

Université Claude Bernard  Lyon 1



Tutorat Lyon Est

Année Universitaire 2021- 2022

Unité d'Enseignement

Spécialité médecine

Correction détaillée

**Auréliе BORDEL
Gaëtan Le Poder
Juliette RAGON
Juliette BOHE**

Correction rapide

<u>Questions</u>	<u>Réponses</u>
1	BC
2	BE
3	AB
4	ADE
5	BCD
6	BCE
7	ACE

Question 1 - Concernant l'autophagie, quelles sont la(les) proposition(s) justes : BC

- A. La dégradation du matériel extracellulaire endocyté a lieu dans le cytoplasme ou dans les lysosomes.
- B. L'autophagie déclenchée par des chaperones (CMA) implique la reconnaissance d'une séquence peptidique sur la protéine-cible.
- C. Lors de l'initiation de la formation de l'autophagosome, un complexe kinase phosphoryle un phospholipide.
- D. L'autophagie est activée par mTOR en condition pauvre en nutriments.
- E. Lors de l'autophagie sélective, les protéines ubiquitinylées interagissent directement avec la protéine (LC3B) conjuguée à la membrane de l'autophagosome.

A FAUX Le matériel extracellulaire endocyté va **exclusivement être dégradé par les lysosomes**. Les dégradations qui ont lieu dans le cytoplasme sont réalisées par le **protéasome** qui ne dégrade que des substrats **intracellulaires poly-ubiquitinylés**.

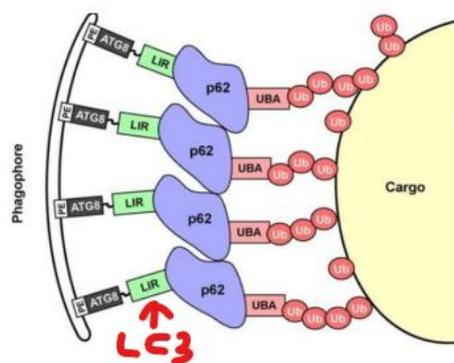
B VRAI Les protéines qui contiennent le **pentapeptide KFERQ** (environ 40 % des protéines) sont reconnues par la chaperonne Hsc70 (heat shock cognate protein 70) et transportées aux lysosomes.

C VRAI Lors de la nucléation, c'est-à-dire lors de la formation du phagophore un premier complexe contenant une kinase (ULK1) est recruté le plus souvent au niveau du RE. Ce complexe va recruter et phosphoryler un deuxième complexe possédant lui aussi une activité kinase. L'activité kinase de ce deuxième complexe est dirigée vers le phosphatidyl-inositol présent dans la membrane, le transformant ainsi en **phosphatidyl-inositol-3-phosphate (PIP3)**. Ici on parlait donc du **deuxième complexe qui va phosphoryler PIP2 en PIP3 (qui sont des phospholipides)**.

D FAUX mTOR **inhibe l'autophagie**. mTOR **stimule la croissance cellulaire**. En condition pauvre en nutriments, la cellule ne va pas pouvoir grandir et va donc avoir besoin de dégrader les constituants intracellulaires afin de survivre ; mTOR n'agit donc pas et l'autophagie est effectué. En condition riche en nutriments, mTOR est activée, et va inhiber la dégradation cellulaire (donc l'autophagie) et stimuler la synthèse protéique en stimulant la production des ribosomes, augmenter l'import des nutriments et activer les voies de biosynthèse.

E FAUX Elles n'interagissent pas directement, des protéines adaptatrices interviennent comme p62 (exemple cité en cours). LIR est le domaine d'interaction avec LC3 de p62. LC3 correspond à Atg8 (nom chez la levure et les mammifères respectivement) conjuguée au PE.

Exemple : p62 est elle-même synthétisée et dégradée en continu. Sa dégradation se fait par autophagie. Lorsqu'elle est sur le point de se faire dégrader, c'est là qu'elle exerce son action et fait le lien entre le lysosome et l'autophagosome.



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

Question 2 - Concernant la croissance cellulaire, quelles sont la(les) proposition(s) justes : BE

- A. La dernière kinase de la cascade des MAPK va activer la transcription de gènes cible, dont ceux codant des inhibiteurs de Cdks (CKI).
- B. mTOR est activée par une GTPase monomérique dans sa forme liée au GTP.
- C. Les facteurs Smad activés par la voie des TGFβ phosphorylent et activent des protéines pro-apoptotiques et des inhibiteurs de Cdks.
- D. L'inactivation des facteurs FoxOs induit rapidement une atrophie des cellules musculaires en culture.
- E. Le récepteur activé par la myostatine inhibe indirectement mTOR.

A FAUX La dernière kinase des MAPK (ERK) va transloquer dans le noyau, et phosphoryler/activer des facteurs de transcription qui vont notamment augmenter l'expression du facteur de transcription myc qui lui va induire l'expression de protéines **activatrices** du cycle cellulaire dont la cycline D qui permet ensuite l'activation de Cdk4.

B VRAI Rheb est l'activateur de mTOR, c'est une GTPase monomérique qui active mTOR lorsqu'elle est sous forme GTP. Rheb est donc inactif et n'active pas mTOR lorsque TSC2 est présent car TSC2 agit comme une GAP et fait passer Rheb de sa forme GTP (active) à sa forme GDP (inactive).

C FAUX Smad n'est pas une kinase, c'est un facteur de transcription qui va avoir une action sur des gènes pro-apoptotiques et augmenter l'apoptose ou bien agir avec des facteurs inhibiteurs du cycle cellulaire.

D FAUX Ce serait une activation de ces facteurs qui induirait une atrophie musculaire. FoxOs induit une atrophie des cellules musculaires quand il est exprimé, ainsi son inactivation (réalisé notamment par Akt qui le phosphoryle et l'empêche de rentrer dans le noyau et donc d'avoir son action de facteur de transcription) empêche au contraire d'avoir une atrophie. Je vous remets le schéma :

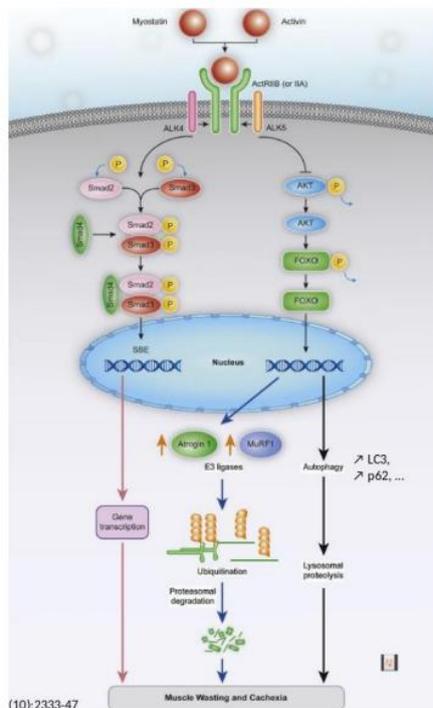


Schéma récapitulatif l'action de la myostatine sur son récepteur.

E VRAI Sur le schéma di-dessus, on voit que le récepteur de la myostatine inhibe Akt qui lui va inhiber mTOR. Si vous ne vous souvenez pas de ce détail vous pouvez essayer tout de même de vérifier si c'est

logique, la myostatine induit l'atrophie et la dégradation protéique, cad l'inverse de mTOR qui lui induit le développement et la division cellulaire et inhibe la dégradation protéique.

Question 3 - Concernant les cellules souches, quelles sont la(les) proposition(s) justes : AB

- A. Une cellule souche embryonnaire implantée dans un organisme adulte peut se développer en tératocarcinome comprenant différents types cellulaires.
- B. Dans l'épithélium intestinal, l'auto-renouvellement des cellules souches est assuré par proximité avec un signal Wnt.
- C. Dans l'épithélium intestinal, l'activation de la voie Notch entraîne l'inhibition de la différenciation en entérocytes.
- D. Lors de la reprogrammation d'un noyau somatique en noyau multipotent, l'expression d'environ 15 gènes va être modifiée.
- E. Les facteurs influençant la formation de l'hétérochromatine favorisent la reprogrammation des noyaux somatiques en noyaux multipotents.

A VRAI Les cellules souches embryonnaires sont pluripotentes et ont donc la capacité de se développer en différents types cellulaires. Les chercheurs Martin et Evans ont mis au point des techniques permettant d'isoler et de maintenir les cellules EC à l'état indifférencié et de les différencier in vitro grâce à certains facteurs. Ils ont également utilisé ces mêmes techniques afin de mettre en culture des cellules d'embryons précoces de souris (stade de blastocystes) et de les conserver à l'état indifférencié. Ces cellules implantées dans un organisme adulte formaient un tératocarcinome comprenant des tissus différenciés. En culture, elles formaient un corps embryonnaire capable de se différencier en différents types cellulaires. Elles étaient ré implantables dans un embryon précoce au stade blastocyste qui produisait alors une souris chimère

B VRAI Le signal Wnt est effectivement le signal permettant le maintien du pool de cellules souches, il est sécrété par les cellules de Paneth à la base des cryptes, les cellules souches qui se divisent vont se renouveler grâce au fait que lorsque la cellule souche fille est à proximité du signal Wnt, elle reste sous forme de cellule souche

C FAUX Au contraire, la voie Notch induit la différenciation en entérocyte :

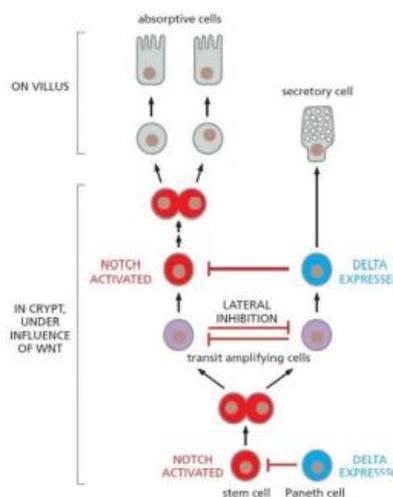


Schéma de l'effet de la voie Notch sur la différenciation des cellules intestinales.

D FAUX Lors de la reprogrammation, 10000-12000 gènes vont être modifiés. Ici, le Professeur ne parlait pas des gènes permettant la reprogrammation lorsqu'ils sont surexprimés, mais de la modification globale du profil d'expression des gènes induite par cette reprogrammation (un changement complet de phénotype cellulaire ne peut pas être lié à la modification de l'expression de 15 gènes seulement; ou alors ce n'est pas la peine d'en avoir 21000 !). C'est toujours une notion de

cascade et de gènes « maîtres » : la modification de l'expression de qqes gènes gouverne l'expression de nombreux autres

E FAUX L'item aurait été vrai si c'était : Les facteurs influençant la formation de l'**euchromatine** favorisent la reprogrammation des noyaux somatiques en noyaux multipotents. **Myc** fait partie des **facteurs cruciaux** qui permettent la reprogrammation des noyaux somatiques en noyaux multipotents, il **induit une décondensation de la chromatine**. Explication en plus du prof : globalement, des cellules somatiques différenciées ont « fermé » définitivement de nombreux gènes, et souvent se divisent moins ; des cellules souche gardent la potentialité de se différencier en de nombreux types, donc gardent les gènes correspondant « ouverts », même si pas forcément transcrit

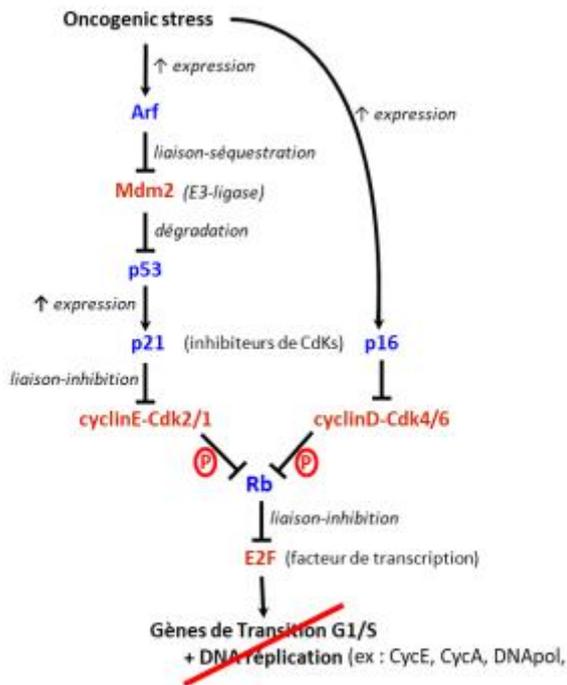
Question 4 - Concernant la sénescence cellulaire, quelles sont la(les) proposition(s) justes : ADE

- A. La limite de Hayflick correspond au nombre limité de cycles de prolifération que peut accomplir une cellule somatique.
- B. La sénescence peut être induite par l'absence de facteurs mitogéniques.
- C. La protéine Rb active le cycle cellulaire.
- D. Lors d'un stress oncogénique la levée de l'inhibition de la protéine Rb pourrait avoir lieu même en l'absence de p53.
- E. Lors d'un stress oncogénique ou d'un stress génotoxique, le ciblage de p53 vers le protéasome est inhibé.

A VRAI Ces cellules rentrent en ce qu'il appelle : sénescence cellulaire. On parle alors de la limite de Hayflick.

B FAUX La sénescence est induite par un stress qui peut être oncogénique ou génotoxique ou bien encore dû à l'érosion des télomères. L'absence de facteurs mitogéniques ou de nutriments conduit à la quiescence (réversible)

C FAUX La protéine Rb inhibe le cycle cellulaire. On le voit sur ce schéma, Rb inhibe un activateur du cycle cellulaire (E2F).



Voie d'activation de la sénescence par le stress cellulaire.

D VRAI On le voit sur le schéma ci-dessus, p16 permet aussi la levée de l'inhibition de Rb.

E VRAI On le voit aussi sur le schéma, en temps normal, Mdm2 qui est une E3-ligase (cad une enzyme qui poly-ubiquitinye les protéine) va permettre l'adressage de p53 vers le protéasome de manière continue, en cas de stress, Mdm2 est inhibée par Arf.

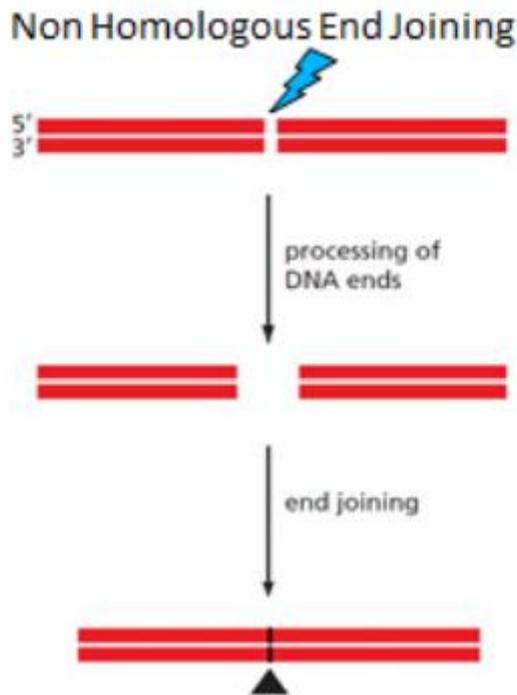
Question 5 - Concernant la sénescence cellulaire, quelles sont la(les) proposition(s) justes : BCD

- Lors d'une cassure double brin de l'ADN, il y a activation de la réparation par excision de nucléotides (NER).
- La réparation par rapprochement des extrémités proches (NHEJ) peut induire une perte de matériel génétique.
- L'héxanucléotide répété dans les télomères (TTAGGG) est complémentaire d'une séquence du composant ARN de la télomérase.
- Des télomères trop raccourcis ne permettent plus la fixation du complexe Shelterin.
- Des mutations humaines dans certaines sous-unités du complexe télomérase sont associées à un risque accru de survenue de cancer.

A FAUX Le système NER répare des lésions qui sont plus conséquentes que le système BER mais tout comme BER, il ne corrige que les lésions simples brin.

B VRAI Dans le système de réparation non homologue (NHEJ) on observe un **rapprochement puis une ligature** des deux extrémités par une ligase. Néanmoins, **pour permettre cette ligature, il est indispensable d'exciser un certain nombre de nucléotides de chaque côté.** Cette perte de matériel

génétique peut entraîner un décalage du cadre de lecture et des réarrangements chromosomiques.



Principe de la réparation par recombinaison non homologue (NHEJ).

C VRAI La séquence d'ARN faisant partie de la télomérase permet la répétition de l'héxanucléotide grâce à l'action d'une reverse transcriptase (ARN → ADN).



D VRAI Effectivement, le complexe **ne peut plus se lier à l'héxanucléotide TTAGGG**. Le complexe Shelterin se lie à l'extrémité télomérique et empêche les systèmes de détection des dommages de l'ADN de s'activer

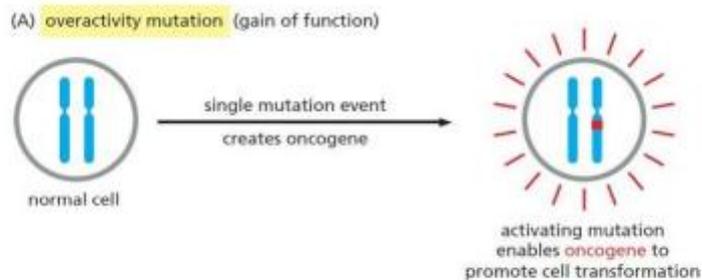
E FAUX Des mutations humaines (héritées) de la télomérase sont associées à un vieillissement précoce, avec diminution capacité de renouvellement tissulaire. La télomérase est ré-exprimée dans 90% des K : cependant il s'agit de modifications acquises de son expression (mutations du promoteur, altération du splicing, amplification du gène, modifications épigénétiques)

Question 6 - Concernant les cellules cancéreuses, quelles sont la(les) proposition(s) justes : BCE

- A. Les mutations permettant l'émergence d'un oncogène sont le plus souvent récessives.
- B. L'Hyperméthylation des îlots CpG des promoteurs et un mécanisme fréquent d'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur.
- C. On peut identifier des gènes critiques pour le développement des cancers en sélectionnant les gènes mutés dans les cellules tumorales de plusieurs individus malades.
- D. Les cellules cancéreuses sont caractérisées par une dépendance accrue aux facteurs mitogéniques pour assurer leur prolifération.

- E. Un processus de transition épithélio-mésenchymateuse est responsable de l'apparition du caractère invasif des cellules épithéliales cancéreuses.

A FAUX Elles sont le plus souvent dominante, lorsqu'on parle d'oncogène ou parle d'une mutation gain de fonction, comme il s'agit d'un gain de fonction, ces mutations sont généralement dominantes (une seule des deux copies est suffisante pour procurer l'avantage). (cf p.126)



Mutation par gain de fonction : activation d'un oncogène (= on allume un déclencheur de tumeur → danger).

B VRAI Plus les îlots CpG sont méthylés, plus la chromatine est condensée, donc moins le gène va être transcrit. On retrouve souvent dans des cancers l'hyperméthylation des promoteurs de gènes suppresseurs de tumeur où l'activité « suppresseur de tumeurs » n'est donc plus présente et un cancer se développe.

C VRAI Effectivement, on a identifié 300 gènes qui sont retrouvés fréquemment mutés (environ 1% des gènes du génome), et sont donc des gènes critiques pour le cancer. Explication en plus du prof : L'idée importante, c'est que ces mutations soient trouvées de façon récurrente : chez chaque individu, on va trouver plein de mutations acquises (présente dans la tumeur mais absente des tissus sains), mais pas forcément oncogénique ; la caractéristique cruciale du gène est suggérée par le fait qu'on retrouve certains gènes mutés chez différents individus sans liens familiaux atteints du même cancer

D FAUX Au contraire, les cellules cancéreuses deviennent souvent indépendantes de ces facteurs mitogéniques, elles sont souvent capables d'activer les voies de signalisation qui induisent la croissance et la division cellulaire.

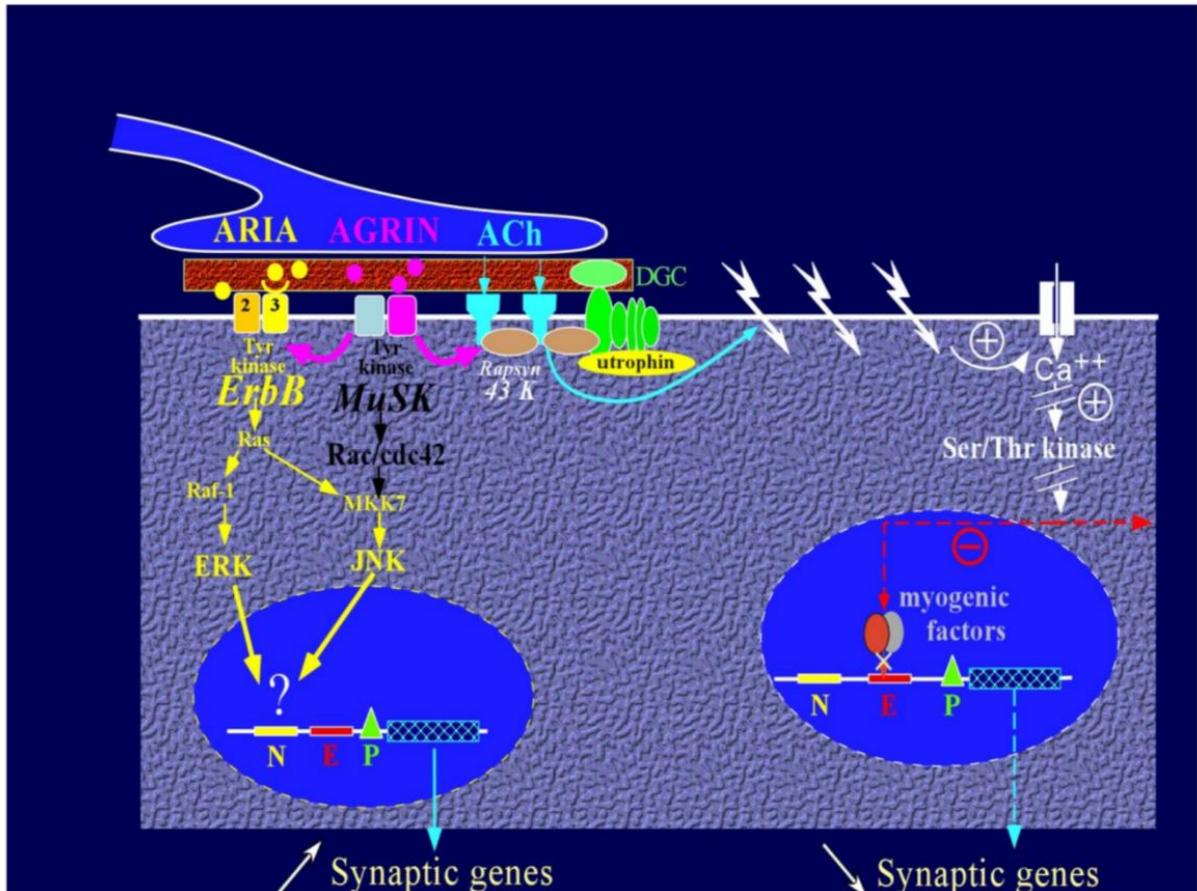
E VRAI C'est lorsque la tumeur détruit la lame basale et envahit le tissu conjonctif sous-jacent, elle avait au préalable un caractère épithélial mais dans le tissu conjonctif, après la transition épithélio-mésenchymateuse, elle a un caractère mésenchymateux. (cellules épithéliales ont 1 forte cohésion ; cellules mésenchymateuses plus aptes à migrer)

Question 7 - Concernant la jonction neuromusculaire, quelles sont la(les) proposition(s) justes : ACE

- A. Le récepteur musculaire de l'acétylcholine est un canal ionique.
- B. L'agrine sécrétée par le motoneurone se lie à un récepteur musculaire couplé aux protéines G.
- C. La fatigabilité musculaire est une caractéristique des myasthénies.
- D. Le mécanisme des myasthénies auto-immunes a été découvert en injectant du récepteur de l'acétylcholine à des torpilles.
- E. Dans le muscle, la chromatine des noyaux sous synaptiques est différente de celle des noyaux extra synaptiques.

A VRAI Le RACH (récepteur à l'acétylcholine) est un **canal ionique cationique hétéropentamérique**.

B FAUX C'est un récepteur à activité Tyrosine Kinase.



C VRAI Je vous mets la définition : La myasthénie est une pathologie neuromusculaire auto-immune caractérisée par une grande fatigabilité musculaire du fait de la sécrétion par les patients d'auto-anticorps dirigés contre leurs propres récepteurs à l'acétylcholine.

D FAUX Les chercheurs ont remarqué que les organes électriques du poisson torpille pouvaient générer de l'électricité grâce à l'acétylcholine, avec une présence importante de récepteurs à l'acétylcholine. Ils ont donc purifié ces organes pour obtenir les récepteurs à l'acétylcholine. L'item était obligatoirement faux si on se souvenait du problème des chercheurs qui était de d'identifier le récepteur.

E VRAI Comme on le voit sur le schéma dans la correction de l'item B, sous la jonction synaptique, les voies de signalisation induisent une décondensation de la chromatine et donc une augmentation de la transcription de gènes tandis que c'est l'inverse là où il n'y a pas de synapse.