



# Tutorat Lyon Est

Année Universitaire 2020 – 2021

## Unité d'Enseignement de spécialité : Biologie Cellulaire

Épreuve terminale session 1

Correction détaillée

**Aurélie Bordel  
Gaëtan Le Poder**

Correction rapide

<u>Questions</u>	<u>Réponses</u>
1	A
2	CE
3	BCDE
4	BCE
5	ACDE
6	ACD
7	ABCE

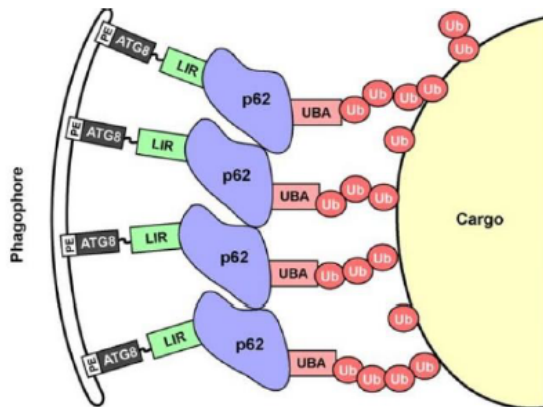
## Question 1 – Concernant l'autophagie, quelles sont la(les) proposition(s) justes

∴ **A**

- A. La dégradation du matériel intracellulaire a lieu dans le cytoplasme ou dans les lysosomes.
- B. L'autophagie déclenchée par des chaperonnes (CMA) se fait par adressage de certaines protéines aux autophagosomes, qui fusionnent ensuite aux lysosomes.
- C. L'initiation de la formation du phagophore passe par l'activation de 2 systèmes de conjugaison analogue à celui de l'ubiquitine.
- D. L'autophagie est activée par l'AMPK en conditions riches en énergie.
- E. En cas de dysfonctionnement du protéasome, l'activité de la voie de dégradation par autophagie est également diminuée.

**A VRAI** En effet plusieurs voies existent : les **protéines intracellulaires mal repliées** peuvent être dégradée grâce à leurs protéines chaperonnes du système **UPS** (ubiquitine-protéasome). Elles sont envoyées vers le protéasome grâce à une poly ubiquitinylation et dégradée. Cependant il existe aussi ce qu'on appelle **l'autophagie**, qui permet de détruire des composants cellulaires. Les composants à dégrader sont entourés d'une double membrane, le phagophore. Ce dernier mûrira en autophagosome, puis fusionnera ensuite avec le lysosome. L'autophagie peut être non sélective, quand activée par manque de nutriments : des portions de cytoplasme sont incluses dans les autophagosomes, sans distinction. Elle peut être sélective de certaines cibles, comme des protéines agrégées, des mitochondries vieillissantes, par le biais de protéines adaptatrices comme p62, qui relie la cible à un phagophore en formation.

Schéma de l'autophagie sélective :



*P62 : un adaptateur entre l'ubiquitine et le phagophore.*

On peut aussi mentionner l'autophagie déclenchée par les chaperonnes.

**B FAUX** L'autophagie déclenchée par les chaperonnes est un phénomène qui transporte les protéines directement au lysosome, et leur permet d'entrer dans celui-ci par un translocon fait des protéines LAMP2A.

**C FAUX** L'élongation du phagophore se fait au niveau d'un domaine membranaire par le recrutement de 2 complexes kinases. Le premier permet de recruter le second et celui-ci va phosphoryler le phosphatidylinositol (PE) en phosphatidil-inositol-3-phosphate (PIP3). Cela provoque une courbure de la membrane qui va prendre une forme d'oméga et se détacher.

**D FAUX** L'autophagie est effectivement activée par l'AMPK, mais celle-ci est elle-même activée quand le ration AMP/ATP est faible, c'est à dire en conditions pauvres en énergie.

**E FAUX** Les 2 systèmes sont complémentaires mais peuvent aussi se suppléer. Ainsi si l'activité du système protéasome diminue, celle de l'autophagie augmente. Attention cependant, si l'autophagie diminue, l'efficacité du système UPS diminue également car cela créer un effet « embouteillage » : le système UPS ne parvient pas à dégrader assez vite tout ce qui lui parvient.

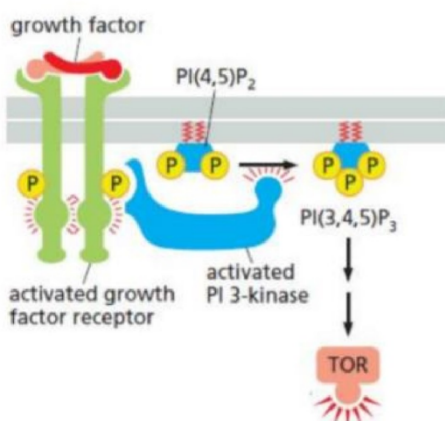
**Question 2 – Concernant la croissance cellulaire, quelles sont la(les) proposition(s) justes : CE**

- A. La GTPase monomérique Ras liée au GTP active à son tour directement la kinase Akt.
- B. Akt active indirectement les facteurs de transcription FoxOs.
- C. La voie Ras/MAPK et la voie PI3K/Akt/mTOR sont toutes deux activées par des récepteurs tyrosine kinase.
- D. La myostatine est une protéine transmembranaire activant une voie de signalisation par contact avec les cellules voisines.
- E. L'IGF1 enclenche une augmentation de l'anabolisme, la myostatine quant à elle une augmentation du catabolisme.

**A FAUX** Ras liée au GTP est activée et active à son tour la première des MAP-kinases : Raf.

**B FAUX** Akt phosphoryle FoxOs pour les empêcher d'entrer dans le noyau. Comme FoxOs est un facteur de transcription, il ne peut pas agir sur sa cible sans entrer dans le noyau. Donc Akt **inactive** FoxOs.

**C VRAI** Les récepteurs à tyrosines kinases sont la principale voie d'activation de la voie Ras/MAPK, et la voie PI3K mTOR est également activée par un récepteur à tyrosine kinase, comme indiqué sur le schéma ci-dessous :



**D FAUX** La myostatine est sécrétée par plusieurs types cellulaires notamment les cellules musculaires. Elle a une action autocrine, paracrine et endocrine.

**E VRAI** En résumé : anabolisme = synthèse de molécules ; catabolisme = destruction / recyclage de molécules.

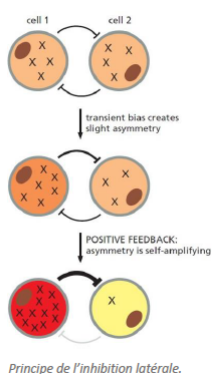
**Question 3 – Concernant les cellules souches, quelles sont la(les) proposition(s) justes : BCDE**

- A. Une cellule dérivée de la masse cellulaire interne d'un blastocyte est totipotente.
- B. Lors de la division des cellules souches intestinales, la détermination de chaque cellule fille est indépendante de celle de l'autre.
- C. Pour assurer l'inhibition latérale, l'activation de la voie Notch inhibe la production de son ligand Delta.
- D. La signalisation de la régénération hépatique implique probablement un facteur normalement éliminé par le foie.
- E. Un petit nombre de facteurs transcriptionnels surexprimés peut suffire à reprogrammer des noyaux somatiques en noyaux pluripotents.

**A FAUX** Elle est pluripotente puisqu'elle ne pourra plus donner les annexes embryonnaires mais seulement tous les types cellulaires qui composeront l'embryon. Seules les cellules de la morula (1-8 cellules) sont totipotentes.

**B VRAI** En effet la différenciation de chaque cellule fille dépend de sa position dans la crypte et non du devenir de l'autre cellule fille (ce n'est pas une division asymétrique, mais un choix lié aux influences externes). Les cellules de Paneth situées au fond des cryptes sécrètent des ligands Wnt qui empêchent la différenciation des cellules à proximité.

**C VRAI** Cette voie est un modèle d'inhibition latérale de contact. Au sein d'une population de cellules exprimant le R Notch et son ligand delta, si une cellule produit plus de ligand (variations aléatoires) d'un des deux facteurs (notch ou delta), la voie sera activée chez sa voisine, activation conduisant à l'inhibition de la production du ligand ; cette cellule voisine active la voie dans la première cellule, ce qui lève un peu plus l'inhibition de la production de ligand, et ainsi de suite. Sa voisine arrêtera de produire ce même facteur pour produire le deuxième.



**D VRAI** En effet les chercheurs pensent que l'augmentation dans le sang du taux de molécules normalement détruites par le foie indique à l'organisme que le foie n'est pas assez performant. Il y a donc création d'un signal de régénération hépatique et les hépatocytes entre en division.

**E VRAI** Il s'agit de l'expérience du Dr Yamanaka. En provoquant la surexpression de Oct4, Klf4, Sox-2 et c-Myc dans des fibroblastes, ceux-ci redeviennent pluripotents. Quand on les greffe en sous cutané ils donnent un tératocarcinome avec des cellules issues des 3 feuillets embryonnaires, donc ce sont bien des cellules pluripotentes.

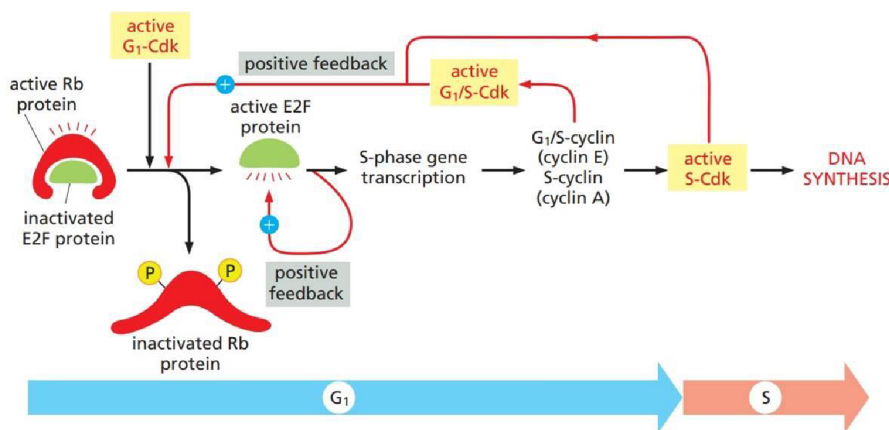
**Question 4 – Concernant la sénescence cellulaire, quelles sont la(les) proposition(s) justes : BCE**

- A. La sénescence est une forme de mort cellulaire programmée.
- F. La sénescence est associée à l'apparition de foyers d'hétérochromatine.
- G. La protéine Rb inhibe la transcription des gènes des cyclines.
- H. P53 est dégradée en permanence par la voie de l'autophagie.
- I. P53 entraîne une augmentation de l'expression d'inhibiteurs des Cdk (CKI).

**A FAUX** Par définition, la sénescence cellulaire est la perte irréversible de la capacité à proliférer malgré la présence de nutriments et de signaux mitogéniques. Les cellules malgré leur incapacité à proliférer, maintiennent leur viabilité (≠ apoptose) et leur activité métabolique.

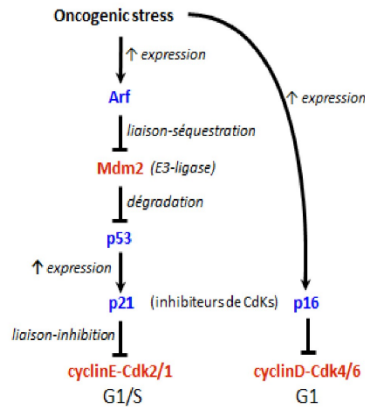
**B VRAI** C'est l'un des marqueurs de la sénescence, il est très facilement observable au microscope.

**C VRAI** C'est un régulateur du cycle cellulaire, puisqu'il inhibe E2F qui est impliqué dans l'activation de couples cyclines/cdk qui permettent l'évolution du cycle cellulaire. On a également un rétrocontrôle (ou feedback) positif : les Cdk phosphorylent et inactivent Rb, ce qui active leur propre transcription.



**D FAUX** p53 dans une cellule saine est normalement dégradé par la voie ubiquitine protéasome par l'ubiquitine ligase Mdm2.

**E VRAI** p53 provoque la synthèse de p21 qui est une inhibitrice (une CdkI) de cyclineE-cdk2. Normalement ce couple cyclineE-cdk2 permet le passage de la phase G1 à la phase S.



Vaies d'activation de la sénescence induite par le stress (en rouge : inhibiteur de la sénescence, en bleu : activateurs).

### Question 5 – Concernant la sénescence cellulaire, quelles sont la(les) proposition(s) justes : ACDE

- A. Lors d'une cassure simple brin de l'ADN, le brin intègre sert de matrice, ce qui permet une réparation exacte.
- J. Des mutations inactivatrices des systèmes de détection des dommages à l'ADN (DDR) sont associées à une augmentation du nombre de cellules sénescents.
- K. Le complexe télomérase comporte une reverse transcriptase.
- L. L'inactivation du complexe Shelterin entraîne des fusions chromosomiques par les télomères.
- M. La sénescence est induite au cours de la cicatrisation cutanée.

**A VRAI** Le brin sain qui sert de modèle est nécessaire aux systèmes BER et NER pour fonctionner. Pour rappel BER répare les changements sans distorsion de la double hélice, et NER les changements avec distorsion.

**B FAUX** Les mutations sur les systèmes DDR empêchent l'arrêt du cycle cellulaire provoqué par ces systèmes. Donc ils empêchent la sénescence, mais augmentent les risques de cancer.

**C VRAI** La télomérase comporte plusieurs sous-unités dont une sous-unité catalytique : la reverse transcriptase, qui synthétise de l'ADN à partir d'ARN.



**D VRAI** Le complexe protéique Shelterin qui se lie spécifiquement à l'ADN télomérique fait en sorte que les systèmes de détection DDR ne soient pas activés par l'extrémité simple brin. S'il est muté et ne fonctionne plus, on observe une fusion des extrémités des chromosomes.

**E VRAI** En effet les fibroblastes et cellules épithéliales sénescents produisent des métalloprotéinases qui permettent de digérer la matrice extra cellulaire accumulée en cas de plaie, une cicatrisation plus rapide et un arrêt de la prolifération excessive.

**Question 6 – Concernant les cellules cancéreuses, quelles sont la(les) proposition(s) justes : ACD**

- A. Le deuxième évènement permettant la perte de la fonction d'un gène suppresseur de tumeur peut être un mécanisme épigénétique.
- N. Les mutations inactivant les gènes suppresseurs de tumeurs sont souvent des mutations ponctuelles faux-sens, c'est-à-dire n'entraînant le changement que d'un acide aminé.
- O. La phosphatase PTEN qui ôte le phosphate en position 3 du PIP3 (phosphatidyl-inositol(3,4,5)triphosphate) est un gène suppresseur de tumeur.
- P. BCL2 est un facteur inhibant les facteurs activateurs de la voie intrinsèque de l'apoptose.
- Q. Le potentiel prolifératif est équivalent dans l'ensemble des cellules cancéreuses d'une tumeur.

**A VRAI** En effet pour qu'un gène suppresseur de tumeur ne fonctionne pas il faut généralement que les 2 allèles soient atteints. On observe le plus souvent la combinaison de différentes inactivations : une mutation ponctuelle, perte d'un allèle à cause d'un problème de mitose, remplacement de la région normale par la région mutée par recombinaison, et des **modifications épigénétiques** comme l'hétérochromatinisation de la région ou la méthylation des îlots CG du promoteur.

**B FAUX** Pour une mutation de perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur, la mutation peut se trouver n'importe où dans la séquence du gène. Il s'agit le plus souvent de mutation tronquantes : apparitions de codons stop ou délétions entraînant un changement du cadre de lecture.

**C VRAI** En effet PTEN permet notamment de diminuer la quantité de PIP3 qui recrute Akt. Or Akt est une protéine impliquée dans la régulation du cycle cellulaire, elle provoque notamment la survie de la cellule et son anabolisme (augmentation de la synthèse protéique, import de nutriments etc.). Par conséquent PTEN est un gène suppresseur de tumeur.

**D VRAI** C'est vrai, c'est un facteur pro-apoptotique. C'est pourquoi lorsqu'il est muté il favorise le processus de cancérisation.

**E FAUX** Les tumeurs seraient organisées comme des tissus avec des cellules : des cellules souches cancéreuses, indifférenciées, qui se divisent lentement mais à l'infini ; et des cellules amplificatrices qui peuvent se répliquer très vite mais un nombre de fois limités.

**Question 7 – Concernant la jonction neuromusculaire, quelles sont la(les) proposition(s) justes : ABCE**

- A. Dans le muscle innervé le récepteur de l'acétylcholine est spécifiquement localisé à la jonction neuromusculaire.
- R. L'acétylcholine est le neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire.
- S. Certaines myasthénies génétiques sont dues à des mutations dans le promoteur du gène d'une sous unité du récepteur de l'acétylcholine.



- T. L'activation de l'expression du récepteur de l'acétylcholine dans les noyaux sous synaptiques est initiée par l'activation d'un récepteur nicotinique.
- U. La dénervation du muscle entraîne la réexpression du récepteur de l'acétylcholine tout le long des fibres musculaires.

**A VRAI** Effectivement, c'est ce qui l'a rendu très difficile à étudier pour les chercheurs.

**B VRAI**

**C VRAI** Il s'agit d'une mutation ponctuelle dans le promoteur qui contrôle l'expression de la sous-unité  $\epsilon$  de RCh (le récepteur à l'acétylcholine).

**D FAUX** Elle est initiée par le contact du motoneurone avec la fibre musculaire.

**E VRAI** En effet l'expression de RCh est totalement dépendant de l'innervation du muscle. Si on dénerve un muscle, les fibres musculaires reviennent à l'état embryonnaire et les noyaux produisent la forme embryonnaire du RCh tout le long des fibres musculaires.