

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologique

Spécialité/Option : Biochimie Appliquée

Département : Biologie

Thème

Etude bibliographique du métabolisme dans la cellule cancéreuse

Présenté par :

- MERABET Mohammed Ihab
- REDADAA Akram
- SAIDI Lina Souheyr

Devant le jury composé de :

Présidente :	Dr. ZIDI S	MCB	Université de Guelma
Examinatrice :	Dr. MERABET R	MAA	Université de Guelma
Encadrant :	Dr. BOUSSENANE H	MCB	Université de Guelma

Juin 2023

Remerciement

Nous remercions tout d'abord par excellence sa grandeur « ALLAH », qui nous a donné le courage, la patience et la volonté, d'entamer et d'accomplir ce modeste travail.

Nos premiers remerciements vont au Présidents du jury Dr. ZIDI.S et à M^{me}. MERABET R pour avoir bien voulu nous faire l'honneur d'évaluer ce travail et de faire partie du jury soyez sûre de notre profond respect.

Nous tenons à exprimer notre vive reconnaissance et notre sincère gratitude spécialement à notre encadrant **Dr. BOUSSENANE H**, d'avoir honoré notre mémoire par son encadrement, pour ses qualités humaines et scientifiques toujours en toute modestie et rigueur, son attention et ses conseils précieux, pour ses connaissances et expériences dont on a bénéficié au cours de la réalisation de ce mémoire, que nous avons l'opportunité de passer à ses côtés. Elle reste le bon exemple pour nous, que Dieu la bénisse et la récompense pour cette mission valorisante qu'elle a dirigée. On espère qu'elle gardera un agréable souvenir de cet encadrement.

Nos vifs remerciements vont à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation durant notre cursus universitaire, pour le riche savoir qu'ils nous ont transmis avec rigueur et dévouement.

Merci à tous.

Je dédie mon travail :

A mes chers parents.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous vos sacrifices, Pour votre patience, votre soutien, et votre encouragement, et spécialement a ma mère qui est mon idole dans cette vie, je suis la aujourd'hui grâce à vous. Et j'espère être toujours à la hauteur de vos espérances, que Dieu vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A ma grande sœur Aya qui n'a pas cessé de m'on encourager et soutenir tout au long de mes études.

A tout les membres de ma famille Azizi et Merabet.

A l'ensemble de mes professeurs lors de mon cursus scolaire et universitaire.

A mes chers amis isslam, walid, hichem, badri et tout le groupe.

A Tous mes collègues de notre promo MASTER Biochimie appliquée 2021-2023, et a notre déléguée yallas Sara pour leur effort et Serviabilité dans tous année.

Sans oublier mes partenaires du projet de fin d'étude Akram et Lina.



Theb

Je dédie ce mémoire:

A mes Chers parents, mon père et ma mère pour leur amour, leur soutien et leurs encouragements, et j'en profite pour vous dire merci pour tout ce que vous m'aviez donné pendant des années et pour votre travail acharné et votre patience à mon égard. Je ne vous décevrai pas, INCHALLAH.

Je tiens également à remercier ma petite sœur le joyau de la maison qui me soutient tout le temps ; aussi mes camarades Ihab et Lina.

Sans oublier tous les enseignants, qu'ils soient de l'enseignement primaire, moyen, secondaire ou supérieur et en particulier madame Boussenane.

Redadaa Akram



Je dédie ce modeste travail :

À toute personne souffrante du cancer

A l'âme de mes grands-parents qui nous ont quittés, que Dieu le tout puissant les accueille dans son éternel paradis et leur accorde sa clémence et sa miséricorde.

À mes parents qui m'ont soutenue depuis mon plus jeune âge et durant toute ma vie étudiante. À ma chère mère Mon paradis et ma joie, ma raison de vivre, À mon cher père Ma fierté, ma force, ma gloire et la source de mes inspirations. Ni les mots ni les lignes n'expriment mon amour envers vous que Dieu vous bénisse.

A mes sœurs et frères, merci pour votre soutien et vos encouragements, espérant pour vous une bonne continuation dans votre vie.

Ainsi je remercie tous ceux qui m'ont soutenue de près ou de loin.

À mes partenaire « IHEB » et « AKREM » et à l'effort conjoint qui nous a finalement conduits à la fin de ce travail.



Lina Souhayer

Résumé

Le métabolisme du cancer est un aspect essentiel de la tumorigenèse, car les cellules cancéreuses ont des besoins énergétiques accrus par rapport aux cellules normales. Les altérations métaboliques dans les cellules cancéreuses sont nombreuses, comprennent la glycolyse, la phosphorylation oxydative réduite et la génération accrue d'intermédiaires biosynthétiques nécessaires à la croissance et à la prolifération cellulaires. Ce changement oncogénique est assuré par des facteurs (HIF) et des voies de signalisations (PI3K/AKT/mTOR) Ainsi, un métabolisme totalement reprogrammé. Dans ce contexte, l'évaluation des voies métaboliques des cellules tumorales génère des données cruciales concernant les mécanismes par lesquels les cellules tumorales survivent et se développent dans un milieu de mécanismes de défense de l'hôte. En effet, on a constaté depuis diverses études que la signature métabolique des tumeurs est hétérogène. De plus, ces changements métaboliques induisent la production exacerbée de plusieurs molécules, qui se traduisent par des altérations favorisant des perturbations au sein de la cellule ou de leur environnement menant au développement et la propagation de la tumeur qui peuvent être à leur tour une cible à pour objectif d'inhiber ces anomalies, nous aide aussi à trouver de nouvelles molécules pour éradiquer cette maladie .

Mots clés: Métabolisme, Reprogrammation du métabolisme, Glucides, Lipides, Protéines
Cellule saine, Cellule cancéreuse.

Abstract

Cancer metabolism is an essential aspect of tumorigenesis, as cancer cells have increased energy requirements compared to normal cells. Metabolic alterations in cancer cells are widespread, include glycolysis, reduced oxidative phosphorylation and the increased generation of biosynthetic intermediates required for cell growth and proliferation. This oncogenic change is mediated by factors (HIF) and signaling pathways (PI3K/AKT/mTOR), and a whole reprogrammed metabolism. In this context, the assessment of metabolic pathways in tumor cells generates crucial data relating to the mechanisms by which tumor cells survive and proliferate in an environment of host defense mechanisms. Indeed, various studies proved that the metabolic signature of tumors is heterogeneous. Moreover, these metabolic changes result in the exacerbated production of several molecules, which translate into alterations favoring disturbances within the cell or their environment which leads to the development and proliferation of the tumor, which itself can be a target in order to stop these anomalies also helps us to find new molecules to eradicate this disease.

Keywords: Metabolism, Metabolism reprogramming, Carbohydrates, Lipids, Proteins
Healthy cell, Cancer cell.

الملخص

التغيرات الأيضية التي تطرأ على الخلايا السرطانية هو جانب أساسي في تشكيل الأورام، حيث تحتاج الخلايا السرطانية إلى مزيد من الطاقة بالمقارنة مع الخلايا العادية. تتضمن التغيرات الأيضية في الخلايا السرطانية عدة عناصر، بما في ذلك تحليل الجلوكوز، و الفسفرة التأكسدية، و كذلك زيادة في إنتاج الاحتياجات الحيوية المطلوبة لنمو وانتشار الخلايا. تتم تلك التغيرات الأيضية السرطانية بواسطة عوامل مثل الاستجابة للنقص الأوكسجيني (HIF) و العديد من المؤثرات مثل PI3K/AKT/mTOR، مما يؤدي إلى إعادة برمجة كاملة للأيض. في هذا السياق، فإن دراسة المسارات الأيضية للخلايا الورمية أدى الى جمع بيانات حاسمة بشأن آليات بقاء وتطور الخلايا الورمية في بيئة تتوفر فيها آليات الدفاع. تبين الدراسات المختلفة أن النمط الأيضي للأورام متنوع. علاوة على ذلك، تؤدي هذه التغيرات الأيضية إلى إنتاج مفرط لعدة جزيئات، مما يؤدي إلى تعزيز التشوهات داخل الخلية أو بيئتها، مما يؤدي إلى تطور وانتشار الورم، ويمكن أن تكون هذه التغيرات هدفًا بحد ذاتها للجهود المبذولة للحد من هذه الاضطرابات يساعدنا أيضًا في إيجاد جزيئات جديدة للقضاء على هذا المرض.

الكلمات المفتاحية: التمثيل الغذائي ، إعادة برمجة التمثيل الغذائي ، الكربوهيدرات ، الدهون ، البروتينات ، الخلايا السليمة ، الخلايا السرطانية.

Tableau de matière

Remerciement

Dédicace

Résumé

Tableau de matière

Liste des figuresI

Liste des tableaux.....IV

Liste des abréviation.....V

Introduction01

Chapitre 1 : Métabolisme énergétique dans la cellule saine

I. Métabolisme énergétique dans la cellule saine03

I.1. Le catabolisme des glucides03

I.1.1. La voie de la glycolyse03

I.1.1.1. L'origine du glucose dans la cellule03

I.1.1.2. Etapes de la glycolyse04

I.1.1.2.1. Phase d'investissement énergétique04

I.1.1.2.2. La phase de retour sur investissement07

I.1.1.3. Bilan énergétique de la glycolyse09

I.1.1.4. Le destin métabolique du pyruvate09

I.1.1.5. Régulation de la glycolyse10

I.1.2. Le cycle de Krebs10

I.1.2.1. Source d'acétyl CoA11

I.1.2.2. Etapes réactionnelles du cycle de Krebs11

I.1.2.3. Bilan du cycle de Krebs	12
I.1.2.4. Régulation du cycle de Krebs.....	12
I.1.3. Bilan énergétique complet.....	13
I.1.4. Chaîne Respiratoire Mitochondriale et Phosphorylations Oxydatives	13
I.1.4.1. Les intervenants et leurs fonctions	13
I.1.4.2. Déroulement de la respiration mitochondriale	14
I.1.4.3. L'ATP synthétase	15
I.2. L'anabolisme des glucides	15
I.2.1. Métabolisme du glycogène.....	16
I.2.1.1. La glycogénogenèse	16
I.2.1.2. La glycogénolyse.....	18
I.2.1.3. Régulation du métabolisme du glycogène	18
I.2.2. La néoglucogenèse	19
I.2.2.1 Les réactions enzymatiques de la néoglucogenèse	19
I.2.2.2. Les étapes réactionnelles dérivations de la néoglucogenèse.....	20
I.2.2.3. Bilan énergétique de la néoglucogenèse	20
I.3. Les voies annexes	20
I.3.1. La voie de pentose phosphate.....	21
I.3.1.1. Etapes réactionnelles de la Pentose Phosphate	21
I.3.2. La voie du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG)	23
I.3.2.1. Déroulement de la voie	24
I.4. Métabolisme des lipides	25
I.4.1. La lipolyse	25

I.4.1.1. β - oxydation.....	25
I.4.1.2. L'activation des acides gras	25
I.4.1.3. Rôle de la carnitine	25
I.4.1.4. Etapes enzymatiques de la β - oxydation des acides gras	26
I.4.1.5. Destin de l'acétyl CoA formé	27
I.4.2. Lipogenèse	28
I.4.2.1. Transfert du radical acétyle de la mitochondrie dans le cytosol	28
I.4.2.2. Biosynthèse de l'acide palmitique	29
I.5. Métabolisme des Acides aminés	30
I.5.1. Catabolisme des acides aminés	30
I.5.1.1. Elimination du groupement amine NH_2	31
I.5.1.2. La transamination.....	31
I.5.1.3. La désamination oxydative du glutamate	31
I.5.1.4. La désamination	32
I.5.1.5. Elimination de la fonction carboxylique COOH	32
I.5.1.6. Catabolisme du squelette carboné	33
I.5.1.7. Synthèse de la glutamine (Glutaminogénèse)	34
I.5.1.8. Hydrolyse de la glutamine (désamidation).....	35
I.5.1.9. L'ammoniogénèse	35
I.5.1.10. Cycle de l'urée ou uréogénèse	36
I.5.1.10.1. Réactions mitochondriales	36
I.5.1.10.2. Réactions cytoplasmiques	36
I.5.2. Synthèse des acides aminés.....	37

Chapitre 2 : Métabolisme dans la cellule cancéreuse

I. Le métabolisme des glucides dans la cellule cancéreuse	39
I.1. La glycolyse dans la cellule cancéreuse	39
I.1.1. L'effet pasteur et la glycolyse	39
I.1.2. Régulation de la glycolyse dans la cellule cancéreuse	41
I.1.2.1. l'absorption du glucose	41
I.1.2.2. les réactions régulatrices de la glycolyse	41
I.1.2.3. la réduction du pyruvate en lactate	43
I.1.2.4. La voie des pentoses dans les cellules cancéreuses	44
I.1.2.5. régulations enzymatiques sous l'effet d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs	45
I.2. La gluconéogenèse	46
I.3. Interactions entre la glycolyse et l'activité oxydative mitochondriale : (l'effet inversé de Warburg).....	47
I.4. Les voies de signalisation impliquées	47
I.4.1. La kinase Akt.....	47
I.4.2. L'oncogène Ras	48
I.4.3. Protéine kinase monophosphate activée (AMPK)	48
I.5. Les régulations transcriptionnelles	48
I.5.1. Facteur inductible par l'hypoxie 1 α (HIF1 α)	48
I.5.2. L'oncogène Myc	49
I.5.3. La protéine p53	50
I.5.4. Les facteurs E2F.....	51

I.5.5. Les récepteurs nucléaires ERR.....	51
I.5.6. Les miARN	51
I.6. cycle de l'acide tricarboxylique	52
I.7. la chaîne respiratoire	54
II. Métabolisme des lipides dans la progression du cancer.....	56
II.1. Métabolisme reprogrammé des lipides dans le cancer	56
II.1.1. La synthèse des lipides.....	56
II.1.1.1. Rapport entre les lipides et le glucose.....	56
II.1.1.2. Lipogenèse dans le cancer	57
II.1.1.2.1. Synthèse des acides gras	57
II.1.1.2.2. Synthèse du cholestérol.....	58
II.1.1.2.3. L'absorption	58
II.1.2. Processus de la lipolyse	59
II.1.2.1. L'augmentation de la lipolyse dans les cellules cancéreuses	60
II.2. Les principaux régulateurs	61
III. Le métabolisme des protéines dans la cellule cancéreuse.....	64
III.1. Métabolisme de la glutamine.....	64
III.2. Les acides aminés dans la cellule cancéreuse.....	66
III.2.1. L'asparagine	66
III.2.2. La glycine	66
III.2.3. La serine	67
III.2.4. La proline.....	67
III.3. Cycle de l'urée	68

III.4. Régulation des acides aminés dans les cellules cancéreuses	69
III.4.1. ARN longs non codants (lncRNA)	70
III.4.2. Le proto oncogène c-Myc	70
III.4.3. L'ubiquitine ligase E3	71
III.4.4. Les sirtuines (SIRT).....	71
III.4.5. Le gène K-ras.....	71

Conclusion

Références Bibliographique

Liste des figures

Figure 1: La voie de la glycolyse	04
Figure 2: L'activation du Glucose	05
Figure 3: Le passage d'un aldose a un cétose.....	05
Figure 4: Le transfert du groupement phosphorique au niveau du carbone un	06
Figure 5: Le clivage du fructose1,6disphosphate	06
Figure 6: Le clivage du fructose1,6disphosphate	07
Figure 7: Le couplage phosphorique duglycéraldéhyde-3-phosphate	07
Figure 8: Transphosphorylation du 1,3-biphosphoglycérate.....	08
Figure 9: La formation du 2-phosphoglycérate	08
Figure 10: Déshydratation du 2-phosphoglycérate.....	08
Figure 11: Formation du Pyruvate.....	09
Figure 12: Schéma simplifié du destin du pyruvate	10
Figure 13: Vue d'ensemble du cycle de l'acide tricarboxylique (TCA). Étapes enzymatiques	12
Figure 14: Schéma simplifié représentant le mécanisme de la chaine respiratoire et de la synthèse d'atp par phosphorisation oxydative	15
Figure 15: Activation du glucose sous forme d'UDP	17
Figure 16: les réactions enzymatiques de la néoglucogenèse	19
Figure 17: Phase oxydative des pentoses phosphate	21
Figure 18: Phase d'isomérisation des pentoses phosphates	22

Figure 19: L'inter conversion de trois pentoses phosphate en deux fructoses 6-phosphate et un Glycéraldéhyde 3-phosphate. Ceux-ci peuvent rejoindre la glycolyse et/ou la néoglucogenèse en fonction des besoins cellulaires.....	23
Figure 20: La voie du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG).....	24
Figure 21: Vue d'ensemble du catabolisme des acides gras	26
Figure 22: Réactions de la β - oxydation.....	27
Figure 23: Schéma simplifié de la lipolyse	28
Figure 24: Vue d'ensemble du transfert de l'acétyle de la mitochondrie vers le cytosol ..	29
Figure 25: Le métabolisme lipidique	30
Figure 26: La réaction de la transamination	31
Figure 27: La désamination oxydative du glutamate	32
Figure 28: La désamination de la glutamine et asparagine	32
Figure 29: Elimination de la fonction carboxylique COOH	33
Figure 30: Différentes voies cataboliques des acides aminés	34
Figure 31: Synthèse de la glutamine	34
Figure 32: Hydrolyse de la glutamine (désamidation)	35
Figure 33: L'ammoniogénèse.....	35
Figure 34: Cycle de l'urée ou uréogénèse	37
Figure 35: Schéma de la synthèse des acides aminés.....	38
Figure 36: La voie de la glycolyse et L'effet pasteur.....	40
Figure 37: Phosphorylation du glucose par l'ATP	42
Figure 38: Synthèse de fructose 1,6-biphosphate.....	42

Figure 39: Synthèse du pyruvate	43
Figure 40 : la réduction du pyruvate en lactate.	44
Figure 41: La voie des pentoses se greffe sur la glycolyse pour assurer la synthèse de précurseurs des acides nucléiques	45
Figure 42: Régulations enzymatiques sous l'effet d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs	46
Figure 43: Activation du HIF-1 α dans des conditions normales et hypoxiques	49
Figure 44: Les voies de signalisation et les régulations transcriptionnelles impliquées dans la glycolyse	52
Figure 45: Principales voies de biosynthèse de la mitochondrie	53
Figure 46: Le besoin de la mitochondrie à des accepteurs d'électrons (ETC).....	55
Figure 47: Régulation du métabolisme des lipides dans les cellules cancéreuses.....	59
Figure 48: Le parcours de la B-oxydation dans le cancer	60
Figure 49: Le rôle de la glutamine dans le cancer.....	66
Figure 50: La croissance et la prolifération par des mécanismes métaboliques et non métaboliques des acides amines	68
Figure 51: Aperçu schématique du métabolisme de la glutamine, qui est régulé par des oncogènes et des suppresseurs de tumeurs dans les cellules cancéreuses.....	69

Liste des tableaux

Tableau 1 : Bilan énergétique de l'oxydation complète du molécules de glucose	13
Tableau 2 : Famille des transporteurs du glucose	41
Tableau 3 : Les enzymes régulatrices de la glycolyse	43

Liste des abréviations

1,3 BPG	1,3-Bisphosphoglycérate
2PG	2 Phosphoglycérate
3PG	3-Phosphoglycérate
ACAT-1	Acyl-Coa Cholestérol Acyltransférerase-1
ACC	Acétyl-Coa Carboxylase
acétyl-CoA	Acétyl-Coenzyme A
ACL	Atp Citrate Iyase
ACO2	Aconitase 2
ACSN	Acyl-Coa Synthétase
ACSS2	Acyl-Coenzyme A Synthetase Short-Chain Family Member 2
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AG	Acide Gras
Akt	A Serine/Threonine Protein Kinase
ALDOA	Aldolase A
AlphaGDH:	Alpha-Cetoglutarate Déshydrogénase
AMPK	Protéine Kinase Monophosphate Activée
ASNS	Asparagine Synthétase
ASS	Argininosuccinate Synthétase
ATP	Adénosine Triphosphate
BCAA	Acides Aminés A Chaîne Ramifiée
CAC	Citrate L'acétyl-Coa
CACT	Carnitine-Acylcarnitine Translocase
CAT	Chloramphénicol Acétyltransférerase
CCI	Le Cholangiocarcinome Intrahépatique
CD36	Classes De Différenciation 36
Cdk	Cyclin-Dependent Protein Kinase
CE	Esters De Cholestérol
C-Myc	Proto Oncogene Myc
CO2	Dioxyde De Carbone
CPT1	La Carnitine Palmitoyltransférerase 1
CPT2	La Carnitine Palmitoyltransférerase 2

CS	Citrate Synthase
CTC/SLC25A1	Transporteur Transmembranaire De Citrate (Le Membre 1 De La Famille Des Transporteurs De Solutés 25)
DGAT1/2	Diacylglycérol O -Acyltransférase ½
DHAP	Dihydroxyacétonephosphate
E2F	E2promoter Bonding Factor
EGFR	Récepteur Du Facteur De Croissance Epidermique
ENO1	L'énolase 1
ERR	Estrogen Related Receptor
ESCC	Cancer Squameux De L'œsophage
ETC	Chaîne De Transport D'électrons
F1,6BP	Fructose-1,6-Biphosphate
F2,6BP	Fructose 2,6-Bisphosphate
F6P	Fructose 6-Phosphate
Fabppm	Protéine De Liaison Aux Acides Gras (Plasma Membrane Fatty Acid Binding Protein)
FACS	Fatty-Acyl-Coa Synthase
FASN	Synthase Des Acides Gras
FATP	Protéines De Transport D'acide Gras
Fbpase-2	Fructosebisphosphatase-2
FH	Fumarate Hydratase
G6P	Glucose-6-Phosphate
G6Pase	Glucose-6-Phosphatase
GA3P	Glycéraldéhyde 3 Phosphate
GA3PDH	Glycéraldéhyde 3-Phosphate Déshydrogénase
GAPDH	Glycéraldéhyde-3-Phosphate Déshydrogénase
GDH	Glutamate Déshydrogénase
GH3P	Glycéraldéhyde-3-Phosphate
Gln	La Glutamine
GLS	Glutaminase
GLUT	Glucose Transporters
GOT1	Transaminase Cytosolique
GOT1	Transaminases Aspartates

GOT2	La Transaminase Glutamique-Oxaloacétique 2
GPD1	La Glycérol 3-Phosphate Déshydrogénase Cytosolique 1
GPD2	La Glycérol 3-Phosphate Déshydrogénase Mitochondriale 2
GSA	C-Sémialdéhyde Glutamique
GSH	Glutathion
HIF-1	Facteur Induit Par L'hypoxie 1
HIF-1α	Facteur Inductible Par L'hypoxie 1 A
HK	Hexokinase
HRE	L'élément De Réponse A L'hypoxie
IDH3	L'isocitrate Déshydrogénase 3
LD	Lipid Droplets
LDH	Lactate Déshydrogénase
LDHA	Lactate Déshydrogénase A
LDLR	Low-Density Lipoprotein Receptors
LDLR	Récepteur De Lipoprotéine De Basse Densité
LG	Goutelettes Lipidiques
LPL	Lipoprotéine Lipase
MCART1	Un Transporteur Mitochondrial De NAD ⁺
MCT	Transporteurs De Monocarboxylate
MDH1	Malate Déshydrogénase 1
MDH2	La Malate Déshydrogénase 2
Mg	Magnésium
Miarn	Micro ARN
Mn	Manganèse
MPC	Mitochondrial Pyruvate Carrier
MTOR	Cible Mammifère De La Rapamycine
MTORC1	Mammalian Target Of Rapamycin Complex 1
NAD	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Réduit
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NDUFA4	Subcomplex Subunit 4-Like
NF-Kb	Facteur Nucléaire
OAA	Oxaloacétate

OAG	Oxydation Des Acides Gras
ORAOV1	Cancer De La Bouche Surexprimé 1
OXPHOS	Phosphorylation Oxydative
P53	Proteine 53
P5C	Pyrroline-5-Carboxylate
PC	Pyruvate Carboxylase
PDAC	L'adénocarcinome Canalaire Pancréatique
PDH	Pyruvate Déshydrogénase
PDHK	Pyruvate Déshydrogénase Kinase
PEP:	Phosphoénolpyruvate
PEPCK	Phosphoenolpyruvate Carboxykinase
PFK	Phosphofructokinase
PFK-1	Phosphofructokinase-1
PFK-2	Phosphofructokinase-2
PGK	Phosphoglycérate-Kinase
PGM	Phosphoglycérate Mutase
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PI3K	Phosphatidylinositol-3 Kinase
PIP3	Phosphatidylinositol3,4,5-Triphosphate
PK	Pyruvate Kinase
PK-M2	Pyruvate Kinase Masculaire 2
PLP	Phosphate De Pyridoxal
PPP	La Voie Des Pentoses Phosphates
Prb	Retinoblastoma Protein
PTEN	phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10
Pvhl	Protéine Von Hippel–Lindau
PYCR	Pyrroline-5-Carboxylate Réductase
QH	L'ubiquinone
QH2	Ubiquinol 2
R5P	Ribose 5-Phosphate
RAS	Rat Sarcoma Virus
RNF5	Protéine De l'Annulaire 5
ROS	Espèces Réactives De L'oxygène

RTK	REcepteur Tyrosine Kinases
SC02	Synthesis Of Cytochrome C Oxidase
SCD1	Stéaroyl-Coa Désaturase 1
SCS	La Succinyl-Coa Synthétase
SDH	Succinate Déshydrogénase
SIRT	Les Sirtuines
SLC1A5	Protéines Porteuses De La Glutamine
SLC38A2	Protéines Porteuses De La Glutamine
SLC25A1	Citrate Transmembrane Transporter Activity (Le Membre 1 De La Famille Des Transporteurs De Solutés 25)
CIC	Transporteur De Citrate
SLC25A12	Les Protéines De Transport Mitochondrial
SOAT1	Stérol O -Acyltransférase
SREBP	Protéine De Liaison A L'élément Régulateur Du Stérol
TCA	Cycle De L'acide Tricarboxylique
TG	Triglycérides
TPP	Pyrophosphate De Thiamine
TUG1	Gène 1 Régulé Positivement Par La Taurine
UDP-Glcnac	L'udp-N-Acétyleglucosamine
UDP-GlcNAc	L'udp-N-Acétyleglucosamine
VEGF	Facteur De Croissance De L'endothélium Vasculaire
αKG	Alpha-Cétoglutarate

Introduction

Introduction

Toutes les cellules de notre corps ont besoin d'oxygène et de nutriments. L'énergie est constamment nécessaire pour exécuter les fonctions cellulaires, de la contraction musculaire à la communication neuronale. Cependant, les nutriments ne sont pas seulement nécessaires pour produire de l'énergie. Les cellules recyclent constamment des composants tels que les protéines, les membranes et les organites endommagés, et elles remodelent également leurs composants pour s'adapter à de nouvelles situations(01)(02).

Les cellules normales sont équipées de réseaux de signalisation complexes qui sont orchestrés par des enzymes de contrôle clés, détectant des signaux environnementaux et faisant fonctionner des machineries métaboliques pour fournir suffisamment d'énergie pour survivre de manière parfaitement contrôlée. Lors de la prolifération, les cellules normales activent les voies métaboliques pour s'adapter à la consommation d'adénosine triphosphate (ATP) pour la reproduction cellulaire (02)(03).

Les cellules à l'état normal se développent, se divisent puis meurent. Dans une situation où la cellule présente un dysfonctionnement qui résulte d'une accumulation d'erreur au sein du métabolisme ou au niveau l'acide désoxyribonucléique (ADN) par certains facteurs (HIF), connus sous le nom de facteurs de risque, et que la cellule endommagé et ne peut pas réparer cette anomalie, il se peut qu'elle ne soit pas en mesure de contrôler la croissance cellulaire programmée normale. C'est-à-dire la cellule devient immortelle (apoptose), Cela se traduit par le développement d'un cancer qui est une maladie hétérogène caractérisée par diverses aberrations génétiques et phénotypiques du mécanisme de contrôle cellulaire dans le but de former des masses de tissus appelées tumeurs (02)(03)(04).

Ces mutations oncogéniques peuvent modifier de multiples voies de signalisation intracellulaires et, à leur tour, altèrent le métabolisme cellulaire pour faciliter le processus tumorigène (02)(04).

Les voies de signalisation intracellulaires qui sont perturbées par des oncogènes mutés et des gènes suppresseurs de tumeurs peuvent initier directement le métabolisme des cellules

cancéreuses. De même, les enzymes métaboliques mutées peuvent faciliter la transformation maligne(04).

Le métabolisme comprend un processus de production d'énergie dont les cellules ont des avantages pour le maintien de l'homéostasie cellulaire ainsi que la croissance et la prolifération. C'est-à-dire elles permettent aux cellules de s'adapter au métabolisme des cellules tumorales, aussi plusieurs de ces altérations métaboliques sont également essentielles à la transformation maligne (05)(06).

Pour mieux comprendre le métabolisme du cancer est la façon dont les cellules du corps utilisent les glucides, les graisses et les protéines des aliments d'une manière accrue pour obtenir l'énergie dont elles ont besoin pour se développer et se propager (07), Il a été démontré que les cellules cancéreuses subissent des changements caractéristiques dans leurs programmes métaboliques faisant cela différemment. Par rapport aux cellules saines, doivent également adapter leur métabolisme pour survivre et se multiplier dans les conditions métaboliquement compromises fournies par le microenvironnement tumoral en utilisant du glucose par absorption accrue, des taux de glutaminolyse et de synthèse des acides gras important, par rapport a la cellule saine. Créant moins d'énergie(05)(06). ce qui suggère que les changements métaboliques favorisent la croissance et la survie des cellules tumorales (08)(09).

Cette maladie est une manifestation de perturbations étiologiques et pathologiques des mécanismes qui contrôlent le métabolisme cellulaires(10).

Le but de notre étude est d'élucider les principes fondamentaux de la façon dont l'hypoxie affecte la croissance tumorale via des voies de signalisations et de la façon dont les métabolites intermédiaires (citrate, α -KG, fumarate, pyruvate et lactate) sont générés dans la réponse aux changements métaboliques qui peuvent être à la fois une cible thérapeutique.

Chapitre 1:
Métabolisme énergétique dans la
cellule saine

I. Métabolisme énergétique dans la cellule saine

Le métabolisme énergétique est l'ensemble des réactions chimiques au niveau des cellules de l'organisme permettant la production de l'énergie. C'est-à-dire les circuits de dégradation (catabolisme) ou de synthèse (anabolisme) de molécules (sucres, lipides, acides aminés) qui permettent la transduction d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) [11].

I.1. Le catabolisme des glucides

Le catabolisme glucidique correspond à la dégradation des molécules de glucose permettant la formation de molécules riches en énergie [12].

I.1.1. La voie de la glycolyse

La glycolyse autrement dit la voie d'embden meyerhof est la première chaîne du catabolisme des glucides. Toutes les enzymes catalysant cette voie sont cytosoliques en anaérobie (sans apport d'oxygène). Sans oublier que le glucose est à la fois source d'énergie et précurseur de molécules d'intérêt biologique. Ainsi que la formation de pyruvate qui aura plusieurs destinées :

- En anaérobiose: Du glucose jusqu'au pyruvate donne un faible rendement énergétique; Deux molécules d'ATP par molécule de glucose.
- En aérobie: Du glucose jusqu'au pyruvate et au-delà donne un fort rendement énergétique [11][12].

I.1.1.1. L'origine du glucose dans la cellule

Le glucose est le premier intermédiaire de la glycolyse est il peut être d'origine alimentaire et métabolique :

- D'origine alimentaire: En période postprandiale, le glucose est le produit de la digestion alimentaire. Le transport du glucose à travers la membrane cellulaire, a lieu par diffusion facilitée grâce aux transporteurs de Glucose (GLUT),
- D'origine métabolique: En période de jeûne, le glucose est produit à partir de précurseurs non glucidiques (néoglucogenèse hépatique). Le glucose-6-phosphate est issu du catabolisme du glycogène tissulaire [11][12].

I.1.1.2. Etapes de la glycolyse

La glycolyse comprend deux phases de cinq réactions chacune; une phase d'investissement énergétique où il y a une dépense de deux molécules d'ATP par molécule de glucose. Et une phase de retour sur investissement; la cellule produit quatre molécules d'ATP par molécule de glucose [11][13].

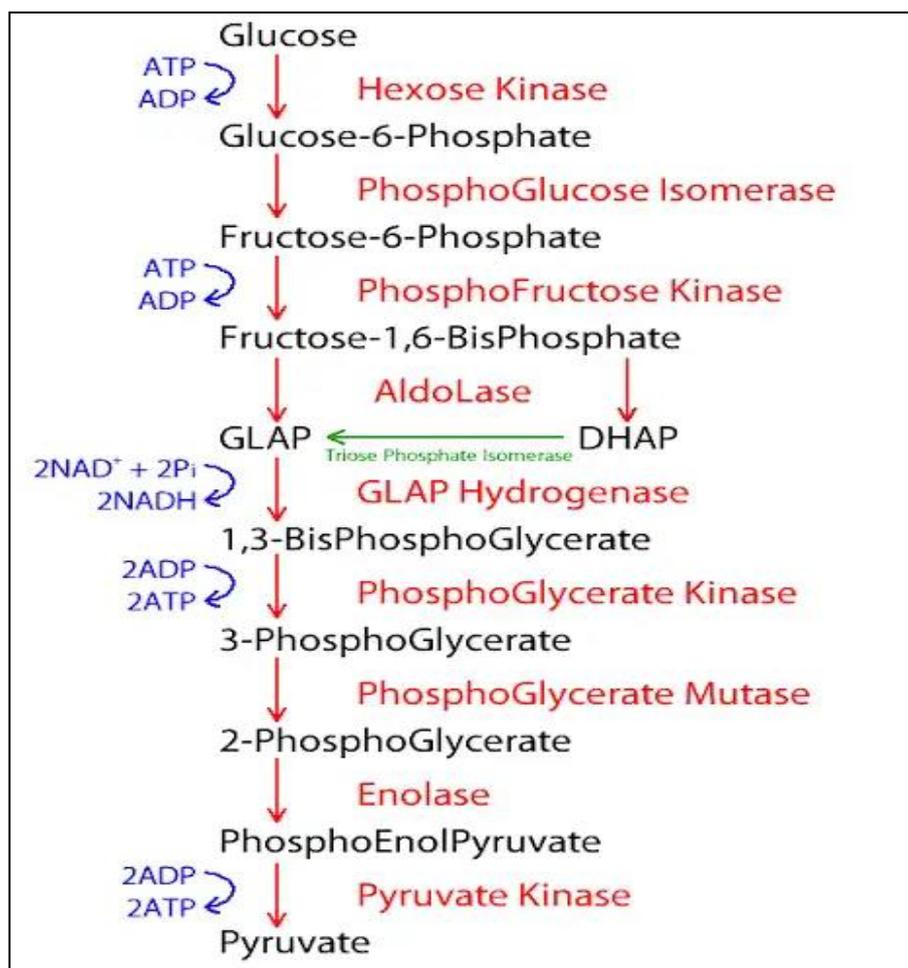


Figure 1: La voie de la glycolyse [13].

I.1.1.2.1. Phase d'investissement énergétique

Réaction 1: Se repose sur la Phosphorylation sur Carbone numéro six du glucose en glucose -6-phosphate (**G6P**), en consommant une molécule d'ATP par molécule de glucose. La réaction est catalysée par une enzyme selon le type cellulaire; l'hexokinase pour les cellules musculaires et la glucokinase pour les cellules du foie. Ces deux enzymes nécessitent pour fonctionner la présence du coenzyme; le Magnésium (**Mg²⁺**) ou le manganèse (**Mn²⁺**).

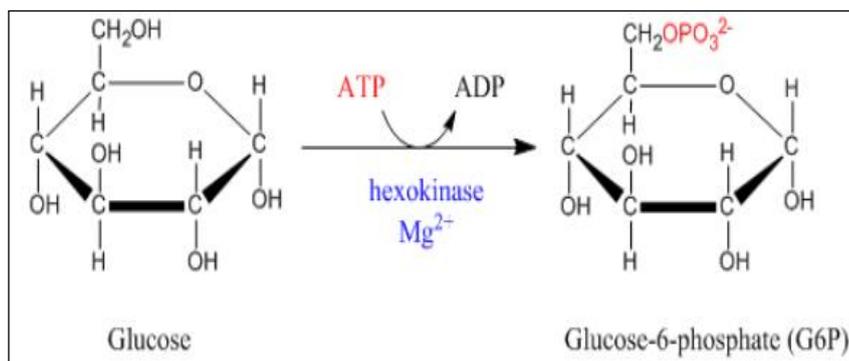


Figure 2: L'activation du Glucose [13].

Cette étape est très importante dans la régulation de la glycolyse. Une fois le glucose est phosphorylé, il ne peut plus franchir la membrane plasmique, elle devient imperméable à toutes molécules phosphorylées et sera donc utilisée par la cellule. La réaction est donc considérée comme irréversible.

Réaction 2: La réaction qui suit est une réaction d'isomérisation assurée par la phosphohexose isomérase en présence du Mg^{2+} ; le passage du G6P qui est un aldose est isomérisé en un cétose, le fructose -6-phosphate (**F6P**), cette réaction n'est pas coûteuse et réversible.

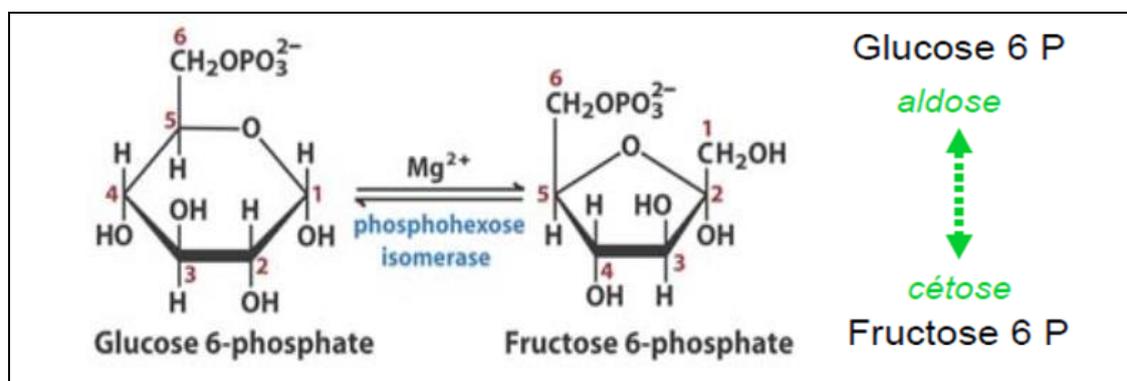


Figure 3: Le passage d'un aldose a un cétose [13].

Réaction 3: Fait intervenir La phosphofructo-kinase (**PFK**), consommant une molécule d'ATP dans le but de transférer un groupement phosphoryle vers le Carbone numéro un du F6P aboutissant à la formation du fructose-1,6-diphosphate (**F1, 6BP**), en présence du coenzyme; le Mg^{2+} . Cette réaction est irréversible et constitue un point important dans la régulation de la glycolyse.

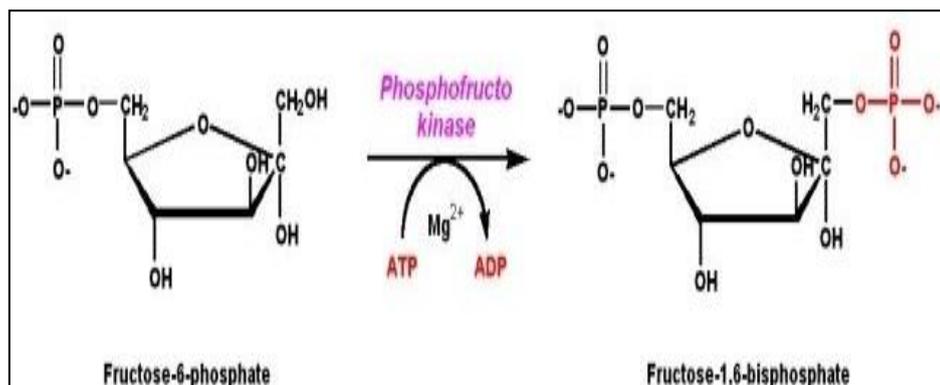


Figure 4: Le transfert du groupement phosphorique au niveau du carbone un [13].

Réaction 4: Le clivage du fructose 1,6 disphosphate est assuré par une aldolase (fructose-1,6-disphosphate aldolase) obtenant deux isomères ayant chacun trois carbones; un aldose qui est le glycéraldéhyde-3-phosphate (GA3P) et une cétose qui est la dihydroxyacétonephosphate (DHAP). Cette réaction est facilement réversible.

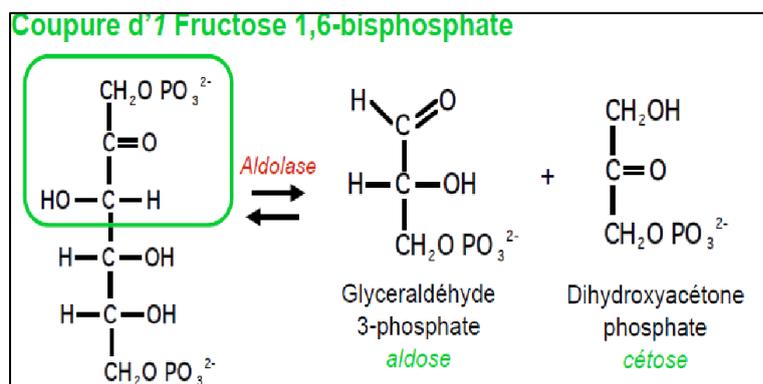


Figure 5: Le clivage du fructose 1,6 disphosphate [13].

Réaction 5: La dernière réaction de la phase d'investissement énergétique fait appel à la triose-phosphate isomérase. Pour assurer l'isomérisation du dihydroxyacétone phosphate en glycéraldéhyde -3- phosphate. Cette réaction est réversible mais l'équilibre est déplacé vers la gauche. A ce terme; une molécule de glucose est transformée en deux molécules de glycéraldéhyde 3-phosphate qui s'engagent chacune dans la deuxième partie de la glycolyse.

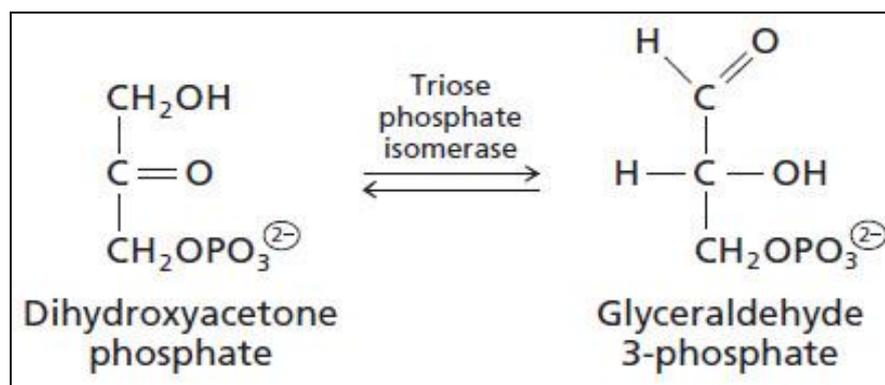


Figure 6: le clivage du fructose 1,6 disphosphate [13].

I.1.1.2.2. La phase de retour sur investissement

Réaction 6: Couplant la phosphorylation du glycéraldéhyde-3-phosphate (**GH3P**) en 1,3-bisphosphoglycérate (**1,3 BPG**). Et produit une molécule de NADH, H⁺ ; Deux molécules de NADH, H⁺ par molécule de glucose. Cette dernière fait intervenir la glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase (GA3PDH), une réaction facilement réversible.

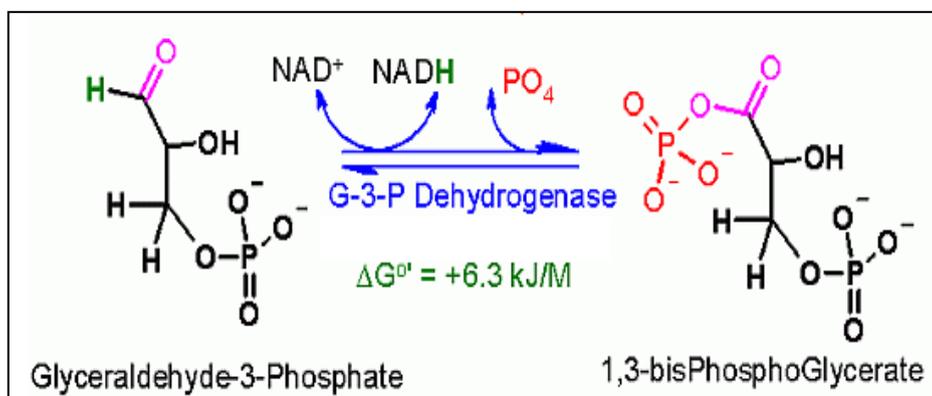


Figure 7: Le couplage phosphorique du glycéraldéhyde-3-phosphate [13].

Réaction 7: Réaction de transphosphorylation du 1,3-biphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate catalysée par la phosphoglycérate-kinase. Cette réaction permet la formation d'ATP à partir d'ADP, par la présence du coenzyme; le Mg²⁺. Cette réaction est réversible.

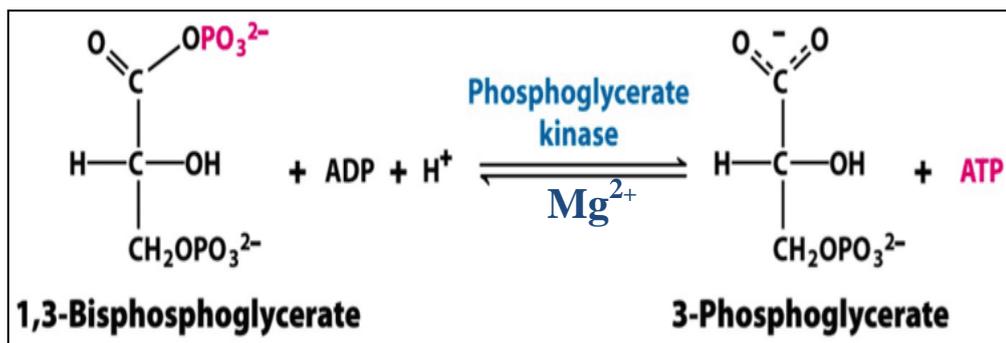


Figure 8: transphosphorylation du 1,3-biphosphoglycérate [13].

Réaction 8: mutation du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate catalysée par la phosphoglycérémutase. C'est une réaction réversible.

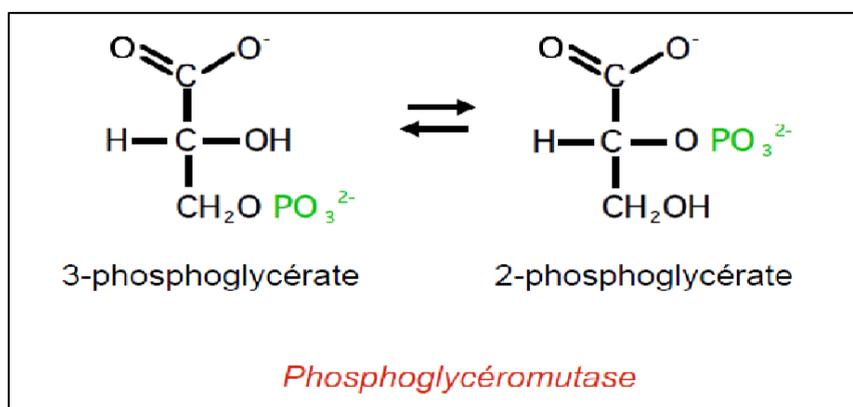


Figure 9: La formation du 2-phosphoglycérate [13].

Réaction 9: Catalysée par l'énolase a pour but de déshydrater le 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate (PEP) par la présence du coenzyme; le Mg^{2+} . Obtenant une molécule d'eau. C'est une réaction facilement réversible.

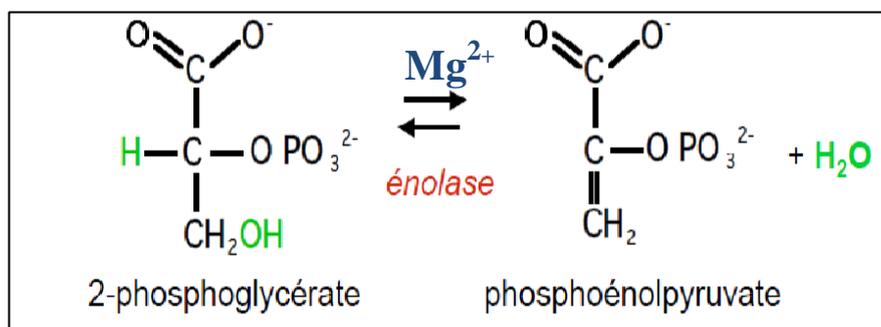


Figure 10: Déshydratation du 2-phosphoglycérate [13].

Réaction 10: Représente une étape majeure dans la régulation, fournissant une molécule d'ATP dont deux molécules d'ATP par molécule de glucose. Le phosphoénolpyruvate est transformé en pyruvate en présence du pyruvate kinase (**PK**) et les coenzymes; le Mg^{2+} , Potassium (K^+). Cette réaction est irréversible.

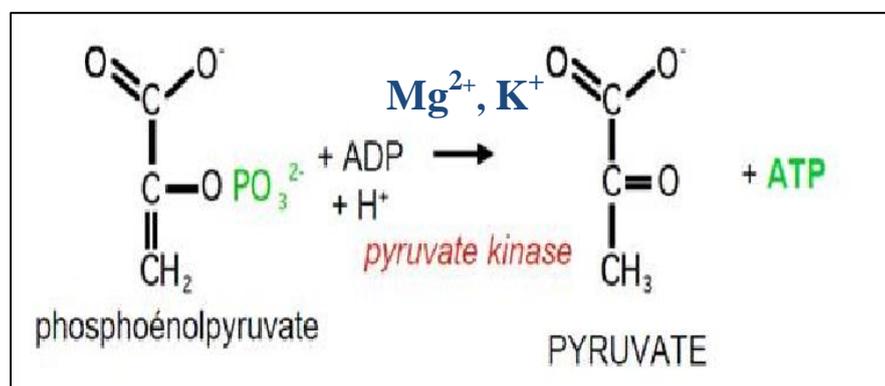


Figure 11: Formation du Pyruvate [13].

I.1.1.3. Bilan énergétique de la glycolyse

A partir d'une molécule de glucose, deux molécules de pyruvate sont générées, deux molécules d'ATP sont consommées, deux NAD^+ sont réduits en NADH , H^+ , quatre molécules d'ATP sont formées [12][13].

I.1.1.4. Le destin métabolique du pyruvate

Le pyruvate formé par la glycolyse a diverses possibilités de transformation, généralement en aérobie le pyruvate pénètre dans la mitochondrie et sera dégradé complètement en dioxyde de carbone (CO_2) et en eau (H_2O) via le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire mais si le cas ou le pyruvate prend la voie anaérobie, il va subir une fermentation lactique; Lorsque l'approvisionnement de la cellule en oxygène est insuffisant, une accumulation de NADH , H^+ dans le cytoplasme est observée. En absence de NAD^+ la glycolyse s'arrêterait. Est donc la solution est de réduire le pyruvate en lactate couplée à une oxydation du NADH , H^+ en NAD^+ par le lactate déshydrogénase. La glycolyse peut alors continuer [13].

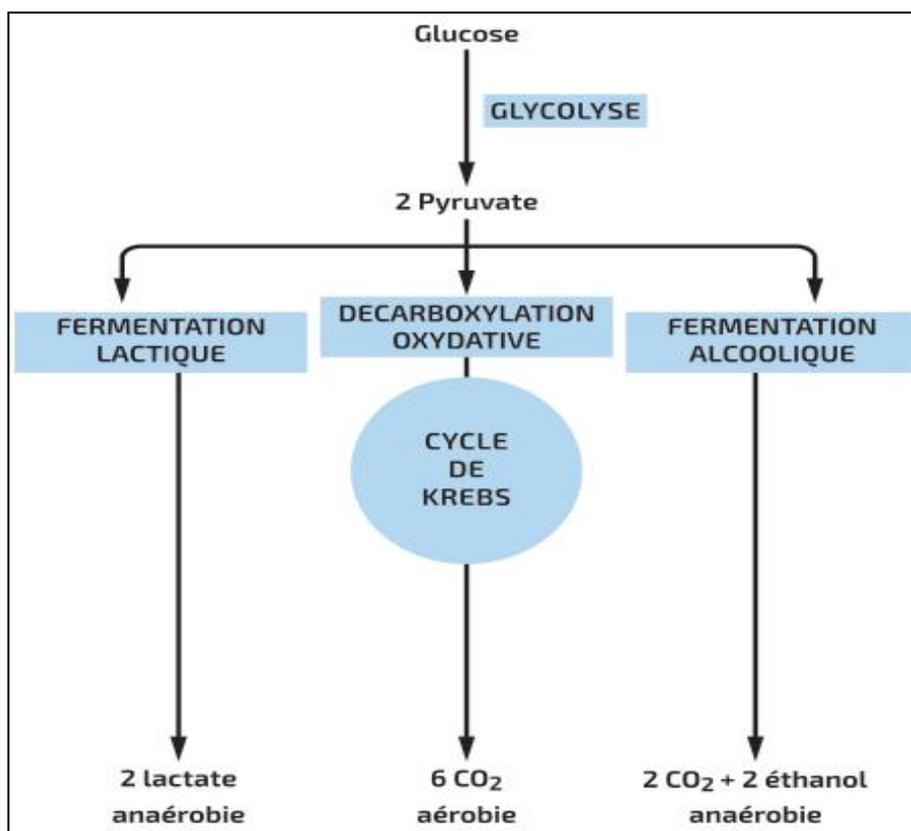


Figure 12: Schéma simplifié du destin du pyruvate [13].

I.1.1.5. Régulation de la glycolyse

L'intérêt de cette régulation est d'adapter la vitesse de la glycolyse aux besoins de la cellule en énergie (ATP) et en intermédiaires précurseurs de synthèse.

La glycolyse passe par dix réactions différentes seule les trois réactions limitantes sont les réactions une, trois et dix catalysées respectivement par les kinases; L'activité de ces enzymes est soumise à un contrôle allostérique [12][13].

I.1.2. Le cycle de Krebs

Le cycle de Krebs ou cycle tricarboxylique (TCA) ou cycle de l'acide citrique est la plateforme énergétique de la cellule, continuant le catabolisme des glucides après la glycolyse. Il se réalise dans la matrice mitochondriale et se fait exclusivement en aérobie.

Le cycle a différents rôles; la dégradation du substrat; Acetyl-CoA en CO₂ grâce à l'oxygène (O₂), la prise en charge d'hydrogène et d'électrons riches en énergie par les FAD et les NAD⁺ et la production d'énergie sous forme d'ATP [14].

I.1.2.1. Source d'acetyl CoA

Il faut mettre en considération, que le pyruvate n'est pas le seul composé qui donne de l'acétyl-CoA, il existe de nombreuses autres sources telle que les acides gras, sont capable d'en formé ou peut être formé par certains acides aminées soit par dégradation ou par intermédiaire de réaction supplémentaire [14][15].

I.1.2.2. Etapes réactionnelles du cycle de Krebs

Le cycle est composé de neuf grandes étapes, faisant intervenir huit enzymes :

Réaction 1: Condensation de l'acétylcoenzyme A (ACoA) et de l'oxaloacétate en citrate catalysée par la citrate-synthase. Cette réaction nécessite une molécule d'H₂O et relargue une molécule de CoA-SH.

Réaction 2: Isomérisation du citrate en isocitrate catalysée par l'aconitase.

Réaction 3: Déshydrogénation de l'isocitrate en oxalosuccinate catalysée par l'isocitrate-déshydrogénase. Cette réaction permet la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺.

Réaction 4: De β-décarboxylation non oxydative de l'oxalosuccinate en α-cétoglutarate. Cette réaction entraîne un dégagement de CO₂.

Réaction 5: de α-décarboxylation oxydative de l'α-cétoglutarate en succinyl-CoA catalysée par l'α-cétoglutarate-déshydrogénase. Cette réaction nécessite une molécule de CoA-SH et entraîne un dégagement de CO₂ ; elle permet également la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺.

Réaction 6: transphosphorylation du succinyl-CoA en succinate catalysée par la succinate-thiokinase. Cette réaction nécessite une molécule de phosphate et relargue une molécule de CoA-SH ; elle permet également la formation de GTP à partir de GDP.

Réaction 7: Déshydrogénation du succinate en fumarate catalysée par la succinate-déshydrogénase. Cette réaction permet la formation de FADH₂ à partir de FAD.

Réaction 8: L'hydratation du fumarate en malate catalysée par la fumarase. Cette réaction nécessite une molécule d'H₂O.

Réaction 9: La déshydrogénation du malate en oxaloacétate catalysée par la malate-déshydrogénase. Cette réaction permet la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺ [15].

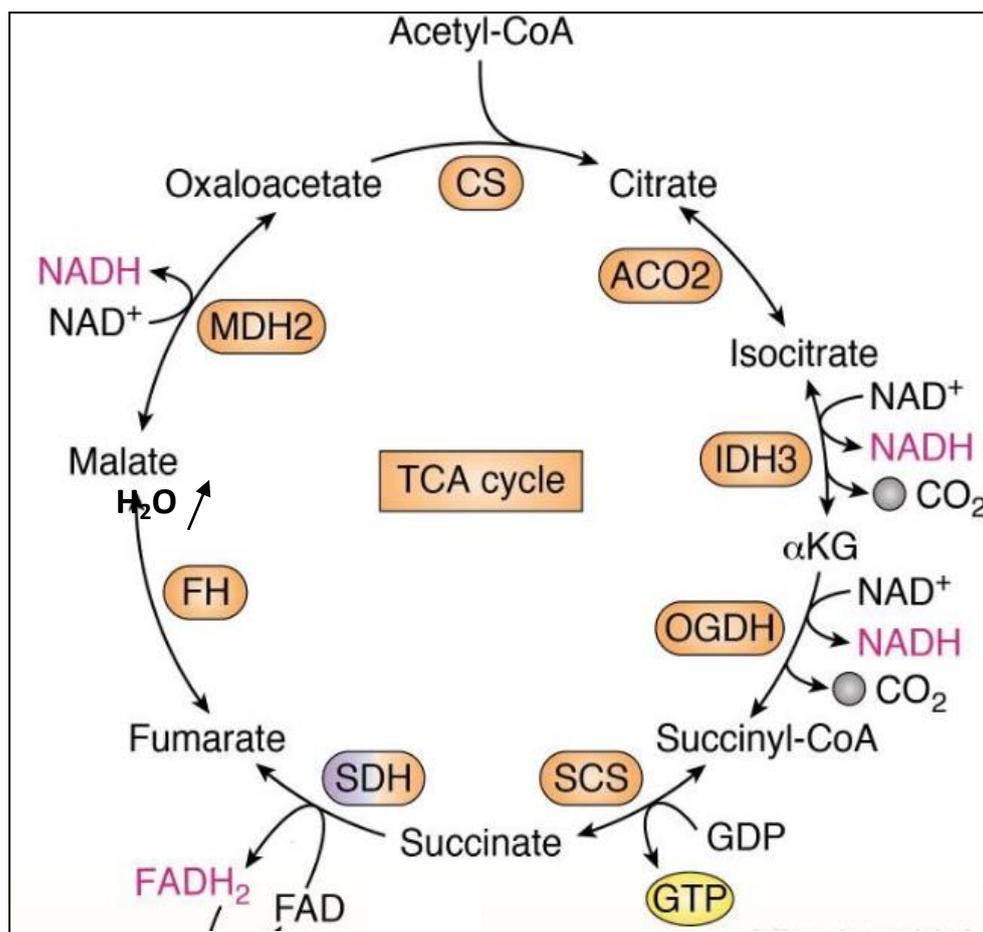


Figure 13: Vue d'ensemble du cycle de l'acide tricarboxylique (TCA). Étapes enzymatiques [15].

I.1.2.3. Bilan du cycle de Krebs

La plupart des réactions du cycle TCA sont réversibles. Les réactions d'oxydation du substrat sont couplées à la réduction des porteurs d'électrons NAD^+ et FAD : chaque tour complet du cycle TCA génère trois NADH , une FADH_2 et une molécule d'ATP. Ces molécules formées sont ensuite oxydées par la chaîne de transport des électrons générant ainsi trois molécules d'ATP par molécule de NADH oxydée et deux d'ATP par molécule de FADH_2 oxydée. De cette manière une molécule d'acétylcoenzyme a permis la formation théorique de 12 ATP [16].

I.1.2.4. Régulation du cycle de Krebs

Au niveau du cycle de Krebs on met en évidence essentiellement une réaction soumise à régulation, la réaction de déshydrogénation de l'isocitrate à l'oxalosuccinate catalysée par l'isocitrate déshydrogénase. Cette enzyme est inhibée par l'excès d'ATP et activée par le

NAD et le FAD. D'autre part la régénération d'oxaloacétate est nécessaire pour que le cycle de Krebs fonctionne à flux constant. En effet l'oxaloacétate joue un rôle dans un certain nombre de métabolisme, son apport régulier au cycle de Krebs est permis par les acides aminés [15][16].

I.1.3. Bilan énergétique complet

Tableau 1: Bilan énergétique de l'oxydation complète d'une molécule de Glucose.

	Voie directe	Voie chaîne respiratoire
Glycolyse (Cytosol)	2 ATP	2 NADH = 6 ATP
Décarboxylation oxydative du pyruvate	-	2 NADH = 6 ATP
Cycle de Krebs (mitochondrie)	2 GTP = 2 ATP	6 NADH = 18 ATP 2 FADH = 4 ATP
	4 ATP	34 ATP
	Total	38 ATP

Donc trente-huit 38 molécules d'ATP sont produites par molécule de Glucose [13][16].

I.1.4. Chaîne Respiratoire Mitochondriale et Phosphorylations Oxydatives

La chaîne respiratoire correspond à une association de complexes protéiques présents au sein de la membrane interne de la mitochondrie et responsable, avec l'ATP synthétase, de la phosphorylation oxydative. Ce processus associe l'oxydation du NADH et du FADH₂, tous deux produits lors des différentes voies cataboliques de l'organisme (glycolyse, cycle de Krebs, hélice de Lynen...), à la production d'ATP et ceci grâce à la formation d'un gradient de protons [17][18].

I.1.4.1. Les intervenants et leurs fonctions

Tout au long de la chaîne respiratoire, les électrons provenant du NADH et du FADH₂, vont perdre de l'énergie qui sera utilisée pour former le gradient électrochimique de proton entre l'espace inter-membranaire et la matrice mitochondriale. Les électrons riches en énergie ainsi récupérés seront transportés successivement via les différents complexes transporteurs :

Le complexe I a une action NADH coenzyme Q réductase, récupérant les électrons du NADH et permet le transport de quatre protons de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire.

Le complexe II a une action Succinate coenzyme Q réductase, récupérant les électrons du FADH_2 et permet le transport d'aucun proton.

Le complexe III a une action Coenzyme Q cytochrome C réductase, et permet le transport de quatre protons de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire.

Le complexe IV a une action Cytochrome C oxydase, et permet le transport de deux protons de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire.

Le coenzyme Q (ou ubiquinone) permet la transition entre le complexe I ou II et le complexe III.

Le cytochrome C permet la transition entre le complexe III et le complexe IV [19].

I.1.4.2. Déroulement de la respiration mitochondriale

Les électrons de basses énergies libérés à la fin de la chaîne respiratoire réagiront ainsi avec les molécules d'oxygène et les protons présents dans la matrice mitochondriale afin de former des molécules d'eau. Le fonctionnement progressif de la chaîne respiratoire est nécessaire car les électrons libérés par le NADH et le FADH_2 sont riches en énergie et de cette manière ne peuvent pas réagir d'emblée avec les molécules d'oxygène. Le NADH permettra donc le transport de dix protons de la matrice mitochondriale à l'espace inter-membranaire, tandis que le FADH_2 de seulement six [17].

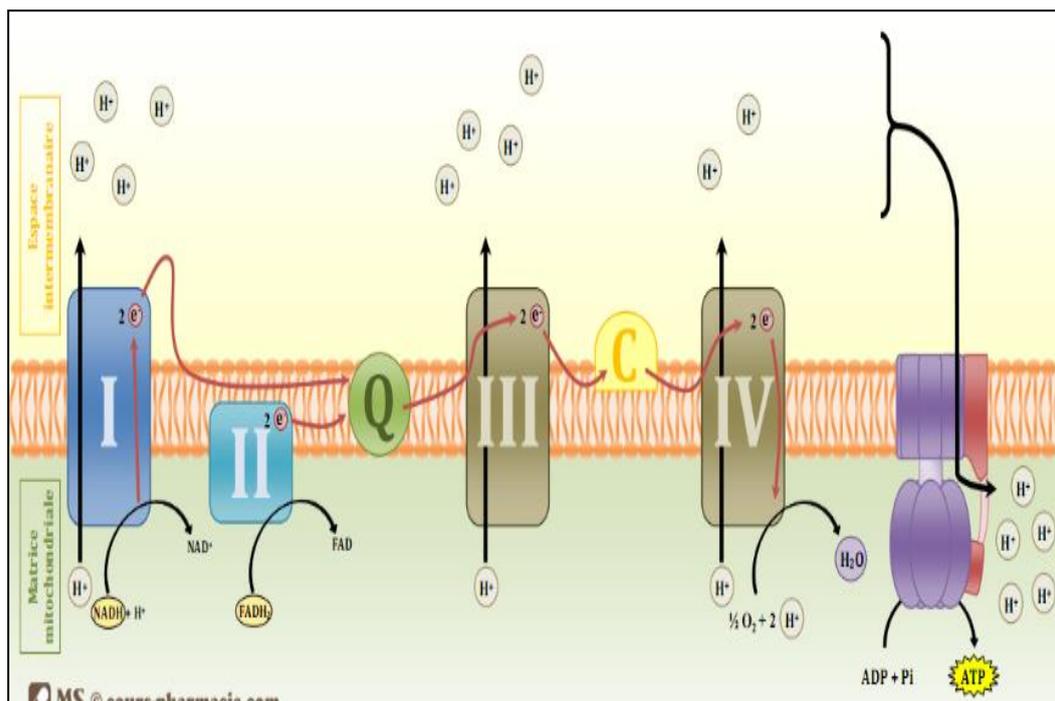


Figure 14: Schéma simplifié représentant le mécanisme de la chaîne respiratoire et de la synthèse d'atp par phosphorylation oxydative [19].

I.1.4.3. L'ATP synthétase

L'ATP synthétase est une pompe ionique inversée, qui au lieu de transporter les protons dans le sens inverse du gradient de concentration, entraîne la synthèse d'ATP grâce au passage des protons dans le sens du gradient. Elle est constituée d'une sous-unité F₀ intramembranaire qui joue de rôle de canal protonique, d'une sous-unité F₁ baignant dans la matrice mitochondriale et qui possède une activité ATP-synthétase, et d'une partie statique stabilisant la structure. De cette manière le gradient de proton formé de part et d'autre la membrane interne de la mitochondrie permet la synthèse d'ATP qui sera libéré dans la matrice mitochondriale. Les dix protons du NADH permettront une synthèse théorique de trois ATP et les six protons du FADH₂ de deux ATP [20].

I.2. L'anabolisme des glucides

Ensemble des réactions chimiques aboutissant à la formation des constituants de l'organisme à partir des éléments simples de la digestion [21][22].

I.2.1. Métabolisme du glycogène

Le glycogène est la forme de stockage du glucose dans les cellules animales. Le métabolisme de ce dernier comprend, son catabolisme en glucose : glycogénolyse par dégradation à partir du glycogène alimentaire (exogène) ou tissulaire à partir du glycogène endogène (hépatique). Sa synthèse à partir du glucose; glycogénogenèse. Le métabolisme du glycogène a lieu dans l'intestin, dans le foie et dans les muscles [21].

I.2.1.1. La glycogénogenèse

Voie métabolique a lieu dans le foie et les muscles, assure la synthèse de glycogène à partir du glucose. Son but principal est la mise en réserve du glucose issu d'une alimentation riche en glucides. Selon les réactions suivantes :

Réaction 1: Phosphorylation du glucose nécessite son activation préalable. L'enzyme l'hexokinase au niveau du muscle et la glucokinase au niveau du foie. Réaction irréversible.

Réaction 2: Réaction d'isomérisation par l'enzyme la phosphoglucomutase. Réaction réversible.

Réaction 3: Formation de L'uridine diphosphate glucose (**l'UDPG**); Activation du glucose sous forme d'UDP glucose grâce à Uridine TriPhosphate (**l'UTP**) par l'enzyme UDP glucose pyrophosphorylase. Une molécule de pyrophosphate (**PPi**) est libérée, puis hydrolysée pour donner deux Pi.

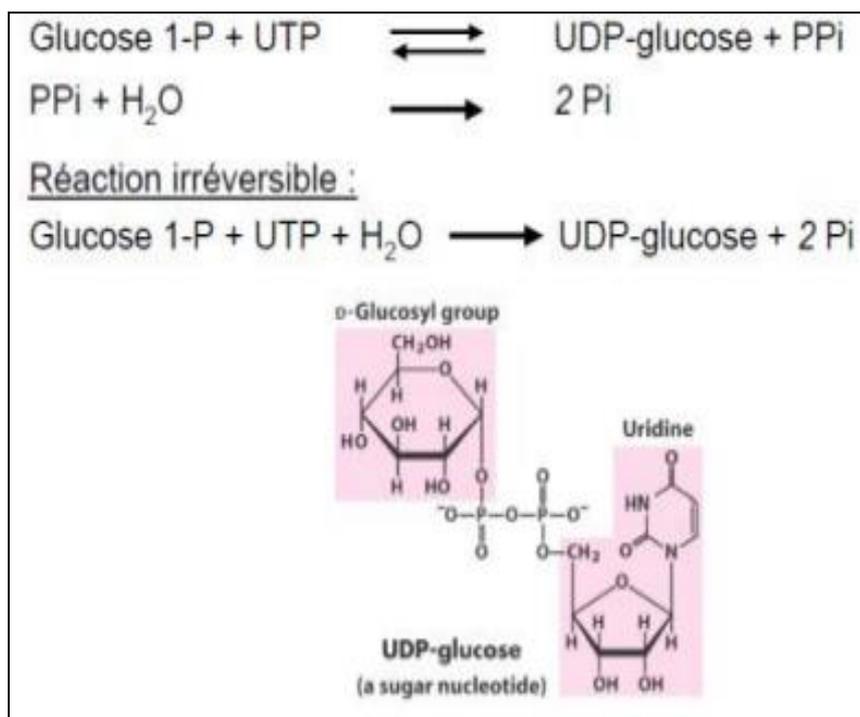


Figure 15: Activation du glucose sous forme d'UDP [21].

Réaction 4: Elongation de la chaîne de glycogène. Elle consiste en un transfert de la fraction glucidique de l'UDP-glucose à une extrémité non réductrice d'une amorce de glycogène ou d'une chaîne en cours d'élongation. Cela permet la formation d'une liaison osidique (α 1-4) avec libération de l'UDP grâce à la glycogène synthase. L'UDP libéré est transformé en UTP au dépens de l'ATP. La glycogène synthase constitue le point de régulation de la glycogénogenèse.

Réaction 5: ramification du glycogène. La mise en place des branchements α (1-6); Lorsqu'une chaîne α (1-4) s'est allongée d'une dizaines d'unités glucose, les six premières à l'extrémité non réductrice sont détachées, puis transférés, avec formation d'une liaison O- glycosidique α (1-6), sur une unité de glucose de la même chaîne ou d'une autre chaîne. L'enzyme responsable est l'enzyme branchante.

Réactions 6: La molécule de glycogène croit par allongement de ses branches (glycogène synthase), élagage et greffe sur une autre branche (enzyme branchante). L'addition d'une molécule de glucose à la molécule de glycogène consomme deux ATP [21][22].

I.2.1.2. La glycogénolyse

La glycogénolyse permet la mobilisation des réserves glucidiques. Elle a lieu au niveau du cytosol. Elle n'est pas considérée comme la voie inverse de la glycogénogenèse. Elle fait appel à un autre équipement enzymatique.

Réaction 1: Phosphorolyse des liaisons $\alpha(1-4)$ à partir de l'extrémité non réductrice des chaînes. La réaction s'arrête à quatre unités de glucose en amont d'une ramification $\alpha(1-6)$. Produit du glucose -1- phosphate. Catalysée par glycogène phosphorylase. C'est une étape majeure de régulation de la glycogénolyse.

Réaction 2: C'est une réaction de transfert d'un groupement trisaccharidique de la chaîne latérale sur l'extrémité non réductrice de l'autre. Il reste de cette chaîne une unité de glucose unie à l'autre chaîne par une liaison $\alpha(1-6)$. L'enzyme responsable est l'enzyme débranchante à activité glycosyltransférase.

Réaction 3: Hydrolyse de cette liaison $\alpha(1-6)$. Produit du glucose. L'enzyme débranchante à activité $\alpha(1-6)$ glucosidase assure la réaction.

Réaction 4 : Reprise de la phosphorolyse. Par l'enzyme glycogène phosphorylase.

Réaction 5 : Isomérisation du glucose-1-phosphate en glucose-6-phosphate. Par l'enzyme phosphoglucomutase.

Réaction 6 : Hydrolyse du glucose -6 phosphate en glucose qui est exporté vers les tissus consommateurs. Réaction hépatique. Assurée par la glucose-6-phosphatase [21][23].

I.2.1.3. Régulation du métabolisme du glycogène

Son but; en période post-prandiale, dans le foie et dans les muscles elle stocke le glucose sous forme de glycogène. Tant dis qu'en période de jeûne, elle déstocke le glucose pour le redistribuer aux tissus consommateurs. Et d'un autre côté, en période d'activité, dans les muscles elle déstocke aussi pour l'utiliser sur place pour la production d'énergie. La réaction limitante de la glycogénogenèse est la réaction catalysée par la glycogène synthase. Et la réaction limitante de la glycogénolyse est la réaction catalysée par la glycogène phosphorylase [21][24].

I.2.2. La néoglucogénèse

La synthèse du glucose, à partir de molécules non glucidiques, a lieu dans le foie, le lactate d'origine musculaire est son principal précurseur, elle participe activement au maintien de la concentration du glucose dans le sang pour satisfaire les exigences énergétiques de l'organisme [25].

I.2.2.1 Les réactions enzymatiques de la néoglucogénèse

Elle utilise le sens inverse des réactions de la glycolyse sauf les trois réactions irréversibles :

Réaction 1 : catalysée par la glucokinase.

Réaction 2 : catalysée par la PFK1.

Réaction 3 : catalysée par la pyruvate kinase

Qu'elle doit contourner par des réactions spécifiques irréversibles et certaines réactions du cycle de Krebs [26].

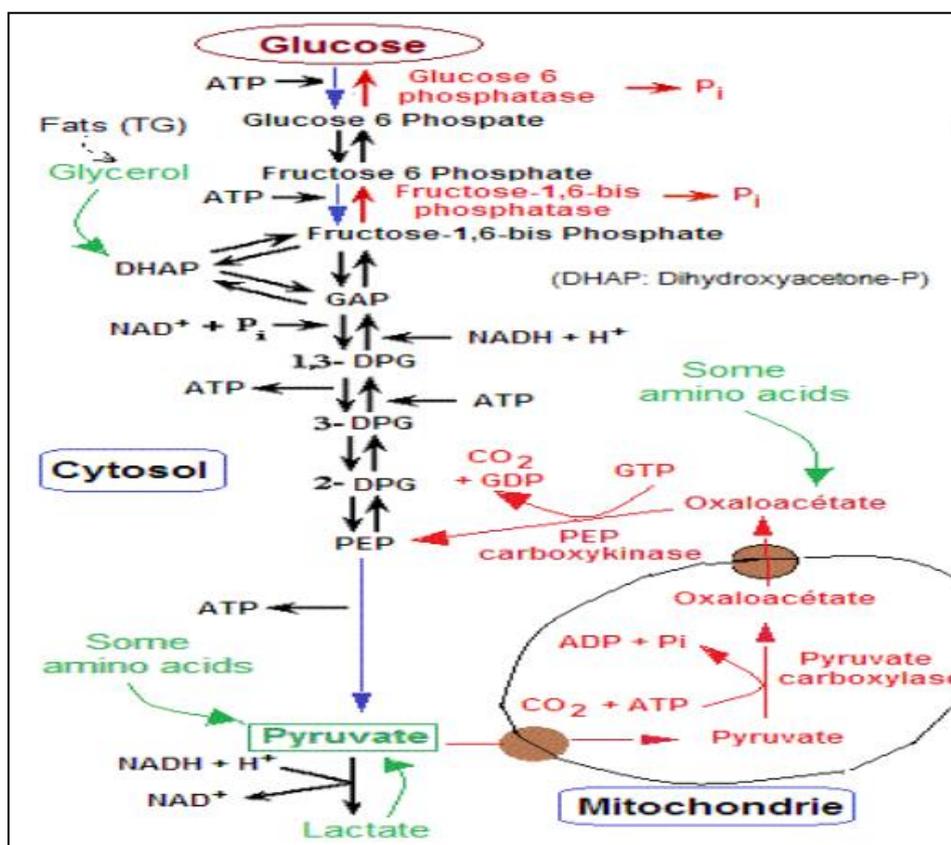


Figure 16: les réactions enzymatiques de la néoglucogénèse [26].

I.2.2.2. Les étapes réactionnelles dérivations de la néoglucogenèse

Étapes enzymatique de la néoglucogenèse pour obtenir du glucose :

Réaction 1a: Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate, consommant une molécule d'ATP. Catalysée par la pyruvate carboxylase, strictement mitochondriale.

Réaction 1b : Réduction de l'oxaloacétate en malate. C'est en sens inverse, 8ème réaction du cycle de l'acide citrique, manifesté par malate déshydrogénase mitochondriale à coenzyme NAD.

Réaction 1c : Oxydation du malate après sa sortie de la mitochondrie en oxaloacétate. A la présence du malate déshydrogénase cytosoliques à coenzyme NAD.

Réaction 1d : Décarboxylation phosphorylante de l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate. Par le biais de la phosphoénolpyruvate carboxykinase. Elle Consomme une molécule d'ATP.

Réaction 2 : Hydrolyse du fructose-1,6-bisphosphate en fructose-6-phosphate par l'enzyme F-1,6-bisphosphatase. Contourne la troisième réaction de la glycolyse.

Réaction 3 : Hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose par la glucose -6-phosphatase Contourne la première réaction de la glycolyse [27].

I.2.2.3. Bilan énergétique de la néoglucogenèse

Du pyruvate au PEP : Deux molécules d'ATP consommées; une molécule d'ATP du pyruvate à l'OAA. Et une autre de l'OAA au PEP. Et du 3-phosphoglycérate au 1,3-bisphosphoglycérate; une molécule d'ATP consommée. Donc de deux molécules de pyruvate à une molécule de glucose; deux*trois → six ATP consommés au total [25][26][27].

I.3. Les voies annexes des glucides

Des molécules secondaire, de dimensions réduites et inférieures par rapport au molécules principales, qui apporte un complément aux fonctionnalités du métabolisme au sein d'une cellule [28].

I.3.1. La voie de pentose phosphate

La voie de pentose phosphate nommée aussi voie des Dickens Horecker ou encore shunt des pentoses, son but est de produire le NADPH, H⁺ cytosolique, qui est une coenzyme nécessaire à des réactions de synthèses réductrices comme la synthèse des acides gras, du cholestérol. Et aussi précurseur du ribose-5-phosphate indispensable à la synthèse des nucléotides. Cette dernière peut se dérouler dans le foie tissu adipeux [28][29].

I.3.1.1. Etapes réactionnelles de la Pentose Phosphate

Les réactions de la voie de pentose phosphate passent par trois phases :

Phase oxydative irréversible: est une étape majeure de la voie, conduit a la production de deux molécules de NADPH, H⁺ et la formation du premier pentose phosphate; ribulose-5-phosphate, libérant une molécule de CO₂, passant par trois réactions essentielle. La présence du Mg²⁺ est nécessaire.

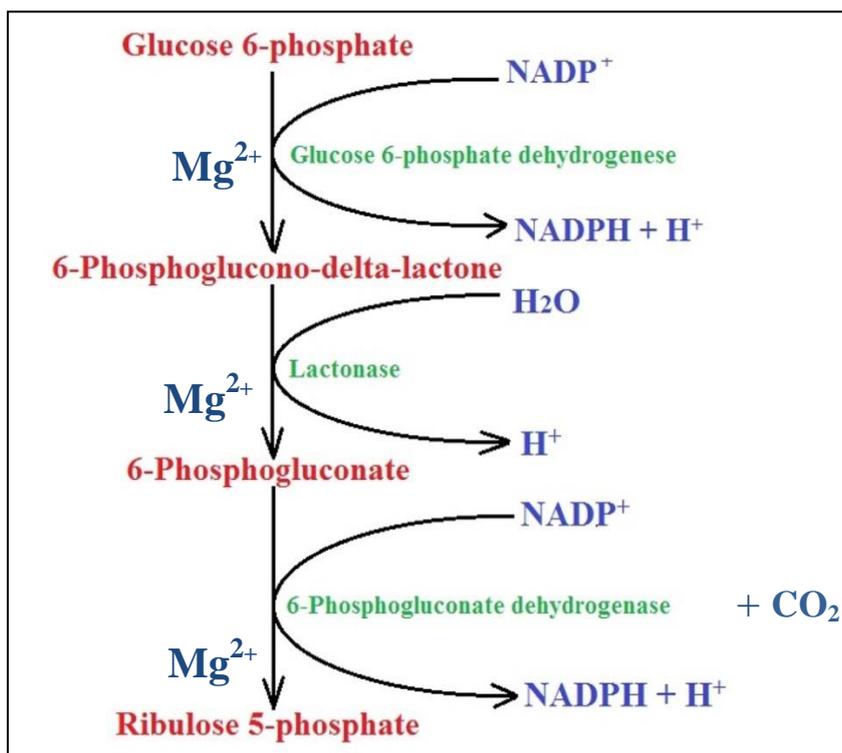


Figure 17: Phase oxydative des pentoses phosphate [29].

Phase d'isomérisation des pentoses phosphates : réversible, le ribulose-5- phosphate

obtenue par la première phase est convertit soit en ribose-5-phosphate est destiné aux synthèses réductrices ou épimérisé en xylulose-5-phosphate. La réaction d'inter conversion (cétose-aldose) en ribose-5-phosphate est catalysée par la ribulose-5-phosphate isomérase. La réaction d'épimérisation (cétose-cétose) en xylulose-5-phosphate, catalysée par la ribulose-5-phosphate épimérase.

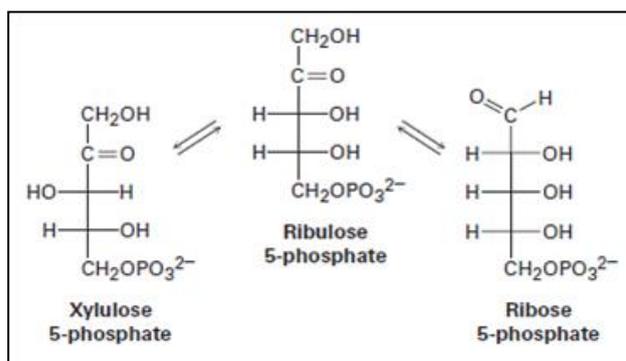


Figure 18: Phase d'isomérisation des pentoses phosphates [29].

Phase non oxydative: Réversible, son rôle est de recombinaison les pentoses phosphates en hexoses phosphate faisant intervenir deux enzymes différentes transcétolase en présence de son coenzyme pyrophosphate de thiamine (TPP) ainsi que la transaldolase pour à la fin obtenir des produits importants au métabolisme énergétique [29].

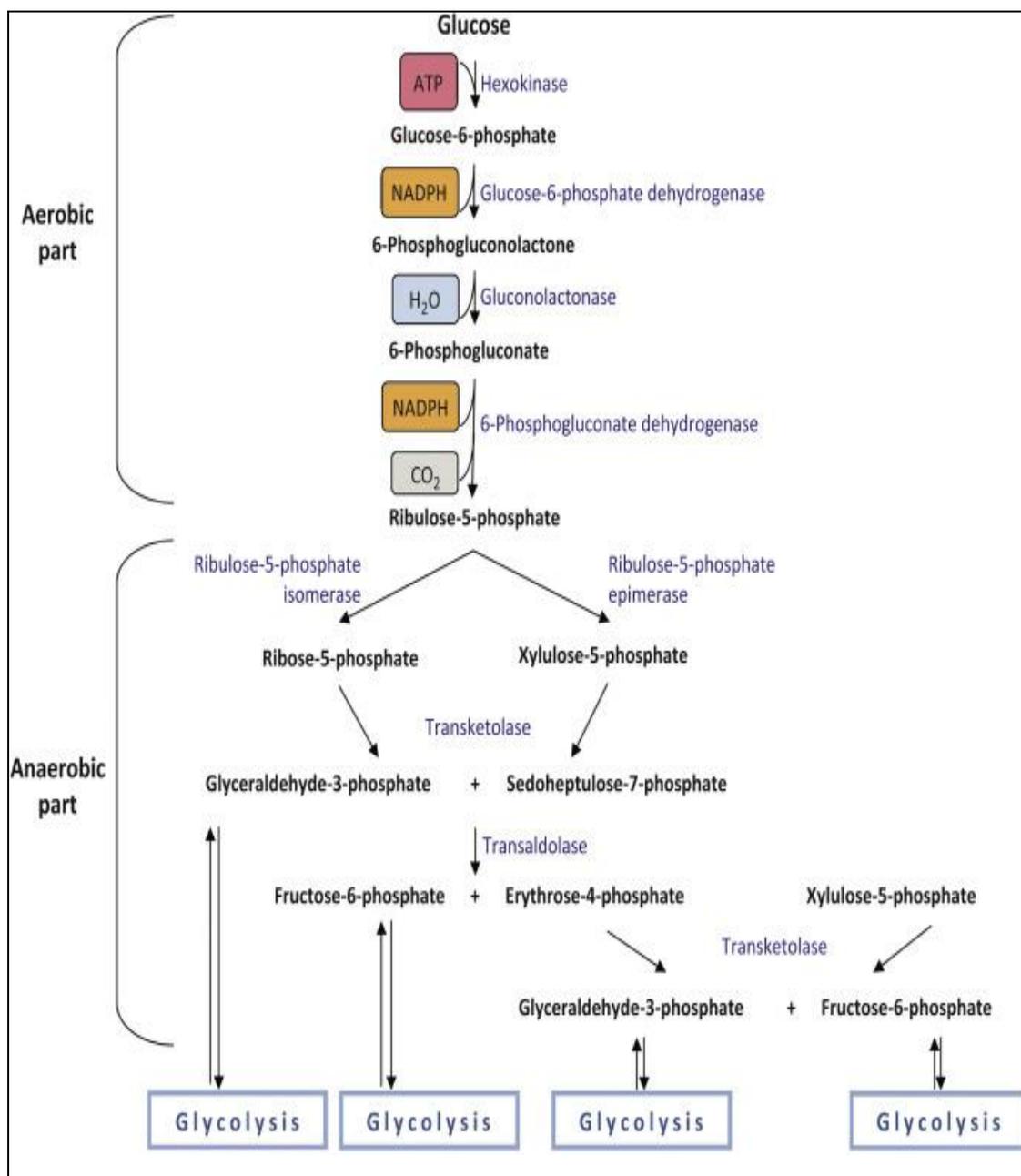


Figure 19: L'inter conversion de trois pentoses phosphate en deux fructoses 6-phosphate et un Glycéraldéhyde 3-phosphate. Ceux-ci peuvent rejoindre la glycolyse et/ou la néoglucogénèse en fonction des besoins cellulaires [29].

I.3.2. La voie du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG)

La voie du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) se réalise au niveau des érythrocytes (globules rouges) et correspond à une voie de stockage du glucose mais dans de moindre mesure que le glycogène [30].

I.3.2.1. Déroulement de la voie 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG)

Elle se met en place à partir de la glycolyse ; on est face à deux situations :

Lorsque la cellule est en présence d'un **excès de glucose**, on observe une **accumulation de 2,3-diphosphoglycérate**, par transformation du 1,3-diphosphoglycérate en 2,3-diphosphoglycérate, réaction catalysé par une **mutase**. D'autre part lorsque les besoins énergétique des érythrocytes le demande, on observe l'activation de la **phosphatase** responsable de la dégradation du 2,3-diphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate permettant la poursuite de la glycolyse. Le 2,3-DPG joue également un rôle dans la régulation du transport de l'oxygène par l'hémoglobine. En effet, le 2,3 DPG étant un anion fortement polaire il se lie à la désoxyhémoglobine et diminue ainsi l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ [31].

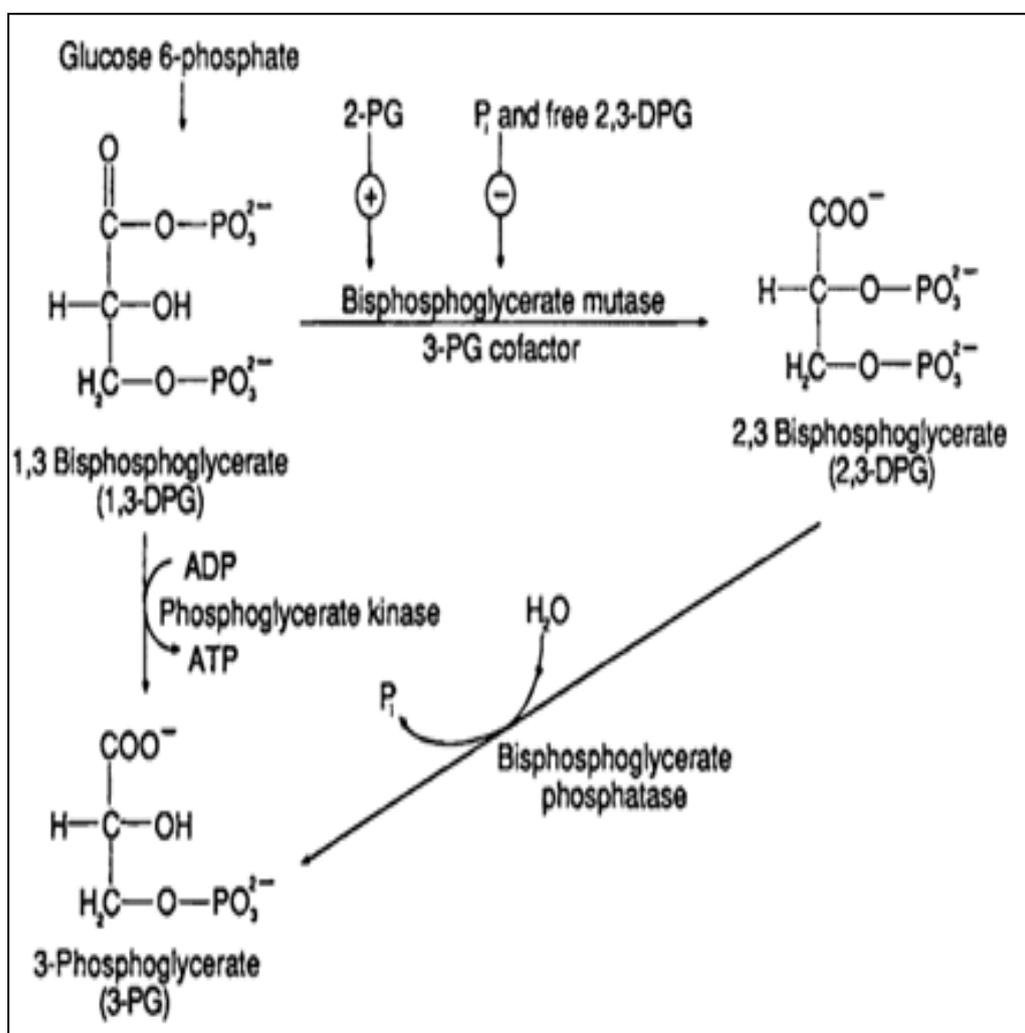


Figure 20: La voie du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) [31].

I.4. Métabolisme des lipides

Les lipides, également appelés graisses, comprennent des milliers de types de molécules différents, notamment des phospholipides, des acides gras, des mono/di/triglycérides, des sphingolipides, du cholestérol et des esters de cholestérol. Qui sont largement distribués dans les organites cellulaires et sont des composants essentiels de toutes les membranes.

En plus, les lipides pourraient fonctionner comme des seconds messagers pour transduire les signaux dans les cellules et servir de sources d'énergie importantes lorsque les nutriments sont limités [32].

I.4.1. La lipolyse

Un ensemble de voies métaboliques énergétiques permettant la phosphorylation de l'ADP en ATP grâce à l'oxydation des acides gras. Le substrat passe par plusieurs carrefours métaboliques parmi ces carrefours; β -oxydation, de l'acyl-CoA aux acétyl-CoA. Cycle de KREBS, la chaîne respiratoire mitochondriale [33].

I.4.1.1. β - oxydation

La β -oxydation nommée aussi hélice de Lynen ou encore Oxydation des acides gras, C'est une voie métabolique permettant l'oxydation des acyl-coenzyme A du cytoplasme en acétyl-coenzyme A en présence de coenzymes a lieu dans la matrice de la mitochondrie ce qui facilite le transport des hydrogènes vers la chaîne respiratoire [34].

I.4.1.2. L'activation des acides gras

La β -oxydation des acides gras est le processus par lequel les acides gras sont décomposés pour produire de l'énergie. Les acides gras pénètrent principalement dans une cellule via des transporteurs de protéines d'acides gras à la surface de la cellule [35].

I.4.1.3. Rôle de la carnitine

Une fois à l'intérieur, acyl-gras-CoA synthase (AGCS) ajoute un groupe CoA à l'acide gras. La carnitine palmitoyltransférase 1 (CPT1) convertit ensuite l'acyl-CoA à longue chaîne en acylcarnitine à longue chaîne. La fraction d'acide gras est transportée par la

chloramphénicol acétyltransférase (CAT) à travers la membrane mitochondriale interne. CPT2 reconvertit ensuite l'acylcarnitine à longue chaîne en acyl-CoA à longue chaîne. L'acyl-CoA à longue chaîne peut alors entrer dans la voie de la β -oxydation des acides gras, entraînant la production d'un acétyl-CoA à partir de chaque cycle de β -oxydation. Cet acétyl-CoA entre ensuite dans le cycle du TCA. Le NADH et le FADH₂ produits à la fois par la β -oxydation et le cycle TCA sont utilisés par la chaîne de transport d'électrons pour produire de l'ATP [36].

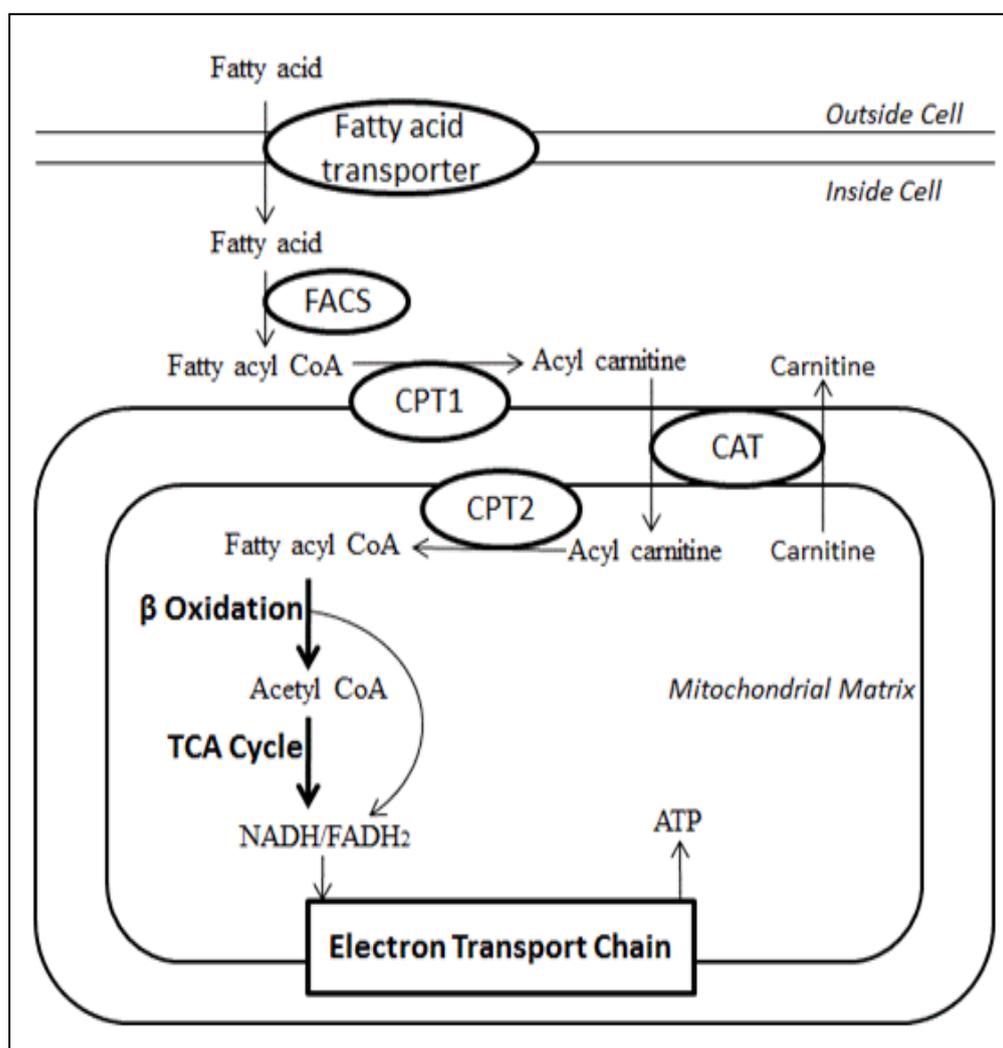


Figure 21: Vue d'ensemble du catabolisme des acides gras [36].

I.4.1.4. Etapes enzymatiques de la β -oxydation des acides gras

La bêta-oxydation comprend quatre étapes, elle commence par la déshydrogénation catalysée par l'acyl-CoA déshydrogénase, qui élimine deux hydrogènes entre les carbones 2 et 3. Ensuite elle passe à l'hydratation catalysée par l'énoyl-CoA hydratase, qui ajoute de

l'eau à travers la double liaison. elle fait appel a une déshydrogénation catalysée par la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase, qui génère du NADH. Et la dernière réaction, la bêta-cétothiolase catalysée par clivage thiolytique, qui clive le groupe acétyl-CoA terminal et forme un nouvel acyl-CoA qui est plus court de deux carbones que le précédent [33][34].

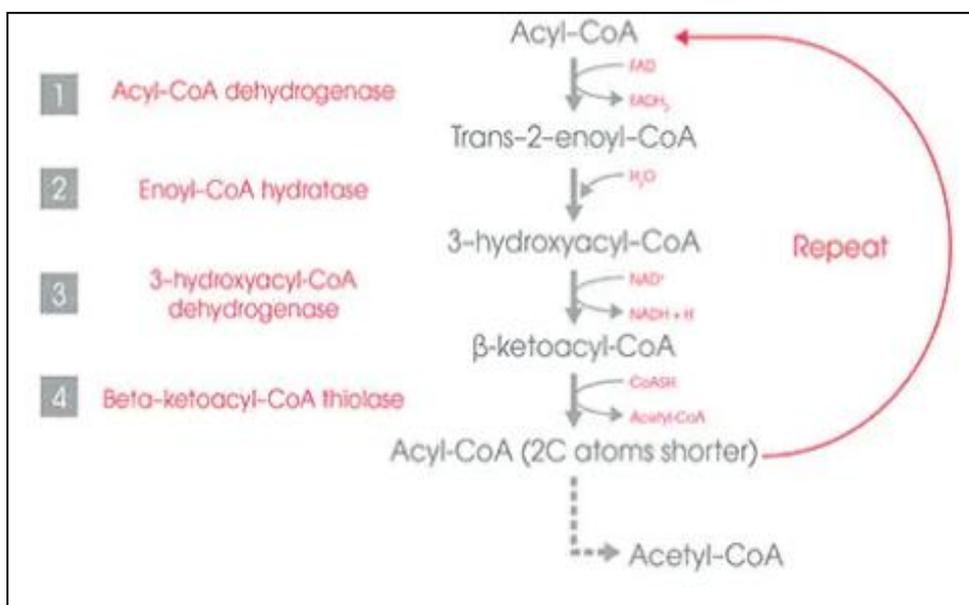


Figure 22: Réactions de la β -oxydation [34].

I.4.1.5. Destin de l'acétyl CoA formé

L'acétyl-CoA généré par la voie de la bêta-oxydation entre dans le cycle mitochondrial du TCA, où il est ensuite oxydé pour générer du NADH et du $FADH_2$. Le NADH et le $FADH_2$ produits à la fois par la bêta-oxydation et le cycle TCA sont utilisés par la chaîne de transport d'électrons mitochondriale pour produire de l'ATP [33][36].

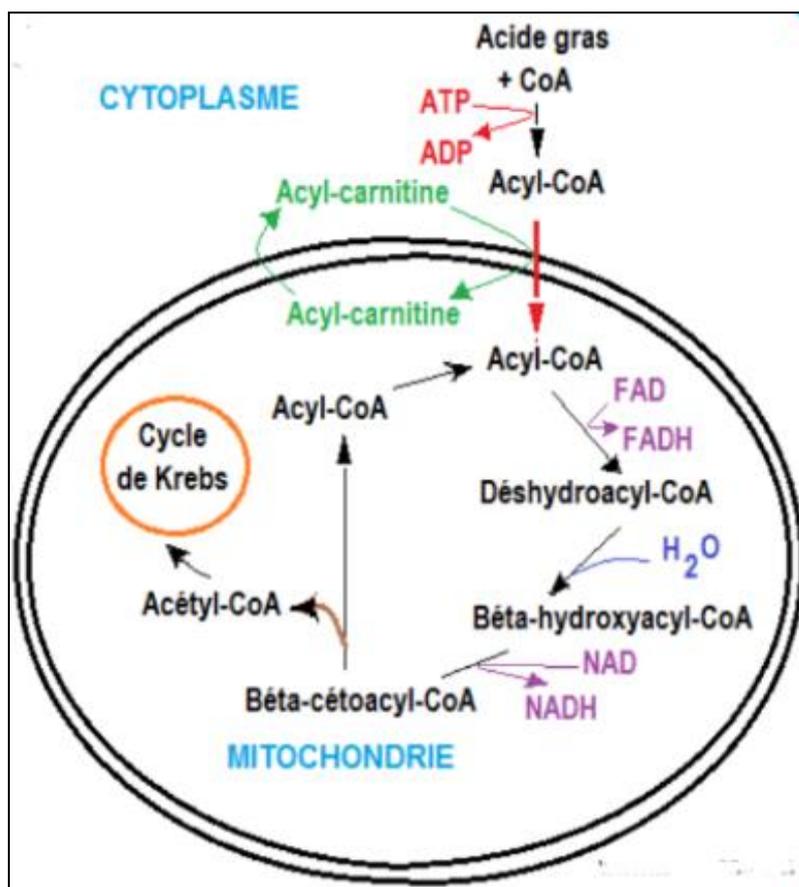


Figure 23: schéma simplifié de la lipolyse [33].

I.4.2. Lipogénèse

Est l'ensemble des voies métaboliques qui permettent la synthèse des TG à partir d'AcCoA. Dans le cytoplasme. Lorsque le niveau de glucose est abondant, l'excès d'acétyl-CoA qui peut provenir de la glycolyse, l'oxydation du pyruvate, la dégradation des acides aminés peut être converti en acides gras, triglycérides, cholestérol, stéroïdes. Ce processus, appelé lipogénèse, crée des lipides et se déroule dans le cytoplasme des cellules graisseuses ou hépatiques [37].

I.4.2.1. Transfert du radical acétyle de la mitochondrie dans le cytosol

Dans la Phase mitochondriale le pyruvate importé du cytosol est carboxylé par la pyruvate carboxylase avec, formation de l'oxaloacétate. L'oxaloacétate se condense à l'acétyl-CoA pour former du citrate, première réaction du cycle de Krebs catalysée par la citrate synthase. Le citrate est transporté grâce à la citrate-translocase à travers la membrane mitochondriale interne. Sous l'action d'une citrate synthase ATP-dépendante et en présence de HSCoA le citrate est clivé en acétyl-CoA et en oxaloacétate passant par le malate qui régénère le pyruvate [38].

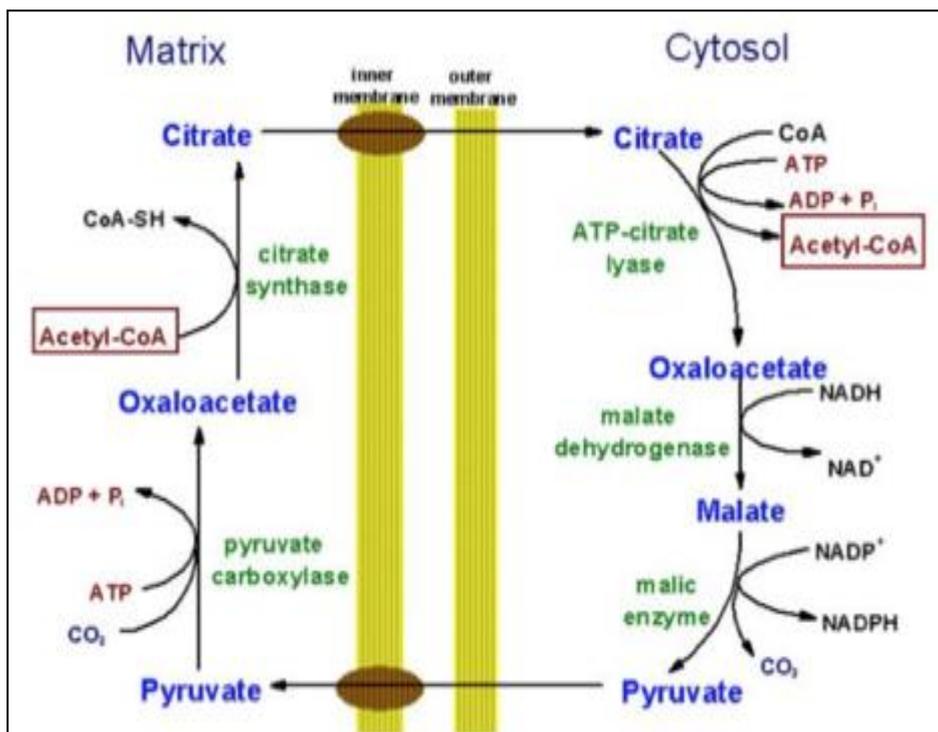


Figure 24: vue d'ensemble du transfert de l'acétyle de la mitochondrie vers le cytosol [38].

I.4.2.2. Biosynthèse de l'acide palmitique

La synthèse des acides gras s'arrête dans le cytosol au niveau de formation de l'acide palmitique. Elle nécessite la formation du malonyl-CoA au cours de l'élongation de la chaîne pour obtenir à la fin des acides gras, l'accumulation de ces derniers aboutit à la formation des molécules de triglycérides [37][38].

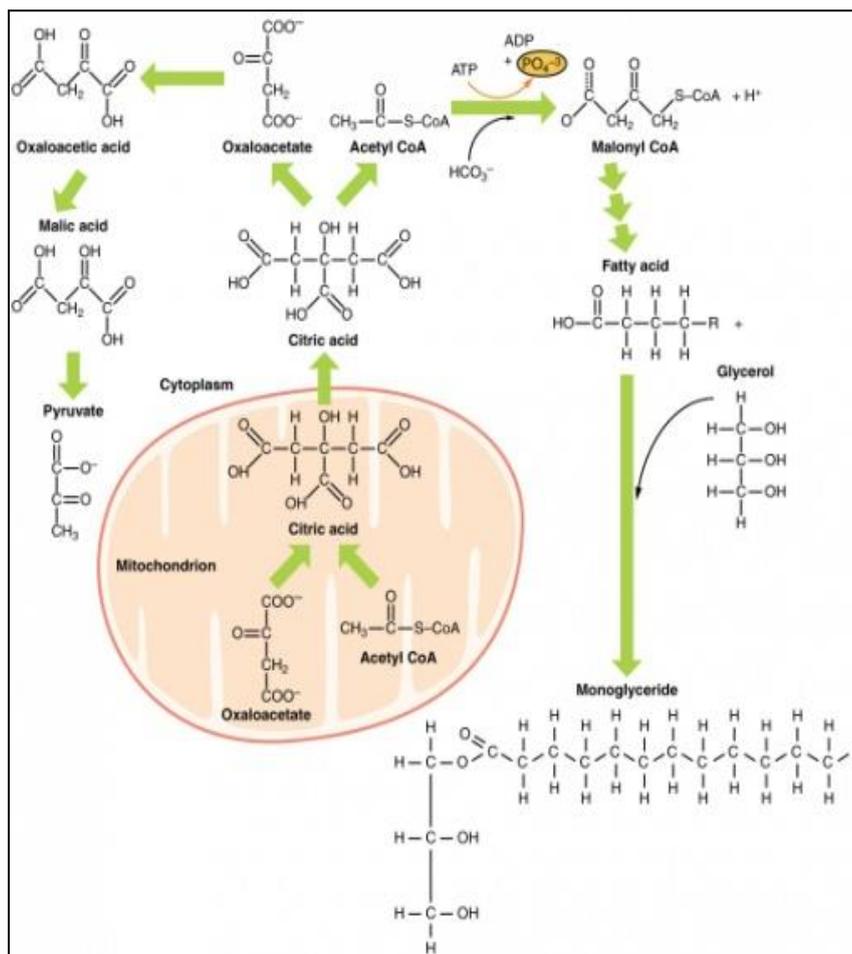


Figure 25: le métabolisme lipidique [37].

I.5. Métabolisme des Acides aminés

Les acides aminés provenant de la dégradation des protéines alimentaires sont soit catabolisés; (Dégradation irréversible). Ou bien sont utilisés à la synthèse de nouvelles protéines, ou encore sont utilisés comme précurseurs de molécules d'intérêt biologique. Le métabolisme des acides comprend deux processus complémentaires; le catabolisme (dégradation), l'anabolisme : utilisant des intermédiaires métaboliques comme substrats de biosynthèse des acides aminés [39].

I.5.1. Catabolisme des acides amines

Le catabolisme des acides aminés, passe par deux étapes importantes; la première est l'enlèvement de l'azote aminé et son élimination sous forme d'urée (Foie) et de NH₄⁺ (Rein). Et la deuxième concerne le catabolisme du radical carboné [40].

I.5.1.1. Elimination du groupement amine NH_2

La première démarche qui conduit à la production d'un composé toxique pour le système nerveux central qui est l'ammoniac (NH_3), Celui-ci est éliminé de l'organisme sous forme d'urée ou de NH_4^+ . Le départ de ce groupement aminé fait appel a trois types de réactions [40][41].

I.5.1.2. La transamination

Un transfert réversible d'une fonction amine en position α d'un acide aminé (donneur) sur une fonction cétone en position α d'un Acide α cétonique (accepteur) induisant la formation d'un acide aminé 2 et d'un acide α cétonique 1. La réaction est catalysée par des aminotransférases ou transaminases, à coenzyme phosphate de pyridoxal (**PLP**) dérivé de la vitamine B6 [40][41].

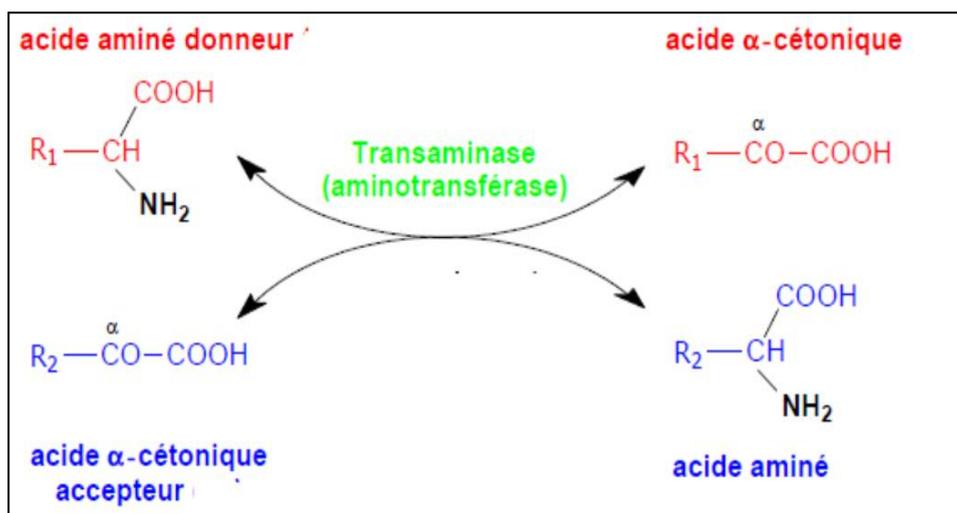


Figure 26: La réaction de la transamination [41].

I.5.1.3. La désamination oxydative du glutamate

C'est la libération du groupement NH_3 à partir du glutamate sous l'action de la Glutamate déshydrogénase avec formation de l'acide α -cétoglutarique qui est une réaction réversible [40][41].

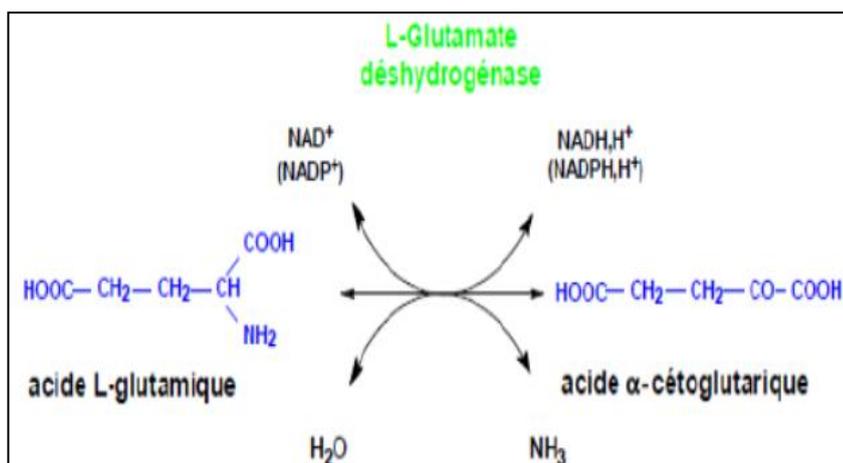


Figure 27: La désamination oxydative du glutamate [41].

I.5.1.4. La désamination

Concerne seulement deux acides aminés qui sont glutamine; asparagine, contiennent une fonction amide portée par leur chaîne latérale avec libération du NH_3 [40][41].

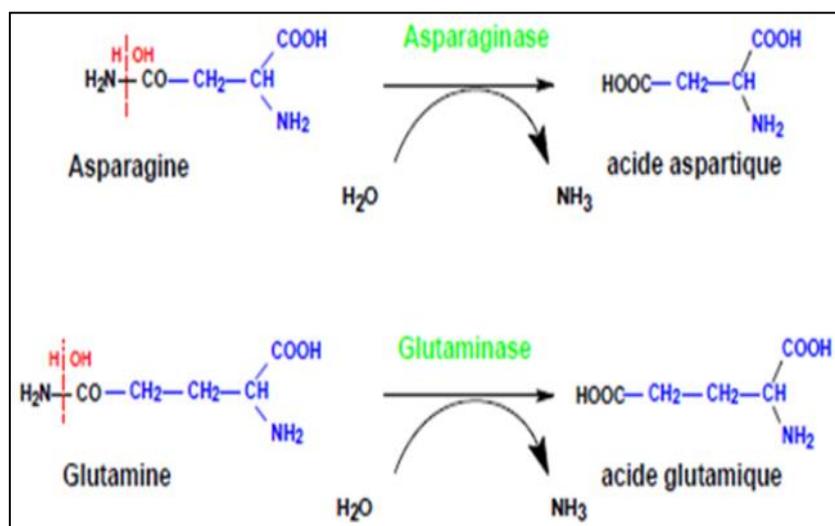


Figure 28: La désamination de la glutamine et asparagine [41].

I.5.1.5. Elimination de la fonction carboxylique COOH

Autrement dit la décarboxylation; est une réaction chimique irréversible au cours de laquelle une molécule de dioxyde de carbone (CO_2) est éliminée. Catalysée par des décarboxylases à coenzyme phosphate de pyridoxal (**PLP**) donnant naissance à des amines ou des polyamines [40][41].

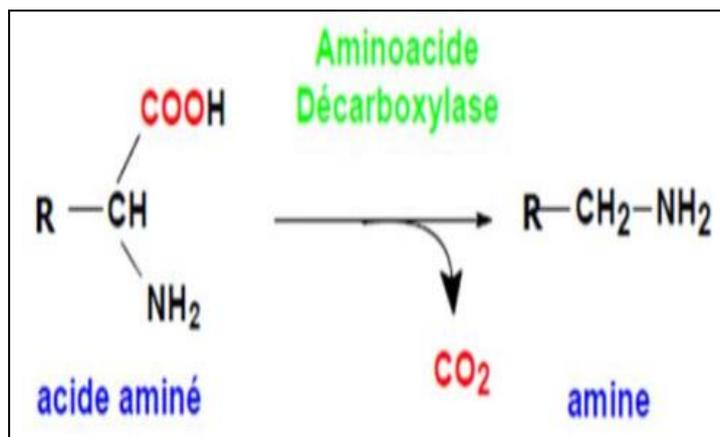


Figure 29: Elimination de la fonction carboxylique $COOH$ [41].

I.5.1.6. Catabolisme du squelette carboné

Conduit à la formation de sept composés intermédiaires qui peuvent empruntés des voies métaboliques différentes; L' α -cétoglutarate, l'oxaloacétate, le fumarate, le succinyl-CoA qui sont des intermédiaire du cycle de Krebs et le pyruvate. Ces composés peuvent être utilisés pour la synthèse du glucose et les acides aminés qui leur donnent naissance sont dits glucoformateur. L'acétoacétyl- CoA et l'acétyl- CoA : ces composés peuvent être utilisés pour la synthèse des acides gras et les acides aminés qui leur donnent naissance sont dits cétogènes. Certains acides aminés sont glucoformateurs et cétogènes car ils donnent naissance aux intermédiaires nécessaires à la synthèse du glucose [40][41].

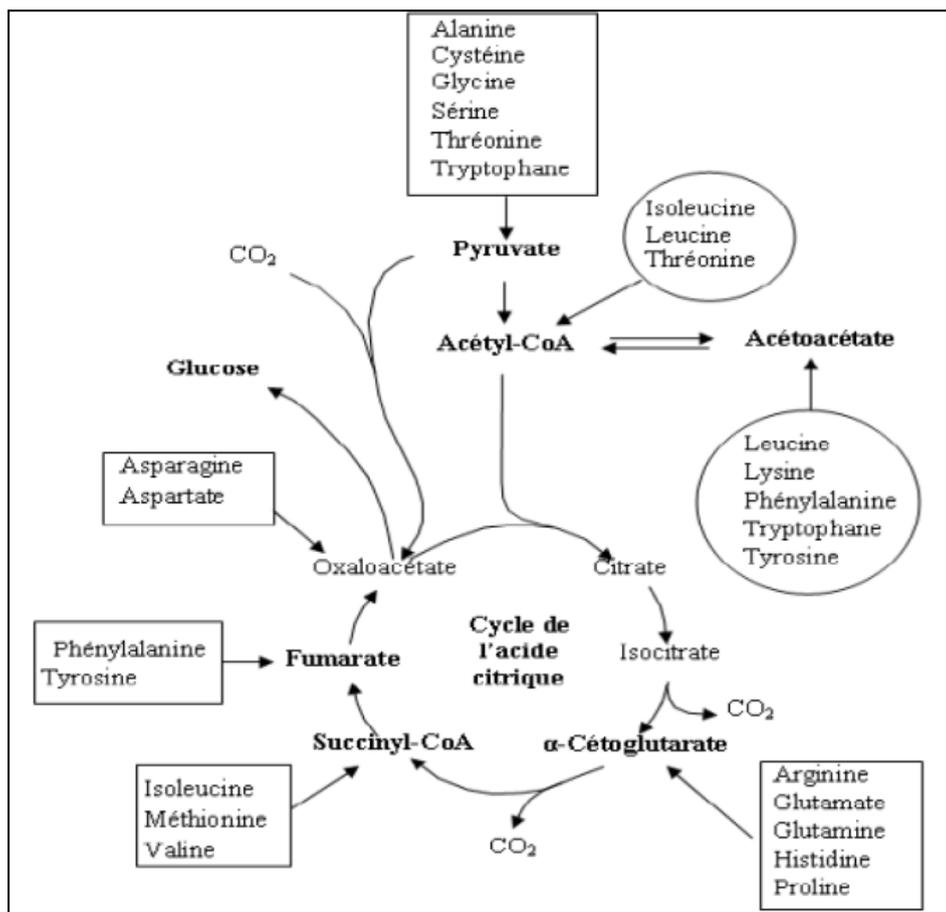


Figure 30: Différentes voies cataboliques des acides aminés [40].

I.5.1.7. Synthèse de la glutamine (Glutaminogénèse)

Se déroule au niveau des tissus périphériques catalysé par la glutamine synthase cytosolique en présence d'une molécule d'ATP [40][41].

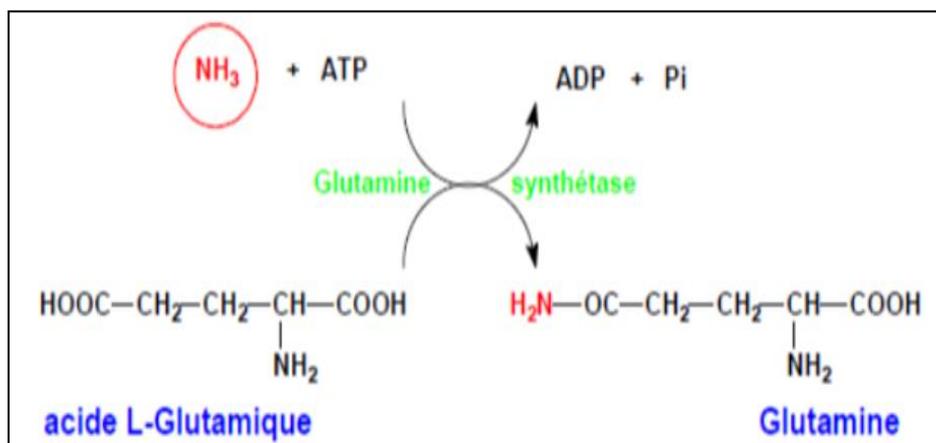


Figure 31: Synthèse de la glutamine [41].

I.5.1.8. Hydrolyse de la glutamine (désamidation)

La glutamine formée passe dans la circulation sanguine et va dans les reins et le foie. Dans ces organes, il y a reformation du glutamate à partir de la glutamine, sous l'action de la glutaminase avec libération du NH_3 [40][41].

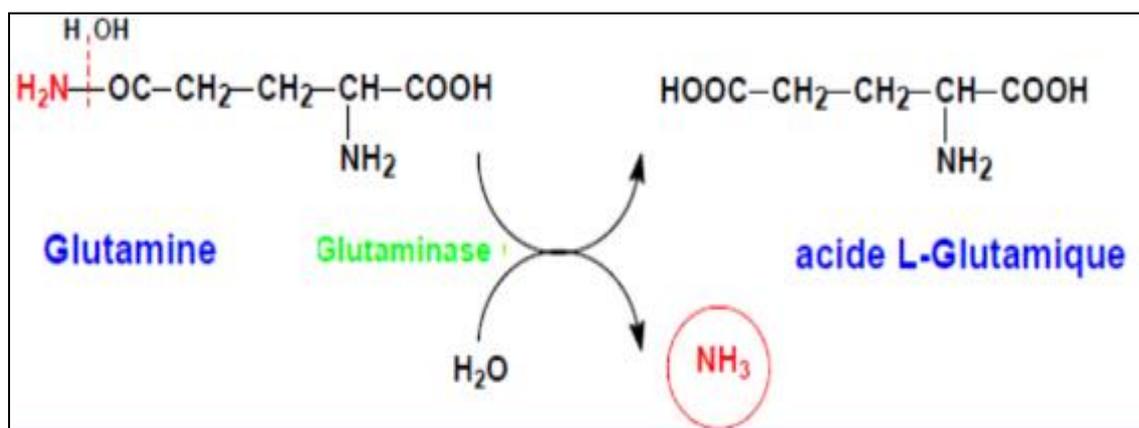


Figure 32: Hydrolyse de la glutamine (désamidation) [41].

I.5.1.9. L'ammoniogénèse

Est une voie métabolique exclusivement rénale. Englobe deux étapes; la glutaminase phosphate-dépendante activable par H^+ et la glutamate déshydrogénase, permet élimination de proton H^+ dans les urines sous forme l'ion ammonium (56): $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$ [40][41].

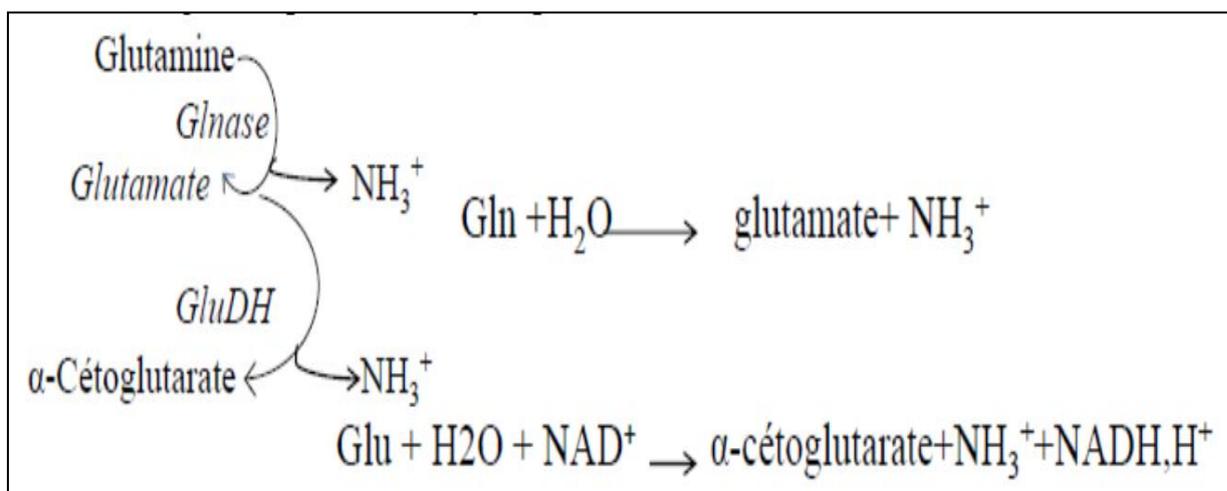


Figure 33: L'ammoniogénèse [41].

I.5.1.10. Cycle de l'urée ou uréogénèse

Ou cycle de l'ornithine est une voie métabolique cyclique hépatique qui permet d'éliminer de l'organisme, les excès d'azote d'origine endogène ou exogène par détoxification de l'ammoniaque (toxique) en urée. Se déroule dans le foie (mitochondriale et cytoplasmique) et comporte cinq réactions essentielles [42].

I.5.1.10.1. Réactions mitochondriales

Réaction 1: formation du carbamylphosphate à partir du NH_3 , du CO_2 , H_2O et de deux molécules d'ATP catalysée par l'enzyme carbamylphosphate synthétase-I (CPS-I).

Réaction 2 : transfère du groupe carbonyle du carbamylphosphate sur l'ornithine pour former la citrulline avec libération le phosphate, catalysée par l'enzyme ornithine transcarbamylase (OTC) ou l'ornithine-carbamyl transférase. La citrulline passe de la mitochondrie vers le cytosol contre une rentrée de l'ornithine par le transporteur citrulline – ornithine [42][43].

I.5.1.10.2. Réactions cytoplasmiques

Réaction 3: introduit le second atome d'azote dans le cycle par condensation de la citrulline et l'aspartate pour former l'arginosuccinate catalysée par arginosuccinate synthétase cytosolique (ASS) consommant une molécule d'ATP.

Réaction 4 : scission de l'arginosuccinate en arginine et fumarate catalysée par l'arginosuccinate lyase cytosolique (ASL). Le fumarate est converti en glucose et CO_2 .

Réaction 5 : clivage hydrolytique (en présence d' H_2O) de l'arginine en urée et ornithine par l'arginase cytosolique. L'ornithine libérée est transportée vers la mitochondrie par le transporteur citrulline et entre dans un nouveau cycle pour réagir avec le carbamylphosphate.

A la fin de ce cycle on obtient quatre molécules D'ATP riches en energies [42][43].

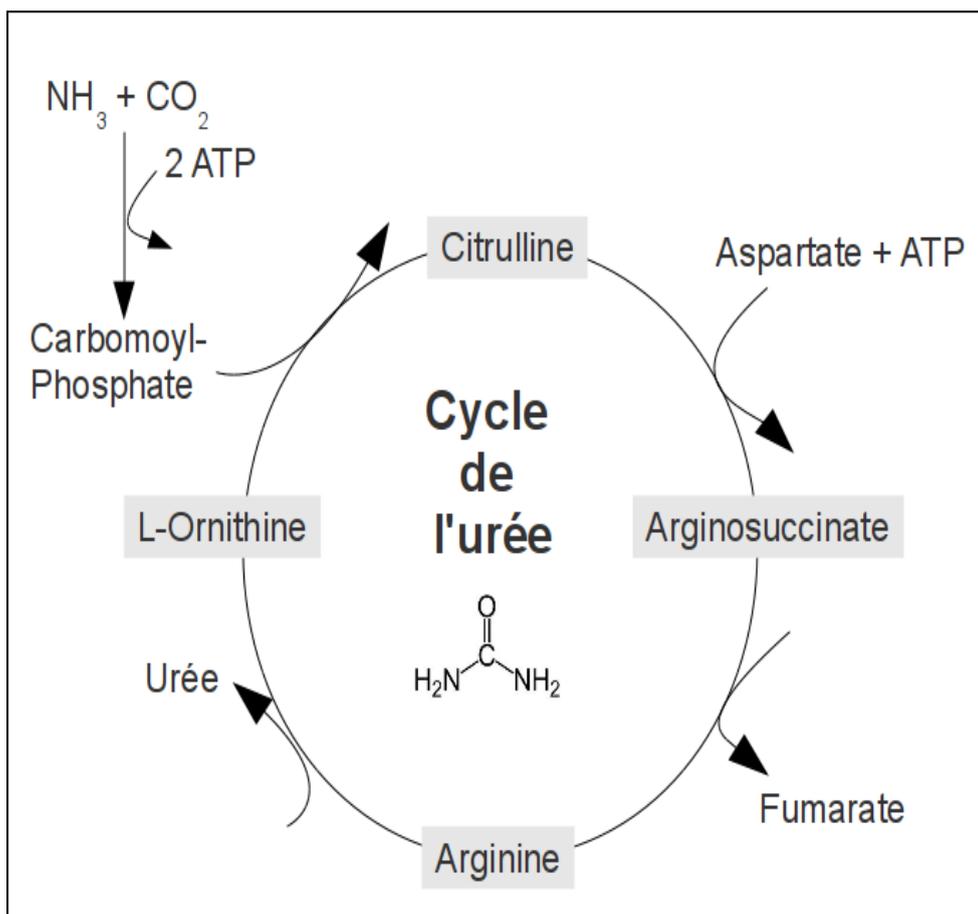


Figure 34: Cycle de l'urée ou uréogénèse [43].

I.5.2. Synthèse des acides aminés

L'organisme ne peut pas synthétiser les acides aminés dits indispensables, ils doivent être obligatoirement apportés par l'alimentation : Lys, Met, Thr, Ile, Val, Leu, Phe, Trp. Les acides aminés non indispensables peuvent être synthétisés par l'organisme par des réactions simples en utilisant des précurseurs métaboliques. Généralement tous les acides aminés sont synthétisés à partir d'intermédiaires dans la glycolyse, le cycle de l'acide citrique, ou la voie des pentoses phosphates. Commenant par l' α -cétoglutarate précurseur du Glutamate, glutamine, proline et arginine. De plus l'oxaloacétate précurseur de l'aspartate, asparagine, méthionine, thréonine, lysine, Isoleucine. D'une autre part le 3-phosphoglycérate précurseur de la sérine, cystéine et glycine. Le pyruvate aussi est un précurseur de l'alanine, valine et leucine. Par ailleurs le phosphoénolpyruvate et l'érythrose -4-phosphate précurseurs du tryptophane, phénylalanine et tyrosine. Sans oublier le ribose 5 phosphate qui est le précurseur de l'histidine. Comme peut-on voir, Il existe seulement 06 familles biosynthétiques [44].

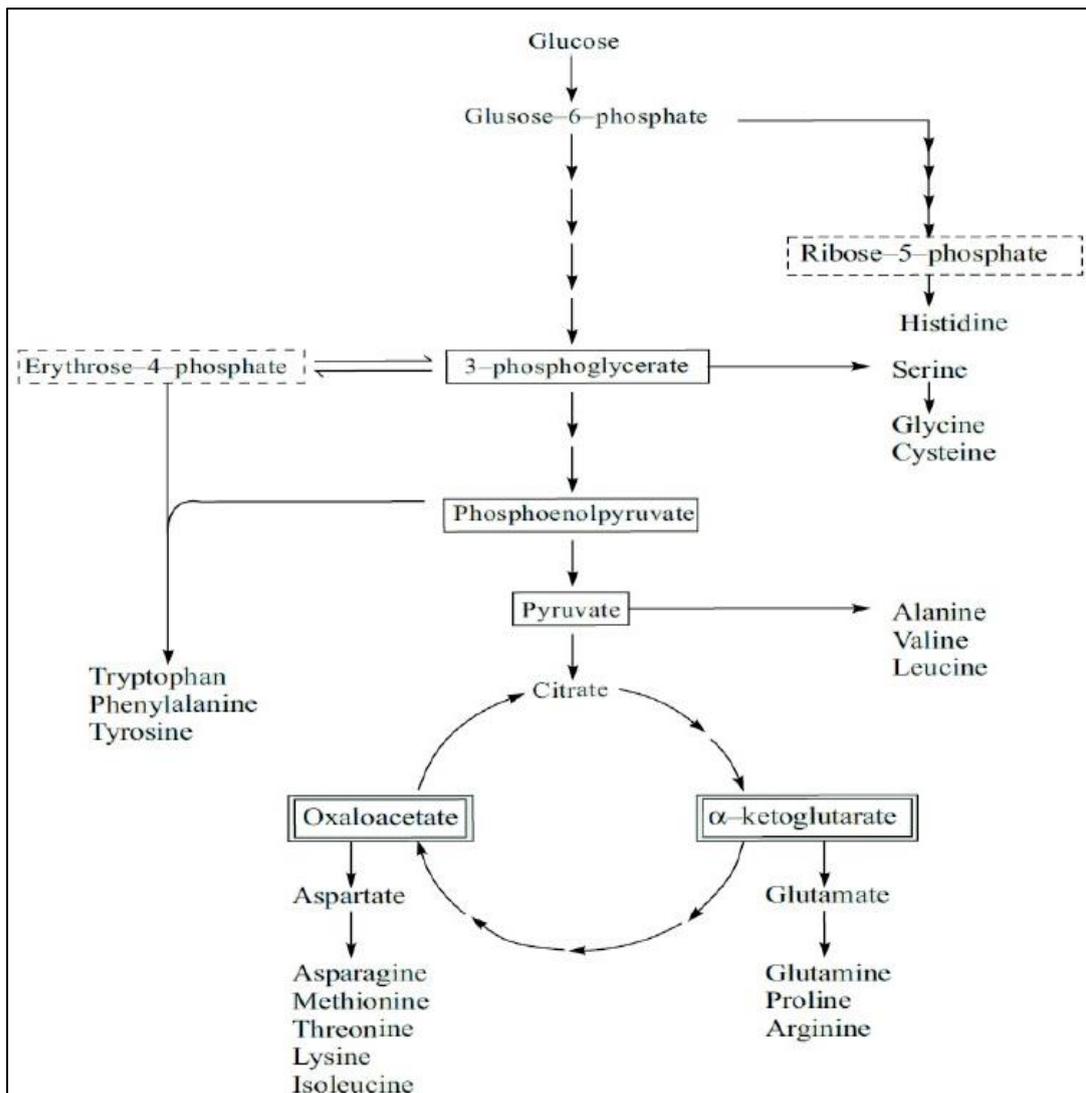


Figure 35: Schéma de la synthèse des acides aminés [44].

Chapitre 2:
Métabolisme énergétique dans la
cellule cancéreuse

I. Le métabolisme des glucides dans la cellule cancéreuse

La reprogrammation du métabolisme énergétique a été récemment décrite comme caractéristique essentielle à la tumorigenèse. La cellule cancéreuse a les mêmes besoins essentiels que la cellule saine pour se reproduire. Elle adopte des orientations et des adaptations métaboliques similaires, notamment en favorisant la voie glycolytique pour répondre à ses besoins immédiats, ce qui lui confère un avantage sélectif dans sa capacité à se reproduire. Bien que la voie oxydative mitochondriale ne présente pas des défauts majeurs, elle peut être moins utilisée par choix métabolique. Cette adaptation du métabolisme glucidique ne résulte pas du processus de prolifération lui-même, mais plutôt en amont de celui-ci, en fournissant les précurseurs nécessaires pour la synthèse des acides nucléiques indispensables à la multiplication cellulaire [45].

I.1. La glycolyse dans la cellule cancéreuse

En 1924, Otto Warburg a indiqué pour la première fois que le cancer utilise la glycolyse pour fournir de l'adénosine triphosphate (ATP), des nucléotides, des lipides et des acides aminés pour la croissance des cellules cancéreuses, même dans des conditions aérobies ; ce phénomène est appelé l'effet Warburg [46].

Dans les années 1930, Warburg a observé que les cellules cancéreuses présentaient une augmentation anormale d'ions lactate c'est le résultat d'une fermentation du glucose en lactate. Cette glycolyse accrue engendre une respiration cellulaire défectueuse illustrée par une diminution de l'oxydation du succinate, de l'effet Pasteur et d'une respiration découplée. Warburg a aussi formulé l'hypothèse que les tumeurs n'ont pas besoin d'un milieu oxygénique pour se développer et donc les cellules cancéreuses sont des résultats de dysfonctionnement irréversibles de la respiration mitochondriales, et de leur changement morphologiques pour se différencier et croître de manière anarchique [47].

I.1.1. L'effet pasteur et la glycolyse

Pour poursuivre la glycolyse, il est nécessaire de régénérer du NAD⁺ qui est normalement généré par le premier complexe (principal pourvoyeur de NAD⁺) de la chaîne respiratoire mitochondriale, mais qui est produit lors de la réduction du pyruvate en lactate en absence d'une voie oxydative. Cette production de lactate conditionne la poursuite de la dégradation du glucose par la glycolyse.

La voie glycolytique est régulée par la production en aval et en état stationnaire, l'ATP inhibe la phosphofructokinase (PFK), ce qui arrête la glycolyse. Cependant, en conditions aérobies, la production de pyruvate est convertie en acétyl-CoA et en ATP, qui inhibe l'activité de la PFK, régulant ainsi l'avancée de la glycolyse. Cette régulation de l'activité de la glycolyse par l'ATP est appelée l'Effet Pasteur[48].

En l'absence d'oxygène, la production d'ATP par la mitochondrie est compromise, et l'effet Pasteur ne se produit plus. La PFK n'est plus inhibée, ce qui accélère la voie glycolytique. La baisse de la concentration en glucose-6P stimule l'action de l'hexokinase, ce qui entraîne une augmentation de la consommation et de la dégradation du glucose. Cette accélération de la glycolyse permet une production accrue d'ATP dans le cytoplasme. Pour poursuivre la glycolyse, le NAD⁺ nécessaire est généré par l'oxydation du NADH, qui se produit lors de la conversion du pyruvate en lactate, car il ne peut pas être absorbé par les mitochondries[49].

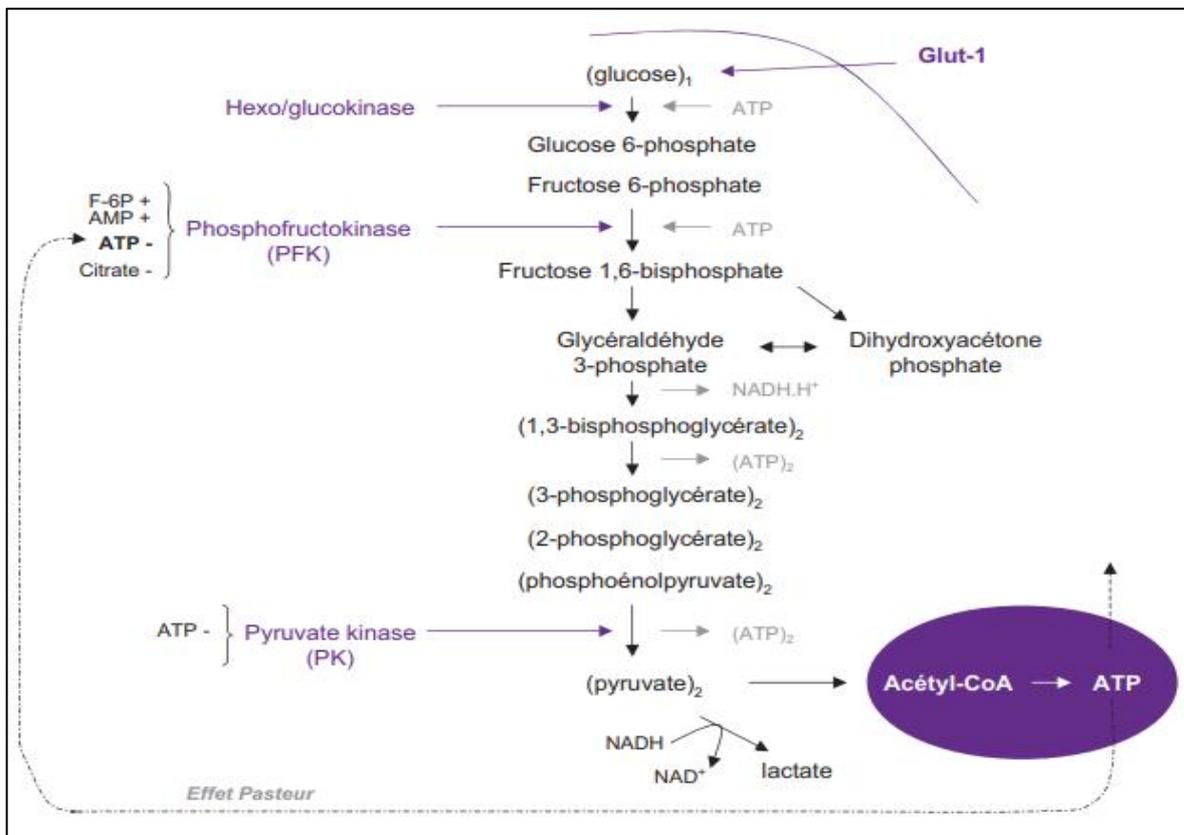


Figure 36: La voie de la glycolyse et l'effet pasteur. [45]

I.1.2. Régulation de la glycolyse dans la cellule cancéreuse

Dans la plupart des cellules cancéreuses, la voie de la glycolyse est fortement augmentée. La phase initiale assurant l'entrée de glucose dans la cellule et sa phosphorylation en glucose-6-phosphate est assurée par une activité enzymatique fortement augmentée. D'autres adaptations enzymatiques confirment cette accélération glycolytique avec orientation non oxydative [45].

I.1.2.1. l'absorption du glucose

La captation intracellulaire du glucose est assurée par des transporteurs de type Glut-1 (ou autres transporteurs homologues selon les tissus GLUT 1 à GLUT5 comme présenter dans le tableau ci-dessous). Plus qu'une augmentation de leur activité, il apparaît que c'est une augmentation quantitative qui assure l'augmentation du flux. En cela il semblerait que leur densité est un facteur limitant à l'utilisation cellulaire du glucose [50].

Tableau 02 : famille des transporteurs du glucose.

Nom	Localisation tissulaire	KM	Commentaires
GLUT1	Tous les tissus des mammifères	1 Mm	Capture de base du glucose
GLUT2	Foie et cellules pancréatiques β	15-20 mM	Dans le pancréas, joue un rôle dans la régulation de l'insuline Dans le foie, élimine l'excès de glucose du sang
GLUT3	Tous les tissus des mammifères	1 Mm	Capture de base du glucose
GLUT4	Cellules des muscles et du tissu adipeux	5 Mm	Sa quantité dans la membrane plasmique du muscle, augmente avec l'entraînement d'endurance
GLUT5	Intestin grêle		Essentiellement transporteur de fructose

I.1.2.2. les réactions régulatrice de la glycolyse

- **La réaction 1:** L'enzyme hexokinase (HK2) liée aux membranes externes des mitochondries est responsable de la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate (G6P). Contrairement à l'hexokinase 1 soluble, elle n'est pas régulée négativement par le G6P. Cette activation de la glycolyse n'est plus inhibée par le premier produit de la réaction, le G6P [51].

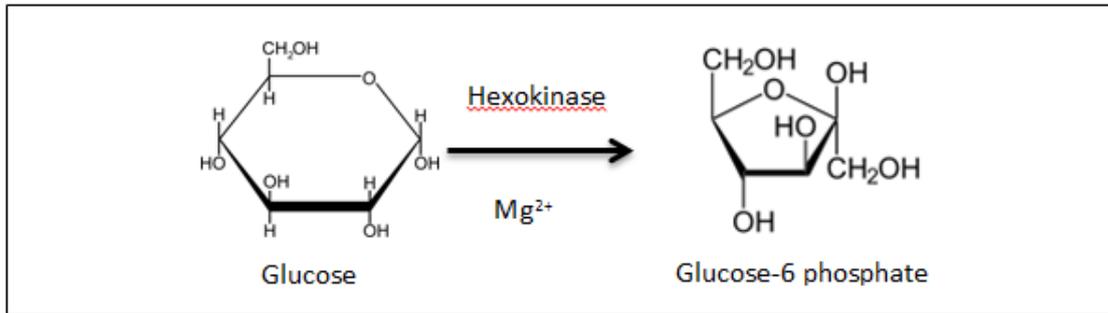


Figure 37 : phosphorylation du glucose par l'ATP. [51]

=L'hexokinase requiert la présence de magnésium Mg^{2+} (ou d'un autre ion métallique divalent que Mn^{2+}) pour être active. L'ion métallique divalent forme un complexe avec l'ATP [50].

- **La réaction 3:** La Phospho-Fructo-Kinase subit un rétrocontrôle positif par son produit, le fructose 1,6 diphosphate. Ceci semble favorisé par l'expression, dans certains types cellulaires, d'isoformes enzymatiques différemment régulées [51].

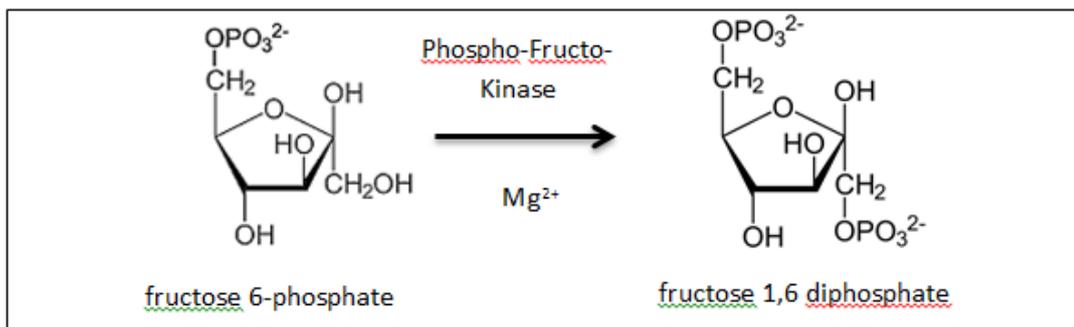


Figure 38 : Synthèse de fructose 1,6-biphosphate. [51]

- **La réaction10:** L'activité de la Pyruvate Kinase est généralement augmentée. Certaines isoformes (PK-M2) sont directement activées par le fructose 1,6 diphosphate. À vrai dire l'activité de cette enzyme est variable, probablement fortement régulée par les produits d'oncogènes impliqués dans le cycle cellulaire. Il semblerait, au total, que l'activité PK est globalement moins importante que l'augmentation de la glycolyse [51].

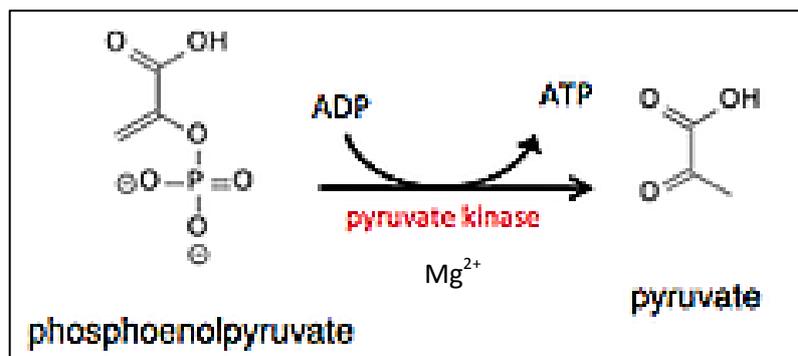


Figure 39: Synthèse du pyruvate. [51]

Tableau 3 : Les enzymes régulatrices de la glycolyse .

Enzymes	Réactions	Caractéristiques
Hexokinase (Hk)	La réaction 1 Transformation d'un hexose en hexose 6 phosphat	Enzyme allostérique avec une forte affinité (saturation rapide quand la glycémie augmente) et une faible spécificité (plusieurs substrats possibles)
Phosphofructokinase-2 (PFK-2) ou fructosebisphosphatase 2 (FBPase-2)	La réaction 3 Transformation du fructose 6-phosphate (F6P) en fructose 2,6-bisphosphate (F2,6BP) et réaction inverse (phosphatase)	Double activité enzymatique antagoniste
Pyruvate kinase (PK)	La réaction 10 Transformation de deux molécules de phosphoenolpyruvate (PEP) en deux molécules de pyruvate	Enzyme allostérique

I.1.2.3. la réduction du pyruvate en lactate

- L'activité Lactate Déshydrogénase (LDHA) est très augmentée dans les cellules cancéreuses, induisant la réduction du pyruvate en lactate, oxydant le NADH en NAD⁺, et détournant, de fait, l'entrée du pyruvate dans la voie oxydative mitochondriale [45].

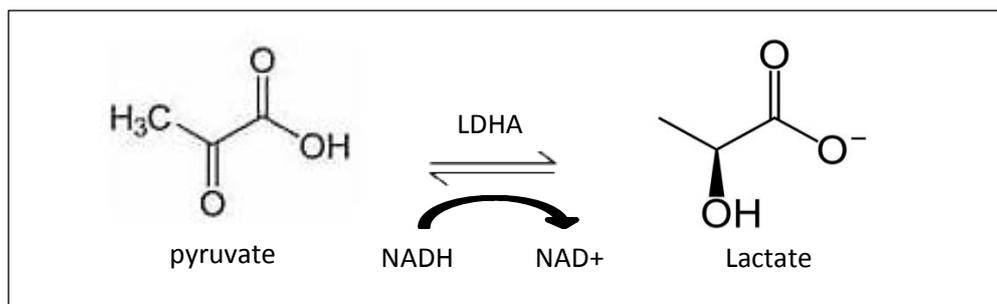


Figure 40 : la réduction du pyruvate en lactate [52].

La LDH-A est induite par une variété d'oncogènes, dont c-myc et peut donc participer à la consommation rapide de pyruvate même lorsque l' O_2 est disponible dans l'environnement des cellules tumorales. Des études enzymatiques ont également permis d'observer que la V_{max} de l'enzyme pyruvate déshydrogénase (PDH) n'est pas suffisante pour faire face à la le rendement élevé du pyruvate généré par la glycolyse. La consommation pyruvate par la LDH-A induite par l'hypoxie ou par l'oncogène est donc essentielle non seulement pour rétablir les rendements en NAD. LDH-A induite par l'hypoxie ou l'oncogène est donc critique non seulement pour restaurer les rendements en NAD aussi pour d'éviter potentiellement l'accumulation nuisible de pyruvate [52].

I.1.2.4. La voie des pentoses dans les cellules cancéreuses

L'augmentation importante de la quantité de fructose 6-phosphate et de glycéraldéhyde 3-phosphate diminue la conversion du ribose 5-phosphate issu de la voie oxydative des pentoses. Ce pentose est même produit à partir de cet hexose et ce triose précurseurs.

La partie non-oxydative de la voie des pentoses est accélérée à partir du ribose 5-phosphate, augmentant les précurseurs des acides nucléiques. La glycolyse, dans ces cellules cancéreuses, assurera une double fonction de synthèse d'ATP et de synthèse des précurseurs nucléiques. L'état prolifératif important de ces cellules rend prépondérant le besoin de ces précurseurs [45].

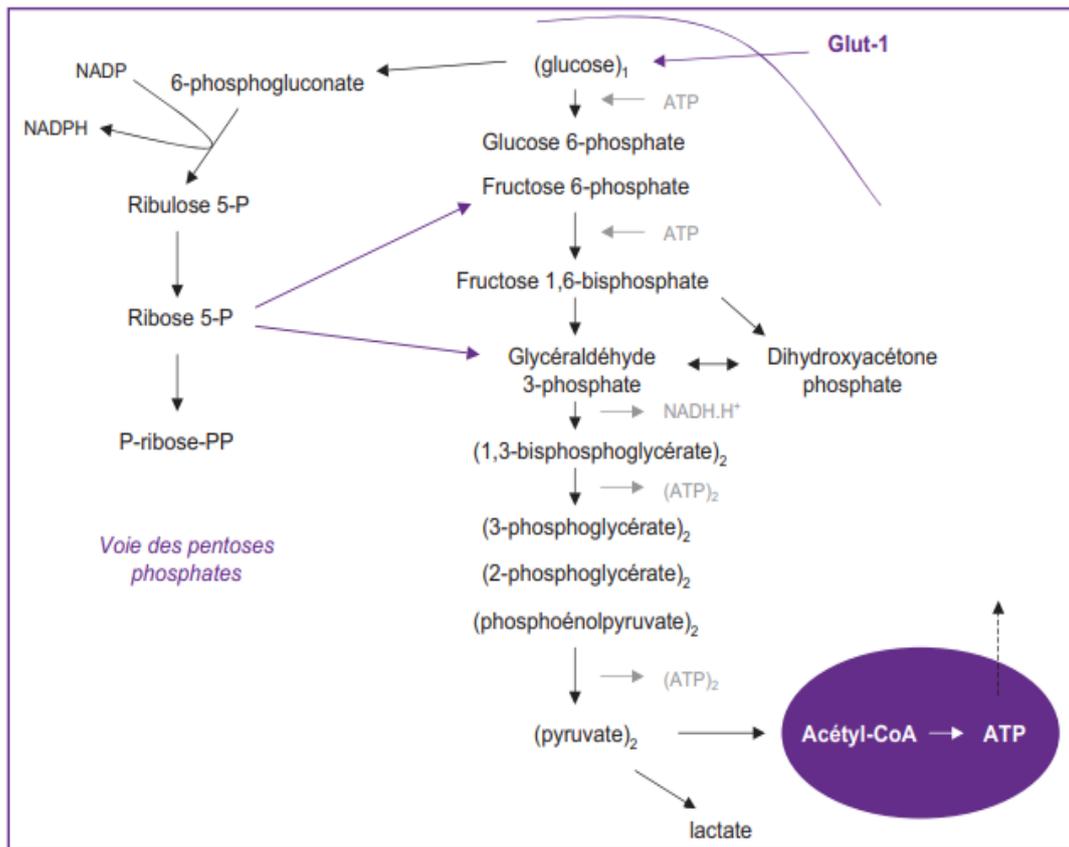


Figure 41: La voie des pentoses se greffe sur la glycolyse pour assurer la synthèse de précurseurs des acides nucléiques. [45]

I.1.2.5. régulations enzymatiques sous l'effet d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs

- Certaines régulations enzymatiques du métabolisme énergétique sont modifiées, dans le cancer, sous l'effet d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs. Le transport intracellulaire du glucose sera augmenté, par augmentation des transporteurs membranaires Glut-1 et Glut-3, sous l'effet de la déplétion en protéine pVHL (du gène suppresseur Von Hippel-Lindau) et de la stimulation des gènes RAS et vSRC.
- La protéine p53 favorise l'expression de l'hexokinase HK2 liée à la membrane mitochondriale au détriment de la kinase soluble HK1, ce qui stimulera la phase initiale de la glycolyse.
- La lactate déshydrogénase LDHA sera directement stimulée par l'oncogène Myc, alors que vSRC aura plutôt un effet régulateur négatif sur la pyruvate kinase. Mais surtout le facteur HIF-1 (Facteur Induit par l'Hypoxie) sera activé sous l'action d'oncogènes tels

que vSRC et Ras et sous l'effet de la déplétion de la protéine pVHL. Son activation correspond à une stabilisation qui le rend actif (comme sous l'effet de l'hypoxie). Et ce facteur stabilisé aura un effet global sur toute la voie de la glycolyse en activant tous les enzymes de cette voie. Toutes ces modifications concourent à une augmentation de la dégradation glycolytique du glucose en stimulant cette voie à tous ses niveaux et en inhibant fortement la voie oxydative, même en présence d'oxygène. Ceci conditionne un état de glycolyse en aérobiose [45].

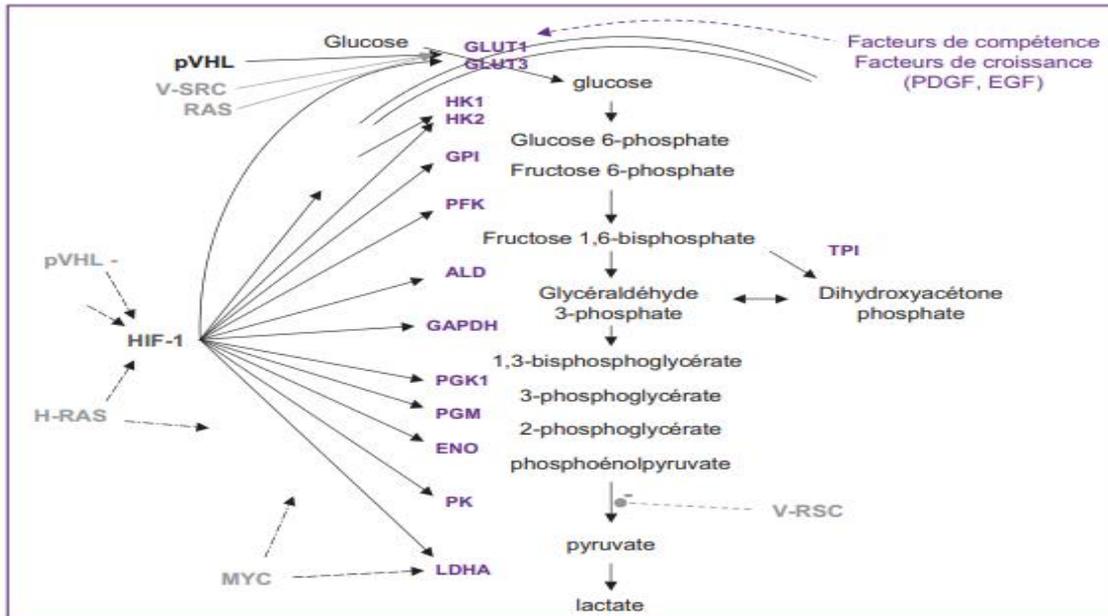


Figure 42 : régulations enzymatiques sous l'effet d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs . [45]

I.2. La gluconéogenèse

Les cellules cancéreuses présentent un taux élevé de glycolyse même en présence d'oxygène, un phénomène connu sous le nom de glycolyse aérobie ou d'effet Warburg. Ce phénomène maintient une quantité suffisante d'intermédiaires glycolytiques et de NADPH pour la prolifération cellulaire en favorisant la glycolyse et ses voies ramifiées [53].

La voie de la gluconéogenèse est généralement inhibée dans les cancers car elle s'oppose à la glycolyse. Cependant, l'expression des enzymes gluconéogéniques ne peut pas correspondre au niveau de la gluconéogenèse car certains types de cancers peuvent s'engager dans une gluconéogenèse tronquée pour répondre à leurs besoins biosynthétiques, et la fonction des enzymes clés est probablement dissociée de la production de glucose qui s'opère dans des conditions de jeûne. Certaines isoformes des

enzymes gluconéogéniques clés sont distribuées de manière ubiquitaire plutôt que d'être limitées aux organes gluconéogéniques (foie et rein), et ont d'autres fonctions biologiques que la gluconéogenèse [54] [55].

I.3. Interactions entre la glycolyse et l'activité oxydative mitochondriale : (l'effet inversé de Warburg)

Des travaux récents analysés ont mis en évidence l'interaction entre la glycolyse et l'activité oxydative en tant que mécanisme pertinent assurant la survie des cellules cancéreuses. En effet, les cellules cancéreuses dépendant des conditions environnantes, pourraient produire de l'énergie via la phosphorylation oxydative mitochondriale (OXPHOS). les cellules stromales autour de la tumeur peut convertir le lactate produit par les cellules tumorales en pyruvate, qui peut alimenter l'OXPHOS mitochondriale. Ce phénomène, appelé "effet Warburg inversé", indique l'existence d'une glycolyse aérobie accrue dans les cellules stromales adjacentes aux cellules tumorales. aérobie dans les cellules stromales adjacentes aux cellules tumorales [56].

I.4. Les voies de signalisation impliquée

I.4.1. La kinase Akt

La kinase Akt est un effecteur clé de la voie de signalisation de la PI3K, qui transmet les signaux de facteurs de croissance impliqués dans la survie cellulaire. L'activation d'Akt est observée fréquemment dans les cellules cancéreuses du fait des mutations du gène codant pour PTEN, une phosphatase dont le substrat principal est la PIP3 (phosphatidylinositol 3,4,5- triphosphate).Cependant, il a été observé que l'activation d'Akt n'augmente pas directement la prolifération des cellules cancéreuses en culture. Au lieu de cela, elle affecte leur métabolisme en augmentant la consommation de glucose sans augmenter la phosphorylation oxydative. De plus, les cellules cancéreuses exprimant Akt deviennent dépendantes du glucose pour proliférer [57].

L'impact d'Akt sur la croissance et la prolifération des cellules est étroitement lié à son influence sur le métabolisme énergétique de la cellule. Cette régulation métabolique implique la modulation de l'activation du complexe mTORC1, qui est un capteur de l'ATP. De plus, lorsque Akt est activée en réponse à des stimuli oncogéniques tels que Ras ou

métaboliques tels que l'insuline, cela conduit à une augmentation de l'expression et de la distribution du transporteur de glucose GLUT1 à la surface de la cellule [58] [59].

I.4.2. L'oncogène Ras

L'oncogène Ras est muté dans plus de 35% des tumeurs et est responsable d'une augmentation de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans l'effet Warburg, tels que le gène de la lactate déshydrogénase A (LDHA) [60].

Les cellules transformées par la variante K-Ras présentent plusieurs perturbations métaboliques, notamment une augmentation de la captation du glucose, de la glycolyse et de la production d'acide lactique, ainsi qu'un dysfonctionnement mitochondrial. En outre, ces cellules nécessitent une concentration élevée de glucose et de glutamine dans leur milieu de culture pour leur prolifération [61].

I.4.3. Protéine kinase monophosphate activée (AMPK)

Lorsque la concentration intracellulaire d'ATP diminue (ce qui entraîne une augmentation du ratio AMP/ATP), la sérine-thréonine kinase LKB1 active le senseur métabolique AMPK par phosphorylation. Cette activation déclenche une cascade de signalisation qui régule divers aspects du métabolisme mitochondrial, notamment en inhibant mTOR, entre autres fonctions. Dans certains cancers, l'AMPK régule également l'effet Warburg en cas de mutation de la kinase LKB1, qui bloque les fonctions d'AMPK et de ses cibles en aval. L'inactivation d'AMPK entraîne une augmentation de la glycolyse aérobie (l'effet Warburg), une croissance tumorale accrue et la transformation du glucose en lipides. Ces effets sont liés à la stabilisation de HIF1 α en conditions de normoxie et contribuent à la lymphogénèse induite par Myc [62].

I.5. Les régulations transcriptionnelles

I.5.1. Facteur inductible par l'hypoxie 1 α (HIF1 α)

Le principal mécanisme de la réponse adaptative des cellules cancéreuses aux différentes variations en oxygène (hypoxie) repose sur le facteur de transcription HIF (Hypoxia-Inducible Factor). La voie de signalisation de l'hypoxie est composée de plusieurs étapes, à commencer par la diminution de la concentration en oxygène, qui entraîne la stabilité de HIF- α .

Parmi les exemples on peut citer l'activation de la sous-unité régulatrice HIF-1 α par Akt et mTOR, l'inhibition de Myc par HIF dans des conditions hypoxiques et la coopération entre les deux molécules pour promouvoir la croissance des cellules cancéreuses, et l'inhibition de HIF-1 α par l'expression élevée de p53 [63].

HIF-1, en particulier, régule l'expression des enzymes de la glycolyse hexokinase 2 (HK2), phosphofructokinase 1 (PFK1), aldolase A (ALDOA), phosphoglycérate kinase 1 (PGK1), pyruvate kinase (PK) et lactate déshydrogénase A (LDH-A) et la diminution de la régulation de l'activité de la pyruvate déshydrogénase (PDH) via l'augmentation de la régulation des PDH kinases (PDHK) afin d'empêcher la transition vers le cycle de l'acide citrique (cycle TCA). HIF-1 régule également l'expression d'autres molécules clés impliquées dans la glycolyse, y compris les transporteurs de glucose tels que GLUT-1 [64].

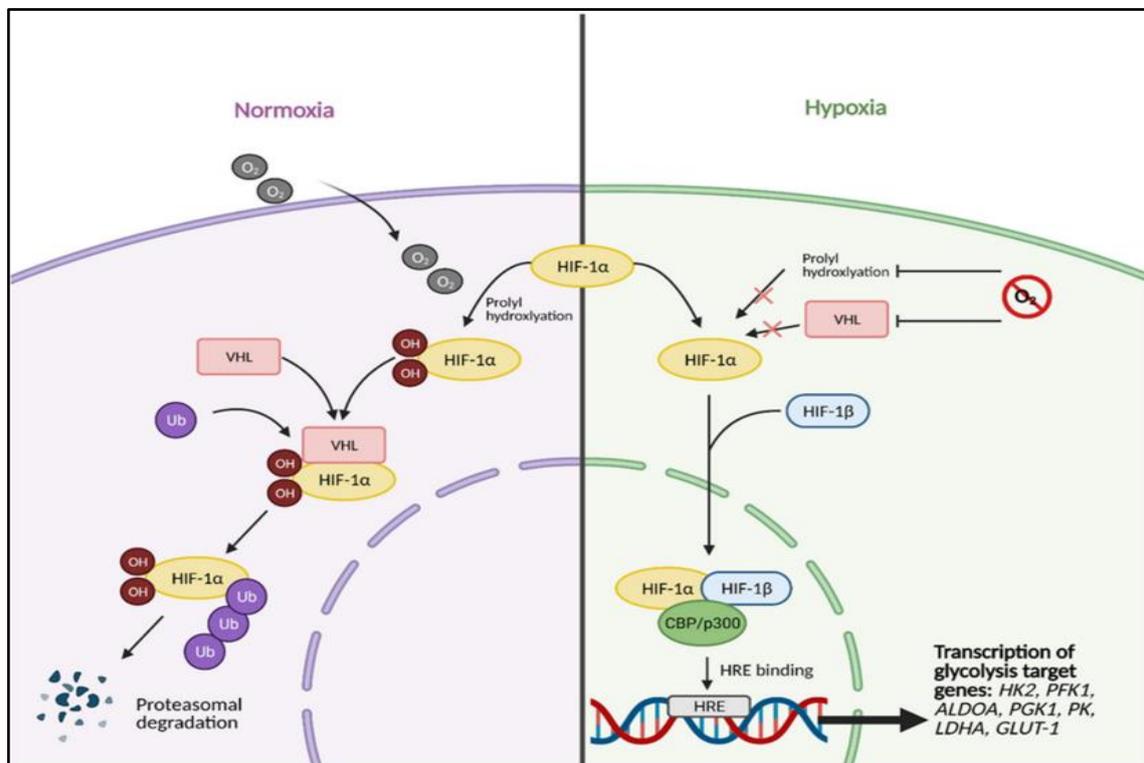


Figure 43 : Activation du HIF-1 α dans des conditions normales et hypoxiques [63].

I.5.2. L'oncogènes Myc

MYC est un groupe d'oncogènes comprenant C-MYC, L-MYC and N-MYC. De nombreux gènes impliqués dans la dégradation du glucose en pyruvate et, finalement, en lactate, sont

des cibles directes de l'oncogène Myc. Parmi ces gènes, on trouve la LDHA, le transporteur de glucose GLUT1, Hk2, la phosphofruktokinase et l'énolase 1 (ENO1). Myc favorise donc la glycolyse pour conférer une dépendance énergétique [65] [66].

I.5.3. Le protéine p53

Le contrepoint de la capacité de p53 à soutenir la phosphorylation oxydative est la capacité de p53 à moduler la glycolyse, bien que les détails de cet effet soient quelque peu compliqués et susceptibles d'être très spécifiques aux tissus et aux types de cellules. Les fonctions de p53 qui peuvent contribuer à freiner la glycolyse sont les plus simples.

- Il s'agit notamment de la diminution de la régulation de l'expression de plusieurs transporteurs de glucose, à la fois par la répression transcriptionnelle directe des gènes codant pour GLUT1 et GLUT4. L'inactivation de p53 induit l'activation de la voie NF- κ B, la surexpression de GLUT3 et donc l'accélération de la glycolyse aérobie [65][67].
- La capacité de p53 à conduire l'ubiquitination et l'inactivation de l'enzyme glycolytique phosphoglycérate mutase (PGM) contribuerait également à réduire le taux glycolytique, tout comme l'expression dépendante de p53 de TIGAR, une protéine qui fonctionne comme une fructose 2,6 bisphosphatase (FBPase) pour réduire les niveaux de fructose 2,6-bisphosphate et le taux glycolytique. À première vue, cette capacité de p53 à limiter la glycolyse semble tout à fait cohérente avec sa fonction de suppresseur de tumeurs, car elle s'opposerait à l'acquisition de la glycolyse aérobie observée dans la plupart des cancers [68][69].

Par ailleurs, p53 est également capable d'inhiber l'expression de la pyruvate kinase déshydrogénase 2 (pdk2), impliquée dans la conversion du pyruvate en acétyl-CoA, favorisant ainsi la production de ce dernier. L'inactivation de p53 pourrait promouvoir la tumorigenèse en diminuant la dépendance cellulaire à l'oxygène et en permettant la croissance dans des conditions d'hypoxie. Cependant, les effets de p53 dépendent de son niveau d'expression et/ou d'activation, ce qui explique la complexité du contrôle, par p53, des différentes voies métaboliques [65].

I.5.4. Les facteurs E2F

Les facteurs E2F semblent jouer un rôle dans la régulation de l'expression de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme des adipocytes. Les protéines à poche pRb (retinoblastomaprotéine) sont phosphorylées par les Cdk (cyclin-dependent protein kinase), ce qui libère les complexes transcriptionnels E2F. Ces complexes E2F peuvent alors induire l'expression des gènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire. Étant donné que les facteurs E2F sont activés dans de nombreux types de cancer (glioblastomes, cancers du poumon, de l'ovaire, du sein, de l'estomac et du côlon), il est probable qu'ils jouent également un rôle dans le métabolisme des cellules cancéreuses.

En effet, E2F1 peut activer l'expression du gène codant pour la luciférase sous le contrôle du promoteur pdk2 (pyruvate déshydrogénase kinase isoenzyme 2), et cette activation est réprimée par p53. E2F1 est également capable de réguler l'expression du gène pdk4. Ces résultats suggèrent que les facteurs E2F1 pourraient favoriser la production de lactate en inhibant les PDK et en entraînant l'inhibition du complexe de la pyruvate déshydrogénase. Il est possible que les autres facteurs E2F participent également à la régulation du métabolisme des cellules cancéreuses [70].

I.5.5. Les récepteurs nucléaires ERR

Les récepteurs nucléaires orphelins, connus sous le nom de ERR (estrogen receptor-related receptor), jouent un rôle important dans le métabolisme énergétique en régulant la biogenèse mitochondriale et l'oxydation des acides gras. En particulier, ERR α et ERR γ régulent l'expression de plusieurs enzymes impliquées dans la glycolyse en se liant au promoteur des gènes correspondants. Les ERR et Myc agissent de manière synergique pour activer la transcription des gènes codant pour ces enzymes. Inversement, l'inhibition de l'expression des ERR dans les cellules cancéreuses diminue la prise de glucose et entraîne une réduction de l'effet Warburg et de la croissance cellulaire [71].

I.5.6. Les miARN

Les miARN sont des ARN endogènes, courts et non codants qui ont un rôle important dans la régulation de nombreux processus physiologiques. Des altérations dans leur expression peuvent contribuer à des maladies. Les miARN peuvent affecter l'effet Warburg en régulant l'expression de facteurs tels que HIF1 α , p53 ou Myc. Par exemple, dans des lymphomes humains et des cellules cancéreuses de la prostate, De plus, les miARN

peuvent directement réguler l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme. Par exemple, le miR-378* inhibe l'expression des gènes cibles de $ERR\alpha$, ce qui inhibe la consommation d'oxygène et augmente la production d'acide lactique et la prolifération cellulaire dans des cellules cancéreuses mammaires. Les miR-155 et miR-143 contrôlent également l'expression de Hk2 dans des cellules cancéreuses mammaires [72].

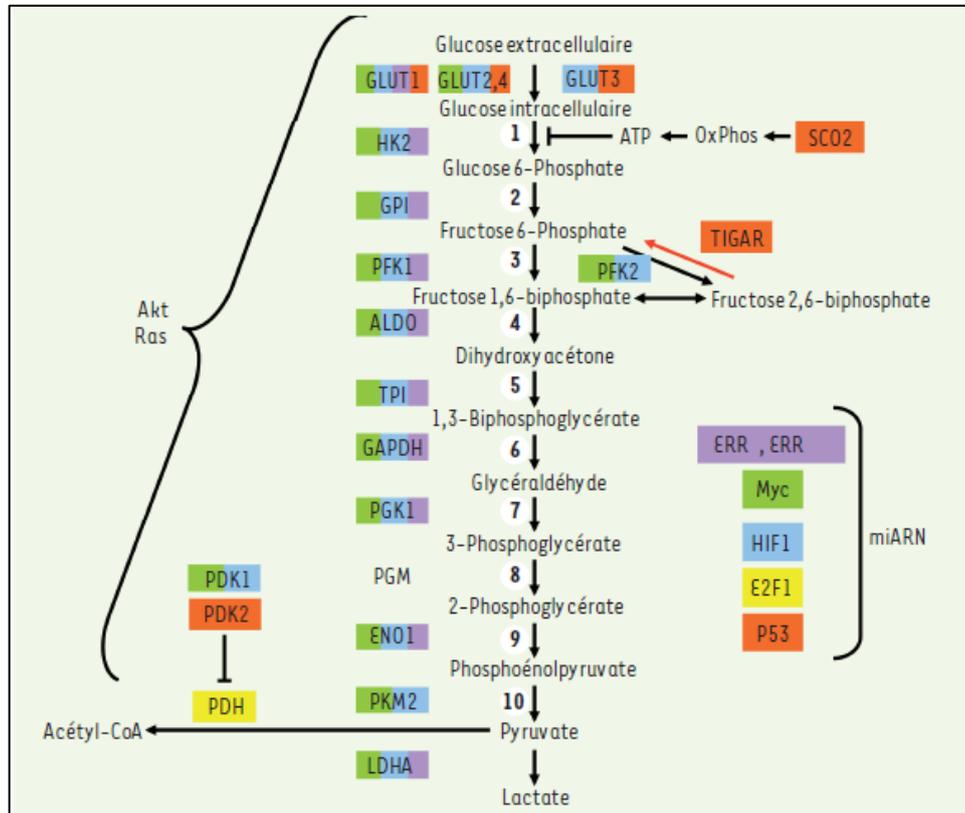


Figure 44 : Les voies de signalisation et les régulations transcriptionnelles impliquées dans la glycolyse [65].

I.6. cycle de l'acide tricarboxylique

L'effet Warburg ne doit cependant pas conduire à sous-estimer l'importance du cycle de l'acide tricarboxylique (TCA) dans les cellules tumorales en prolifération. Bien qu'il ne soit pas couplé à la phosphorylation oxydative. Ce découplage du flux glycolytique mitochondrial peut s'expliquer par l'inactivation de la pyruvate déshydrogénase (PDH), enzyme catalysant la transformation du pyruvate en Acétyl-CoA; ainsi que par la sous-expression du MPC (Mitochondrial pyruvate carrier), responsable du transport du pyruvate dans la mitochondrie.

le cycle TCA assure l'efflux des intermédiaires biosynthétiques pour la synthèse des lipides et des acides aminés, un processus appelé cataplérose. Par exemple le citrate est transféré de la matrice mitochondriale au cytosol pour être clivé par l'ATP citrate lyase (ACL) en oxaloacétate (OAA) et en acétyl-CoA. L'acétyl-CoA est un précurseur lipogénique qui donne naissance aux isoprénoïdes, au cholestérol et aux acides gras. L'OAA, qui peut également être directement extrait du cycle TCA, fournit des pools d'acides aminés non essentiels. Une telle troncature du cycle TCA présente cependant le risque d'altérer l'intégrité mitochondriale [73].

L'afflux d'intermédiaires biosynthétiques (anaplérose) est donc nécessaire pour maintenir la fonction du cycle. La glutamine, l'acide aminé le plus abondant dans les cellules tumorales, a été identifiée comme un acteur majeur de l'anaplérose. La glutamine est utilisée par les cellules tumorales en prolifération pour générer de α -cétoglutarate qui peut être métabolisé par le cycle TCA pour régénérer de l'OAA. Ce processus nécessite une désamination de la glutamine en glutamate par la glutaminase et assure simultanément la synthèse des purines et des pyrimidines à partir du ribose. De manière intéressante, dans la même étude, DeBerardinis et ses collègues ont rapporté que la glutaminolyse peut générer du NADPH via le métabolisme mitochondrial de l' α -cétoglutarate en malate qui peut à son tour être oxydé en pyruvate dans le cytosol. Dans ce processus, la plupart des groupes aminés de la glutamine sont perdus, l'azote étant sécrété sous forme d'ammoniaque et d'alanine. Tout comme la voie des pentoses phosphates associée à la glycolyse, la glutaminolyse peut donc également produire du NADPH en tant qu'énergie pour soutenir la synthèse des acides gras et des nucléotides. Le produit final de la glutaminolyse est, comme pour la glycolyse, le lactate résultant de l'oxydation du pyruvate par la LDH-A [74].

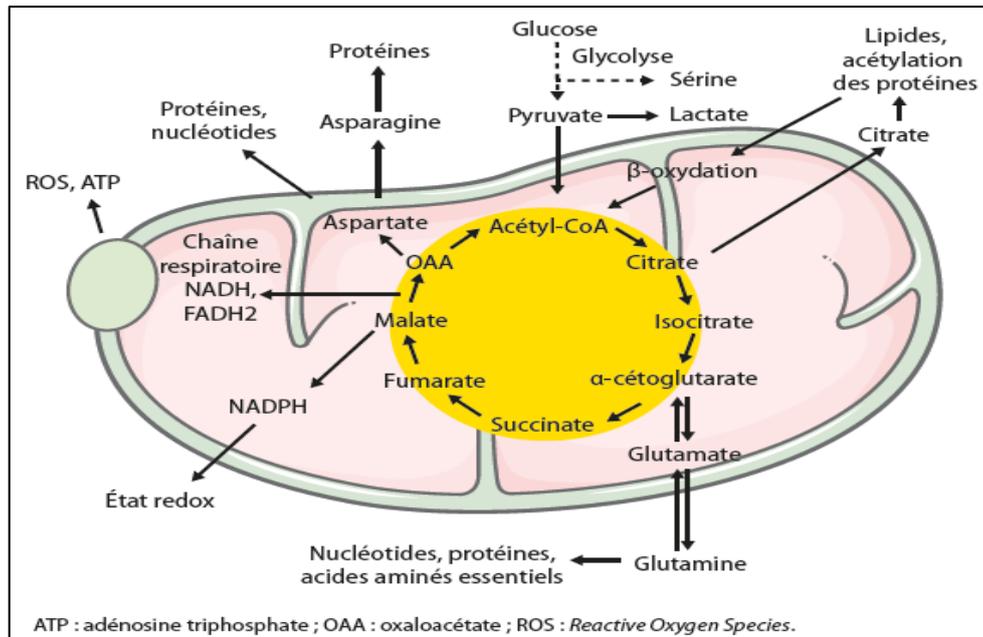


Figure 45: Principales voies de biosynthèse de la mitochondrie. [73].

I.7. la chaîne respiratoire

Le métabolisme du carbone via la glycolyse et le cycle TCA nécessite du NAD^+ comme accepteur d'électrons. L'activité glycolytique accrue des cellules cancéreuses les rend dépendantes de la régénération constante du NAD^+ . L'effet Warburg est une adaptation importante que les cellules anaboliquement actives utilisent pour régénérer le NAD^+ à partir du NADH via la réaction médiée par la LDH. Par conséquent, la sécrétion de lactate est une caractéristique des cellules cancéreuses qui présentent des taux élevés de glycolyse[75].

Les électrons cytosoliques sous forme de NADH peuvent également être transportés dans les mitochondries par des navettes d'électrons spécifiques, telles que la dérivation du malate-aspartate et la dérivation du phosphate de glycérol, afin de faciliter la régénération du NAD^+ dans la chaîne de transport d'électrons (ETC) (Figure 46). Récemment, MCART1 (codé par SLC25A51) a été identifié comme un transporteur mitochondrial de NAD^+ qui pourrait également servir à faire communiquer les pools de NAD^+ et de NADH entre les compartiments cytosolique et mitochondrial [76].

La détermination des rôles spécifiques de la respiration mitochondriale dans le soutien du métabolisme anabolique et de la prolifération cellulaire a révélé que l'une des fonctions

essentielles de l'ETC était de régénérer le NAD^+ pour soutenir la biosynthèse de l'aspartate. En effet, la production d'aspartate peut être compromise par l'inhibition du complexe I ou du complexe III de l'ETC.

Le complexe I de la chaîne respiratoire (principal pourvoyeur de NAD^+) ne peut plus assurer la fourniture de NAD^+ . A cause de HIF-1 qui joue un rôle de médiateur dans la régulation à la baisse de l'OXPPOS par le biais de l'activation transcriptionnelle du NADH. l'activation transcriptionnelle de la NADH déshydrogénase (ubiquinone) 1 α subcomplex subunit 4-like 2 (NDUFA4L2), qui inhibe le complexe I de la chaîne de transport d'électrons (ETC) [77].

Réciproquement, la supplémentation en substrats accepteurs d'électrons, tels que le pyruvate ou l' α -cétobutyrate, a permis d'augmenter le rapport NAD^+/NADH , de restaurer la biosynthèse de l'aspartate et de permettre la prolifération cellulaire même dans les cellules où l'ETC était inhibé. La disponibilité de l'asparagine, produit de l'aspartate, a également été compromise par les inhibiteurs de l'ETC. Il est intéressant de noter que lorsque les inhibiteurs de l'ETC sont appliqués à faibles doses, la supplémentation en asparagine suffit à restaurer la synthèse des nucléotides et la prolifération cellulaire sans restaurer l'abondance de l'aspartate cellulaire [78][79].

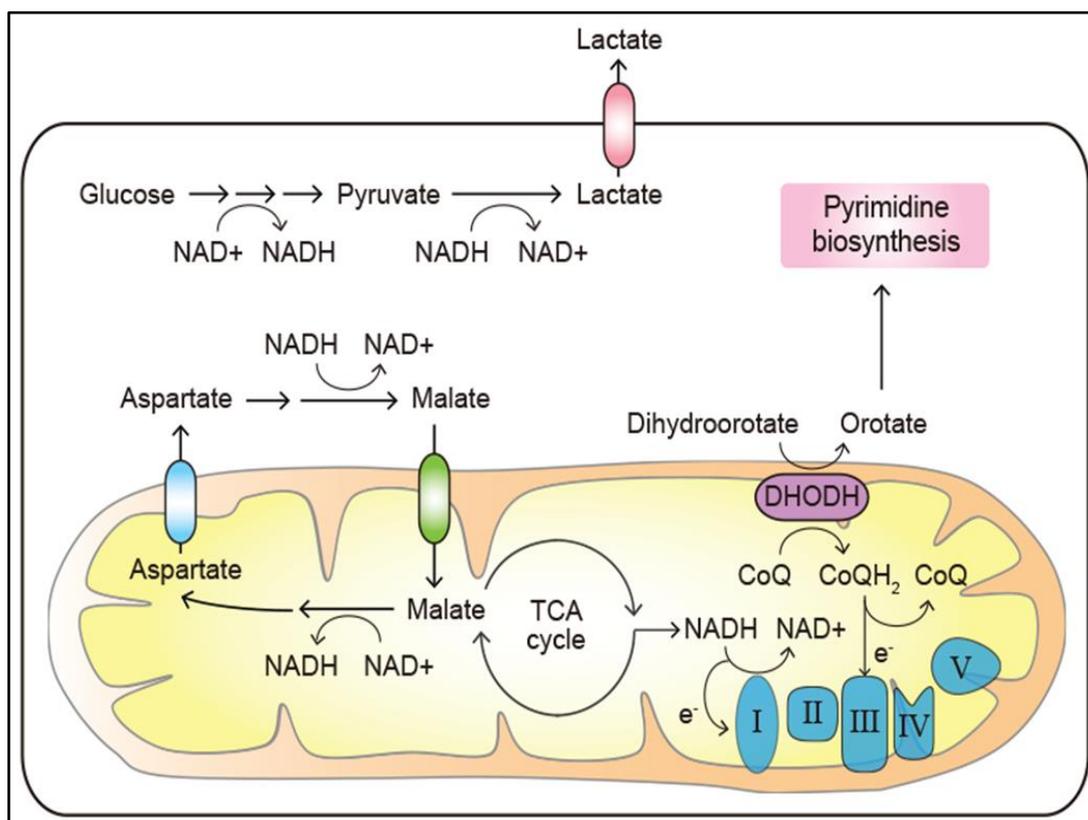


Figure 46 : le besoin de la mitochondrie à des accepteurs d'électrons (ETC)[76].

II. Métabolisme des lipides dans la cellule cancéreuse

Différentes études ont démontré que les cellules cancéreuses présentent des altérations métaboliques pour répondre aux besoins supplémentaires en énergie; en élaborant des stratégies dans des microenvironnements, et en métabolites nécessaires à la prolifération et à la dissémination des cellules cancéreuses [80]. Et aussi à s'adapter en permanence aux changements aux niveaux de nutriments et d'oxygène dans le microenvironnement tumoral[81].

Plusieurs aspects du métabolisme des lipides sont reprogrammés dans le cancer, notamment la biosynthèse et l'oxydation des acides gras (AG), l'absorption des acides gras dans l'environnement, et la modification de ces derniers et la libération d'autres molécules dont le mécanisme a besoin [82][83].

II.1. Reprogrammation du métabolisme des lipides dans le cancer

Les cellules cancéreuses acquièrent des lipides par deux mécanismes; la synthèse et l'absorption à partir des nutriments [84][85].

II.1.1 La synthèse des lipides

De nombreuses preuves ont démontré que le métabolisme des lipides est considérablement reprogrammé dans les cancers [86]. La lipogenèse est fortement régulée positivement dans les cancers humains pour satisfaire les exigences d'une biogenèse membranaire accrue [87][88].

II.1.1.1. Rapport entre les lipides et le glucose

De multiples transporteurs de glucose ainsi qu'une série d'enzymes qui régulent la glycolyse et la synthèse des lipides sont fortement régulés positivement dans les cellules cancéreuses [88][89].

Le glucose est le principal substrat de la synthèse lipidique. Il est converti en pyruvate par glycolyse et pénètre dans les mitochondries pour former du citrate l'acétylCoA(CAC), qui est ensuite libéré dans le cytoplasme pour servir de précurseur à la synthèse des acides gras et du cholestérol [90][91].

De plus, le glycérol qui provient de la réduction du 3-phosphodihydroxyacétone formée au cours de la glycolyse, sert aussi de précurseurs à la synthèse des AGs et du cholestérol aussi [92].

II.1.1.2. La lipogenèse dans le cancer

Des études ont prouvé que les cellules cancéreuses réactivent toutefois la lipogenèse, ce qui leur permet de ne plus dépendre des lipides d'origine externe et de proliférer plus rapidement[93].

Dans les cellules cancéreuses, La signalisation du récepteur du facteur de croissance épidermique (**EGFR**) oncogène régulent hautement l'expression des enzymes dans les voies de la lipogenèse [90][94].

Dans les cellules cancéreuses en hypoxie, les mitochondries sont moins actives et sont modifiées. La présence d'Acétyl-CoA dans l'organisme est diminuée. Alors les cellules cancéreuses modifient le cycle de Krebs de leurs mitochondries en utilisant la Glutamine comme précurseur. Elle sera transformée en α -cétoglutarate et va faire le cycle de Krebs inverse pour arriver au citrate qui va pouvoir ressortir par transporteur transmembranaire de citrate (TTC)/SLC25A1, de la mitochondrie vers le cytoplasme et permettre la synthèse d'Acétyl-CoA puis d'AG [95].

II.1.1.2.1 Synthèse des acides gras

L'acétyl-CoA implique trois enzymes clé: l'ATP citrate lyase (**ACLY**), l'acétyl-CoA carboxylase (**ACC**) et acides gras synthase(**FASN**)[96]. L'ACLY transforme le citrate cytoplasmique obtenue en acétyl-CoA, l'ACC catalyse la réaction de formation du malonyl-CoA, le FASN catalyse la formation du palmitate. Par condensation de ce dernier le stéarate se forme. La SCD1 (stéaroyl-CoAdésaturase 1) intervient pour introduire une double liaison entre les atomes de carbone neuf obtenant en fin des acides gras à longue chaîne [97][98].

Outre le citrate, L'acétate participe à la synthèse pour donner de l'acétyl-CoA par l'enzyme Acyl-coenzyme A synthétase 2 (**ACSS2**) [99][100].

II.1.1.2.2. Synthèse du cholestérol

L'acétyl-CoA implique l'enzyme l'acyl-CoA cholestérol acyltransférase (ACAT), passant par le mevalonate pour obtenir en fin du cholestérol. Il a été démontré que l'accumulation anormale d'ester de cholestérol médié par ACAT contribue hautement à la progression des cellules tumorales [88][101][102].

Quelles que soient les molécules de signalisation impliquées, l'augmentation de la lipogenèse donne aux cellules cancéreuses la possibilité de s'orienter vers différentes voies de biosynthèse pour créer des lipides dotés d'une grande variété de fonctions qui leur permettent de s'adapter et de répondre à leur environnement et d'assurer la poursuite de leur prolifération [103][104].

II.1.1.2. L'absorption

L'absorption d'AG est obtenue à partir des nutriments est assurée par l'utilisation de transporteurs spécialisés; Transporteur sous le nom classes de différenciation 36 (CD36) en association avec la protéine de liaison aux acides gras de la membrane plasmique (FABPpm)[105], et la protéines de transport d'acide gras (FATP). Par contre l'absorption du cholestérol est assurée par le récepteur de lipoprotéine de basse densité (LDLR)[106]. Cette absorption exogène des AG est médiée par le régulateur principal; facteur inductible par l'hypoxie (HIF-1 α), ce facteur est le régulateur principal qui induit l'hypoxie en contrôlant la surexpression des protéines et par la suite la résorption des lipides [107][108].

Lorsque les acides gras AG cellulaires et le cholestérol sont en excès, ils sont convertis en triglycérides (TG) et esters de cholestérol (CE) par les enzymes diacylglycérol-O-acyltransférase 1/2 (DGAT1/2) et le stérol O-acyltransférase (SOAT1), formant des gouttelettes lipidiques (GL) [109], qui contribuent à maintenir l'homéostasie lipidique et de prévenir la lipotoxicité, et constituent également une source d'ATP et de NADPH grâce à leur dégradation suivie d'une β -oxydation en cas du stress métabolique. Cette accumulation de gouttelettes lipidiques est observée dans presque plusieurs types de cancer [110].

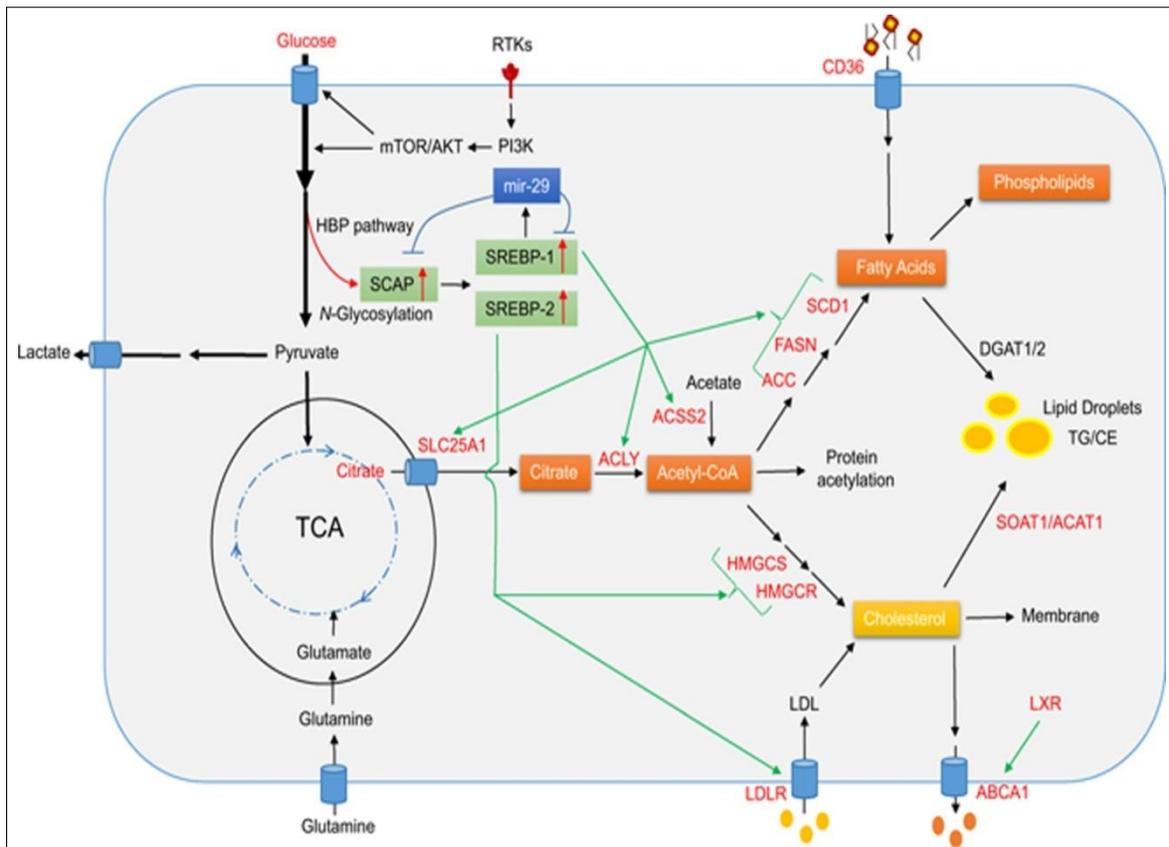


Figure 47: Régulation du métabolisme des lipides dans les cellules cancéreuses.

II.1.2. Processus de la lipolyse

Les cellules tumorales acquièrent également des AG par la décomposition des lipides par un processus appelé lipolyse. Elles font référence à la lipoprotéine lipase (**LPL**) pour libérer les AG libres [111]. Qui peuvent ensuite être décomposés par l'oxydation des acides gras (**OAG**), appelée β -oxydation [112].

Les AG à longue chaîne sont activés en acyl-CoA par l'acyl-CoA synthétase (**ACSN**). L'acyl-CoA est converti en acylcarnitinegrasse à la carnitinepalmitoyltransférase 1 (**CPT1**) et transporté dans la matrice mitochondriale par carnitine-acylcarnitinetranslocase (**CACT**). Grâce à la carnitinepalmitoyltransférase 2 (**CPT2**) l'acylcarnitine est convertis en acyl-CoA, qui est clivée en acétyl-CoA par un cycle répété en quatre étapes catalysé séquentiellement par l'activité de l'acyl-CoA déshydrogénase, de l'énoyl-CoA hydratase, de la 3-hydroxyacyl CoA déshydrogénase et 3-cétoacyl-CoA thiolase, entraînant le raccourcissement des AG de deux carbones à chaque cycle. Le produit de dégradation; acétyl-CoA entre dans le cycle Krebs [113][114].

II.1.2.1. L'augmentation de la lipolyse dans les cellules cancéreuses

L'augmentation de la lipolyse est associée à la cachexie, une manifestation clinique du cancer appelée "perte de graisse". La cachexie est une perte de poids due à l'épuisement des muscles et du tissu adipeux que l'on retrouve dans de nombreux types de cancer et qui est associée à un pronostic plus défavorable[115].

Des études récentes prouvent que la synthèse de l'AG et l'OAG ne peuvent avoir lieu en même temps. Cependant, de nouvelles preuves suggèrent que la OAG pourrait jouer un rôle plus important dans la croissance du cancer et les métastases grâce à son rôle potentiel dans la reprogrammation des cellules cancéreuses ce que l'on pensait auparavant [116]. Elle aide les cellules cancéreuses à répondre au stress oxydatif et à éviter la mort cellulaire (apoptose). En tant que source d'ATP et de NADPH, la β -oxydation fournit l'énergie et le pouvoir réducteur nécessaires à la biosynthèse et permet de lutter contre le stress oxydatif [117].

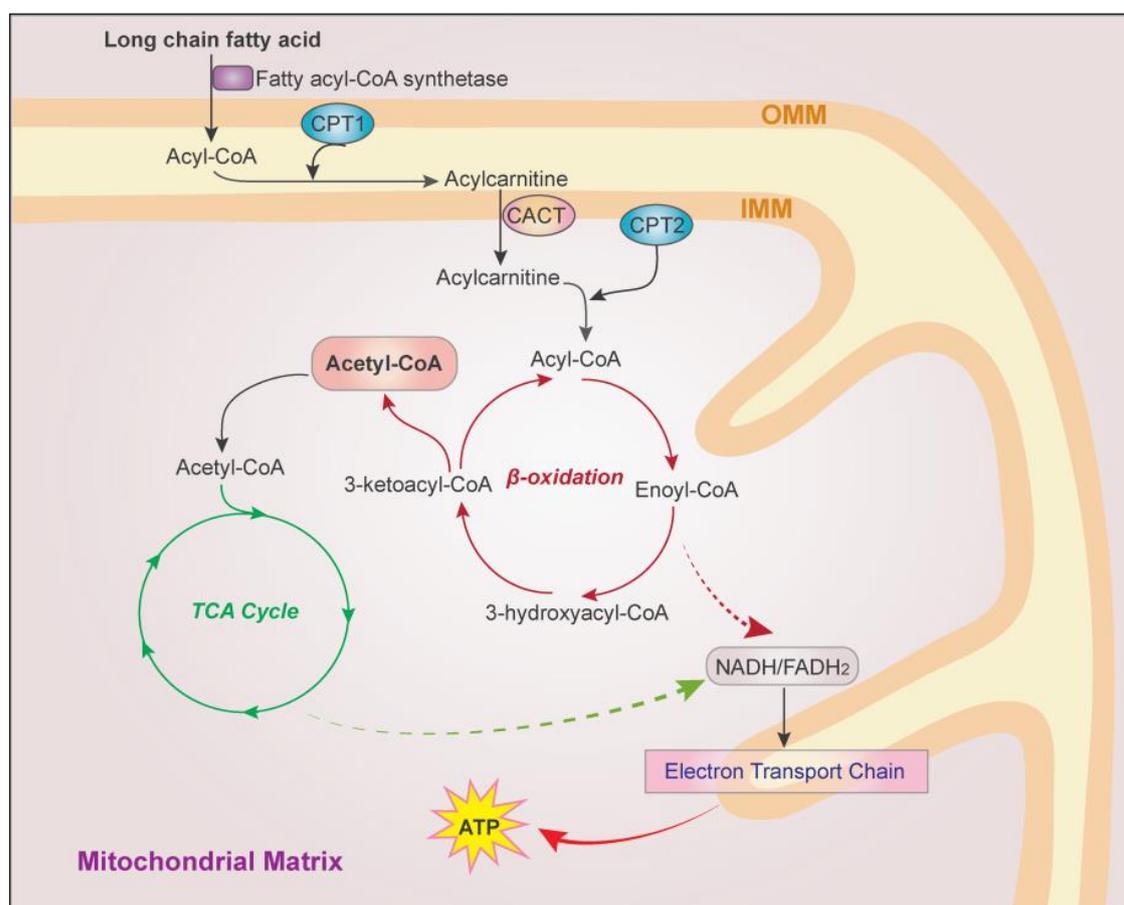


Figure 48 : Le parcours de la B-oxydation dans le cancer. [117].

II.2. Les principaux régulateurs

- **AMPK**

Protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (**L'AMPK**), est une protéine ayant fonction d'enzyme, intervenant dans le métabolisme énergétique. Cette dernière active la protéine de liaison à l'élément régulateur du stérol (**SREBP**) par le biais du **MTOR** qui va interagir positivement dans la progression tumorale [118].

- **PI3K/Akt/MTOR**

La voie de signalisation Phosphatidylinositol-3 kinase (**PI3K**)/A serine/threonine protein kinase (**Akt**) facilite la croissance des cellules cancéreuses grâce à l'activation de cible mammifère de la rapamycine (**mTOR**). De plus, la voie **PI3K/Akt/MTOR** est essentielle à la reprogrammation du métabolisme des lipides dans le cancer. Cette voie régule la biosynthèse des acides gras et du cholestérol via **SREBP** et favorise les principales enzymes lipidiques naissantes (par exemple, **ACC**, **FASN** et **SCD**) à des degrés divers [104].

- **SREBP**

Les **SREBP** sont des protéines de liaison aux éléments régulateurs du stérol (**SREBP**), une famille de facteurs de transcription liés à la membrane dans le réticulum endoplasmique, Ces dernières sont fortement régulés positivement dans divers cancers et favorisent la croissance tumorale, jouent un rôle central dans la régulation des enzymes intervenant dans la synthèse des acides gras et du cholestérol ainsi que l'absorption du cholestérol. Reliant ainsi le métabolisme du glucose et la synthèse des lipides [119].

- **SLC25A1**

Une étape critique pour la synthèse des lipides dans les cellules cancéreuses, Le membre 1 de la famille des transporteurs de solutés 25 (**SLC25A1**), également appelé transporteur de citrate (**CIC**), fonctionne comme un transporteur clé pour exporter le citrate des mitochondries vers le cytoplasme, fournissant un précurseur clé pour la synthèse des acides gras et du cholestérol qui est régulé par **SREBP-1** et joue un rôle important dans la croissance tumorale [99].

- **ACLY**

L'ATP citrate lyase (**ACLY**) convertit le citrate cytoplasmique en acétyl-CoA, un précurseur de la synthèse des lipides dans le cancer et un substrat pour l'acétylation des protéines. L'ACLY est une cible en aval des SREBP, et est régulée positivement dans de nombreux cancers [120]. L'inhibition de l'ACLY au niveau génétique ou pharmacologiquement supprime de manière significative la croissance tumorale. Ces résultats suggèrent que l'ACLY pourrait servir de cible anticancéreuse attrayante [121].

- **ACSS2**

L'acétate est converti en acétyl-CoA par les acétyl-CoA synthétases (**ACSS**), faisant de l'acétate une molécule importante pour la synthèse des lipides dans le cancer [122]. Des études dérivées de patients ont montré que l'acétate contribue à la synthèse d'acétyl-CoA dans les tumeurs [123]. En effet, les cellules cancéreuses dépendent principalement de l'acétate comme source de carbone pour la synthèse des acides gras dans des conditions hypoxiques. Abattre **ACSS2** supprime la prolifération de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses ainsi que la croissance des tumeurs [124].

- **ACC**

Suite à la conversion du citrate et de l'acétate en acétyl-CoA, les enzymes ACC catalysent la carboxylation dépendante de l'ATP de l'acétyl-CoA, générant du malonyl-CoA pour la synthèse des acides gras [125][126]. L'ACC est régulé positivement dans plusieurs cancers humains. L'inhibition des ACC réduit significativement la synthèse des acides gras et supprime la croissance tumorale [127].

- **FASN**

L'acides gras synthase(**FASN**), une enzyme lipogénique clé catalysant la dernière étape de la biogenèse des acides gras, a été largement étudiée dans divers cancers. Les inhibiteurs de FASN, ont été étudiés en préclinique, mais leur pharmacologie et leurs effets secondaires ont limité leur potentiel d'utilisation clinique [128][129].

- **SCD1**

La stéaroyl-CoAdésaturase(**SCD**) est une protéine membranaire intégrale résidant dans l'ER qui catalyse la formation des acides gras mono-insaturés acide oléique ou acide palmitoléique à partir de stéaroyloupalmitoyl-CoA[**130**]. Les produits mono-insaturés de SCD1 sont des substrats clés dans la formation des phospholipides membranaires, des esters de cholestérol et des triglycérides, faisant de SCD1 une cible anticancéreuse prometteuse [**131**].

- **CD36**

Outre la synthèse, l'absorption des lipides à partir de l'environnement exogène est une autre voie importante par laquelle les cellules cancéreuses acquièrent des acides gras. Le CD36 transporte les acides gras dans la cellule tumorale et joue un rôle essentiel dans la croissance des cellules cancéreuses et les métastases [**132**].

- **SOAT1/ACAT1**

Lorsque les lipides cellulaires sont en excès, ils sont convertis en triglycérides et en esters de cholestérol dans le RE par SOAT1/ACAT1, formant des gouttelettes lipidiques [**29**]. Ces gouttelettes ont été observées dans divers types de tumeurs [**29**][**30**]. La stérol O - acyltransférase 1 (SOAT1), également connue sous le nom d'acyl-CoAacyltransférase 1 (ACAT1), convertit le cholestérol en esters de cholestérol pour le stockage dans des gouttelettes lipidiques. Silencer génétiquement SOAT1/ACAT1 ou bloquer son activité à l'aide des inhibiteurs recule efficacement la croissance tumorale [**133**][**134**].

- **CPT1/2**

La β -oxydation des acides gras joue un rôle essentiel dans la croissance tumorale. L'enzyme clé limitant le débit de l'OAG, c'est bien la carnitinepalmitoyltransférase I (**CPTI**), régule directement l'OAG, stimulant ainsi l'adaptation métabolique du cancer [**135**][**136**].

III. Le métabolisme des protéines dans la cellule cancéreuse

Plusieurs études confirment que les cellules cancéreuses ont un besoin accru en acides aminés pour faire face à leur prolifération rapide. Les acides aminés peuvent être répartis en deux classes : les acides aminés non essentiels, tels que glutamate, glutamine, sérine, glycine et proline ; et les acides aminés essentiels, tels que l'arginine, la leucine et la méthionine. En plus d'être utilisés comme substrats pour synthèse des protéines, les acides aminés fonctionnent comme des métabolites et régulateurs métaboliques pour soutenir la croissance des cellules cancéreuses, parmi lesquels la recherche sur la glutamine, la sérine et la glycine a été concentré [137].

La plupart des acides aminés non essentiels sont produits par des réactions de transamination, qui transfèrent le groupe aminé du glutamate à un cétoacide. Les cellules cancéreuses en prolifération absorbent la glutamine et la convertissent en glutamate par le biais de diverses réactions de désamination et de transamination, notamment mitochondriale. Ensemble, ces enzymes génèrent un important pool de glutamate intracellulaire disponible pour la synthèse d'acides aminés non essentiels [138].

L'absorption de la glutamine et l'activité de la glutaminase sont toutes deux stimulées par mTORC1, fournissant du glutamate pour les réactions de transamination et/ou le maintien du cycle TCA, qui contribue également à la synthèse des acides aminés. En outre, lorsque la glutamine intracellulaire dépasse les besoins de la cellule, la glutamine peut être exportée en échange d'acides aminés essentiels pour stimuler mTORC1 et la synthèse des protéines. Ainsi, les conditions de croissance dans lesquelles la glutamine et les acides aminés essentiels sont abondants permettent l'activation de la synthèse protéique Médie par mTORC1[139] [140].

III.1. Métabolisme de la glutamine

Dans les cellules cancéreuses, la glutamine est le principal acide aminé qui sert de métabolite et alimente le cycle de l'acide tricarboxylique (TCA) pour soutenir la production d'ATP mitochondriale. Le métabolisme de la glutamine génère de l' α -cétoglutarate (α -KG) puis de l'oxaloacétate (OAA) et alimente le cycle TCA par une série de réactions biochimiques appelées glutaminolyse2 .

Dans des conditions de privation de glucose, le fumarate, le malate et le citrate dérivés de la glutamine augmentent de manière significative [141]. De même, en cas d'hypoxie ou dans les cellules cancéreuses présentant des dysfonctionnements mitochondriaux, la direction du flux métabolique tend vers l'utilisation de la glutamine est radicalement modifiée. Dans ces conditions, l' α -KG de la glutamine peut subir une carboxylation réductrice pour générer de l'isocitrate, qui est ensuite converti en citrate. En cas de privation de glutamine [142].

La glutamine est transportée dans les cellules par le membre 5 du transporteur d'acides aminés neutres de la famille des transporteurs de solutés 1 (SLC1A5), également connu sous le nom d'ASCT2), et des niveaux élevés de glutamine dans le sang servent de source d'azote et de carbone pour la biosynthèse. La glutamine intracellulaire peut être catalysée par la glutaminase mitochondriale pour produire du glutamate et des ions ammonium. Le glutamate est également un précurseur du glutathion (GSH), qui est un antioxydant cellulaire majeur contribuant au maintien du fonctionnement normal du système immunitaire. Le glutamate peut être converti en α -KG (α -Kétoglutarate), le produit intermédiaire du cycle de l'acide tricarboxylique (TCA), par transamination et désamination oxydative. La désamination oxydative du glutamate est catalysée par la GDH (glutamate déshydrogénase) [143]. De plus, l' α -KG est impliquée dans la carboxylation réductrice et la catalyse inverse pour produire du citrate utilisé pour la synthèse de l'acétyl-CoA et des lipides [144]. L'acide oxaloacétique (OAA), un intermédiaire du cycle TCA, est converti en acide aspartique par transamination, qui est utilisé pour la synthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques. Parallèlement, la glutamine peut favoriser la synthèse de l'UDP-N-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc), qui joue un rôle clé dans le repliement et le transport des protéines. Le manque de glutamine entraîne un mauvais repliement des protéines et une réponse au stress du réticulum endoplasmique.

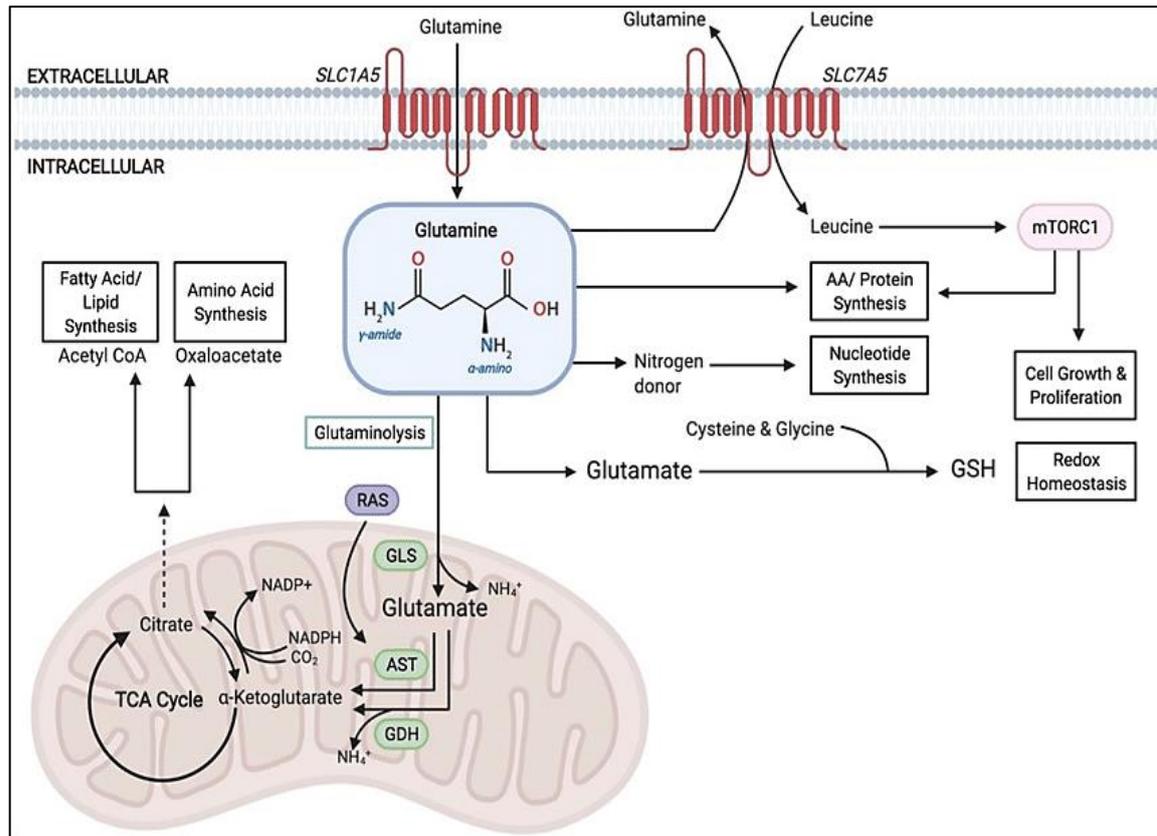


Figure 49: Le rôle de la glutamine dans le cancer [165].

III.2. Les acides aminés dans la cellule cancéreuse

III.2.1. L'asparagine

L'asparagine joue un rôle essentiel dans la suppression de la mort cellulaire apoptotique (145) L'inhibition de la Citrate synthase entraîne un détournement accru de l'OAA (L'acide oxaloacétique) du cycle TCA vers la biosynthèse de l'aspartate et de l'asparagine, protégeant ainsi les cellules de l'apoptose due à l'appauvrissement en glutamine. L'asparagine exogène a complètement rétabli la survie cellulaire dans des conditions d'appauvrissement en glutamine, tandis que l'inhibition de l'asparagine synthétase (ASNS) a conduit à l'apoptose même en présence de glutamine [146].

III.2.2. La glycine

La glycine avec la sérine en tant que précurseurs de base pour la synthèse des protéines, des acides nucléiques et des lipides, sont consommées davantage pour répondre à la prolifération rapide des cellules tumorales. En outre, la biosynthèse de la sérine et de la

glycine affecte la capacité antioxydante cellulaire et favorise également la croissance tumorale [147].

III.2.3. La sérine

La sérine joue un rôle central dans l'anabolisme, en lien direct avec la conversion du glucose. En effet, la sérine peut être synthétisée à partir d'un intermédiaire de la glycolyse : le 3-phosphoglycérate (3-PG). Environ 10% de ce 3-PG est dévié pour la synthèse de la sérine [145].

III.2.4. La Proline

La proline est un acide aminé secondaire protéinogène unique, stocké dans le collagène, la protéine la plus abondante de l'organisme [148]. La proline est interconvertible avec le glutamate, dans lequel la protéine D1-pyrroline-5-carboxylate (P5C) et le c-sémialdéhyde glutamique (GSA) sont utilisés comme intermédiaires. La proline déshydrogénase (oxydase) (PRODH/POX), qui catalyse la transformation de la proline en P5C et joue un rôle dans la formation de l'ADN. proline en P5C et qui fonctionne comme un suppresseur de tumeur mitochondrial mitochondriale, est induite par p53 et PPARc, mais supprimée par les miR-23b* et cMyc [149]. En outre, la GSA dérivée du glutamate ou de la proline peut être convertie en ornithine, qui sert de précurseur à la synthèse de l'arginine dans le cycle de l'urée. L'équipe de Nishio a découvert que la surexpression du gène ORO1 (Oral cancer-overexpressed protein 1) dans les lignées cellulaires ESCC (cancer squameux de l'œsophage) augmente la croissance cellulaire et la formation de colonies. Le mécanisme ORO1 (Oral cancer-overexpressed protein 1) se lie à la pyrroline-5-carboxylate réductase (PYCR) et influence son activité. En conséquence, la PYCR reconvertit le P5C en proline, ce qui entraîne une augmentation du niveau de proline intracellulaire et une réduction de la production de ROS (espèces réactives de l'oxygène), favorisant ainsi la progression de la tumeur [150].

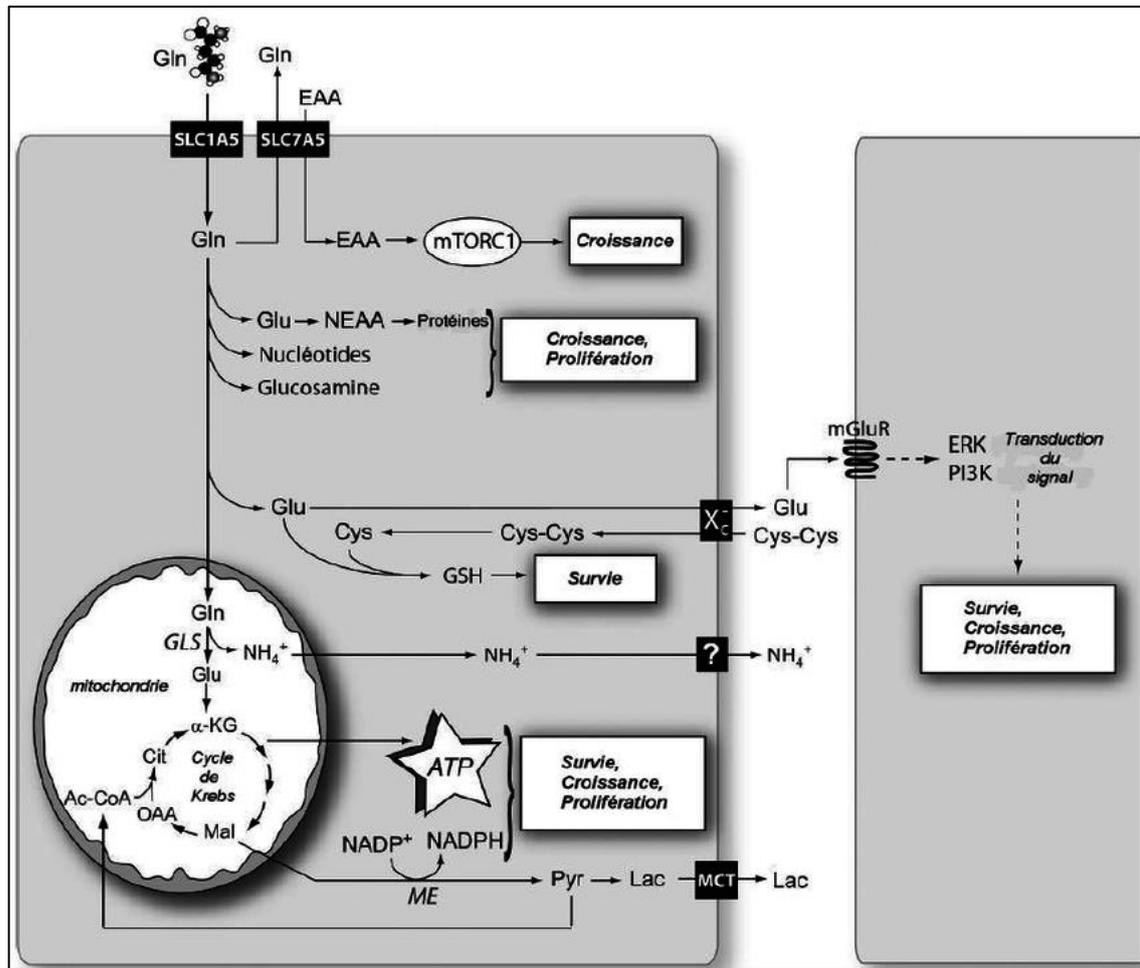


Figure 50: la croissance et la prolifération par des mécanismes métaboliques et non métaboliques des acides aminés [166].

III.3. Cycle de l'urée

L'arginine participe au cycle de l'urée dans lequel l'argininosuccinate synthétase (ASS) catalyse la citrulline et l'acide aspartique pour produire de l'argininosuccinate. L'argininosuccinate est ensuite clivé pour produire de l'arginine. Dans le mélanome malin et le carcinome hépatocellulaire, la carence en ASS entraîne un échec de la synthèse de l'arginine, et la carence en arginine interfère avec la croissance des cellules cancéreuses, ce qui est utilisé pour le traitement des tumeurs malignes avancées [151].

En outre, les cellules tumorales absorbent préférentiellement les acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA) en tant que nutriments. Les trois BCAA sont la valine, la leucine et l'isoleucine. Le métabolisme des BCAA peut répondre à certaines exigences inhérentes au

processus de prolifération du cancer, comme la fourniture d'azote pour la synthèse de novo des nucléotides, la participation à l'activation des voies de signalisation et l'influence de l'expression de nombreux cofacteurs cruciaux dérivés des métabolites [152]. Dans le cas du mélanome, par exemple, lorsque la leucine est absente, l'hyperactivation de la signalisation RAS-MEK ne parvient pas à inhiber mTOR, ce qui déclenche l'apoptose des cellules de mélanome humain [153].

III.4. Régulation du métabolisme des acides aminés dans la cellule cancéreuse

La biosynthèse des protéines est hautement régulée et nécessite l'accès à un ensemble complet d'acides aminés essentiels et non essentiels. Les cellules cancéreuses et les autres cellules sous l'influence d'un facteur de croissance expriment des transporteurs de surface qui leur permettent d'acquérir des acides aminés à partir de l'espace extracellulaire. Cela permet non seulement de fournir aux cellules les matières premières nécessaires à la synthèse des protéines, mais aussi de maintenir l'activité du système de signalisation mTOR, en particulier mTORC1. mTORC1 est stimulé par la présence d'acides aminés et active la synthèse des protéines par ses effets sur la traduction et la biogenèse des ribosomes [154].

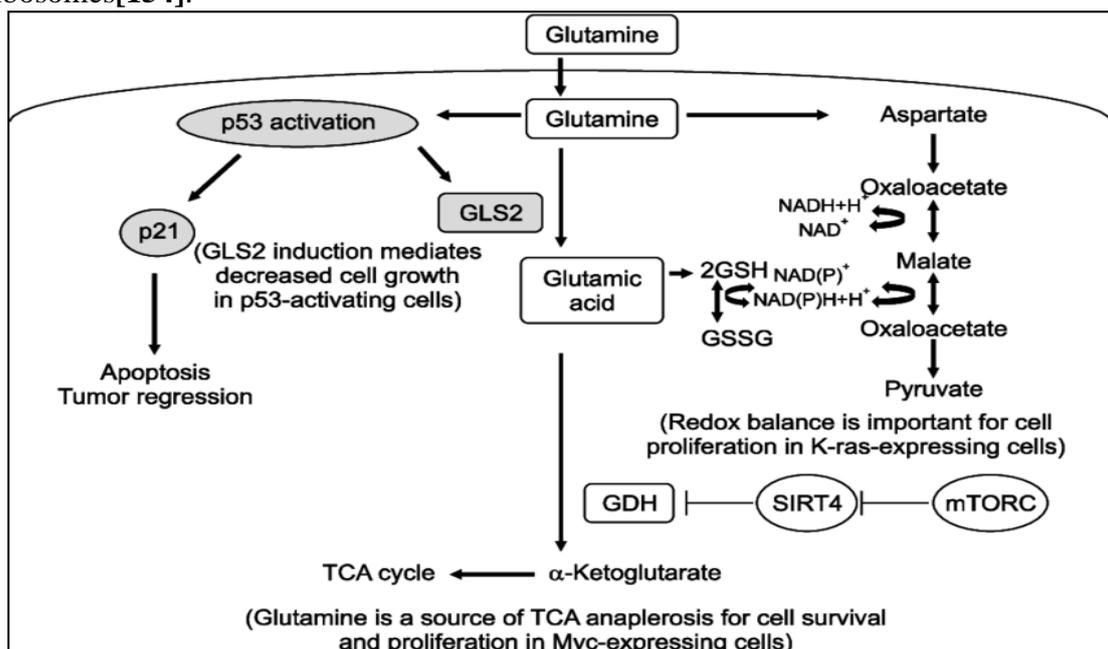


Figure 51: Aperçu schématique du métabolisme de la glutamine, qui est régulé par des oncogènes et des suppresseurs de tumeurs dans les cellules cancéreuses [167].

III.4.1. ARN longs non codants (lncRNA)

LncRNA peut interagir avec le miARN en tant qu'ARN compétitif endogène (ceRNA), et le miARN participe à la régulation de l'expression du gène cible en se liant au 3'UTR de l'ARNm cible [155]. Il a été rapporté que le LncRNA TUG1 favorise le métabolisme de la glutamine en inhibant miR-145 dans le cholangiocarcinome intra hépatique (CCI).

Il a été confirmé que Sirt3, en tant que cible directe de miR-145, active la GDH (Glutamate Déshydrogénase) dans la matrice mitochondriale par désacétylation, régulant ainsi positivement l'expression de la GDH [156]. LncRNA TUG1, agissant comme un miR-145 « éponges » de ceRNA, a augmenté le niveau de Sirt3 et de GDH. Dans le même temps, le glutamate participe à la désamination oxydative médiée par la GDH qui entraîne la réduction de l' α -KG [157].

LncRNA a régulé l'expression de GLS via la voie miR-126/GLS, modifiant ainsi le processus de métabolisme de la glutamine du gliome et favorisant le développement de la tumeur. Le glutamate était également le précurseur du GSH, tandis que miR-126-5p était négativement corrélé au taux de GSH [158].

III.4.2. Le proto oncogène c-Myc

L'oncogène c-MYC active l'expression de la glutaminase (GLS1/GLS2) et le métabolisme de la glutamine dans les cellules cancéreuses, et la glutamine peut être convertie en glutamate même en cas d'hypoxie.

Plusieurs études ont révélé que Myc régule le métabolisme et l'absorption de la glutamine [159]. Dans ces expériences, la dépendance à la glutamine a été induite par l'augmentation de l'expression de Myc, et la privation de glutamine a entraîné l'apoptose. . ont également constaté que la consommation de glutamine était augmentée dans les cellules exprimant Myc, mais que la glutamine était préférentiellement utilisée dans la synthèse du GSH au lieu de l'anaplérose du TCA. En participant à la synthèse du GSH, la glutamine joue un rôle central dans la survie cellulaire de ces cellules exprimant Myc. Cette étude démontre que le rôle antioxydant de la glutamine est essentiel à la survie cellulaire dans les cellules exprimant Myc [160].

III.4.3.L'ubiquitine ligase E3

L'ubiquitine ligase E3 régule le métabolisme du glutamate, essentiel au développement neuronal et à la transduction du signal. La dépendance à la glutamine (Gln) est une caractéristique du métabolisme tumoral et l'ubiquitine ligase RNF5 (Protéine de l'Annulaire 5) régule l'expression des protéines porteuses de la glutamine SLC1A5 et SLC38A2 [161].

III.4.4. Les sirtuines(SIRT)

Les sirtuines sont des désacétylases dépendantes du NAD⁺, ciblant une grande variété de protéines dans le noyau, le cytosol et les mitochondries .

Des études antérieures ont montré que SIRT4 inhibe la glutamine déshydrogénase (GDH), et il est bien établi que la glutamine est une source importante d'anaplérose TCA dans les cellules en prolifération. Le glutamate est produit à partir de la glutamine par la glutaminase (GLS), puis le glutamate est converti en α -cétoglutarate par GDH. L' α -cétoglutarate produit participe au cycle du TCA en tant qu'intermédiaire. Jeong et al. ont démontré que SIRT4 inhibe l'absorption de glutamine et l'anaplérose des cellules présentant des dommages à l'ADN, entraînant un arrêt du cycle cellulaire. Ces résultats suggèrent que l'inhibition de l'anaplérose de la glutamine médiée par SIRT4 peut fonctionner comme un mécanisme suppresseur de tumeur [162] [163].

III.4.5. Le gène K-ras

Étant donné que Ras est important dans l'oncogénèse, la signalisation Ras dans la croissance et la survie des cellules a été largement étudiée. K-ras a été accepté comme l'un des oncogènes les plus fréquemment mutés, et des mutations de K-ras ont été fréquemment trouvées dans un certain nombre de tumeurs. , L'une des principales fonctions de K-ras est de médier la transformation métabolique au cours de la tumorigénèse. Les cellules transformées qui expriment des niveaux élevés de protéine K-ras présentent une sensibilité accrue au glucose, une fonction mitochondriale réduite et une prolifération réduite en réponse à la privation de glutamine. De plus, la transformation K-ras augmente le flux glycolytique, réduit le flux oxydatif du cycle TCA, et améliore l'utilisation de la glutamine dans les fibroblastes [164].

K-ras [KR4] induit la conversion cytosolique de l'aspartate en oxaloacétate, malate et pyruvate. Ces conversions augmentent le rapport NADPH/NADP⁺ grâce auquel les cellules sont capables de maintenir l'équilibre redox et de soutenir la prolifération. Contrairement à la plupart des cellules, qui utilisent la glutamate déshydrogénase (GDH) dans les mitochondries pour convertir le glutamate dérivé de la glutamine en α -cétoglutarate pour le cycle TCA, ces cellules PDAC(L'adénocarcinome canalaire pancréatique) inhibent la GDH et activent les aspartate transaminases (GOT1) par cette voie métabolique régulée par K-ras [164].

Conclusion

Conclusion

Le métabolisme des cellules cancéreuses diffère nettement de celui des cellules saines. Il devient maintenant clair que ces différences peuvent être une force motrice des cellules cancéreuses. C'est-à-dire que la façon dont les cellules cancéreuses génèrent de l'énergie et des matériaux cellulaires peut différer considérablement de la façon dont ces fonctions sont gérées par les cellules saines.

Les voies métaboliques complexes des cellules travaillent ensemble pour convertir les aliments en énergie et en composés chimiques. Les cellules cancéreuses abandonnent souvent les voies de production d'énergie efficaces utilisées par les cellules saines et se tournent vers des stratégies alternatives totalement reprogrammées via les voies de signalisations qui génèrent davantage de matériaux dont elles ont besoin pour se proliférer. Bien que ce changement offre un avantage de croissance aux cellules cancéreuses, il représente également une vulnérabilité. Les cellules qui se divisent rapidement peuvent devenir si dépendantes de ces voies alternatives qu'interférer avec elles pourrait être un moyen puissant de contrecarrer la croissance tumorale.

Les gènes qui sont liés au cancer jouent un rôle dans le métabolisme tumoral reprogrammé. Les gènes connus associés au cancer influencent la façon dont les cellules absorbent les nutriments, convertissent les aliments en énergie et génèrent des composés biologiques vitaux. Il est probable qu'il existe de nombreux gènes et voies métaboliques non encore découverts qui soutiennent la croissance et la survie des tumeurs. Peuvent conduire à de nouvelles approches pour perturber les voies métaboliques des cellules cancéreuses.

Comme ce revirement métaboliques rend les cellules cancéreuses agressives, il peut les rendre aussi plus susceptibles à la mort cellulaire. En exploitant cette faiblesse, et notre connaissance croissante du comportement métabolique des cellules tumorales, pourrait servir de base au développement de thérapies anticancéreuses sur mesure qui pourraient être mise en place;

- Inhibition de la glycolyse,
- Inhibition de la glutamine,
- Inhibition de la B-oxydation,
- la réactivation du cycle de Krebs ou encore augmentation du citrate cytosolique.

Ces thérapies ciblées ont pour objectifs de bloquer la croissance ou la propagation, en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses et qui pourrait être utilisées en association avec la chimiothérapie.

Références Bibliographique

1. Warburg, O. (1956). On respiratory impairment in cancer cells. *Science*. 124: 269.
2. Vogelstein B, Kinzler KW.(2004) .Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*; 10: 789–799.
3. M.G. Vander-Heiden, L.C. Cantley, C.B.(2009).Thompson Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation *Science*, 324 pp. 1029-1033.
4. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. (2008). The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab*; 7: 11–20.
5. M.G. Vander-Heiden, L.C. Cantley, C.B. Thompson.(2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324 , pp. 1029-1033,
6. R.A. Cairns, I.S. Harris, T.W. Mak.(2011). Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer*, 11 pp. 8-95,
7. A. Schulze, A.L.(2012). Harris How cancer metabolism is tuned for proliferation and vulnerable to disruption *Nature*, 491 , pp. 364-373
8. DeBerardinis RJ, Sayed N, Ditsworth D, Thompson CB.(2008) Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Genetics Dev*; 18: 54.
9. Jones RG, Thompson CB.(2009).Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. *Genes Dev*; 23: 537–548
10. J. Bartkova , N. Rezaei , M. Liontos.(2006).La sénescence induite par les oncogènes fait partie de la barrière de la genèse tumorale imposée par les points de contrôle des dommages à l'ADN .*Nature* , 444 , p. 633 - 637

11. Palmer G. (2017). "Chapter 3: The History of Glycolysis: An Example of a Linear Metabolic Pathway". *Bios*.302 .
12. Mehta S .(2011). "Glycolysis – Animation and Notes". PharmaXchange.
13. Shimizu K, Matsuoka Y. (2019). "Regulation of glycolytic flux and overflow metabolism depending on the source of energy generation for energy demand". *Biotechnology Advances*.
14. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. (2002). "The Citric Acid Cycle". *Biochemistry* (5th ed.). *W H Freeman*.
15. Lowenstein JM. (1969). *Methods in Enzymology, Volume 13: Citric Acid Cycle*. *Boston.Academic Press*.
16. Lane AN, Fan TW, Higashi RM .(2009). "Metabolic acidosis and the importance of balanced equations". *Metabolomics*. 5 (2): 163–165.
17. Ingledew WJ, Poole RK.(1984). "The respiratory chains of *Escherichia coli*". *Microbiological Reviews*. 48 (3): 222–71.
18. Stryer L. (1995). "Oxidative phosphorylation.". *Biochemistry* (Fourth ed.). New York: W.H. Freeman and Company. pp. 537–549.
19. Zorova LD, Popkov VA, Plotnikov EY, Silachev DN, Pevzner IB, Jankauskas SS, et al. (2018). "Mitochondrial membrane potential". *Analytical Biochemistry*. 552: 50–59.
20. Jonckheere AI, Smeitink JA, Rodenburg RJ. (2012). "Mitochondrial ATP synthase: architecture, function and pathology". *Journal of Inherited Metabolic Disease*.
21. Ellingwood SS, Cheng A. (2018). Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol* .238(3):131-141.
22. Huijing F. (1975). Glycogen metabolism and glycogen-storage diseases. *Physiol Rev.*;55(4):609-58. [PubMed]

23. Panja S, Patra S, Mukherjee A, Basu M, Sengupta S, Dutta PK. (2013);. A closed-loop control scheme for steering steady states of glycolysis and glycogenolysis pathway. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 10(4):858-68. [PubMed]
24. Nadeau OW, Fontes JD, Carlson GM.(2018). The regulation of glycogenolysis in the brain. *J Biol Chem.* 11;293(19):7099-7107. [PMC free article] [PubMed]
25. Patino, Sara C.; Orrick, Josephine A. (2021), "Biochemistry, Glycogenesis", StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing,.
26. Nuttall FQ, Ngo A, Gannon MC. (2008). "Regulation of hepatic glucose production and the role of gluconeogenesis in humans: is the rate of gluconeogenesis constant?".*Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 24
27. Katz J, TayekJA .(1998). "Gluconeogenesis and the Cori cycle in 12-, 20-, and 40-h-fasted humans". *The American Journal of Physiology.*
28. Kruger, Nicholas J; von Schaewen, Antje (2003). "The oxidative pentose phosphate pathway: structure and organisation". *Current Opinion in Plant Biology.* 6 (3): 236–246.
29. Alfarouk, Khalid O.; Ahmed, Samrein B. M.; Elliott, Robert L.;. (2020). "The Pentose Phosphate Pathway Dynamics". *Metabolites.* 10 (7): 285.
30. G.J. Brewer, (1974),*2,3-BPG and erythrocyte oxygen affinity* , *Annu Rev Med* ,vol.25, p.29–38
31. Bersin RM, Kwasman M, Lau D, Klinski C, Tanaka K, Khorrami P, (1993).« *Importance of oxygen-haemoglobin binding to oxygen transport in congestive heart failure* », *Br Heart J*, vol. 70, , p. 443–447
32. Stryer L (1995). "Fatty acid metabolism.".*Biochemistry (Fourth ed.)*. New York: W.H. Freeman and Company. pp. 603–628.
33. Duncan R.E., Ahmadian M., Jaworski K., Sarkadi-Nagy E., Sul H.S.

- (2007). Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr.* ;27:79–101.
34. Houten SM, Wanders RJ (2010). "A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation". *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 33 (5): 469–77.
35. Ophardt CE .(2013). "Lipid Metabolism Summary". Virtual Chembook. Elmhurst College.
36. Jo Y, Okazaki H, Moon YA, Zhao T. (2016). "Regulation of Lipid Metabolism and Beyond". *International Journal of Endocrinology.*
37. Maier T., Jenni S. et Ban N., (2006) « Architecture of Mammalian Fatty Acid Synthase at 4.5 Å Resolution », *Science*, vol. 311:1258 - 1262,.
38. Ameer F, Scanduzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N.(2014). De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism.*;63(7):895–902. 10.1016/j.metabol.2014.04.003
39. "Protein Metabolism". *Encyclopedia.com.* (2020).
40. Thomas E Creighton. (1993). "Chapter 10 - Degradation". *Proteins: Structures and Molecular Properties* (2nd ed.). W H Freeman and Company.
41. Inobe, Tomonao; Matouschek, Andreas (2014). « Paradigmes de dégradation des protéines par le protéasome ». *Opinion actuelle en biologie structurale* . **24** : 156–164.
42. Krebs HA. (1973). The discovery of the ornithine cycle of urea synthesis. *Biochem Education* 1: 19–23.
43. Shambaugh, G. E. (1977). "Urea biosynthesis I. The urea cycle and relationships to the citric acid cycle". *The American Journal of Clinical Nutrition.* **30** (12): 2083–2087.
44. Staudt, A. C. et Wenkel, S. (2011), Regulation of protein function by ‘microProteins’, *EMBO reports*, 12 (1), 35-42.

45. Malthiery, Y., & Savagner, F. (2006). Métabolisme énergétique de la cellule cancéreuse : exemple des tumeurs endocrines riches en mitochondries. *Annales d'Endocrinologie*, 67(3), 205–213.
46. Pascale, R. M., Calvisi, D. F., Simile, M. M., Feo, C. F., & Feo, F. (2020). The Warburg Effect 97 Years after Its Discovery. *Cancers*.
47. Warburg O. (1956) On the origin of cancer cells. *Science*; 123 : 309-14.
48. Lopez-Lazaro, M. (2008). The Warburg effect: why and how do cancer cells activate glycolysis in the presence of oxygen? *AntiCancer Agents Med Chem*,8(3), 305-312.
49. Denko, N.C. (2008). Hypoxie, HIF1 et métabolisme du glucose dans la tumeur solide. *Nat Rev Cancer*.705-713.
50. Jeremy M. Berg, Jeremy Mark Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer. (2013) *Biochimie 7e edition*. 1224 p.
51. Tornheim, K. (2018). Glucose Metabolism and Hormonal Regulation. *Reference Module in Biomedical Sciences* .
52. Olivier Feron. (2009). Pyruvate into lactate and back: From the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiotherapy and Oncology* , 92 329–333.
53. Wang, Z., & Dong, C. (2018). Gluconeogenesis in Cancer: Function and Regulation of PEPCK, FBPase, and G6Pase. *Trends in Cancer*.
54. Pavlova, N.N. and Thompson, C.B. (2016) The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*. 23, 27–47
55. Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144. 646–674
56. Pascale, R. M., Calvisi, D. F., Simile, M. M., Feo, C. F., & Feo, F. (2020). The Warburg Effect 97 Years after Its Discovery. *Cancers*, 12(10), 2819.

57. Elstrom RL, Bauer DE, Buzzai M, et al. (2004). Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Res* ;64:3892-3899.
58. Robey RB, Hay N. (2009). Is Akt the Warburg kinase? Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis. *Semin Cancer Biol* .
59. Wofford JA, Wieman HL, Jacobs SR, et al. (2008) IL-7 promotes Glut1 trafficking and glucose uptake via STAT5-mediated activation of Akt to support T-cell survival. *Blood* .2101-2111.
60. Chiaradonna F, Sacco E, Manzoni R, et al. (2006). Ras-dependent carbon metabolism and transformation in mouse fibroblasts. *Oncogene* .
61. Yun J, Rago C, Cheong I, et al. (2009) . Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science*.
62. Faubert B, Boily G, Izreig S, et al. (2013). AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. *Cell Metab* .1113-124.
63. Nathalie Mazure, Stéphan Clavel. (2016). Hypoxie, mitochondrie et cancer. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition - Vol. XX - n° 10 - décembre 294-298.
64. Schiliro, C., & Firestein, B. L. (2021). Mechanisms of Metabolic Reprogramming in Cancer Cells Supporting Enhanced Growth and Proliferation. *Cells*, 10(5), 1056.
65. Julie Razungles, Vincent Cavaillès, Stéphan Jalaguier, Catherine Teyssier.(2013). L'effet Warburg. De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. *médecine/sciences* ; 29 : 1026-33.
66. Liu C, Jin Y, Fan Z. (2021). The Mechanism of Warburg Effect-Induced Chemoresistance in Cancer. *Front Oncol*.

67. Schwartzberg-Bar-Yoseph F, Armoni M, Karnieli E.(2004).The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression. *Cancer Res*64: 2627–2633.
68. Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, Vidal MN, Nakano K, Bartrons R, Gottlieb E, Vousden KH.(2006). TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell* ,126: 107–120
69. Kondoh H, Leonart ME, Gil J, Wng J, Degan P, Peters G, Martinez D, Carnero A, Beach D. (2005). Glycolytic enzymes can modulate cellular lifespan. *Cancer Res* 65: 177–185.
70. Chen HZ, Tsai SY, Leone G . (2009).Emerging roles of E2Fs in cancer : an exit from cell cycle control. *Nat Rev Cancer* .
71. Cai Q, Lin T, Kamarajugadda S, et al. (2013).Regulation of glycolysis and the Warburg effect by estrogenrelated receptors. *Oncogene*.
72. Gao P, Sun L, He X, et al. 2012 MicroRNAs and the Warburg effect : new players in an old arena. *Curr Gene Ther*.
73. Kovacevic Z, McGivan JD. (1983)Mitochondrial metabolism of glutamine and glutamate and its physiological significance. *Physiol Rev*;63:547–605.
74. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, et al. (2007).Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*;104:19345–50.
75. Vander Heiden MG, Cantley LC, and Thompson CB. (2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324, 1029–1033

-
76. Birsoy K, Wang T, Chen WW, Freinkman E, Abu-Remaileh M, and Sabatini DM (2015). An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell Proliferation Is to Enable Aspartate Synthesis. *Cell* ,162, 540–551.
77. Tello, D., Balsa, E., Acosta-Iborra, B., Fuertes-Yebra, E., Elorza, A., Ordóñez, Á., ... Landázuri, M. O. (2011). Induction of the Mitochondrial NDUFA4L2 Protein by HIF-1 α Decreases Oxygen Consumption by Inhibiting Complex I Activity. *Cell Metabolism*, 14(6), 768–779.
78. Birsoy K, Wang T, Chen WW, Freinkman E, Abu-Remaileh M, and Sabatini DM (2015). An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell Proliferation Is to Enable Aspartate Synthesis. *Cell* ,162, 540–551.
79. Krall AS, Mullen PJ, Surjono F, Momcilovic M, Schmid EW, Halbrook CJ, Thambundit A, Mittelman SD, Lyssiotis CA, Shackelford DB, et al. (2021). Asparagine couples mitochondrial respiration to ATF4 activity and tumor growth. *Cell Metab* 33, 1013–1026 e1016.
80. Hanahan D, Weinberg RA. (2011). Les caractéristiques du cancer: la prochaine génération. *Cellule*. 144 :646–74.
81. Kroemer G, Pouyssegur J. (2008). Métabolisme des cellules tumorales : talon d'Achille du cancer. *Cellule cancéreuse*. ; 13: 472–82.
82. Rohrig F, Schulze A. (2016). The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat Rev Cancer*. 16(11):732-749.
83. Beloribi-Djefaflija S, Vasseur S, Guillaumond F.(2016). Lipid metabolic reprogramming in cancer cells. *Oncogenesis*.
84. Baenke F, Peck B, Miess H, Schulze A. (2013). Hooked on fat: the role of lipid synthesis in cancer metabolism and tumour development. *Dis Model Mech*. 6(6):1353–63.

85. Cheng, C.; Geng, F.; Cheng, X.; Guo, D. (2018) Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer. *Cancer Commun.* 38, 27.
86. Abramson HN. (2011). The lipogenesis pathway as a cancer target. *J Med Chem.*; 54 16: 5615– 5638.
87. Guo D, Bell EH, Chakravarti A.(2013). Lipid metabolism emerges as a promising target for malignant glioma therapy. *CNS Oncol.* 2 3: 289– 2993804348
88. Rohrig F, Schulze A. (2016).The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat Rev Cancer.*16 11: 732– 749.
89. FEBS J.Santos CR, Schulze A. (2012) Lipid metabolism in cancer. *279 15: 2610– 2623.*
90. Guo D.(2016) SCAP links glucose to lipid metabolism in cancer cells. *Mol CellOncol.*
91. Currie E, Schulze A, Zechner R, Walther TC, Farese RV Jr. (2013).Cellular fatty acid metabolism and cancer.*Cell Metab.*18 2: 153– 161
92. Lounis MA, Ouellet V, Péant B, Caron C, Li Z, Al-Mass A, Madiraju SRM, Mes-Masson AM, Prentki M, Saad F. (2021). Expression élevée de la glycérol-3-phosphate phosphatase comme biomarqueur de mauvais pronostic et cancer agressif de la prostate. *Cancers.*
93. Catalina-Rodriguez O ,Kolukula VK , Tomita Y , Preet A , Palmieri F , Wellstein A , et al.(2012) Le transporteur de citrate mitochondrial, CIC, est essentiel pour l'homéostasie mitochondriale . *Oncocible.*: 1220 – 1235 .
94. Koundouros, N.; Poulogiannis, G. (2019) reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *Br. J. Cancer,* 122, 4–22.

95. Cheng C, Ru P, Geng F, Liu J, Yoo JY, Wu X, et al. (2015). Glucose-mediated N-glycosylation of SCAP is essential for SREBP-1 activation and tumor growth. *Cancer Cell*.
96. Reynolds MR, Lane AN, Robertson B, Kemp S, Liu Y, Hill BG, Dean DC, Clem BF. (2014). Contrôle du métabolisme de la glutamine par le suppresseur de tumeur Rb. *Oncogene*;33:556-66.
97. Wang, C.; Shao, L.; Pan, C.; Ye, J.; Ding, Z.; Wu, J.; Du, Q.; Ren, Y.; Zhu, C. (2019) Elevated level of mitochondrial reactive oxygen species via fatty acid β -oxidation in cancer stem cells promotes cancer metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Stem Cell Res*.
98. Horton JD, Goldstein JL , Brown MS . (2002) SREBP : activateurs du programme complet de synthèse du cholestérol et des acides gras dans le foie . *J Clin Invest* .109 9 : 1125 – 1131.
99. KolukulaVK ,Sahu G , Wellstein A , Rodriguez OC , Preet A , Iacobazzi V , et al. (2014). SLC25A1, ou CIC, est une nouvelle cible transcriptionnelle du mutant p53 et un marqueur de pronostic tumoral négatif .*Oncocible* .1212 – 1225.
100. ConvertiniP ,Menga A , Andria G , Scala I , Santarsiero A , Castiglione Morelli MA , et al. (2016) La contribution de la voie du citrate au stress oxydatif dans le syndrome de Down .*Immunologie* .149 4 : 423 – 431.
101. Ma, Y.; Temkin, S.M.; Hawkrigde, A.M.; Guo, C.; Wang, W.; Wang, X.-Y.; Fang, X. (2018) Fatty acid oxidation: An emerging facet of metabolic transformation in cancer. *Cancer Lett*. 435, 92–100.
102. Horton JD , Goldstein JL , Brown MS . SREBP (2002): activateurs du programme complet de synthèse du cholestérol et des acides gras dans le foie . *J Clin Invest* . ; 109 9 : 1125 – 1131 150968

103. Yoshii, Y. et al. (2009) .L'acétyl-CoA synthétase cytosolique a affecté la survie des cellules tumorales sous hypoxie : la fonction possible dans le métabolisme tumoral de l'acétyl-CoA/acétate. *Cancer Sci.* 1000 , 821–827
104. Pungsrinont T, Kallenbach J, Baniahmad A. (2021).Rôle de la voie PI3K-AKT-mTOR en tant que mécanisme de signalisation et de médiation de la résistance à la thérapie du cancer de la prostate .*Int J Mol Sci.*22 (20):11088.
105. Huang WC, Li X, Liu J, Lin J, Chung LW. (2012). Activation of androgen receptor, lipogenesis, and oxidative stress converged by SREBP-1 is responsible for regulating growth and progression of prostate cancer cells. *Mol Cancer Res.*; 1001: 133– 142.
106. Goldstein JL , Brown MS (2009). Le récepteur LDL . *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* ; 29 4 : 431 – 438 2740366
107. Sun, R.C.; Denko, N.C. (2014) Hypoxic regulation of glutamine metabolism through HIF1 and SIAH2 supports lipid synthesis that is necessary for tumor growth. *Cell Metab.*, 19, 285–292.
108. Santos CR, Schulze A. (2012) Lipid metabolism in cancer. *FEBS J.* ; 279 15: 2610– 2623.
109. Petan, T.; Jarc, E.; Jusovi´c, M. (2018). Lipid droplets in cancer: Guardians of fat in a stressful world. *Molecules*, 23, 19-41.
110. Cheng X, Li J, Guo D. (2018). SCAP/SREBPs are central players in lipid metabolism and novel metabolic targets in cancer therapy. *Curr Top Med Chem.* 18:484–493.
111. Min HY, Lee HY. (2017) Oncogene-driven metabolic alterations in cancer. *Biomol Ther (Seoul)*.
112. Snaebjornsson, M.T.; Janaki-Raman, S.; Schulze, A. (2020). Greasing the wheels of the cancer machine: The role of lipid metabolism in cancer. *Cell Metab.* 31, 62–76.

113. Kuemmerle, N.B.; Rysman, E.; Lombardo, P.S.; Flanagan, A.J.; Lipe, B.C.; Wells, W.A.; Pettus, J.R.; Froehlich, H.M.; Memoli, V.A.; Morganelli, P.M.; et al. (2011). Lipoprotein lipase links dietary fat to solid tumor cell proliferation. *Mol. Cancer Ther.*, 10, 427–436.
114. Maan, M.; Peters, J.M.; Dutta, M.; Patterson, A.D. (2018) Lipid metabolism and lipophagy in cancer. *Biochem.Biophys. Res. Commun.*, 504, 582–589.
115. Dalal, S.(2019). Lipid metabolism in cancer cachexia. *Ann. Palliat. Med.* 8, 13–23.
116. Peck B , Schulze A . (2016). Désaturation lipidique - la prochaine étape pour cibler la lipogenèse dans le cancer ? . *FEBS J.* 283 15 : 2767 – 2778 .
117. Wang, C.; Shao, L.; Pan, C.; Ye, J.; Ding, Z.; Wu, J.; Du, Q.; Ren, Y.; Zhu, C. (2019) Elevated level of mitochondrial reactive oxygen species via fatty acid β -oxidation in cancer stem cells promotes cancer metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Stem Cell Res. Ther.*, 10.
118. Wang W, Guan KL. (2009) AMP-activated protein kinase and cancer. *Acta Physiol (Oxf)*; 196(1):55–63.
119. Shimano H , Sato R . (2017) Métabolisme lipidique régulé par SREBP : physiologie convergente - physiopathologie divergente . *Nat Rev Endocrinol* . ;
120. Zaidi N , Swinnen JV , Smans K .(2012).ATP-citrate lyase : un acteur clé du métabolisme du cancer . *Cancer Rés*; 72 15 : 3709 – 3714 .
121. Hanai JI, Doro N, Seth P, Sukhatme VP. (2013). L'inactivation de l'ATP citrate lyase a un impact sur les cellules souches cancéreuses in vitro .*Mort cellulaire Dis.*
122. Comerford SA, Huang Z , Du X , Wang Y , Cai L , Witkiewicz AK , et al. (2014) Dépendance à l'acétate des tumeurs. *Cellule* . ; 159 7 : 1591 – 1602 4272450

123. Mashimo T , Pichumani K , Vemireddy V , Hatanpaa KJ , Singh DK , Sirasanagandla S , et al. (2014). L'acétate est un substrat bioénergétique pour le glioblastome humain et les métastases cérébrales .Cellule . 159 7 : 1603 – 1614 .
124. SchugZT , Peck B , Jones DT , Zhang Q , Grosskurth S , Alam IS , et al. (2015) L'acétyl-CoA synthétase 2 favorise l'utilisation de l'acétate et maintient la croissance des cellules cancéreuses sous stress métabolique . Cellule cancéreuse . 27 1 : 57 – 71.
125. Wang C , Rajput S , Watabe K , Liao DF , Cao D . (2010). Acétyl-CoA carboxylase- a comme nouvelle cible pour le traitement du cancer .Avant Biosci (Schol Ed).515 – 526 .
126. ZuX ,Zhong J , Luo D , Tan J , Zhang Q , Wu Y , et al.(2013). Génétique chimique des acétyl-CoAcarboxylases .Molécules . 18 2 : 1704 – 1719 .
127. Jones JE ,Esler WP , Patel R , Lanba A , Vera NB , Pfefferkorn JA , et al. (2017) L'inhibition de l'acétyl-CoA carboxylase 1 (ACC1) et 2 (ACC2) réduit la prolifération et la lipogenèse de novo des cellules de glioblastome humain EGFRvIII .PLoSONE .
128. MenendezJA ,Lupu R . (2017). La synthase d'acide gras (FASN) comme cible thérapeutique dans le cancer du sein . Expert OpinTherCibles .
129. Jones SF, Infante JR. (2015).Voies moléculaires : synthase des acides gras . Clin Cancer Res. 21 24 : 5434 – 5438 .
130. Bai Y ,McCoy JG , Levin EJ , Sobrado P , Rajashankar KR , Fox BG , et al. (2015) Structure aux rayons X d'une stéaroyl-CoAdésaturase de mammifère .Nature .524: 252 – 256 .
131. NtambiJM , Miyazaki M .(2004) Régulation des stéaroyl-CoAdésaturases et rôle dans le métabolisme . ProgLipidRes. 432 : 91 – 104 .

132. Zhao J ,Zhi Z , Wang C , Xing H , Song G , Yu X , et al. (2017). Les lipides exogènes favorisent la croissance des cellules cancéreuses du sein via CD36. *OncolRep.* 3814: 2105 – 2115.
133. Geng F , Cheng X , Wu X , Yoo JY , Cheng C , Guo JY , et al. (2016). L'inhibition de SOAT1 supprime la croissance du glioblastome en bloquant la lipogenèse médiée par SREBP-1 .*Clin Cancer Res.* 22 21 : 5337 – 5348.
134. OhmotoT ,Nishitsuji K , Yoshitani N , Mizuguchi M , Yanagisawa Y , Saito H , et al. (2015). K604, un inhibiteur spécifique de l'acylCoA:cholestérolacyltransférase 1, supprime la prolifération des cellules de glioblastome U251MG. *Mol Med Rep.* 12 4 : 6037 – 6042.
135. CorbetC ,Féron O . (2017). Rôles émergents du métabolisme des lipides dans la progression du cancer. *CurrOpinClinNutrMetab Care.* 20 4: 254 – 260.
136. NakamuraMT ,Yudell BE , Loor JJ . (2014). Régulation du métabolisme énergétique par les acides gras à longue chaîne .*ProgLipidRes*
- 137.Togashi Y et al (2014) Frequent amplification of ORAOV1 gene in esophageal squamous cell cancer promotes an aggressive phenotype via proline metabolism and ROS production. *Oncotarget* 5 :2962–2973
138. Smith HQ, et al. (2019) Glutamate dehydrogenase, a complex enzyme at a crucial metabolic branch point. *Neurochem Res.*;117–32
- 139.M. Laplante, D. M. Sabatini(2012)., mTOR signaling in growth control and disease. - *Cell* 149, 274–293
140. C. T. Hensley, A. T. Wasti, R. J. DeBerardinis(2013)., Glutamine and cancer: Cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J. Clin. Invest.* 123, 3678–3684
141. Le, A. et al.(2012). Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metab.* 15, 110–121

142. Altman BJ, Stine ZE, Dang CV (2016). From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat Rev Cancer.*;619–34.
143. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione (2009): overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med.*:1–12.
144. Mullen, A. R. et al. (2012) Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria. *Nature* 481, 385–388
145. hang, J. et al.(2014) Asparagine plays a critical role in regulating cellular adaptation to glutamine depletion. *Mol Cell* 56, 205–218
146. Pavlova, N. N. et al. (2018) As extracellular glutamine levels decline, asparagine becomes an essential amino acid. *Cell Metab.* 27, 428–438.
147. Amelio I, et al (2014). Serine and glycine metabolism in cancer. *Trends BiochemSci.*;39 :191–8.
148. Phang JM, Liu W, Hancock C, Christian KJ (2012) The proline regulatory axis and cancer. *Front Oncol* 2:60
149. Djebali S, et al (2012). Landscape of transcription in human cells. *Nature.*;489 :101–8.
150. Le A, et al. (2012) Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metab.*;15 :110–2
151. Sivanand S, Vander Heiden MG (2020). Emerging roles for branched-chain amino acid metabolism in cancer. *Cancer Cell.*;37 :147–56.
152. Sheen JH, et al (2011). Defective regulation of autophagy upon leucine deprivation reveals a targetable liability of human melanoma cells in vitro and in vivo. *Cancer Cell.*;19 :613–28
153. A. N. McCracken, A. L. Edinger, (2013). Nutrient transporters: The Achilles' heel of anabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* 24, 200–208 .

-
154. Schlicker C, et al. (2008) Substrates and regulation mechanisms for the human mitochondrial sirtuins Sirt3 and Sirt5. *J Mol Biol.*;790–801.
155. Zeng B, et al. (2017) LncRNA TUG1 sponges miR-145 to promote cancer progression and regulate glutamine metabolism via Sirt3/GDH axis. *Oncotarget.*;8:113650–61
156. Liu L, et al. (2018) Long non-coding RNA HOTAIR acts as a competing endogenous RNA to promote glioma progression by sponging miR-126-5p. *J Cell Physiol.*; 233 6822–6831
157. Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, Lee YS, Kita K, Ochi T, et al. 2009c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature.*;458:762–5.
158. Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, Sayed N, Zhang XY, Pfeiffer HK, et al. 2008Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc Natl Acad Sci USA.*;105:18782–7
159. Carafa V, Nebbioso A, Altucci L2012;. Sirtuins and disease: the road ahead. *Front Pharmacol.* 3:4
160. Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, Fahie K, Christodoulou DC, Murphy AJ, et al. 2006SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells. *Cell.*;126:941–54.
161. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB2008. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab.*;7:11–20
162. Perez-Mancera PA, Tuveson DA. 2006 Physiological analysis of oncogenic K-ras. *Methods Enzymol.*;407:676–90.

163. Gaglio D, Metallo CM, Gameiro PA, Hiller K, Danna LS, Balestrieri C, et al. 2011 Oncogenic K-Ras decouples glucose and glutamine metabolism to support cancer cell growth. *Mol Syst Biol.*;7:523
164. Son J, Lyssiotis CA, Ying H, Wang X, Hua S, Ligorio M, et al. 2013 Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. *Nature.*;496:101–5.
165. Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pages M, Pestell RG, Sotgia F, Lisanti MP (2017) Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol* 14(1):11–31.
166. DeBerardinis RJ, Cheng T. 2010; Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. *Oncogene* 29:313-24
167. Min-Hyun Kim, Hyeyoung Kim (2013) ; Oncogenes and Tumor Suppressors Regulate Glutamine Metabolism in Cancer Cells. *JOURNAL OF CANCER PREVENTION*