

Summary

Abnormalities in the regulation of skeletal muscle glycogen metabolism in diabetes mellitus

Using the perfused rat hindlimb system, we have characterized a number of abnormalities in the regulation of skeletal muscle glycogen metabolism in diabetes mellitus. We have observed a decrease in muscle glycogen content and have shown that this is probably due to a decrease in glycogen synthesis secondary to lack of substrate. We have also shown that glycogen breakdown was resistant to epinephrine treatment in both the resting and exercising muscle. This resistance is a post-receptor defect with a decrease in the activation of phosphorylase by the hormone as well as a decrease in the effect of the activated enzyme. During muscle contraction, glycogen breakdown occurs both in diabetic and control rats despite dephosphorylation of glycogen phosphorylase and synthase. It is proposed that muscle glycogen breakdown during exercise is due to activation of phosphorylase *b* by allosteric activators.

ADRESSE

J.L. Chiasson : *professeur agrégé, département de médecine, université de Montréal et directeur du groupe de recherche sur le diabète et la régulation métabolique, IRCM.*

P. Dupuis : *technicien, groupe de recherche sur le diabète et la régulation métabolique, IRCM.*

A.K. Srivastava : *professeur adjoint, département de médecine, université de Montréal et chercheur senior du groupe de recherche sur le diabète et la régulation métabolique, IRCM.*

Groupe de recherche sur le diabète et la régulation métabolique, Institut de recherches cliniques de Montréal, département de médecine, université de Montréal, Montréal (Québec) H2W 1R7, Canada.

TIRÉS A PART

J.L. Chiasson.

Métabolisme anormal du glycogène musculaire dans le diabète

Jean-Louis Chiasson
Pierre Dupuis
Ashok K. Srivastava

Le glycogène musculaire constitue la principale source d'énergie pour le muscle en contraction [1]. Deux enzymes, la glycogène synthétase et la glycogène phosphorylase, contrôlent respectivement sa synthèse et sa dégradation [2]. De nombreuses observations ont impliqué l'insuline et l'adrénaline dans la régulation de ces deux processus [3]. L'insuline induit une déphosphorylation de la glycogène synthétase se traduisant par une augmentation de l'activité de l'enzyme et une stimulation de la synthèse du glycogène musculaire [4]. L'adrénaline, en induisant une phosphorylation de la glycogène phosphorylase et de la glycogène synthétase, entraîne l'activation de la première et l'inhibition de la seconde, favorisant ainsi la glycogénolyse musculaire [5, 6]. Puis-

que l'adrénaline augmente pendant l'exercice, il est admis que cette hormone joue un rôle primordial dans la glycogénolyse au cours de l'exercice [7, 8].

Bien que certains chercheurs aient observé une diminution du glycogène musculaire dans le diabète [9], nous connaissons mal les anomalies de la régulation du métabolisme du glycogène musculaire dans cette maladie. Dans la présente étude, nous avons mesuré, dans les muscles au repos ou en exercice de rats diabétiques et de rats témoins, le contenu en glycogène, l'activité de la glycogène phosphorylase et de la glycogène synthétase, ainsi que l'effet de l'adrénaline sur ces paramètres.

Méthodes

Des rats mâles Sprague-Dawley, pesant entre 180 et 250 g et nourris

ad libitum, ont été utilisés dans cette étude. Le diabète a été induit par l'injection intrapéritonéale de streptozotocine (75 mg/kg), cinq jours avant l'étude. Seuls les rats ayant une glycémie supérieure à 15 mmol/l ont été utilisés, mais aucun ne présentait d'acétonurie décelable par Ketostix. Les rats témoins ont reçu une injection intrapéritonéale de solution saline (0,9 %).

Les muscles ont été étudiés par la méthode de perfusion de l'arrière-train de Ruderman [10] modifiée par Caldwell [11]. Après éviscération abdominale et ligature des principaux vaisseaux, les muscles de l'arrière-train ont été isolés en canulant l'aorte et la veine cave inférieure. Le liquide de perfusion consistait en un tampon bicarbonate Krebs Henseleit à

pH 7,4 contenant 33 % de globules rouges humains, 4 % d'albumine bovine et 5,5 mM de D-glucose. Dans certaines expériences, 10 μ Ci de D-glucose-U-C¹⁴ ont été ajoutés dans le liquide de perfusion au temps zéro pour mesurer l'incorporation de glucose ¹⁴C dans le glycogène musculaire. La vitesse de perfusion a été maintenue à 10 ml/min à l'aide d'une pompe péristaltique. Après 30 minutes d'équilibration, les muscles ont été traités avec de la solution saline ou avec de l'adrénaline (10⁻⁷ M) pour une période de 15 minutes, le muscle étant soit au repos, soit en état d'exercice. Les contractions musculaires ont été induites par des excitations électriques d'une durée de 1 milliseconde de 10 volts et 10 milliampères. A la

fin de l'étude, un échantillon de muscle (quadriceps et gastrocnémien) a été prélevé à l'aide d'une pince refroidie à l'azote liquide ; il s'agit là de muscles mixtes composés de fibres oxydatives (50 %) et glycolytiques (50 %) [19]. L'échantillon a été congelé à - 70° C pour la mesure ultérieure du contenu en glycogène marqué et non marqué [12], de l'activité de la glycogène synthétase (\pm 5 mM de glucose-6-phosphate) [13] et de la glycogène phosphorylase (\pm 5 mM 5'AMP) [14], ainsi que de la concentration de certains nucléotides (AMP, ADP, ATP, IMP) et de glucose-6-phosphate (G-6-P) [15-18]. Ces mesures ont été faites sur l'homogénat global.

Résultats et discussion

Le muscle au repos

Dans le muscle au repos, le contenu en glycogène était nettement diminué chez les rats diabétiques (18,2 \pm 0,7 μ mol/g de tissu humide) comparativement aux rats témoins (25,1 \pm 1,0 μ mol/g ; $p < 0,001$) (figure 1). Des observations similaires ont déjà été rapportées pour le muscle soléaire de souris diabétiques [9]. Cette baisse du glycogène musculaire peut être due soit à une augmentation de la glycogénolyse, soit à une diminution de la glycogénogenèse, ou aux deux à la fois. La baisse de l'activité de la glycogène phosphorylase ($-$ 5'AMP/ $+$ 5'AMP)* dans le muscle des rats diabétiques (0,14 \pm 0,02) par rapport aux rats témoins (0,21 \pm 0,06 ; $p < 0,001$) suggère que l'augmentation de la dégradation du glycogène n'explique probablement pas la baisse du contenu en glycogène musculaire dans le diabète (figure 2, p. 370). Cela est d'autant plus probable que la glycogénolyse musculaire était résistante au traitement par l'adrénaline chez les rats diabétiques (figure 1). Paradoxalement, l'activité de la glycogène synthétase ($-$ G-6-P/ $+$ G-6-P) était augmentée (0,25 \pm 0,01 au lieu de 0,20 \pm 0,01 ; $p < 0,01$ et le Ka de

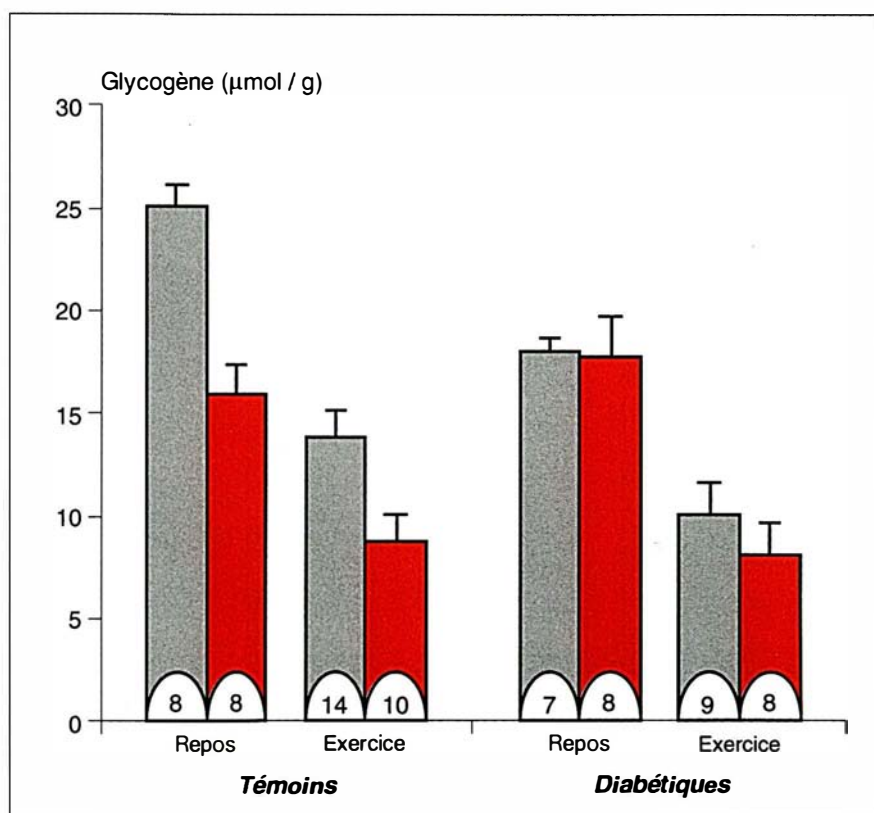


Figure 1. Les effets du sérum salé (histogrammes gris) et de l'adrénaline (histogrammes rouges) sur le contenu en glycogène du muscle squelettique au repos et à l'exercice chez des rats témoins et diabétiques. Même si le contenu de base en glycogène était différent selon le type de fibres musculaires, il variait dans la même direction en réponse aux différents traitements. Le nombre de perfusions est indiqué dans le bas des histogrammes. Les données sont représentées par la moyenne \pm l'erreur standard (SEM).

* L'AMP et le glucose-6-phosphate sont des activateurs allostériques, respectivement, de la glycogène phosphorylase et de la glycogène synthétase, et permettent donc de mesurer l'activité maximale de ces enzymes.

RÉFÉRENCES

1. Hultman E. Studies on muscle metabolism of glycogen and active phosphate in man with special reference to exercise and diet. *Scand J Clin Invest* 1967 ; 19 : 1-63.
 2. Soderling TR, Park CR. Recent advances in glycogen metabolism. *Adv Cyclic Nucl Res* 1974 ; 4 : 283-333.
 3. Shikama H, Chiasson JL, Exton JH. Studies on the interactions between insulin and epinephrine in the control of skeletal muscle glycogen metabolism. *J Biol Chem* 1981 ; 256 : 4450-4.
 4. Chiasson JL, Dietz MR, Shikama H, Wootten M, Exton JH. Insulin regulation of skeletal muscle glycogen metabolism. *Am J Physiol* 1980 ; 239 : E69-74.
 5. Dietz MR, Chiasson JL, Soderling TR, Exton JH. Epinephrine regulation of skeletal muscle glycogen metabolism. *J Biol Chem* 1980 ; 255 : 2301-4.
 6. Chiasson JL, Aylward JH, Shikama H, Exton JH. Hormonal regulation of glycogen synthase regulation in perfused rat skeletal muscle. *Febs Lett* 1981 ; 127 : 97-100.
 7. Christensen NJ, Galbo H, Hanson JF, Hess B, Richter EA, Trap-Jensen J. Catecholamines and exercise. *Diabetes* 1979 ; 28 (suppl 1) : 58-62.
 8. Galbo H, Holst JJ, Christensen NJ. Glucagon and plasma catecholamine responses to graded and prolonged exercise in man. *J Appl Physiol* 1975 ; 38 : 70-6.
 9. Le Marchand-Brustel Y, Freychet P. Effect of fasting and streptozotocin diabetes on insulin binding and action in the isolated mouse soleus muscle. *J Clin Invest* 1979 ; 64 : 1505-15.
 10. Ruderman NB, Houghton CRS, Hems R. Evaluation of the isolated perfused rat hindquarter for the study of muscle metabolism. *Biochem J* 1971 ; 124 : 639-51.
 11. Caldwell ND, Lacy WW, Exton JH. Effects of adrenalectomy on the amino acid and glucose metabolism of perfused rat hindlimbs. *J Biol Chem* 1978 ; 253 : 6837-44.
- l'enzyme pour le glucose-6-phosphate était diminué ($0,28 \pm 0,01$ au lieu de $0,53 \pm 0,03$ mM ; $p < 0,001$) chez les rats diabétiques (figures 3 et 4, p. 372 et 373). Il est possible que la glycogène synthétase, même déphosphorylée, soit inefficace à cause de la présence d'inhibiteurs allostériques et/ou à cause d'un manque de substrats. Toutefois le Tableau I démontre que les nucléotides mesurés (AMP, ADP, ATP et IMP), tous inhibiteurs de l'enzyme, n'étaient pas augmentés dans le muscle au repos des rats diabétiques. Au contraire le G-6-P, un activateur de la glycogène synthétase, était deux fois plus élevé dans le muscle des rats diabétiques ($1,09 \pm 0,04$ au lieu de $0,48 \pm 0,03$ $\mu\text{mol/g}$; $p < 0,001$) (Tableau I). En revanche, l'incorporation du glucose C^{14} dans le glycogène musculaire de ces rats diabétiques était nettement diminuée (153 ± 38 versus $1\,142 \pm 76$ cpm/g ; $p < 0,001$). L'accumulation du G-6-P et l'absence d'incorporation du glucose C^{14} dans le glycogène indiquent que la synthèse du glycogène musculaire est diminuée dans le diabète et que la glycogène synthétase, même déphosphorylée donc activée, serait inefficace. Cela élimine un rôle direct de l'insulinopénie sur la glycogène synthétase pour expliquer la baisse de la synthèse du glycogène, puisque l'enzyme présente une activité de base plus élevée chez les rats

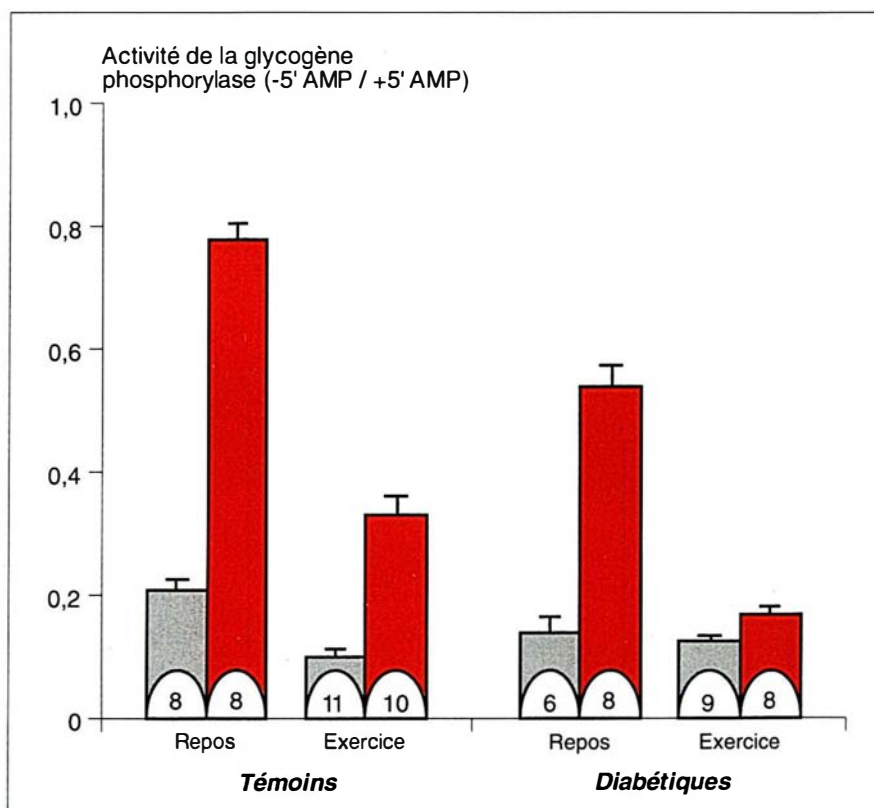


Figure 2. Les effets du sérum salé (histogrammes gris) et de l'adrénaline (histogrammes rouges) sur l'activité de la glycogène phosphorylase ($-5' \text{AMP} / +5' \text{AMP}$) dans le muscle squelettique au repos et à l'exercice chez des rats témoins et diabétiques. La concentration de l'enzyme n'était pas affectée par les différents traitements. Son activité variait dans la même direction dans les deux types de fibres musculaires en réponse aux différents traitements. Le nombre de perfusions est indiqué dans le bas des histogrammes. Les données sont représentées par la moyenne \pm l'erreur standard (SEM).

Tableau I				
EFFETS DU TRAITEMENT PAR L'ADRÉNALINE SUR LES EFFECTEURS ALLOSTÉRIQUES DANS LES MUSCLES AU REPOS ET A L'EXERCICE CHEZ DES RATS TÉMOINS ET DIABÉTIQUES*				
	Repos		Exercice	
	Solution saline	Adrénaline	Solution saline	Adrénaline
1. Adénosine monophosphate (AMP) ($\mu\text{mol/g}$)				
Témoins	0,086 \pm 0,004	0,083 \pm 0,004	0,086 \pm 0,003	0,084 \pm 0,003
Diabétiques	0,085 \pm 0,004	0,085 \pm 0,003	0,082 \pm 0,003	0,086 \pm 0,003
2. Adénosine diphosphate (ADP) ($\mu\text{mol/g}$)				
Témoins	0,84 \pm 0,03	0,83 \pm 0,04	0,88 \pm 0,04	0,86 \pm 0,04
Diabétiques	0,82 \pm 0,04	0,86 \pm 0,04	0,84 \pm 0,03	0,84 \pm 0,04
3. Adénosine triphosphate (ATP) ($\mu\text{mol/g}$)				
Témoins	3,5 \pm 0,14	3,53 \pm 0,25	2,58 \pm 0,15	2,8 \pm 0,13
Diabétiques	3,69 \pm 0,18	3,63 \pm 0,11	2,99 \pm 0,05	2,73 \pm 0,2
4. Inosine monophosphate (IMP) ($\mu\text{mol/g}$)				
Témoins	1,38 \pm 0,09	1,31 \pm 0,1	3,2 \pm 0,15	3,39 \pm 0,25
Diabétiques	1,31 \pm 0,10	1,26 \pm 0,07	3,48 \pm 0,19	3,62 \pm 0,59
Glucose-6-phosphate (G-6-P) ($\mu\text{mol/g}$)				
Témoins	0,48 \pm 0,03	1,65 \pm 0,1	1,8 \pm 0,07	2,13 \pm 0,19
Diabétiques	1,09 \pm 0,04	0,99 \pm 0,03	2,1 \pm 0,09	1,95 \pm 0,11

* Même si la concentration des effecteurs allostériques était différente dans les deux types de fibres musculaires, leur variation en réponse aux différents traitements était dans la même direction. Chaque groupe est constitué de cinq rats.

diabétiques que chez les rats témoins ($0,25 \pm 0,01$ versus $0,20 \pm 0,01$; figure 3). Il demeure toutefois probable que l'insulinopénie ainsi que l'augmentation des acides gras libres, qui caractérise le diabète non traité, sont associées à une diminution du transport du glucose à l'intérieur de la cellule musculaire où il est converti en glycogène [20].

Toujours dans le muscle au repos, le traitement par l'adrénaline entraînait une diminution marquée du glycogène dans les muscles des rats témoins (de $21,5 \pm 1,0$ à $16,1 \pm 1,6 \mu\text{mol/g}$; $p < 0,001$), mais non dans ceux des rats diabétiques (de $18,2 \pm 0,7$ à $17,8 \pm 2,1 \mu\text{mol/g}$; NS) (figure 1). La glycogénolyse musculaire était donc résistante à l'adrénaline chez les rats diabétiques. Il est peu probable qu'il s'agisse d'une anomalie secondaire à la diminution de l'affinité ou du nombre des récepteurs β -adrénergiques, puisque la

glycogène synthétase demeure sensible à l'adrénaline. En effet, le traitement par l'adrénaline était associé à une baisse de l'activité de la glycogène synthétase à $0,08 \pm 0,01$ et $0,11 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), et à une augmentation du K_a de l'enzyme pour le G-6-P à $1,6 \pm 0,25$ et $1,95 \pm 0,17 \text{ mM}$ ($p < 0,001$) respectivement chez les rats témoins et diabétiques (figures 3 et 4). La résistance de la glycogénolyse musculaire à l'adrénaline observée dans le diabète serait donc un problème post-récepteur. Notre étude démontre que le problème se situe tant au niveau de l'activation de la glycogène phosphorylase qu'au niveau de l'effet de l'enzyme activée sur la glycogénolyse. L'activation de la glycogène phosphorylase par l'adrénaline était diminuée de façon significative dans le muscle des rats diabétiques ($0,54 \pm 0,03$) comparativement aux rats témoins ($0,78 \pm 0,03$; $p < 0,001$)

(figure 2). Mais même avec 54 % de l'enzyme activée par l'adrénaline, il n'y avait aucune dégradation du glycogène chez les rats diabétiques ($17,8 \pm 2,1$ au lieu de $18,2 \pm 0,7 \mu\text{mol/g}$; NS) (figure 1). Comme la présence du magnésium est nécessaire à l'activation de l'enzyme [21], une baisse de cet ion dans le diabète décompensé pourrait peut-être expliquer, du moins en partie, la baisse de l'activation de la phosphorylase en réponse à l'adrénaline. Par ailleurs, la présence d'adénosine en excès, qui peut accompagner la présence d'acides gras libres en excès [22, 23], pourrait être responsable de l'inhibition de l'action de l'enzyme, même phosphorylée, sur la glycogénolyse musculaire.

Le muscle en contraction

La contraction musculaire était associée à une diminution marquée (45 %) du contenu en glycogène du muscle squelettique, tant chez les rats

RÉFÉRENCES

12. Chan TM, Exton JH. A rapid method for determination of glycogen content and radioactivity in small quantities of tissue of isolated hepatocytes. *Anal Biochem* 1976 ; 71 : 96-105.
13. Thomas JA, Schlender KK, Larner J. A rapid filter paper assay for UDP-glucose-glycogen glycosyl transferase including an improved biosynthesis of UDP-¹⁴C-glucose. *Anal Biochem* 1968 ; 25 : 486-99.
14. Gilboe DP, Larson KL, Nuttall FN. Radioactive method for the assay of glycogen phosphorylase. *Anal Biochem* 1972 ; 478 : 20-7.
15. Jaworek D, Welsch J. Adenosine 5'-diphosphate and adenosine 5'-monophosphate. In : Bergmeyer HU, ed. *Methods of Enzymatic Analysis* (3rd ed). New York : Academic Press, 1985 : 365-70.
16. Trantschold I, Lamprecht W, Schweitzer G. Adenosine 5'-triphosphate : UV-methods with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. In : Bergmeyer HU, ed. *Methods of Enzymatic Analysis* (3rd ed). New York : Academic Press, 1985 : 346-57.
17. Bergmeyer HU, Bernt E, Schmidt F, Stork H. Total amount of purines and purine nucleosides. In : Bergmeyer HU, ed. *Methods of Enzymatic Analysis* (2nd ed). New York : Academic Press, 1974 : 101-9.
18. Hohorst HJ. Glucose-6-phosphate. In : Bergmeyer HU, ed. *Methods of Enzymatic Analysis*. New York : Academic Press, 1971 : 134-8.
19. Baldwin KM, Klinkerfuss GH, Terjung RL, Molé PA, Holloszy JO. Respiratory capacity of white, red, and intermediate muscle : adaptive response to exercise. *Am J Physiol* 1972 ; 222 : 373-8.
20. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963 ; 1 : 758-89.

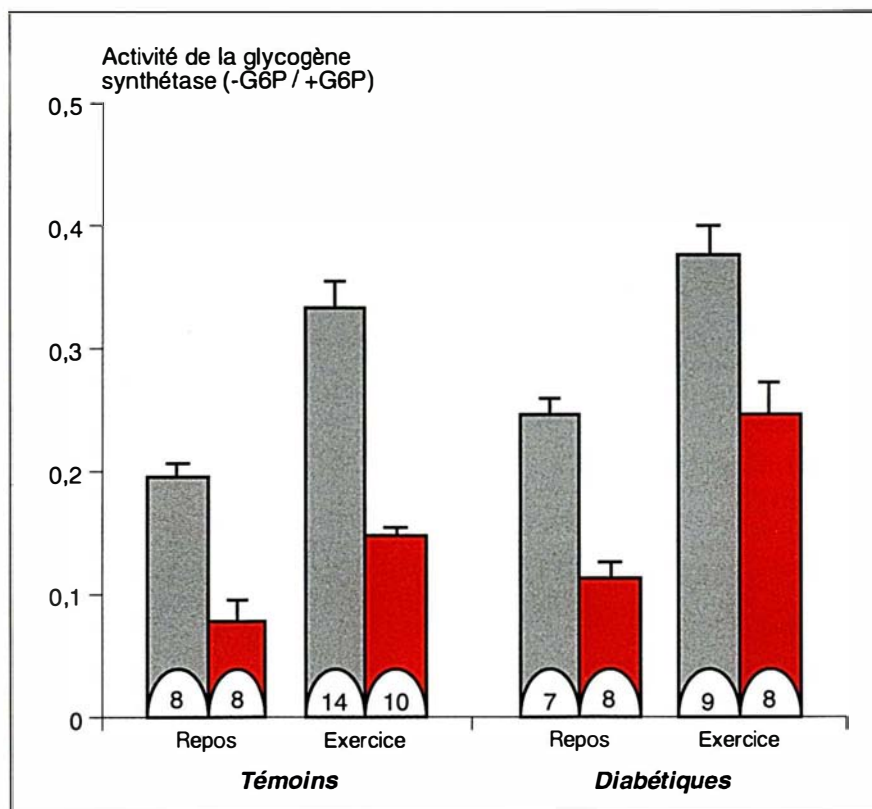


Figure 3. Les effets du sérum salé (histogrammes gris) et de l'adrénaline (histogrammes rouges) sur l'activité de la glycogène synthétase (- G-6-P/+ G-6-P) dans le muscle squelettique au repos et à l'exercice chez des rats témoins et diabétiques. La concentration de l'enzyme n'était pas affectée par les différents traitements. Son activité variait dans la même direction dans les deux types de fibres musculaires en réponse aux différents traitements. Le nombre de perfusions est indiqué dans le bas des histogrammes. Les données sont représentées par la moyenne \pm l'erreur standard (SEM).

diabétiques (de $18,2 \pm 0,7$ à $10,1 \pm 1,6 \mu\text{mol/g}$; $p < 0,001$) que chez les rats témoins (de $25,1 \pm 1,0$ à $13,8 \pm 1,5 \mu\text{mol/g}$; $p < 0,001$) (figure 1). La glycogénolyse musculaire a lieu malgré la baisse de l'activité de la glycogène phosphorylase chez les rats témoins (de $0,21 \pm 0,06$ à $0,11 \pm 0,09$; $p < 0,001$) et malgré l'absence d'une augmentation de l'activité de l'enzyme chez les rats diabétiques (de $0,14 \pm 0,02$ à $0,13 \pm 0,01$; NS) (figure 2), un fait plutôt intrigant. Dans une autre étude, chez des rats non diabétiques, nous avons démontré que cette baisse de l'activité de la phosphorylase est présente dès le début de l'exercice et s'amplifie alors que la stimulation des contractions musculaires est poursui-

vie. Nous ne pouvons donc pas expliquer la glycogénolyse induite par l'exercice par une activation précoce et temporaire de la phosphorylase, comme l'ont suggéré Conlee *et al.* [24]. La glycogénolyse musculaire a également lieu malgré l'activation de la glycogène synthétase de $0,20 \pm 0,01$ à $0,34 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) chez les rats témoins et de $0,25 \pm 0,01$ à $0,39 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) chez les rats diabétiques et malgré une diminution du K_a de l'enzyme pour le G-6-P, respectivement, de $0,53 \pm 0,03$ à $0,34 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) et de $0,28 \pm 0,01$ à $0,22 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) (figures 3 et 4). Une telle augmentation de l'activité de la glycogène synthétase a déjà été observée par Danforth [25] lors de con-

tractions tétaniques de muscles de souris. La contraction musculaire est donc associée à une déphosphorylation de la glycogène phosphorylase et de la glycogène synthétase entraînant l'inactivation de la première et l'activation de la deuxième enzyme avec stimulation de la glycogénolyse musculaire ; voilà qui est paradoxal. Nous y reviendrons.

Le traitement par l'adrénaline pendant la contraction musculaire augmente de 37 % la dégradation du glycogène musculaire chez les rats témoins (de $13,8 \pm 1,5$ à $8,7 \pm 1,2$ $\mu\text{mol/g}$; $p < 0,01$) (figure 1). Cette augmentation de la glycogénolyse musculaire en présence d'adrénaline peut s'expliquer par l'augmentation de l'activité de la phosphorylase de $0,11 \pm 0,09$ à $0,33 \pm 0,03$ (figure 2). En effet, le traitement par l'adrénaline du muscle en contraction chez les rats diabétiques n'était pas associé à une augmentation de l'activité de la phosphorylase (de $0,13 \pm 0,01$ à $0,16 \pm 0,02$; NS) et par conséquent n'entraînait pas de baisse du glycogène musculaire (de $10,1 \pm 1,6$ à $7,3 \pm 1,8$ $\mu\text{mol/g}$; NS) (figures 1 et 2). L'adrénaline induisait également une baisse de l'activité de la glycogène synthétase tant chez les rats diabétiques (de $0,39 \pm 0,02$ à $0,25 \pm 0,03$; $p < 0,001$) que chez les rats témoins (de $0,34 \pm 0,02$ à $0,15 \pm 0,06$; $p < 0,001$) (figure 3) ; de plus, le K_a de l'enzyme pour le G-6-P augmentait de $0,22 \pm 0,02$ à $0,64 \pm 0,08$ mM ($p < 0,001$) chez les rats diabétiques et de $0,33 \pm 0,02$ à $0,70 \pm 0,07$ mM ($p < 0,001$) chez les rats témoins (figure 4).

Nous pouvons donc en déduire que pendant l'exercice, chez les rats diabétiques et non diabétiques, l'adrénaline n'est pas nécessaire pour entraîner la dégradation du glycogène et que cette glycogénolyse a lieu sans l'activation de la phosphorylase et sans l'inactivation de la glycogène synthétase. Toutefois chez les rats témoins, l'adrénaline peut potentialiser la glycogénolyse musculaire pendant l'exercice en induisant la phosphorylation des deux enzymes. En revanche, dans le diabète, il existe une résistance à l'adrénaline qui ne réussit pas à activer la glycogène phosphorylase ni à augmenter

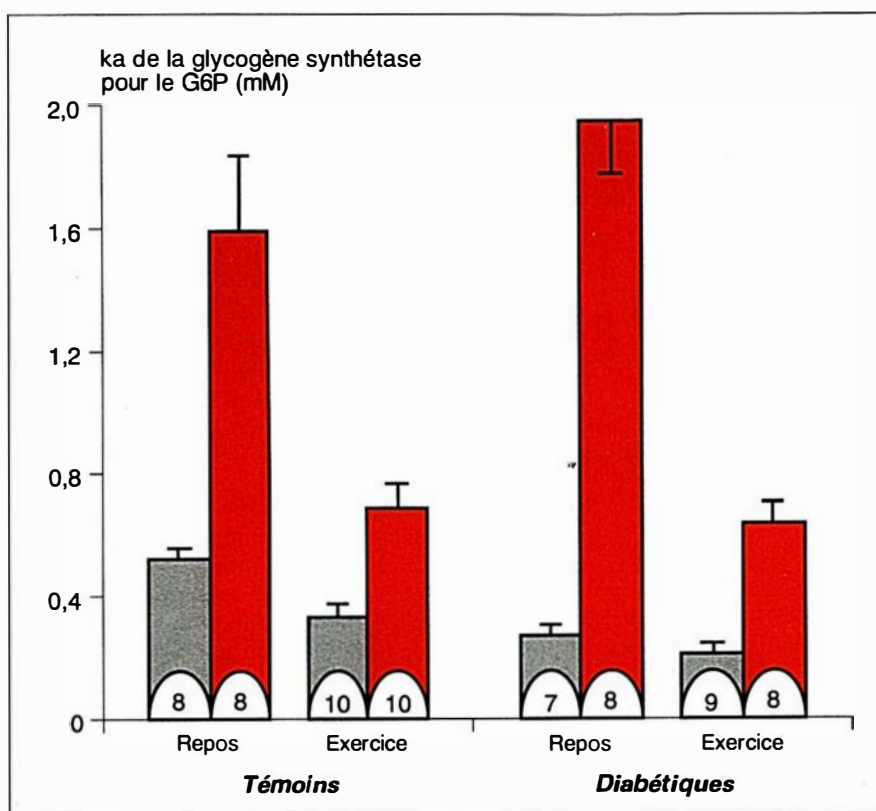


Figure 4. Les effets du sérum salé (histogrammes gris) et de l'adrénaline (histogrammes rouges) sur la constante d'activation (K_a) de la glycogène synthétase pour le glucose-6-phosphate dans le muscle squelettique au repos et à l'exercice chez des rats témoins et diabétiques. La K_a de l'enzyme pour le G-6-P variait dans la même direction dans les deux types de fibres musculaires en réponse aux différents traitements. Le nombre de perfusions est indiqué dans le bas des histogrammes. Les données sont représentées par la moyenne \pm l'erreur standard (SEM).

la glycogénolyse induite par l'exercice.

Le paradoxe

Comment pouvons-nous expliquer qu'existent, lors de la contraction musculaire, une baisse de l'activité de la phosphorylase et une augmentation de l'activité de la glycogène synthétase, état enzymatique qui devrait favoriser la synthèse et non la dégradation du glycogène musculaire ? Il est connu que les deux enzymes clés qui contrôlent la synthèse et la dégradation du glycogène, ainsi que les phosphatases, font partie du complexe glycogénique ; la dégradation du glycogène pendant l'exercice amène donc une libération des phosphatases et par le fait même une activation de ces enzymes qui

entraînent une déphosphorylation de la glycogène phosphorylase (inactivation) et de la glycogène synthétase (activation) [26, 27]. En fait, nous avons observé une corrélation négative entre le contenu en glycogène musculaire et l'activité de la glycogène synthétase, et une corrélation positive entre le taux de glycogène et l'activité de la phosphorylase (données non illustrées). Une telle corrélation a déjà été observée pour la glycogène synthétase [25]. Mais comment, alors, expliquer la dégradation du glycogène musculaire lors de l'exercice ? Nous postulons que la contraction musculaire entraîne une augmentation de plusieurs effecteurs allostériques qui vont activer la phosphorylase b et inhiber la glycogène

RÉFÉRENCES

21. Krebs EG, Graves DJ, Fisher EH. Factors affecting the activity of muscle phosphorylase *b* kinase. *J Biol Chem* 1959 ; 234 : 2867-73.
22. Kavinsky JP, Madsen NB, Sygusch J, Fletterick RJ. The regulation of glycogen phosphorylase *a* by nucleotide derivatives. *J Biol Chem* 1978 ; 253 : 3343-51.
23. Steffen RP, McKenzie JE, Bockman EL, Haddy F. Changes in dog gracilis muscle adenosine during exercise and acetate infusion. *Am J Physiol* 1983 ; 244 : H387-95.
24. Conlee PK, McLane JA, Rennie MJ, Winder WW, Holloszy JO. Reversal of phosphorylase activation in muscles despite continued contractile activity. *Am J Physiol* 1978 ; 237 : R291-6.
25. Danforth WH. Glycogen synthase activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1965 ; 240 : 588-93.
26. Chasiotis D. The regulation of glycogen phosphorylase and glycogen breakdown in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1983 ; 518 (suppl) : 1-68.
27. Cohen P. The structure and regulation of protein phosphatases. *Ann Rev Biochem* 1989 ; 58 : 453-508.
28. Aragon JJ, Tornheim K, Lowenstein JM. On the possible role of IMP in the regulation of phosphorylase activity in skeletal muscle. *Febs Lett* 1980 ; 117 (suppl) : K56-64.
29. Griffiths JR. A fresh look at glycogenolysis in skeletal muscle. *Bioscience Rep* 1981 ; 1 : 595-610.

* La déphosphorylation convertit la glycogène synthétase *b* (inactive) en glycogène synthétase *a* (active) et, au contraire, la glycogène phosphorylase *a* (active) en glycogène phosphorylase *b* (inactive). Les enzymes, dans leurs formes *b*, peuvent néanmoins être activées par des activateurs allostériques et, dans leurs formes *a*, être inactivées par de tels effecteurs.

synthétase *a**. Dans la présente étude, l'ATP, l'ADP et l'AMP n'étaient pas affectées par l'exercice ni par le traitement à l'adrénaline (*Tableau I*). Toutefois l'IMP était nettement augmentée par l'exercice, tant chez les rats diabétiques (de $1,38 \pm 0,09$ à $3,20 \pm 0,15 \mu\text{mol/g}$; $p < 0,01$) que chez les rats témoins (de $1,38 \pm 0,10$ à $3,48 \pm 0,19 \mu\text{mol/g}$; $p < 0,01$) (*Tableau I*). Cela confirme les observations faites par Aragon *et al.* [28]. De plus il a déjà été démontré que le phosphate inorganique augmentait de façon significative lors de la contraction musculaire [29]. L'IMP et le phosphate inorganique sont deux effecteurs allostériques qui peuvent simultanément activer la phosphorylase *b* et inactiver la glycogène synthétase *a* [21, 22]. La phosphorylase *b* serait donc responsable de la dégradation du glycogène lors de la contraction musculaire. Dans ce contexte, la baisse rapide de ces effecteurs allostériques dans la période qui suit l'exercice favoriserait la réplétion rapide des réserves en glycogène musculaire. Ce mécanisme demeurerait toutefois déficient dans le diabète, ce qui expliquerait la baisse du glycogène musculaire observée chez les rats diabétiques.

Conclusion

Nous avons mis en évidence plusieurs anomalies de la régulation du métabolisme du glycogène musculaire dans le diabète sucré. Nous avons observé une diminution du glycogène musculaire associée à une déphosphorylation accrue de la glycogène synthétase et de la glycogène phosphorylase. La glycogénolyse musculaire semble résistante au traitement par l'adrénaline tant dans le muscle au repos que dans le muscle à l'exercice. Cette résistance se situerait à deux niveaux : l'activation de la phosphorylase serait diminuée et l'action de l'enzyme, même activée, serait altérée. Toutefois la contraction musculaire entraîne une glycogénolyse tant chez les rats diabétiques que chez les rats non diabétiques, malgré une déphosphorylation de la phosphorylase et de la glycogène synthétase. Nous proposons que cette dégradation du glycogène musculaire pendant l'exercice soit due à l'activation de la phosphorylase *b*, donc non phosphorylée, par des activateurs allostériques ■