, avant même que les catécholamines ne modifient leur concentration locale. La glycogénolyse musculaire se trouve donc toujours être « en avance » sur la glycogénolyse hépatique.

Après quelques minutes d'exercice, et ce d'autant moins que le sujet est entraîné, les médullo-surrénales libèrent dans le plasma des catécholamines. Ces

hormones agissent sur les métabolismes hépatique, musculaire, adipocytaire et pancréatique (blocage de la sécrétion d'insuline).

Exercice musculaire



La concentration de G-6-P musculaire diminue du fait de son utilisation immédiate par la glycolyse musculaire, l'inhibition portant sur l'hexokinase est levée, le glucose circulant peut être phosphorylé et utilisé par le muscle (les muscles non actifs pendant la pratique physique ne captent donc que de faibles quantités de glucose).

Contrairement au glycogène stocké dans le foie le glycogène musculaire ne peut être utilisé qu'in situ du fait de l'absence de G-6-P phosphatase. Pendant l'exercice, la consommation de glycogène ne concernera donc que les muscles actifs. Les autres groupes musculaires moins ou peu stimulés, conserveront leurs réserves glycogéniques sans pouvoir venir en aide à ceux qui ont épuisé leurs stocks.

Ainsi pendant un exercice prolongé de course, seulement 55 à 60 % (500 à 550 g) du stock glycogénique musculaire total (800 à 900 g) est utilisé. Ce chiffre tombe à 35-40 % pour les exercices comme le cyclisme qui ne fait intervenir qu'un nombre limité de muscles. Tout effort tend à diminuer les réserves de glycogène musculaire (Nle 80 à 130 mmol/kg). Cependant, la vitesse de dégradation dépend de très nombreux paramètres dont les plus importants sont l'intensité de l'exercice, le niveau d'entraînement du sportif, la durée de l'effort et le type d'alimentation utilisée par le sujet

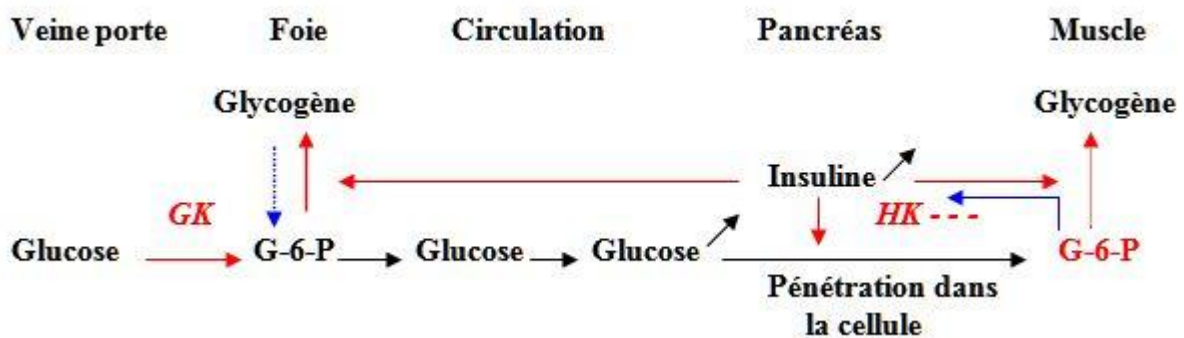
4-2-4 Prise d'hydrates de carbone pendant l'exercice

Pendant l'exercice, la glycogénogenèse musculaire est totalement freinée par l'augmentation des catécholamines circulantes. La prise d'hydrates de carbone pendant un exercice permet aux muscles actifs de faire pénétrer le glucose dans le

cytoplasme sans insuline (permissivité des muscles actifs) et donc d'augmenter la concentration locale de G-6-P. Cette augmentation locale et transitoire (le G-6-P est immédiatement capté par la glycolyse), permet de freiner sensiblement la glycogénolyse mais en aucun cas d'activer la glycogénogenèse. Si la reconstitution des réserves de glycogène est impossible pendant l'exercice par un apport de glucose, on peut néanmoins affirmer qu'il existe une épargne locale du stock de glycogène.

4-2-5 Après l'exercice

Les catécholamines baissent leur concentration, l'inhibition pancréatique est donc levée. L'absorption de glucose à ce moment provoque une décharge d'insuline importante qui stimule les voies de la néoglucogenèse hépatique et musculaire. Seules les cellules musculaires ayant abaissé leur quantité de glycogène sont concernées.



Le stock glycogénique des cellules musculaires qui étaient en activité est diminué de manière importante. Pour reconstituer les réserves, ou même les dépasser (surcompensation), deux paramètres sont indispensables : Du glucose apporté par l'alimentation et de l'insuline pour faire entrer le glucose dans les cellules (l'ensemble des cellules musculaires étant maintenant au repos, la permissivité au glucose n'existe plus).

Cette double nécessité est réalisée par une prise suffisante de saccharose. Le glucose contenu dans le saccharose est responsable d'un hyperinsulinisme* qui permet de stimuler la pénétration du glucose dans les cellules musculaires tout en favorisant les cellules en manque de glycogène (dans ces cellules le taux de G6P est bas, permettant ainsi une phosphorylation rapide du glucose).

L'hyperinsulinisme, provoqué par la prise de sucre rapide, stimule la glycogénogenèse musculaire. Le stock de glycogène reconstitué peut dépasser de plus de 50% le stock initial.

* Le dopage dit « à l'insuline » (par injection d'insuline) exploite ce mécanisme.