

**CONCOURS
PACES - PARAMEDICAUX**

UE 2A

La cellule et les tissus

Jeudi 17 décembre 2015

Durée de l'épreuve : 1 heure 20 min.

Recommandations

Le sujet comporte **18 pages** (page de garde non comprise)

ATTENTION : Le sujet est imprimé en Recto/Verso

Soit **58 questions à choix multiples (QCM)**.

Les réponses doivent être impérativement reportées sur la grille QCM

Noircir sur la grille réponse les cases qui correspondent aux propositions ou items justes.

Au moins une case doit être cochée car le nombre d'items justes par QCM varie de un à cinq que l'intitulé soit au singulier ou au pluriel.

Aucun document n'est autorisé.

Les calculatrices sont interdites.

Pr JP Merlio

1. Parmi les cellules suivantes issues de la gamétogenèse, lesquelles sont haploïdes (23 chromosomes) ?
 - A. Spermatoocyte de type I.
 - B. Spermatoocyte de type II.
 - C. Spermatoïde.
 - D. Ovocyte de type I.
 - E. Ovocyte de type II.

2. Parmi les cellules suivantes, lesquelles sont des gamètes ?
 - A. Spermatoocyte de type I.
 - B. Spermatoocyte de type II.
 - C. Spermatozoïde.
 - D. Ovocyte de type I.
 - E. Ovocyte de type II.

3. A propos de la méiose I dans la spermatogenèse :
 - A. La prophase I est longue et continue.
 - B. Les recombinaisons homologues s'effectuent aux stades pachytène et diplotène.
 - C. Les chiasmata sont visibles au stade diplotène.
 - D. Le stade diacinèse correspond à la séparation des chromosomes bivalents.
 - E. L'enveloppe nucléaire est reconstituée à la télophase I.

4. A propos de la spermatogenèse :
 - A. Elle est achevée dans les tubes séminifères.
 - B. La majeure partie des mitochondries du spermatozoïde est éliminée dans les corps résiduels au niveau de la lumière des tubes séminifères.
 - C. Elle est continue de la puberté à la mort de l'individu.
 - D. Le nombre des spermatozoïdes par éjaculat a diminué fortement dans l'espèce humaine depuis plusieurs dizaines d'années.
 - E. Les spermatozoïdes acquièrent leur pouvoir fécondant (mobilité,...) sans être capotés au cours du transit épiddymaire.

5. A propos de l'ovogenèse à la naissance :
 - A. Il existe un stock de 700 follicules primordiaux.
 - B. Les follicules primordiaux contiennent chacun un ovocyte de type I bloqué en prophase I au stade diplotène et qui a une formule diploïde 46,XY.
 - C. Les ovogonies sont présentes dans les follicules primordiaux.
 - D. Les follicules primordiaux ne sont pas entourés de membrane de Slavjanski.
 - E. Les follicules préantraux ne sont pas présents à la naissance.

Pr C. Gimenez

6. Lors de la capacitation des spermatozoïdes on observe :
 - A. Des modifications uniquement structurales.
 - B. Une inhibition de la scramblase.
 - C. Une inhibition de l'aminophospholipide translocase.
 - D. Une augmentation de la fluidité de la membrane plasmique suite à l'efflux de cholestérol.
 - E. Une entrée intracellulaire massive de Ca^{2+} et HCO_3^- .
7. Lors de la réaction acrosomique on observe :
 - A. Une diminution du calcium intracellulaire.
 - B. Une inhibition d'une protéine G sensible à la toxine pertussique.
 - C. Une diminution du cAMP.
 - D. Une activation de PKA.
 - E. Une activation de la phospholipase $\text{C}\gamma 1$.
8. La technique de fécondation in vitro avec micromanipulation :
 - A. Consiste à injecter le spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte.
 - B. Est proposée pour des indications d'infertilité masculine.
 - C. Ne permet pas d'espérer des taux de succès aussi bons que ceux obtenus dans les techniques de fécondation in vitro conventionnelles.
 - D. Ne peut pas être réalisée avec des spermatozoïdes testiculaires.
 - E. Peut être réalisée avec des spermatozoïdes épидидymaires.
9. Actuellement en France, du fait de la réglementation, une assistance médicale à la procréation peut être réalisée :
 - A. Chez une femme seule.
 - B. Chez un couple constitué d'un homme et d'une femme.
 - C. Chez un couple constitué de deux femmes.
 - D. Quel que soit l'âge.
 - E. Seulement s'il y a une indication médicale.
10. Parmi les définitions suivantes, lesquelles sont exactes ?
 - A. La stérilité est l'incapacité définitive à procréer.
 - B. La fécondité est le fait d'avoir procréé.
 - C. La fertilité est l'aptitude à procréer.
 - D. L'infécondité est l'incapacité à procréer.
 - E. La fécondabilité est la probabilité de grossesse par cycle.
11. Les méthodes naturelles de contraception :
 - A. Font appel à des dispositifs médicaux ou à des médicaments.
 - B. Ne sont pas basés sur l'observation du cycle (date de l'ovulation).
 - C. Nécessitent une bonne compréhension et planification des rapports sexuels.
 - D. Protègent contre les maladies sexuellement transmissibles.
 - E. Sont très efficaces.

12. Juno :

- A. Est un membre de la famille des récepteurs aux folates.
- B. Peut être inactivé chez les souris mâles sans conséquence sur leur fertilité.
- C. Disparaît de la membrane ovocytaire après la fusion gamétique.
- D. Joue un rôle important dans le blocage de la polyspermie.
- E. Permet la fixation du spermatozoïde à la zone pellucide.

Pr ML Martin-Négrier

13. Première semaine de développement :

- A. Les premières divisions de l'œuf sont rapides car la phase S du cycle cellulaire des blastomères est très courte.
- B. L'activation du génome de l'embryon débute au stade de blastocyste.
- C. Au 6^e jour de développement, les blastomères sont totipotents.
- D. Au cours de la compaction, il existe une augmentation de l'adhésion intercellulaire au niveau des blastomères périphériques.
- E. La formation du blastocèle est secondaire à l'activité d'une pompe Na/K ATPase exprimée par les cellules du trophoblaste.

14. Deuxième semaine de développement :

- A. La nidation se déroule au cours de la phase sécrétoire lorsque les glandes endométriales commencent à proliférer.
- B. La sécrétion de strypsine par les cellules trophoblastiques entraîne une lyse locale de la zone pellucide et l'éclosion du blastocyste.
- C. L'apposition du blastocyste à la paroi utérine est secondaire à l'établissement de jonctions d'adhérence faisant intervenir des E-cadhérines.
- D. La phase d'adhésion du blastocyste à la muqueuse utérine fait intervenir des sélectines exprimées à la surface membranaire des cellules trophoblastiques.
- E. Au 6^e jour de développement, le blastocyste est totalement implanté dans la muqueuse utérine.

15. Deuxième semaine de développement :

- A. Au cours de la réaction déciduale, le cytoplasme des cellules syncytiotrophoblastiques se charge en glycogène.
- B. La caduque ovulaire est située au contact de la cavité utérine.
- C. La membrane de Heuser apparaît avant la cavité amniotique.
- D. La splanchnopleure extraembryonnaire apparaît avant la vésicule vitelline secondaire.
- E. La sécrétion de protéines BMP par l'hypoblaste entraîne la prolifération et la mise en place du mésoblaste extra-embryonnaire.

16. Deuxième semaine de développement :

- A. La sécrétion de molécules de la matrice extracellulaire comme la fibronectine favorise la mise en place de la lame choriale.
- B. La paroi de la vésicule vitelline primitive rentre dans la constitution de l'intestin primitif.
- C. La somatopleure extraembryonnaire est au contact de la cavité choriale.
- D. La réaction déciduale est induite par la progestérone.
- E. La partie la plus superficielle de la caduque correspond à la couche compacte.

17. Troisième semaine de développement :

- A. La ligne primitive est une structure transitoire qui se forme au niveau de l'épiblaste.
- B. Les cellules épiblastiques situées dans la région postérieure de la ligne primitive participent à la formation de l'endoderme définitif.
- C. La notochorde permet l'établissement des différents axes de l'embryon.
- D. Au stade de plaque chordale, il existe une communication entre la cavité amniotique et la vésicule vitelline secondaire.
- E. A la fin de la troisième semaine, la cavité chorale a totalement disparue.

18. Troisième semaine de développement :

- A. A la fin de la troisième semaine, l'embryon mesure environ 0,2mm de grand axe.
- B. Les cellules germinales primordiales se différencient dans la splanchnopleure extra-embryonnaire.
- C. Le diverticule allantoïdien est d'origine endodermique.
- D. Au cours de la latéralisation de l'embryon, la protéine nodale sécrétée sur la partie droite de l'embryon, inhibe la diffusion des signaux de latéralisation gauche vers la moitié droite de l'embryon.
- E. La détermination de l'extrémité céphalique de l'embryon se fait à la fin de la gastrulation.

19. Quatrième semaine de développement :

- A. La plaque neurale est constituée de cellules neuroépithéliales formant le neuréctoblaste.
- B. Les cellules neuroépithéliales sont des cellules unipotentes.
- C. La fermeture du tube neural est favorisée par l'expression de N-cadhérines par les cellules neuréctodermiques situées au niveau des deux berges dorsales de la gouttière neurale.
- D. L'inhibition de BMP4 au niveau de l'ectoblaste permet la différenciation de l'ectoblaste en neuréctoblaste.
- E. Une fermeture incomplète du neuropore postérieur est incompatible avec la survie de l'embryon.

20. Cellules souches :

- A. Les cellules souches pluripotentes ont un répertoire de différenciation plus restreint que les cellules souches multipotentes.
- B. Au cours des divisions asymétriques des cellules souches, il existe une ségrégation asymétrique des molécules d'ADN dans les cellules filles.
- C. Les cellules souches embryonnaires sont pluripotentes.
- D. Il est possible, *in vitro*, à partir de cellules différenciées adultes d'obtenir des cellules souches pluripotentes.
- E. Pour reprogrammer *in vitro* des cellules différenciées, il suffit de rajouter dans le milieu de culture la protéine c-myc.

21. Cellules souches :

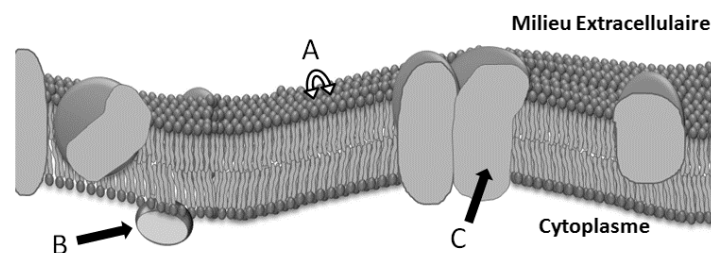
- A. Les cellules souches adultes sont des cellules se renouvelant rapidement.
- B. Des techniques de marquage basées sur l'exclusion de colorants vitaux peuvent être utilisées pour caractériser les cellules souches adultes.
- C. Le maintien des cellules souches au niveau de leur niche fait intervenir des interactions entre la cellule souche et la matrice extracellulaire environnante.
- D. La composition cellulaire et moléculaire de la niche est identique pour toutes les cellules souches adultes.
- E. L'utilisation potentielle en thérapie cellulaire de cellules souches embryonnaires ne pose jamais de problème de rejet de greffe.

Pr A Merched

22. Méthodes d'étude cellulaire :

- A. Le microscope électronique à balayage sert à étudier la surface d'une cellule.
- B. L'immunofluorescence permet de marquer et d'observer certaines molécules dans une cellule grâce à l'utilisation d'anticorps fluorescents et de la microscopie électronique.
- C. Les mitochondries peuvent être séparées et isolées à partir d'un homogénat cellulaire après une ultracentrifugation différentielle suivie d'une centrifugation sur gradient de densité.
- D. Lorsqu'un échantillon est déposé sur une colonne de chromatographie d'affinité, la molécule qui a une affinité pour le ligand fixé sur la colonne est retenue puis collectée après élution.
- E. Un incubateur permet d'assurer les conditions optimales de température et d'humidité pour la culture des cellules.

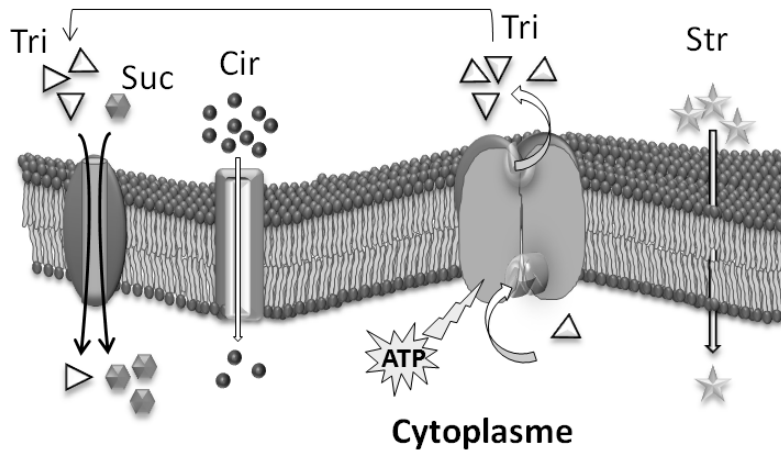
23. Composition et structure de la membrane plasmique :



Structure simplifiée de la membrane plasmique avec sa composition lipidique et protéique. Les protéines sont représentées sous forme globulaire.

- A. La phosphatidylsérine se trouve essentiellement dans le feuillet externe de la membrane.
- B. Le mouvement de diffusion latérale des phospholipides indiqué en A est un processus rapide, alors que le basculement d'un côté de la bicouche à l'autre est lent.
- C. La protéine indiquée en B est une protéine intrinsèque.
- D. La protéine indiquée en C est une protéine transmembranaire.
- E. Les perméases sont des protéines périphériques.

Les QCM suivants 24 et 25 portent sur les modalités de transport de certains solutés (*Tri*, *Suc*, *Cir* et *Str*) de part et d'autre de la membrane plasmique illustrées ci-après :



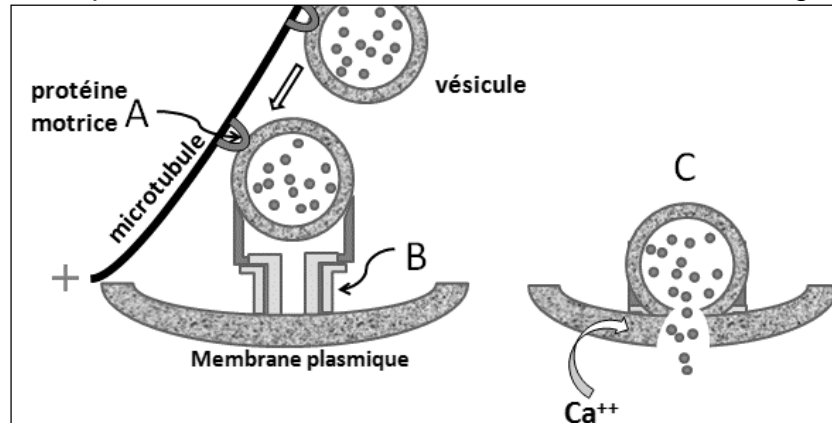
24. Transports à travers la membrane plasmique :

- A. La diffusion de la molécule **Str** à travers la bicouche lipidique de la membrane plasmique est un phénomène saturable.
- B. La molécule **Str** est hydrophile.
- C. La sortie de la molécule **Tri** est un mécanisme actif.
- D. L'entrée de la molécule **Cir** se fait par endocytose.
- E. Le transport de **Cir** vers l'intérieur de la cellule se fait par diffusion facilitée.

25. Transports à travers la membrane plasmique :

- A. Si le soluté **Tri** est un ion, la pompe à **Tri** est un ionophore.
- B. Si le soluté **Tri** est un ion, la pompe à **Tri** permet de créer un gradient électrochimique de part et d'autre de la membrane.
- C. L'entrée des solutés **Tri** et **Suc** se fait *via* un mécanisme d'antiport.
- D. Le transport de la molécule **Suc** se fait *via* un mécanisme de transport actif secondaire.
- E. Certains antibiotiques sont des ionophores exogènes.

Les QCM 26 et 27 portent sur le trafic intracellulaire illustré dans la figure suivante :



26. Trafic intracellulaire :

- A. Les protéines transportées par ces vésicules sont traduites au niveau des ribosomes libres.
- B. La sécrétion des protéines transportées se fait par exocytose.
- C. Les microtubules sont des structures polarisées composées de sous-unités monomériques d'actine.
- D. Les étapes successives dans le transport vésiculaire sont : mouvement de la vésicule, accrochage au compartiment cible, arrimage puis fusion avec la membrane cible.
- E. Les protéines de la famille Rab sont impliquées dans l'accrochage des vésicules aux membranes cibles.

27. Trafic intracellulaire :

- A. La protéine motrice indiquée par la flèche en A est la kinésine qui permet le transport des vésicules vers l'extrémité positive des microtubules.
- B. Les SNARE sont des protéines impliquées dans l'arrimage des vésicules aux membranes cibles.
- C. La protéine SNARE indiquée par la flèche en B est une V-SNARE.
- D. La libération des protéines transportées illustrée en C se fait par un mécanisme de sécrétion constitutive.
- E. Le réticulum endoplasmique granuleux est le site de fabrication de la plupart des composants protéiques et lipidiques de la membrane plasmique.

28. Le système endomembranaire :

Monsieur G. boit de l'alcool de façon excessive et est un grand consommateur de viande grillée parfumée aux sarments de vignes.

- A. Cette consommation d'alcool entraîne un taux de détoxification élevé par les enzymes hépatiques.
- B. Monsieur G. risque de développer des problèmes de tolérance à certains médicaments.
- C. Le réticulum endoplasmique granuleux au niveau de ses cellules hépatiques est très développé.
- D. Les benzopyrènes produits lorsque la viande est carbonisée sur le grill sont convertis par les cytochromes P450 en un produit carcinogène.
- E. Le réseau *cis* Golgi de ses cellules se trouve en *trans*.

29. Les lysosomes :

- A. Les fonctions de digestion des lysosomes interviennent lors de l'autophagie et de la phagocytose.
- B. Une enzyme lysosomale est normalement inactive dans le cytosol.
- C. Les maladies de surcharge sont causées par des anomalies au niveau du métabolisme lysosomal.
- D. Le pH acide du compartiment lysosomal est maintenu grâce à un système de transport passif de protons.
- E. Les membranes lysosomales renferment des protéines intrinsèques fortement glycosylées.

30. Trafic vésiculaire :

- A. Les vésicules tapissées de COPII sélectionnent certains éléments à transporter qui possèdent des signaux "exportation du RE".
- B. Les vésicules tapissées de COPI peuvent transporter les enzymes du Golgi entre les citernes dans une direction *cis* vers *trans*.
- C. Les glycosyltransférases du complexe de Golgi sont fabriquées par des ribosomes libres.
- D. Le transport vésiculaire des mélanosomes le long des microfilaments d'actine peut être assuré par la myosine V.
- E. Lors du transport vésiculaire, la spécificité dans la reconnaissance de chaque compartiment membranaire cible est attribuée aux protéines Rab et SNARE.

Dr D Cappellen

31. A propos des microfilaments d'actine :

- A. L'hydrolyse de l'ATP fixé sur chaque monomère permet la polymérisation de l'actine du fait de changements de conformation stabilisant les liaisons entre les monomères.
- B. Les molécules de myosine de type I permettent, entre autres, le transport de vésicules le long des microfilaments d'actine.
- C. Les microfilaments d'actine sont organisés en faisceaux parallèles dans les microvillosités dont le rôle est d'augmenter la surface apicale de certaines cellules.
- D. Les faisceaux contractiles d'actine comportant de la myosine de type II n'ont pas d'autres fonctions que la contraction des cellules musculaires.
- E. Les réseaux d'actine formant des mailles jouent, entre autres, un rôle dans la phagocytose.

32. A propos des filaments intermédiaires :

- A. Ils sont formés par l'assemblage latéral de 8 protofilaments, issus de l'association polarisée de tétramères, eux-mêmes constitués de 2 dimères superenroulés.
- B. Ils sont identiques dans les différents types de cellules humaines.
- C. Ils forment un réseau extensif dans le cytoplasme de la plupart des cellules.
- D. Aucun type de filaments intermédiaires n'est retrouvé dans le noyau.
- E. La phosphorylation des protéines composant les filaments intermédiaires peut, pour certains types, favoriser leur dissociation et pour d'autres l'empêcher.

33. A propos des microtubules :

- A. Les molécules de tubulines ne polymérisent que sous forme d'homopolymères constitués, par exemple, soit uniquement de tubuline α , soit uniquement de tubuline β .
- B. Certaines tubulines ne sont présentes qu'au niveau des centrioles.
- C. Certaines protéines ajustent la déstabilisation des microtubules, par exemple des microtubules kinétochoriens durant l'anaphase.
- D. Le transport antérograde dans les axones des neurones est dû au déplacement des dynéines le long de nombreux microtubules stabilisés par la protéine Tau.
- E. Les microtubules et les protéines motrices associées participent aux transports intracellulaires mais ne sont pas impliqués dans la migration de cellules.

34. A propos des mitochondries :

- A. Elles sont toujours réparties de manière homogène et équivalente à l'intérieur des cellules.
- B. Elles sont impliquées dans la production d'ATP qui doit être permanente.
- C. Elles participent, en coopération avec le réticulum endoplasmique lisse, à la synthèse des hormones stéroïdes et à l'homéostasie du Ca^{2+} .
- D. En conditions anaérobies (en absence d' O_2), les réactions de fermentation se déroulent dans le cytosol, pas dans les mitochondries.
- E. Les mitochondries d'un individu dérivent des mitochondries présentes dans l'ovocyte et possèdent leur propre génome. De ce fait, les maladies mitochondriales sont exclusivement transmises par la mère.

35. A propos des peroxysomes :

- A. L'import d'enzymes peroxysomales dans la matrice des peroxysomes est dû à la reconnaissance, par des récepteurs cyclants, de signaux de localisation peroxysomale.
- B. Les catalases des peroxysomes sont impliquées dans les premières séries de réactions de détoxification pouvant aboutir à la production de peroxyde d'hydrogène.
- C. Les oxydases des peroxysomes effectuent les réactions de sauvegarde en oxydant les radicaux oxygénés toxiques produits par les catalases.
- D. La β -oxydation des acides gras à très longue chaîne a lieu dans les peroxysomes.
- E. Le défaut de synthèse de myéline par les peroxysomes peut entraîner de très graves pathologies neurologiques.

36. A propos de l'enveloppe nucléaire :
- A. Les lamines permettent la formation de l'enveloppe nucléaire autour de la chromatine.
 - B. En début de mitose, la destruction des lamines par ubiquitinylation entraîne la désagrégation de l'enveloppe nucléaire.
 - C. En fin de mitose, la synthèse des lamines, suivie de leur phosphorylation par les complexes cyclines-CDK, permet le réassemblage de l'enveloppe nucléaire.
 - D. Les macromolécules passent par le canal central des pores nucléaires par transport actif.
 - E. Les ARN, pour être exportés vers le cytoplasme, doivent être sous forme de ribonucléoprotéines, les ARN seuls n'étant pas pris en charge.
37. A propos des nucléoles :
- A. Les nucléoles présentent une plus forte densité que le reste du nucléoplasme du fait de l'abondance de macromolécules.
 - B. Le nucléole renferme les gènes répétés codant les ARNr et est le lieu où s'effectue la transcription des précurseurs d'ARNr.
 - C. La maturation des ARNr s'effectue hors des nucléoles.
 - D. A l'extérieur du nucléole, les ARNr matures s'associent à des protéines et vont être exportés du noyau sous forme de complexes ribonucléoprotéiques.
 - E. Au niveau cytoplasmique, les complexes ribonucléoprotéiques formés à partir des ARNr vont s'assembler en sous-unités ribosomales, puis en ribosomes fonctionnels.

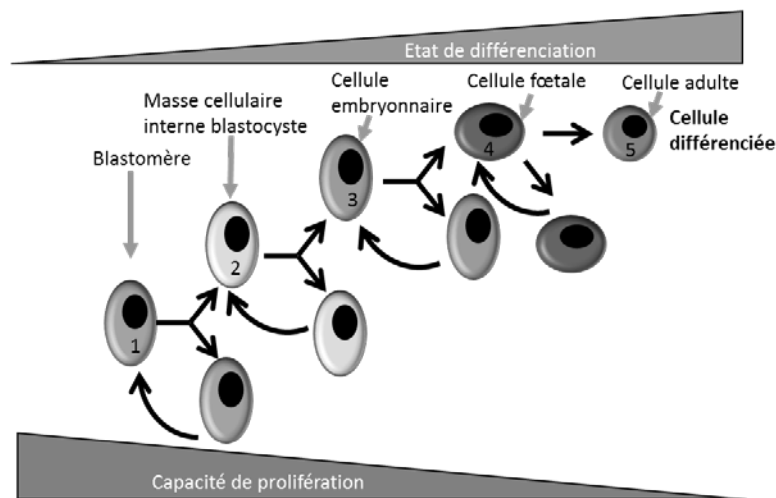
Pr JP Merlio

38. Au cours de la phase S du cycle cellulaire :
- A. Il y a duplication de l'ADN et du nombre de chromosomes.
 - B. Il y a synthèse des histones au niveau nucléaire.
 - C. Les histones H1 sont phosphorylées.
 - D. Le centrosome se duplique.
 - E. Aucune des propositions ci-dessus n'est juste.
39. Au cours de la phase G2 du cycle cellulaire :
- A. Les facteurs de condensation SMC sont synthétisés.
 - B. Les histones H1 sont phosphorylées.
 - C. La condensation de la chromatine débute.
 - D. Deux centrosomes sont présents.
 - E. Les synthèses protéiques sont arrêtées.
40. En prométaphase :
- A. Le facteur promoteur de la mitose (MPF) est inactivé.
 - B. Les histones H1 sont déphosphorylées.
 - C. La condensine est importée dans le noyau.
 - D. L'enveloppe nucléaire disparaît.
 - E. Chaque chromatide est attachée par son kinétochore aux microtubules kinétochoriens au début de cette phase.

41. La séparation des chromatides sœurs :
- Nécessite l'attachement correct de tous les kinétochores des chromosomes au fuseau.
 - Nécessite la protéolyse de la cohésine.
 - Mad2 est un inhibiteur du complexe APC-Cdc20.
 - L'attachement de tous les kinétochores permet l'activation de Mad2.
 - Le complexe APC-Cdc20 actif permet la destruction de la sécurine ce qui permet à la séparase de détruire la cohésine.

Dr. S Dabernat

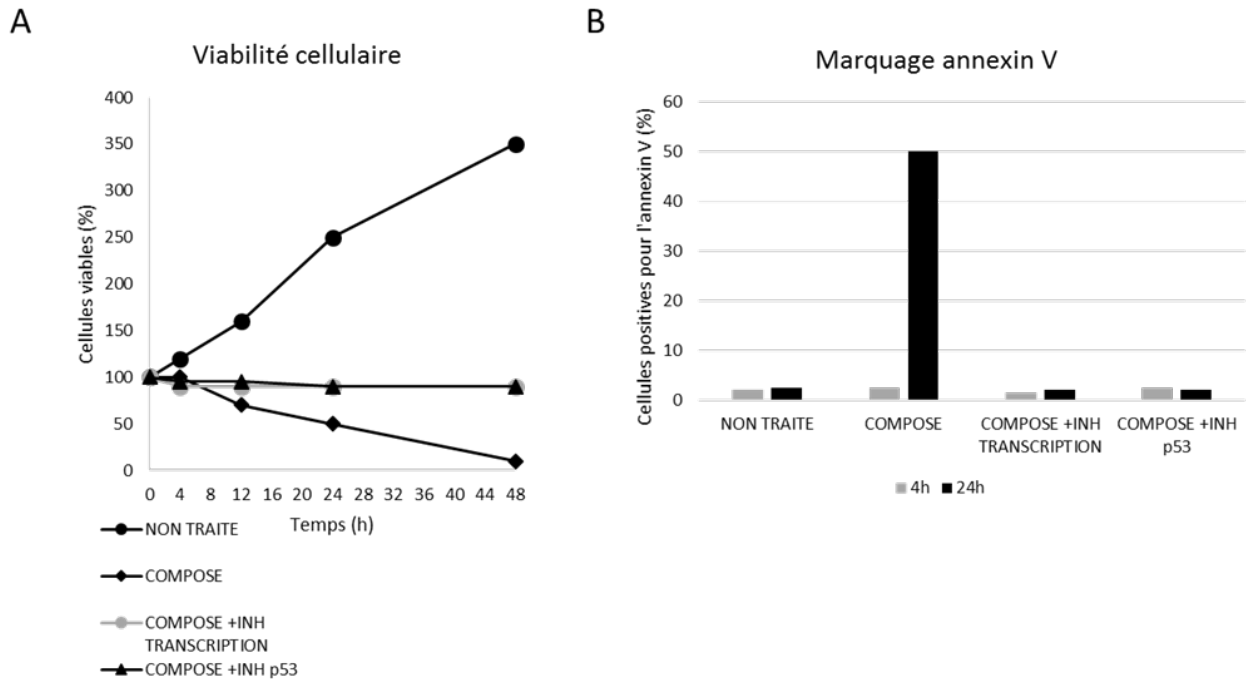
42. Les cellules souches sont capables d'auto-renouvellement, ce qui est schématisé dans la figure suivante par cette flèche courbe :



- Les cellules « 1 » sont des cellules souches totipotentes qui peuvent donner toutes les cellules de l'organisme et des annexes embryonnaires.
 - Les cellules « 2 » sont des cellules souches multipotentes qui peuvent donner toutes les cellules de l'organisme et des annexes embryonnaires.
 - Les cellules « 3 » sont des cellules souches pluripotentes qui peuvent donner toutes les cellules des trois feuillets embryonnaires de l'embryon.
 - Les cellules de type « 4 » peuvent être trouvées dans un organisme adulte.
 - Les cellules de type « 5 » ayant réalisé une différenciation terminale et complète ne sont trouvées que dans les organismes adultes.
43. La différenciation cellulaire :
- Seules les cellules souches sont capables à la fois d'auto-renouvellement et de différenciation.
 - Seules les cellules souches sont capables de prolifération.
 - La différenciation cellulaire est toujours induite par des ligands solubles perçus par les cellules souches.
 - L'entrée dans un lignage cellulaire est souvent due à l'activation de l'expression de facteurs de transcription codés par des gènes « maîtres ».
 - En général, une cellule différenciée garde toute l'information génomique nécessaire à la formation d'un organisme complet.

L'énoncé suivant s'applique aux QCMs 44 et 45 :

L'étude de la viabilité de cellules en présence d'un nouveau composé anti-tumoral a été réalisée (Figure A). Cette étude a été complétée par un marquage des cellules avec l'*annexin V* et une analyse du pourcentage de cellules marquées en cytométrie en flux 24h après le début du traitement par le composé (Figure B). Le composé a soit été utilisé seul, soit en combinaison avec un inhibiteur de la transcription, soit avec un inhibiteur de p53. Le traitement de cellules tumorales induit un arrêt des cellules en G2 au bout de 4h de traitement.



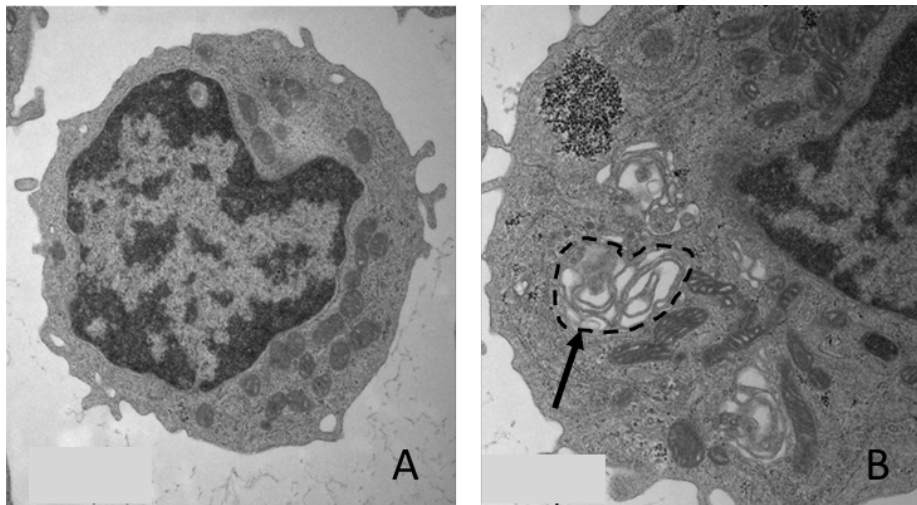
44. Selon les données du texte, des figures et vos connaissances :

- Le composé n'induit pas la mort cellulaire des cellules dans les 4 premières heures après le début du traitement.
- La diminution du nombre de cellules viables traitées par le composé seul au bout de 48h s'explique par un arrêt prolongé des cellules dans la phase S.
- Seul l'effet du composé sur la viabilité cellulaire passe par la protéine p53.
- Dans les cellules non traitées, la protéine p53 est normalement dégradée après association avec un inhibiteur de p53.
- Après 48h de traitement, la transcription d'un gène codant pour un membre de la famille BCL2 pro-apoptotique pourrait avoir été induite dans les cellules traitées par le composé seul.

45. Selon les données du texte, des figures et vos connaissances :

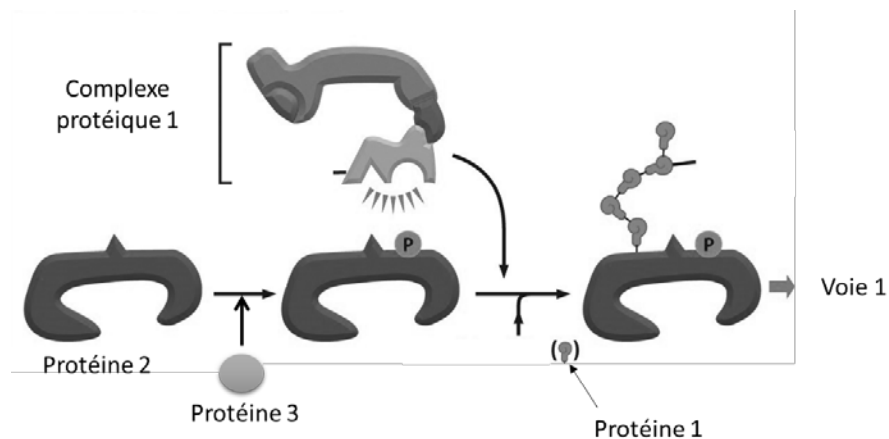
- Les cellules non traitées sont quiescentes.
- Dans les cellules traitées ou non traitées, la protéine Rb est déphosphorylée de façon permanente.
- Après 4h de traitement des cellules par le composé seul, les complexes G1-CDK sont absents.
- Le composé pourrait induire des dommages à l'ADN des cellules traitées ce qui entrainerait l'inhibition de la phosphatase qui active normalement le complexe M-CDK.
- Le composé pourrait bloquer l'activation du complexe APC/C nécessaire à la transition métaphase/anaphase.

46. La cellule en A est saine. La cellule en B est en voie de mort cellulaire :



- A. La membrane plasmique de la cellule en B est lysée.
- B. La flèche de la figure B montre que le noyau de la cellule est en train de se vésiculariser.
- C. La flèche de la figure B montre que le cytoplasme de la cellule est en train de se vacuolariser.
- D. La comparaison des noyaux des cellules en A et en B montre que la cellule en B a débuté une apoptose.
- E. La structure pointée par la flèche de la figure B est très probablement un autophagosome.

47. Soit la voie suivante qui intervient dans la régulation des complexes cycline-CDK



- A. Le complexe protéique 1 est le complexe E3 ubiquitine ligase APC/C qui reconnaît ses cibles uniquement lorsqu'elles sont phosphorylées.
- B. La protéine 1 est le cytochrome C indispensable à la voie de dégradation des protéines dans le protéasome.
- C. La protéine 2 est un CKI (CDK inhibitor) qui induit une inhibition des complexes CDK-cycline par distorsion.
- D. La voie 1 est une voie de dégradation des protéines impliquant les hydrolases acides lysosomales.
- E. La protéine 3 est une caspase activée.

48. Contrôle du nombre de copies de l'ADN génomique :
- A. Au cours de la phase G1, le complexe de pré-réplication est assemblé au niveau des origines de réplication des chromosomes.
 - B. Au cours de la phase S, certaines protéines du complexe de pré-réplication sont phosphorylées par les complexes S-CDK, ce qui induit leur ubiquitinylation et leur dégradation dans le protéasome.
 - C. L'élimination de certaines protéines du complexe de pré-réplication en début de S permet le recrutement du complexe de pré-initiation.
 - D. Les complexes S-CDK phosphorylent les protéines des complexes de l'origine de réplication (ORC), empêchant un nouvel assemblage du complexe de pré-réplication.
 - E. L'assemblage du complexe de pré-réplication n'est pas indispensable pour débiter la réplication.

Dr S. Poglio

49. Les intégrines :
- A. Les intégrines sont des molécules d'adhésion cellulaire (CAMs) et des molécules d'adhésion au substrat (SAMs).
 - B. Les intégrines d'une cellule se lient par hétérophilie aux molécules d'adhésion des cellules voisines au niveau des jonctions serrées.
 - C. Les intégrines sont des hétérodimères dont les interactions dépendent du calcium.
 - D. Les intégrines se lient directement à l'élastine de la matrice extracellulaire.
 - E. L'adhésion d'une cellule épithéliale à la lame basale est permise notamment par les intégrines.
50. La superfamille des immunoglobulines : les JAMs :
- A. Les molécules de la superfamille des immunoglobulines interviennent dans les dernières étapes de migration d'un neutrophile vers un site inflammatoire.
 - B. Les JAMs sont uniquement présentes au sein des jonctions serrées.
 - C. Au sein des jonctions serrées, les JAMs forment une structure avec les claudines et les occludines.
 - D. Les JAMs assurent notamment l'interaction plaquette-cellule endothéliale.
 - E. Les jonctions serrées se détachent facilement pour permettre la migration des cellules sur un support.
51. Les mucines :
- A. Les mucines sont présentes uniquement dans le mucus.
 - B. Les mucines interagissent par hétérophilie avec d'autres molécules d'adhésion cellulaire.
 - C. A la surface des cellules épithéliales tumorales, les mucines peuvent conduire à la déstabilisation des jonctions de cohésion.
 - D. Les mucines facilitent la reconnaissance des cellules épithéliales tumorales par le système immunitaire.
 - E. Les mucines sont des molécules d'adhésion au substrat (SAMs) car elles sont sécrétées.

52. La migration cellulaire :

- A. Les points focaux d'adhésion permettent une adhésion cellulaire faible à la matrice extracellulaire contrairement aux hémidesmosomes.
- B. Lors de la migration des cellules, la formation d'une protrusion se fait par polymérisation de filaments d'actine sur le front d'avancée de la cellule.
- C. La polymérisation de l'actine à l'avant de la cellule est induite uniquement par des signaux internes.
- D. Les signaux externes à la cellule vont moduler l'assemblage des filaments d'actine et des microtubules induisant ainsi la migration.
- E. L'avancée est notamment permise par la rupture de points focaux d'adhésion par le complexe désintégrine à l'arrière de la cellule.

53. La chimiotaxie :

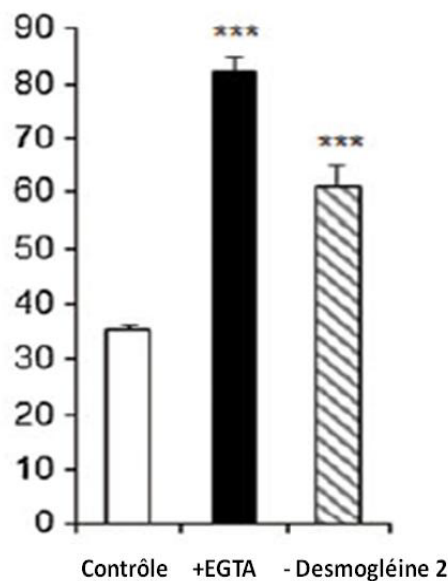
- A. Les intégrines sont activées par les chimiokines pour permettre aux neutrophiles d'adhérer fortement à l'endothélium avant d'atteindre le site inflammatoire.
- B. Lorsqu'un neutrophile est soumis à un gradient de chimiokines, il se déplace de la zone la moins concentrée vers la zone la plus concentrée en chimiokines.
- C. La fixation des chimiokines à leur récepteur induit un remodelage du cytosquelette.
- D. Les récepteurs aux chimiokines sont des récepteurs à activité tyrosine-kinase.
- E. Les récepteurs aux chimiokines sont des récepteurs couplés aux protéines G.



54. Les jonctions cellulaires :

Des chercheurs se sont intéressés à l'implication des desmoglénines dans le maintien de la cohésion des cardiomyocytes entre eux. Pour cela, ils ont créé en culture *in vitro* une monocouche de cardiomyocytes cohésifs et ont suivi leur détachement après 24 heures en culture en condition basale (contrôle), avec l'EGTA qui séquestre les ions calcium (+EGTA) et en condition où le gène de la desmoglénine 2 est invalidé dans les cardiomyocytes (-Desmoglénine 2). Le symbole *** signifie que les résultats sont significativement différents du contrôle.

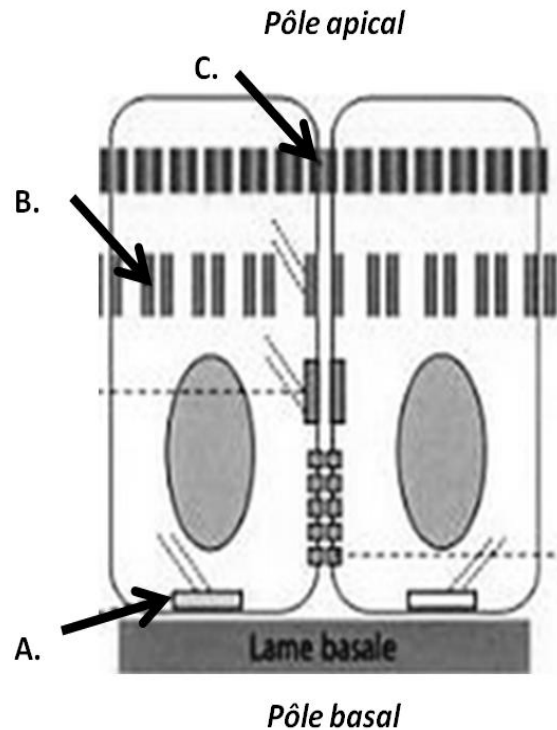
Pourcentage de dissociation des cardiomyocytes entre eux



- A. Les desmoglénines composent les jonctions de type zonula adherens.
- B. D'après l'histogramme ci-dessus, les jonctions entre les cardiomyocytes nécessitent du calcium.
- C. Les desmoglénines appartiennent à la famille des cadhérines et sont dépendantes du calcium.
- D. D'après l'histogramme ci-dessus, l'absence d'expression de la desmoglénine 2 dans les cardiomyocytes diminue significativement leur cohésion.
- E. D'après cette étude, les jonctions de type desmosome participent à la cohésion des cardiomyocytes.

55. Les jonctions cellulaires :

Représentation schématique d'un épithélium



- A. D'après le schéma, c'est un hémidesmosome qui est représenté en A.
- B. Les intégrines sont identiques dans toutes les jonctions.
- C. En B est représenté une jonction de type macula adherens qui permet la communication entre deux cellules épithéliales.
- D. En B est représenté la zonula adherens qui est composée notamment de cadhérines.
- E. La jonction en C représente une jonction étanche.

Pr J Demotes

L'énoncé suivant s'applique aux QCMs 56 à 58 qui sont à lire dans l'ordre.

La prolactine (PRL) est une hormone peptidique produite par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. La libération de PRL par l'antéhypophyse est contrôlée par divers neurotransmetteurs et neurohormones provenant du cerveau (hypothalamus), dont la dopamine qui est le principal régulateur de cette libération. Ainsi les neuroleptiques, qui bloquent les récepteurs D2 de la dopamine, augmentent la libération de prolactine. Sur une culture de cellules lactotropes, vous pouvez ainsi mettre en évidence des récepteurs D2 de la dopamine, avec un K_D de 3nM.

56. L'application de dopamine (10nM) diminue la libération de PRL par les cellules lactotropes. Cet effet est reproduit par un agoniste des récepteurs D2 mais pas par les agonistes des autres récepteurs de la dopamine. Il est bloqué par la toxine pertussique (PTX, qui bloque Gt, Go et Gi), mais pas par la toxine cholérique (CTX, qui bloque Gs, Golf et Gt). Les inhibiteurs de la phosphodiesterase (qui dégrade l'AMPC) sont sans effet sur cette réponse. Quelles sont les hypothèses possibles concernant le contrôle de la libération de PRL par la dopamine dans ces cellules ?

- A. La dopamine agit *via* des récepteurs D2.
- B. Le récepteur D2 est un récepteur-canal.
- C. La dopamine agit *via* Gi en inhibant l'adénylate-cyclase.
- D. La dopamine agit *via* Gi ou Go en activant des canaux potassiques, qui hyperpolarisent la cellule et induisent secondairement la fermeture de canaux calciques voltage-dépendants.
- E. La dopamine agit *via* Go en fermant des canaux calciques.

57. La dopamine diminue la synthèse de PRL dans les cellules lactotropes. Cette action sur la synthèse est également bloquée par PTX, mais pas par CTX. Elle persiste lorsque l'on applique 10nM de dopamine sur une culture prétraitée par l'EGTA (qui séquestre le calcium) extracellulaire, ou par la thapsigargine (qui induit une déplétion du calcium réticulaire), mais elle est atténuée lorsque l'on applique des inhibiteurs de phosphodiesterase. Quelles sont les hypothèses possibles concernant l'action de la dopamine sur la synthèse de PRL ?

- A. La dopamine agit *via* un récepteur tyrosine-kinase.
- B. La dopamine agit en inhibant l'enzyme de synthèse de la PRL.
- C. La dopamine agit *via* Gi en inhibant l'adénylate-cyclase.
- D. La dopamine agit en réduisant la phosphorylation de CREB.
- E. La dopamine agit en fermant des canaux calciques.

58. L'œstradiol atténue l'action de la dopamine sur la libération et la synthèse de PRL par les cellules lactotropes. Après 30 minutes de pré-traitement par l'œstradiol, la densité (Bmax) des récepteurs D2 est inchangée, le K_D est de 3nM, mais en réponse à une application de 10nM de dopamine la concentration d'AMPC chute de -15% (au lieu de -40% en l'absence de pré-traitement par l'œstradiol). L'œstradiol appliqué en même temps que la dopamine est sans effet. Quelles sont les hypothèses possibles concernant cette action des estrogènes ?

- A. L'œstradiol est un modulateur allostérique des récepteurs de la dopamine.
- B. L'œstradiol diminue l'affinité des récepteurs D2 pour la dopamine.
- C. L'œstradiol diminue la transcription des récepteurs D2.
- D. L'œstradiol diminue la transcription des protéines Gi.
- E. L'œstradiol active un récepteur-kinase (RK, ou GRK pour *G protein-coupled receptor kinase*) qui phosphoryle le récepteur D2, lequel recrute l'arrestine.

