

BCH3520 – Métabolisme Intermédiaire générale

Deuxième Examen – le 21 mars, 2011

Dr. Josée Coutu

CORRIGÉ

Section 1 – Questions à court développement – **AU CHOIX** (5 questions / 5 pts chaque) /25

Section 2 – Question à long développement - **AU CHOIX** (1 question / 10 pts chaque) /10

Section 3 – Question à long développement – **OBLIGATOIRE** (1 question / 10 pts chaque) /10

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 livres, notes de cours, ordinateurs, calculatrices ou téléphones n'est permis.
3. Inscrivez vos réponses aux questions directement sur le questionnaire.
4. **Pour la section 1 – RÉPONDEZ SEULEMENT À CINQ QUESTIONS!** Si vous répondez toutes les questions, seulement les 5 premières seront corrigées.
5. **Pour la section 2 – RÉPONDEZ SEULEMENT À UNE QUESTION!** Si vous répondez à toutes les questions, seulement la première sera corrigée.
6. **Pour la section 3 – Vous devez répondre cette question OBLIGATOIRE**
7. Assurez-vous que cet examen contient **8 pages**

Section 1 – Questions à court développement (5 points chaque)

****Répondez seulement à 5 des 7 questions****

1. Lors de la synthèse des acides gras, combien de i) acétyl-CoA, ii) NADPH et iii) ATP sont consommés afin de synthétiser le palmitate. [5 points]

*****1.67 points par réponse*****

i) 8 acétyl-CoA (actéyl-ACP + 1/malonyl-CoA)

ii) 14 NADPH (2 / cycle)

iii) 7 ATP (1 ATP / malonyl-CoA de produit)

2. Votre ami veut perdre du poids à l'aide du régime alimentaire Atkins (riche en lipides et pauvre en glucides). Étant donné que vous complétez présentement un cours de métabolisme, il demande votre avis à ce sujet. Particulièrement, il veut connaître les conséquences métaboliques de ce régime. Qu'allez-vous lui conseiller et pourquoi? Assurez-vous de bien justifier votre réponse. [5 points]

Conseillez de ne pas suivre ce régime à long terme parce que :

- diminution du glucose sanguin, donc augmentation de la voie de gluconéogenèse **(1 point)**
- oxaloacétate n'est plus disponible pour le cycle de Krebs **(1 point)**, donc l'acétyl-CoA produit par l'oxydation-béta des acides gras sert pour la production de corps cétoniques **(2 points)**
- accumulation de corps cétoniques diminuent le pH du sang (acidification) → coma, mort **(1 point)**

3. L'Orlistat est une drogue qui inhibe le fonctionnement de la lipase pancréatique. Expliquez pourquoi cette drogue serait considérée comme étant une drogue « anti-obésité ». [5 points]

- lipase pancréatique hydrolyse les TAGs (triglycerides) en DAG, MAG et/ou acides gras libres **(1.5 points)**
- seulement les acides gras libres (ou parfois MAG / DAG) peuvent être absorbé par les cellules de la muqueuse intestinale (1.5 points – ils doivent mentionner que ceci a lieu dans l'intestin pour les points complets) **(2 points)**
- Si Orlistat inhibe la fonction de la lipase pancréatique, les lipides diététiques ne seront pas absorbés, donc aide à combattre l'obésité **(1.5 points)**

4. Le flux de l'azote dans le cycle de l'urée est régulé en fonction du contenu protéique de notre régime alimentaire. Décrivez le mécanisme responsable pour l'augmentation du flux de cette voie lorsqu'on s'alimente principalement de protéines. [5 points]

- niveaux de glutamate augmente → signe qu'on consomme beaucoup de protéines (bcp de transamination) **[1 point]**
- glutamate est utilisé pour former le N-acétylglutamate (NAG) **[1 point]**
- NAG est un activateur allostérique de l'enzyme carbamoyl phosphate synthétase **[2 points]**
- augment le flux de l'ENTRÉ de l'azote dans le cycle de l'urée **[1 point]**

5. Comparez et contrastez les voies endogènes et exogènes pour le métabolisme et transport des triglycérides. [5 points]

- transport endogène = VLDL/LDL (0.5 point)
- transport exogène = chylomicron (0.5 point)

COMPAREZ:

- triglycérides sont hydrolysés en acides gras libres dans le système circulatoire par la lipoprotéine lipase afin d'être absorbé par les tissus du corps (1 point)

CONTRASTEZ :

i) chylomicron:

- synthétisés dans l'intestin (0.5 point)
- transporte les TAGs diététiques (0.5 point)
- lie à la lipoprotéine apoB48 (0.5 point)

ii) VLDL/LDL

- produit dans le foie et/ système circulatoire (0.5 point)
- transporte les TAGs synthétisés par le foie (0.5 point)
- lié à la lipoprotéine apoB100 (0.5 point)

6. Qu'arrive-t-il au niveau de cholestérol si on introduit une mutation dans le domaine senseur de cholestérol d'INSIG? Justifiez votre réponse. (Vous pouvez assumer que cette mutation empêche le fonctionnement du domaine senseur). [5 points]

- INSIG est dégradé lorsque les [cholestérol] diminuent, donc INSIG ne sera pas dégradé s'il possède cette mutation OU INSIG ne sera pas dégradé s'il possède cette mutation (1 point)

- SCAP a une haute affinité pour INSIG, donc il sera retenu dans le réticulum endoplasmique **OU** suffit qu'INSIG est dégradé, SCAP escorte SREBP vers le golgi (1 point)

- SREBP n'est pas clivé dans l'appareil de golgi, donc ne peut pas réguler la transcription **OU** SREBP est clivé dans l'appareil de golgi et peut réguler la transcription (1 point)

- Les niveaux de cholestérol seront toujours bas car les enzymes de la voie de synthèse ne seront pas exprimés **OU** les niveaux de cholestérol seront toujours élevés car les enzymes de synthèse seront toujours exprimés (2 points)

7. Le corps humain ne peut synthétiser que la moitié des acides aminés de base. À part d'être incorporés dans la chaîne peptidique lors de la synthèse des protéines, identifier/décrivez deux rôles importants pour les acides aminés essentiels. [5 points]

****N'importe qu'elle 2 de ces réponses****

i) régulation des taux de traduction

- inhibe GCN2 (kinase) **(1 point)**
- donc empêche la séquestration d'eIF2-GDP/eIF2B **(0.5 point)**
- assure l'échange du GDP pour GTP, donc permet l'initiation de la traduction **(1 point)**

ii) permet la synthèse de neurotransmetteurs

- phenylalanine est nécessaire pour la production de tyrosine **(1 point)**
- tyrosine est un précurseur pour la production de dopamine, norépinéphrine et épinéphrine **(1.5 point)**

iii) permet la synthèse d'hormone

- tryptophane sert de précurseur pour la production de sérotonine **(1 point)**
- sérotonine est ensuite utilisée pour la production de mélatonine **(1 point)** que régule les cycles sommeil-éveil **(0.5 point)**

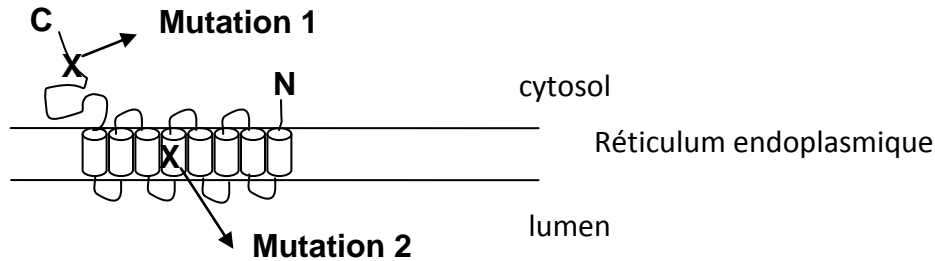
iv) permet la synthèse de biomolécule

- méthionine (essentiel) , ainsi que glycine et arginine (non-essentiel) sont utilisé pour la formation de créatine **(1.5 point)**
- créatine est ensuite phosphorylé → phosphocréatine = réserve d'ATP dans le corps **(1 point)**

Section 2 – Question à long développement (10 point chaque)

****RÉPONDEZ À 1 DES 2 QUESTIONS SEULEMENT****

1. Deux mutations ont été introduites dans l'HMG-CoA réductase. La structure de l'HMG-CoA réductase et les régions qui ont été modifiées sont illustrées ci-dessous (assumez que les mutations abolissent la fonction). Identifiez **2 conséquences directes** et **2 conséquences indirectes** qui seront causées par chacune de ces mutations (2 effets directs et 2 effets indirects par mutations svp; assumez qu'il n'existe qu'une seule mutation à la fois). **[10 points]**



A) MUTATION 1 : mutation du domaine catalytique

DIRECTE :

- Ne peut pas catalyser la réaction HMG-CoA → mévalonate (**2 points**)
- *Accorde 1 point seulement s'ils mentionnent seulement que le cholestérol ne sera pas synthétisé*

INDIRECTE :

(n'importe quelle deux réponses suivantes – 1.5 points chaque)

- Hypercholestérolémie
- Pas de formation d'isoprénoides, donc pas d'isoprénylation de protéines
- Pas de formation de sels biliaires pour la digestion (cholestérol)
- Pas de formation d'hormones stéroïdiennes
- Pas de formation de vitamine D
- Pas de formation de hème ou d'ubiquinol

B) MUTATION 2 : mutation du domaine senseur de cholestérol

DIRECTE :

- HMG-CoA n'est pas dégradé lorsque les concentrations de cholestérol augmentent (**2 points**)

INDIRECTE :

(n'importe quelle deux réponses suivantes – 1.5 points chaque)

- Hypercholestérolémie et/ou athérosclérose
- toxicité cellulaire
- Augmentation de l'efflux du cholestérol (HDL et SR-B1)
- augmentation de l'estérification du cholestérol
- augmentation de la conversion en sels biliaires

2. (i) Identifiez l'enzyme contrôlant de la voie de la lipogenèse et décrivez deux mécanismes de contrôle positif et deux mécanismes de contrôle négatif qui régulent le flux de la voie. **[6 points]**

(ii) Identifiez et décrivez deux mécanismes qui assurent le contrôle réciproque des voies de synthèse et de dégradation des acides gras. **[4 points]**

i) Enzyme contrôlant = acétyl-CoA carboxylase (2 points)

- contrôle positif **(2 des réponses suivantes – 2 points chaque)**

- citrate
- déphosphorylation (ou mentionner le contrôle hormonale)
- polymérisation de l'enzyme

- contrôle négatif **(2 des réponses suivantes – 2 points chaque)**

- palmitoyl-CoA (acides gras)
- phosphorylation
- dépolymérisation

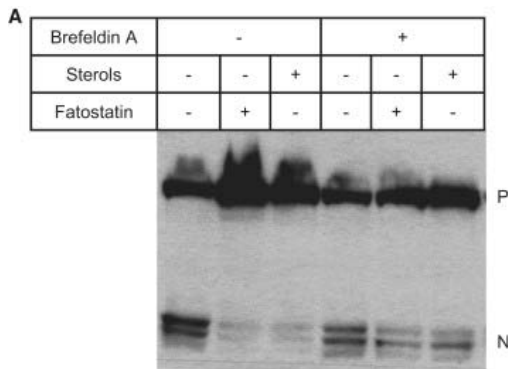
ii) mécanismes de contrôle réciproque (2 des réponses suivantes – 2 points chaque)

- compartimentation des voies (lipogenèse dans le cytosol et oxydation-béata dans la mitochondrie (doivent identifier l'endroit)
- inhibition du transporteur CPT1 (ou tricarboxylate) par le malonyl-coA (assure l'activation de la lipogenèse)
- inhibition des l'ACC par les acides gras (inhibe la voie de synthèse)

Section 3 – Question à long développement (10 points)

****Cette question est OBLIGATOIRE****

1. Vous avez été embauché par une compagnie pharmaceutique qui cherche à développer une drogue (FATOSTATIN) qui inhibe l'activation de SREBP-2 afin de diminuer la synthèse du cholestérol. Votre tâche est de caractériser le mode d'action de cette drogue : inhibition du clivage dans l'appareil de golgi, ou inhibition du transport de réticulum endoplasmique (RE) vers l'appareil de golgi. Pour faire, vous traitez vos cellules avec Brefeldin A, responsable pour la translocation de S1P et S2P vers le RE (donc le clivage de SREBP-2 a lieu même si SREBP-2 ne se déplace pas à l'appareil de golgi). Servez-vous des résultats ci-dessous pour répondre aux questions suivantes :



i) Selon vous, est-ce que **Fatostatin** fonctionne en inhibant le clivage de SREBP-2 ou en inhibant la translocation RE-golgi? Justifiez votre réponse. [5 points]

ii) Êtes-vous convaincus que votre inhibiteur diminue la synthèse du cholestérol? Justifiez votre réponse. [2 points]

iii) Que pourriez-vous faire afin d'améliorer cette figure? [3 points]

stérols (+/-) → présence/absence de cholestérol
Fatostatin → présence/absence de cholestérol
P → précurseur non-clivé de SREBP-2
N → SREBP-2 clivé (nucléaire)

i) fatostatin inhibe la translocation RE-golgi.

- en absence de cholestérol, on s'attend de voir l'accumulation de SREBP2 dans le noyau puisque INSIG est dégradé, permet le transport du complexe SCAP-SREBP2 vers le golgi pour le clivage (puit 1). En présence de fatostatin (puit 2), on voit une diminution des niveaux de SREBP-2 dans le noyau. Donc, Fatostatin empêche soit le déplacement du complexe SCAP-SREBP vers l'appareil de golgi pour être clivé, OU Fatostatin inhibe l'activité de S1P et S2P qui clive SREBP2 (impossible de dire à partir des résultats du puit 2).

- Brefeldin A déplace S1P et S2P vers le RE, donc les protéases peuvent cliver SREBP2 même s'il n'est pas transloqué vers le golgi. En présence de Brefeldin A et de Fatostatin (puit 5) on observe l'accumulation de SREBP dans le noyau. Ceci nous indique que Fatostatin inhibe la translocation RE-golgi de SREBP2 car il peut être clivé dans le RE (donc S1P et S2P ne sont pas défectueux) (puit 5), mais n'est pas clivé lorsque les protéases sont dans le golgi (puit 2).

ii) Non, nous ne pouvons pas dire que notre inhibiteur diminue la synthèse de cholestérol, car nous n'avons pas mesuré les niveaux de cholestérol dans la cellule/l'organisme.

iii) quantifier les niveaux de SREBP2 présent dans la cellule en se servant d'une protéine de référence dont l'expression ne change pas; répétez l'expérience plusieurs fois et exprimer la moyenne des essais sous forme de graphique....