



Tutorat Lyon Est

Année Universitaire 2021– 2022

Unité d'Enseignement

Spécialité Odontologie

Correction détaillée

**Aurélié BORDEL
Gaëtan LE PODER
Juliette RAGON**

Correction rapide

<u>Questions</u>	<u>Réponses</u>
1	A
2	ACE
3	ABCE
4	AC
5	ACD
6	ACDE
7	ABD

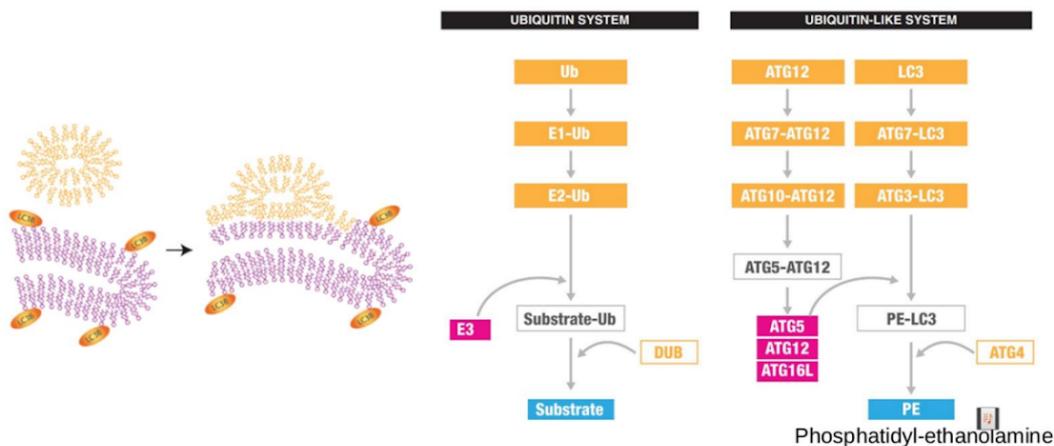
Question 1 – Concernant l'autophagie, quelles sont la(les) proposition(s) justes: A

- A. Les processus de dégradation des protéines ubiquitinylées ont lieu dans le cytoplasme ou dans les lysosomes.
- B. La dégradation par macro-autophagie est déclenchée par la reconnaissance d'une séquence peptidique sur la protéine-cible.
- C. L'allongement de la membrane du phagophore est la conséquence de la conjugaison d'une ubiquitine sur un phospholipide.
- D. Lors de la fusion d'un lysosome et d'un autophagosome, la membrane interne de ce dernier est fusionnée avec celle du lysosome.
- E. Les agrégats de protéines sont plutôt dégradés par le protéasome.

A VRAI Les protéines ubiquitinylées peuvent être dégradées par autophagie (dans les lysosomes) ou dans le protéasome avec le système UPS (dans le cytoplasme).

B FAUX La dégradation par macro-autophagie est déclenchée par formation d'une membrane d'isolement à deux couches appelée phagophore. La formation d'un phagophore se fait par recrutement de 2 complexes kinases qui vont phosphoryler les phosphatidyl-inositol de la membrane. Les domaines riches en PIP3 ainsi formés vont ensuite former l'omégasome qui se détache pour former le phagosome.

C FAUX L'allongement de la membrane du phagophore utilise des systèmes ressemblant au système de conjugaison de l'ubiquitine mais il n'utilise pas l'ubiquitine mais une petite protéine appelée LC3.



D FAUX Lors de la fusion d'un autophagosome et d'un lysosome, la membrane externe de l'autophagosome fusionne avec celle du lysosome. La membrane interne et le contenu de l'autophagosome quant à eux sont dégradés dans le lysosome.

E FAUX Les protéines agrégées ou insolubles sont plutôt dégradées par le lysosome (par autophagie), comme les portines multimériques et à longues durées de vie. Dans le protéasome ce sont plutôt les protéines monomériques, mal repliées et à courte durée de vie (par le système UPS).

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

- A. La dernière kinase de la cascade des MAPK va activer la transcription de facteurs transcriptionnels régulant les gènes des cyclines.
- B. Akt phosphoryle et active mTOR.
- C. Les facteurs Smad activés par la voie des TGF β activent la transcription de gènes pro-apoptotiques et d'inhibiteurs de Cdks.
- D. L'augmentation de la masse musculaire lors de l'entraînement est due à une augmentation du nombre de fibres musculaires.
- E. Le récepteur activé par la myostatine active indirectement les facteurs FoxOs.

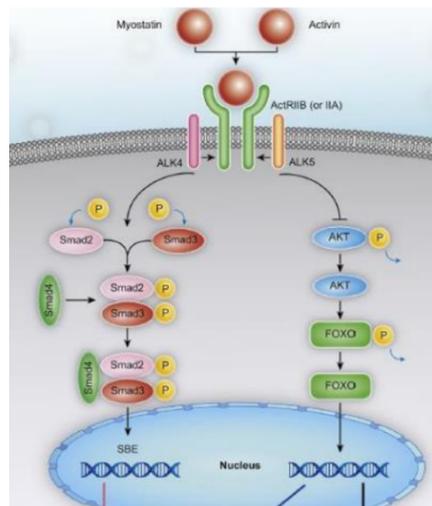
A VRAI La voie des MAPK active la transcription de nombreux gènes, par exemple avec l'activation d'un facteur transcriptionnel (Myc) qui régule les gènes de cyclines (cycline D).

B FAUX Akt va phosphoryler l'inhibiteur de mTOR ce qui a pour conséquence d'empêcher son inhibition : on a une activation indirecte.

C VRAI La voie des TGF β active les facteurs Smad. Ces derniers ont plusieurs cibles, par exemple les gènes pro-apoptotiques ou des inhibiteurs de Cdks.

D FAUX L'entraînement entraîne une hypertrophie musculaire et donc une augmentation de la masse cellulaire (différente d'un hyperplasie qui est une augmentation du nombre de cellules).

E VRAI Le récepteur activé par la myostatine entraîne l'inhibition d'Akt, ce qui entraîne l'activation indirecte des facteurs FoxOs (par arrêt de l'inhibition).

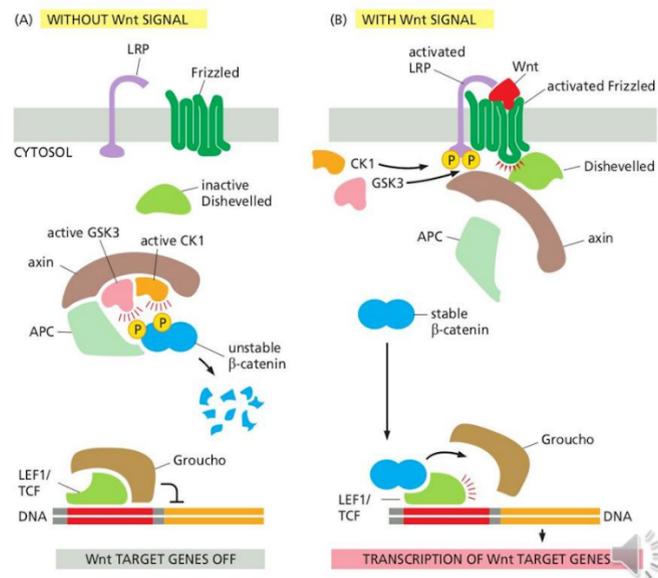


Question 3 – Concernant les cellules souches, quelles sont la(les) proposition(s) justes : ABCE

- A. Une cellule de carcinome embryonnaire implantée dans un embryon au stade blastocyste peut participer au développement normal, produisant un organisme chimérique.
- B. La β -caténine peut être transloquée dans le noyau.
- C. Chez les mammifères certains organes peuvent se régénérer par réentrée de cellules différenciées dans le cycle de la prolifération.
- D. Lors de la division des cellules souches satellites, la chromatide correspondant au brin matrice est plus souvent ségréguée dans la cellule qui s'engage dans la différenciation.
- E. L'orientation du sens de la division par rapport à l'axe de la fibre musculaire détermine le caractère symétrique ou asymétrique de la division des cellules souches musculaires.

A VRAI Les cellules de carcinome embryonnaire ont le potentiel de proliférer et de se différencier en de nombreux types de tissus. Si on implante des cellules de carcinome embryonnaire dans un blastocyste, les cellules se reprogramment dans le blastocyste et s'intègre chez l'adulte : on obtient un individu chimère.

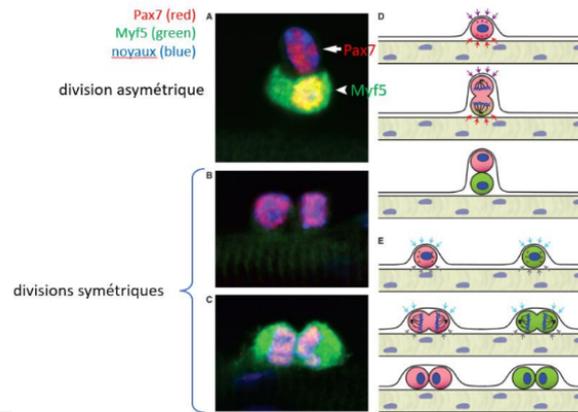
B VRAI La β -caténine est normalement localisée et stabilisée au niveau des cadhérines : elle est perpétuellement dégradée dans le reste du cytoplasme. Dans la voie Wnt, le complexe de dégradation de la β -caténine est dissocié. La β -caténine va alors s'accumuler dans le cytoplasme et elle pourra être transloquée dans le noyau. Dans le noyau elle permet l'activation de plusieurs gènes cibles.



C VRAI On appelle ça la régénération compensatoire, que l'on peut trouver par exemple au niveau du foie.

D FAUX Au contraire, le brin matrice est retenu dans les cellules souches : c'est l'hypothèse du brin immortel.

E VRAI Si la division est parallèle à l'axe apico-basal elle est symétrique, si elle s'effectue perpendiculairement elle est asymétrique.



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

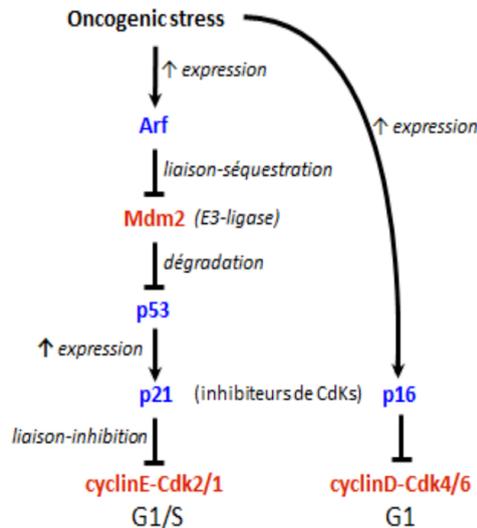
- A. La sénescence peut être activée par un stress excessif ou par une érosion excessive des télomères.
- B. La sénescence est associée à un ralentissement de l'activité métabolique.
- C. La protéine Rb peut induire l'hétérochromatinisation des domaines qu'elle régule.
- D. L'expression du gène CDKN2A, produisant les protéines ARF et p16, est activée par les dommages à l'ADN.
- E. Lors d'un stress cellulaire, la quantité de p53 augmente par activation de sa transcription.

A VRAI On parle de sénescence induite (due à un stress) ou de sénescence réplivative (par érosion des télomères et épuisement de la capacité proliférative).

B FAUX On a un ralentissement de l'activité métabolique dans les cellules quiescentes mais pas dans les cellules sénescents. Dans la sénescence, malgré une incapacité à proliférer les cellules maintiennent leur viabilité et leur activité métabolique.

C VRAI La protéine Rb peut inhiber l'expression des protéines du cycle cellulaire de plusieurs manières, notamment en induisant la formation de foyers d'hétérochromatine (un des marqueurs de la sénescence). Pour cela, elle interagit dans les cellules sénescents avec une méthylase de la lysine K9 de l'histone H3 ce qui permet la condensation de l'ADN sur des régions précises comme le promoteur du gène de la cycline A (cycline de la phase S).

D FAUX L'expression de ce gène est activé par un stress oncogénique et pas par des dommages à l'ADN.



E FAUX La quantité de p53 augmente par inhibition de son inhibiteur. MDM2 qui est une ubiquitine ligase de p53 est inhibée, ce qui entraîne la fin de la dégradation perpétuelle de p53.

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

- A. Lors d'une cassure simple brin de l'ADN, il y a activation de la réparation par excision de nucléotides (NER).
- B. La réparation par recombinaison homologue a lieu pendant tout le cycle cellulaire.
- C. L'une des sous-unités du complexe télomérase est un ARN.
- D. L'inactivation du complexe Shelterin entraîne le ciblage des télomères par le système de détection des dommages (DDR).
- E. La sénescence est un mécanisme potentiellement oncogénique.

A VRAI Le système NER répare des changements simple brin. Un complexe scanne l'ADN à la recherche de distorsion de la double hélice (parfois couplé à la transcription). L'ADN est déroulé par une hélicase, puis une nucléase enlève les bases du brin abimé sur 30 nucléotides. Enfin le trou est comblé par l'ADN polymérase et l'ADN-ligase.

B FAUX La voie de réparation par recombinaison homologue utilise comme modèle la présence d'une chromatide sœur pour réparer la lésion de manière exacte. Il s'agit donc d'un système ne pouvant avoir lieu qu'en phase S ou G2.

C VRAI Une des sous unités de la télomérase permet la synthèse d'ADN (sous unité catalytique) à partir d'un composant ARN de la télomérase (TERC) par rétrotranscription.



D VRAI Le complexe Shelterin fait en sorte que les systèmes de détection ne soient pas activés : les télomères ne sont pas détectés comme des cassures. S'il est inactivé, le système de détection des dommages va cibler les télomères.

E FAUX Au contraire, c'est un mécanisme qui permet de contrer le stress oncogénique et d'éviter que les cellules accumulent des mutations en se divisant trop. C'est l'inactivation de la sénescence qui est un mécanisme potentiellement oncogénique.

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

- A. La perte successive des deux allèles d'un gène suppresseur de tumeur arrive souvent par des mécanismes différents.
- B. Les mutations modifiant l'activité enzymatique des proto-oncogènes peuvent survenir avec une égale fréquence tout le long du gène.
- C. On retrouve une altération génétique ou épigénétique concomitante des voies Rb, Ras et p53 dans une majorité des cancers à un stade avancé.
- D. On trouve dans certains cancers des mutations induisant l'augmentation de la quantité de facteurs anti-apoptotiques.
- E. La transition épithélio-mésenchymateuse implique la perte d'expression des cadhérines.

A VRAI Pour les gènes suppresseurs de tumeurs le plus souvent une mutation hétérozygote ne suffit pas, il faut que les deux allèles soient touchés. Il faut donc une combinaison d'événements avec le plus souvent une délétion/mutation ponctuelle sur un allèle, accompagné de mécanismes plus fréquents et moins spécifiques sur l'autre allèle : perte de l'allèle normal par perte chromosomique due à un problème de ségrégation chromosomique ; remplacement de la région normale par la région mutée par recombinaison mitotique ; modification épigénétique (hétérochromatinisation de la région ; méthylation des îlots CG du promoteur).

B FAUX Les mutations des oncogènes, qui sont des mutations gains de fonction, sont localisées de manière précise pour avoir l'effet requis sur l'activité catalytique de la protéine. Il s'agit en majorité de mutations faux sens induisant des changements d'acide aminé. Les mutations pertes de fonctions de gènes suppresseurs de tumeurs peuvent au contraire se faire tout le long du gène puisqu'elles n'ont pas besoin d'être à un endroit précis pour entraîner une inactivation.

C VRAI Ces trois voies sont des voies de signalisations critiques pour le cancer et sont très souvent touchées. (environ $\frac{3}{4}$ des cancers)

D VRAI Dans les cancers on a une surexpression des facteurs anti-apoptotiques, ce qui va augmenter la survie cellulaire par résistance à l'apoptose (ex BCL2).

E VRAI La transition épithélio-mésenchymateuse se fait notamment par perte de cohésion intercellulaire (qui est normalement permise par les cadhérines).

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

- A. Le récepteur musculaire de l'acétylcholine est un hétéropentamère.
- B. La jonction neuromusculaire est une synapse chimique.
- C. Les myasthénies sont le plus souvent des maladies génétiques.

- D. Les potentiels d'action musculaires sont initiés par la liaison de l'acétylcholine à son récepteur musculaire.
- E. La dépolarisation de la membrane musculaire active l'expression du récepteur de l'acétylcholine dans les noyaux extra synaptiques.

A VRAI Le récepteur à l'acétylcholine est un canal ionique cationique hétéropentamérique. Il existe une forme foetale et sous forme adulte.



B VRAI Qui utilise l'acétylcholine comme neurotransmetteur.

C FAUX 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. La forme génétique est minoritaire par rapport à la forme auto-immune.

D VRAI

E FAUX L'onde de dépolarisation induit la contraction musculaire mais elle a aussi un effet sur l'expression des RACH : on a une inhibition des facteurs de transcription myogéniques, ce qui empêche l'expression de RACH foetale. Dans les noyaux extra-synaptiques RACH n'est donc plus exprimée, tandis que les quelques noyaux sous synaptiques expriment la forme adulte de RACH. Donc la dépolarisation inhibe l'expression du récepteur à l'acétylcholine.