

CORRIGÉ

Premier Examen – le 7 février, 2011

Dr. Josée Coutu

| | |
|--|-----|
| Section 1 – Questions à court développement (5 questions à 5 pts chaque) | /25 |
| <u>**RÉPONDEZ SEULEMENT À 5 DES 7 QUESTIONS**</u> | |
| Section 2 – Questions à long développement (2 questions à 10 pts chaque) | /20 |
| <u>**RÉPONDEZ SEULEMENT À 2 DES 3 QUESTIONS**</u> | |

TOTAL DE L'EXAMEN : 45 points

Nom : _____

No. d'étudiant(e) : _____

CONSIGNES GÉNÉRALES:

1. Inscrivez votre NOM et NUMÉRO D'ÉTUDIANT(E) sur le questionnaire
2. Aucuns manuels de référence, notes de cours, ordinateurs ou téléphones ne sont permis.
3. Inscrivez vos réponses aux questions directement sur le questionnaire.
4. **Pour la section 1 – RÉPONDEZ SEULEMENT À CINQ QUESTIONS!** Si vous répondez à toutes les questions, seulement les cinq premières seront corrigées.
5. **Pour la section 2 – RÉPONDEZ SEULEMENT À DEUX QUESTIONS!** Si vous répondez à toutes les questions, seulement les deux premières seront corrigées.
6. Assurez-vous que cet examen contient **8 pages**

Section 1 – Questions à court développement

****RÉPONDEZ SEULEMENT À CINQ QUESTIONS****

1) Joséphine, une étudiante du cours BCH3520 vient de dévoiler à la classe qu'elle possède une mutation dans le gène GLUT2. La protéine mutante produite est complètement non-fonctionnelle dans le pancréas et possède un $K_m=5mM$ dans le foie. Quelle sera la conséquence de cette mutation dans chacun de ces tissus chez Joséphine si elle consomme un dîner riche en glucides? [5 points]

Pancréas :

- le glucose ne sera pas transporté à l'intérieur des cellules (1 point)
- Il n'y aura pas d'augmentation d'ATP, nécessaire pour la dépolarisation et le calcium n'entrera pas dans la cellule (*or anything along these lines....*) (1 point)
- l'insuline ne sera pas sécrétée (1 point)

Foie :

- GLUT2 sera saturé à des concentrations physiologiques de glucose (1 point)
- donc, le surplus reste dans la sang → hyperglycémie (ou idée que les niveaux de glucose dans le sang demeurent élevés) (1 point)

2) Qu'est-ce que le cycle de Cori et à quoi sert-il? Assurez-vous de décrire toutes voies pertinentes. [5 points]

- voie de recyclage du lactate en conditions anaérobiques (1 point)
- pyruvate → lactate (catalyser par lactate déshydrogénase) dans le muscle **OU** fermentation homolactique du pyruvate dans le muscle pour produire le lactate (1 point)
- lactate exporté hors du muscle vers le foie (1 point)
- re-convertit en pyruvate et utiliser pour synthétiser du glucose qui est ensuite acheminé vers le foie (2 points)

3) Les cellules cancéreuses ont caractéristiquement un taux de division cellulaire (prolifération) élevé, et donc doivent augmenter la production de nucléotides. En tant que chercheur, vous voulez développer un inhibiteur qui réduirait le taux de croissance de ces cellules. Puisque vous avez complété (avec succès!) le cours BCH3520, vous proposez de créer un inhibiteur de l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (enzyme qui catalyse la première étape de la voie des pentoses phosphates). D'après-vous, est-ce que cet inhibiteur aidera à minimiser la production de précurseurs pour la synthèse des nucléotides, et donc réduire la croissance des cellules? Justifiez votre réponse. [5 points]

- Non (1 point)
-
- ribose-5-phosphate (ou ribulose-5-phosphate) pourra être formé à partir du G6P (2 point) par la phase non-oxydative de la voie des pentoses phosphates (2 points)

4) Identifiez les réactions suivantes du cycle de Krebs : [5 points]

*1 point par réaction (tu peux accorder des points partiels si les noms d'intermédiaires ou d'enzymes sont incorrectes).

i) réaction(s) irréversible(s) :

- Acétyl-CoA → Citrate (citrate synthase)
- isocitrate → alpha-cétoglutarate (isocitrate déshydrogénase)
- alpha-cétoglutarate → succinyl-CoA (alpha-cétoglutarate déshydrogénase)

ii) réaction qui produit du $FADH_2$:

- Succinate → fumarate (succinate déshydrogénase)

iii) réaction qui produit du GTP :

- succinyl-CoA → succinate (succinyl-CoA synthétase)

5) Pourquoi dit-on que l'acétyl-CoA est un activateur de réactions anaplerotiques? [5 points]

- une augmentation d'acétyl-CoA indique une sous-utilisation/que le cycle de Krebs n'est pas assez performant **(1 point)**
- active pyruvate carboxylase qui catalyse la conversion de pyruvate en oxaloacétate **(2 points)**
- augmente le flux/vitesse/activité du cycle de Krebs **(2 points)**

6) La glycolyse, une voie de production de glucose, se déroule dans le foie et dans le muscle. Comment cette voie diffère-t-elle entre ces deux tissus? (Assurez vous de décrire les étapes de la voie). Quelle est la conséquence de cette différence? [5 points]

Étapes :

- Glycogène → G1P (phosphorylase) **(0.5 point)**
- G1P → G6P (phosphoglucomutase) **(0.5 point)**
- G6P → glucose (glucose-6-phosphatase) **(0.5 point)**
- muscle n'exprime pas G6Pase, donc impossible de convertir G6P en glucose **(1 point)**
- utiliser uniquement comme source énergétique (ie. pour produire de l'ATP) dans le muscle **(1 point)**
- foie exprime G6Pase, donc est utiliser pour rétablir la glycémie sanguine **(1.5 point)**

7) Vous venez de découvrir un mutant d'ubiquinol qui peut donner ses électrons directement au centre CuA du complexe IV. Dans ce cas, combien d'ATP seront produit dans le foie pour une molécule de glucose? [5 points]

5 points pour une bonne réponse. Accorde des points partiels pour le travail si la réponse finale n'est pas la bonne.

- 1 glucose = 2 NADH (glycolyse) + 2 NADH (oxidation du pyruvate) + 6 NADH (Krebs) + 2 FADH₂ (Krebs)
- mutant d'ubiquinol (ne passe pas par le complexe III, donc seulement 6H⁺ seront pompés vers l'espace intermembranaire)
- 1 NADH = 6H⁺ = 1.5 ou 2 ATP → 8 NADH (pyruvate + Krebs) = 12 ou 16 ATP
- 1 FADH₂ = 2H⁺ (complexe 4 seulement) → ~0.5 ATP → 2 FADH₂ = ~1 ATP
- 2 NADH de la glycolyse dans le foie entre dans la matrice via la navette malate-aspartate → 1 NADH = 6 H⁺ → 3 ou 4 ATP

TOTAL :

NADH glycolyse = 3 ou 4 ATP

NADH (pyruvate + Krebs) = 12 ou 16 ATP

FADH₂ (Krebs) = 1 ATP

Glycolyse = 2 ATP

Krebs = 2 ATP

20 ou 25 ATP (*dépendent s'ils utilisent 3H⁺ = 1 ATP ou 4H⁺ = 1 ATP)

Section 2 – Questions à long développement

****RÉPONDEZ SEULEMENT DEUX QUESTIONS****

1) Qu'est-ce que l'analyse du contrôle métabolique (ACM)? Décrivez les deux différentes stratégies utilisées par l'ACM et discutez des avantages/désavantages de chacune. [10 points]

- ACM = analyse quantitative de la distribution du contrôle du flux métabolique parmi toutes les étapes (2 points)

STRATÉGIE 1 : (BAS-EN-HAUT)

- examine force de contrôle pour chaque réaction INDIVIDUELLEMENT en se servant d'inhibiteurs pour chaque enzyme (2 points)

- AVANTAGES/DÉSAVANTAGES : (2 points)
 - beaucoup de travail
 - disponibilité d'inhibiteurs
 - très précis
 - etc....

STRATÉGIE 2 : (HAUT-EN-BAS)

- considère la voie comme un système simplifié avec un réactif/un produit et quelques métabolites intermédiaires (sépare la voie en « blocs ») (2 points)

- AVANTAGES/DÉSAVANTAGES : (2 points)
 - moins d'inhibiteurs requis
 - très rapide
 - analyse moins complète que bas-en-haut
 - etc...

- 2) (i) Comment est-ce que les étapes irréversibles de la glycolyse sont-elles reversées lors de la gluconéogenèse? (Assurez-vous d'identifier les étapes.) **[4.5 points]**
- (ii) Comment est-ce que ces étapes sont-elles régulées afin d'assurer le contrôle réciproque des voies? **[4.5 points]**
- (iii) Pourquoi le contrôle réciproque est-il nécessaire? **[1 point]**

Partie i) [1.5 points]

- PEP → pyruvate (pyruvate kinase) est reversé par pyruvate carboxylase (PC) et PEP carboxykinase (PEPCK) **[1.5 points]**
- F6P → F1,6-BP (PFK) est reversé par fructose bisphosphatase **[1.5 points]**
- Glucose → G6P (Hexokinase) est reverse par glucose-6-phosphatase (G6Pase) **[1.5 points]**

Partie ii)

- AMP = activateur allostérique de PFK et un inhibiteur de la FBPase / glycolyse activée et gluconéogenèse inhibée **[2.25 points]**
- F2,6-BP est un activateur allostérique de la PFK et un inhibiteur allostérique de la FBPase
- ******(glycolyse activée et gluconéogenèse inhibée) **[2.25 points]**
- séquestration en compartiments - G6Pase est séquestrée à l'intérieur du lumen du réticulum endoplasmique (assure la séparation de la voie de la glycolyse) **[2.25 marks]**

Partie iii)

- contrôle réciproque évite la formation d'un cycle futile (ie. intermédiaires produits par une voie sont immédiatement consommés par la voie opposée) **[1 point]**

3) Lors du premier cours, nous avons discuté des différents mécanismes généraux qui sont utilisés dans la cellule afin de réguler l'activité d'une enzyme. Identifiez 2 de ces mécanismes et expliquez comment ils contribuent à la régulation du flux du cycle de Krebs. **[10 points]**

- **inhibition par les produits (1 point) et inhibition allostérique (1 point)**
 - succinyl-coA inhibe complexe α -cétoglutarate déshydrogénase **(1.5 points)**
 - acétyl-CoA inhibe complexe PDH **(1.5 points)**
 - NADH inhibe complexe PDH, citrate synthase et complexe α -cétoglutarate **(1.5 points chaque)**
 - ATP inhibe isocitrate déshydrogénase et complexe PDH **(1.5 points chaque)**
 - Ca^{2+} active complexe α -cétoglutarate déshydrogénase et isocitrate déshydrogénase **(1.5 points chaque)**

- **modifications covalentes (1 point)**
 - complexe PDH est inhibé par la phosphorylation de l'enzyme E1 **(1.5 points chaque)AC**