



Tutorat Santé Lyon Sud

Correction concours Cellules et Tissus 2018-2019

14 mai 2019

Réalisée par : Lou COURTOT, Tiffany DELECOURT, Benjamin PRAS, Arthur JOURNET, Maryna DUPERDU,
Pierre CORMONT.

Type de l'épreuve : Questions à Choix Multiples (QCM)

Durée de l'épreuve : 1 heure 30 minutes

Barème de l'épreuve : Sur 20 points

La correction de cette épreuve a été réalisée par l'équipe de tuteurs du Tutorat Santé Lyon Sud.
Si vous constatez des errata, nous vous invitons à les signaler sur le forum errata de l'UE respective sur
Claroline Connect.

Correction courte

N°1	ACD	N°21	ABC	N°41	BCE	N°61	—	N°81	—
N°2	DE	N°22	BC	N°42	RIEN	N°62	—	N°82	—
N°3	AC	N°23	HP	N°43	A	N°63	—	N°83	—
N°4	ABC	N°24	HP	N°44	BCD	N°64	—	N°84	—
N°5	ABCDE	N°25	HP	N°45	AD	N°65	—	N°85	—
N°6	AE	N°26	C	N°46	C	N°66	—	N°86	—
N°7	BCD	N°27	ACE	N°47	ACDE	N°67	—	N°87	—
N°8	BCDE	N°28	ABCDE	N°48	AE	N°68	—	N°88	—
N°9	ABCDE	N°29	ACD	N°49	ABDE	N°69	—	N°89	—
N°10	ACD	N°30	HP	N°50	ACDE	N°70	—	N°90	—
N°11	CDE	N°31	ABE	N°51	—	N°71	—	N°91	—
N°12	ABD	N°32	HP	N°52	—	N°72	—	N°92	—
N°13	ACDE	N°33	HP	N°53	—	N°73	—	N°93	—
N°14	BDE	N°34	HP	N°54	—	N°74	—	N°94	—
N°15	ABD	N°35	HP	N°55	—	N°75	—	N°95	—
N°16	BC	N°36	CDE	N°56	—	N°76	—	N°96	—
N°17	ABDE	N°37	C	N°57	—	N°77	—	N°97	—
N°18	C	N°38	HP	N°58	—	N°78	—	N°98	—
N°19	HP	N°39	HP	N°59	—	N°79	—	N°99	—
N°20	A	N°40	HP	N°60	—	N°80	—	N°100	—

Correction détaillée

Embryologie

1. MEIOSE

A propos de la méiose

- A. Après toute réplication de l'ADN, les chromosomes sont constitués de 2 chromatides sœurs identiques, réunies par leur centromère.
- B. Au cours de la 1^{ère} division de méiose, les chromosomes sont constitués de 2 chromatides sœurs identiques jusqu'à l'anaphase I.
- C. La fécondation permet la restauration de la diploïdie.
- D. L'appariement du complexe synaptonémal débute au stade zygotène et se termine au stade pachytène, en prophase I.
- E. Les centrioles se dupliquent en métaphase I.

ACD

- A. Vrai, cf cours
- B. **FAUX** Durant la première division de méiose se sont les chromosomes homologues qui se séparent en anaphase I. Les chromosomes restent donc constitués de 2 chromatides sœurs identiques réunies par le centromère jusqu'à l'anaphase II.
- C. **Vrai**, cf cours
- D. **Vrai**, cf cours
- E. **FAUX** Les centrioles se dupliquent en prophase I, en leptotène. Penser qu'ils sont utiles à la diacinèse donc présents en prophase I.

2. MEIOSE

A propos de la méiose

- A. Au stade leptotène de la prophase I, les chromosomes sont unis à la membrane nucléaire au niveau des télomères, la chromatine est condensée.
- B. Au stade diplotène de la prophase I, les chromatides sœurs et les chromosomes homologues sont unis par leur centromère.
- C. Au stade zygotène de la prophase I, les échanges intrachromosomiques débutent.
- D. En prophase II, les cellules sont toutes haploïdes (n chromosomes).
- E. Les nodules de recombinaison correspondent à une condensation protéique du complexe synaptonémal où se situent les chiasmata.

DE

- A. **FAUX** Durant la phase leptotène les chromosomes ont une chromatine décondensée, mais leurs télomères sont bien reliés à la membrane nucléaire au niveau des plaques d'attachement.
- B. **FAUX** Les chromosomes homologues ne sont jamais unis par un centromère.
- C. **FAUX.** Le stade zygotène marque le début de la formation du complexe synaptonémal.
- D. **VRAI** En prophase I les cellules sont diploïdes avec 2N4C après réplication. La 1^{ère} division de méiose étant réductionnelle, en prophase II les cellules sont toutes haploïdes.
- E. **VRAI** cf définition p10

3. GAMETOGENESE

Parmi les cellules suivantes, quelle(s) est(sont) celle(s) qui a(ont) la même quantité d'ADN ?

- A. L'ovocyte I en métaphase I et le spermatocyte I en anaphase I.
- B. Les spermatogonies et les spermatocytes II dans le syndrome de Klinefelter.
- C. Les spermatocytes II et les ovocytes II en métaphase II.
- D. Les cellules somatiques en cas de syndrome de Klinefelter ou de syndrome de Turner.
- E. L'ovocyte II en métaphase II et le spermatozoïde.

AC

- A. **VRAI** L'ovocyte I contient 2N4C en métaphase I, et le spermatocyte I contient 2N4C en anaphase I.
- B. **FAUX** Les spermatogonies contiennent 2N car ce sont les cellules souches diploïdes présentes en début de méiose. Les spermatocytes II issus de la 1^{ère} division de méiose contiennent, eux, N2C. Le syndrome de Klinefelter rajoute un chromosome mais les cellules sont de toutes façons différentes car l'une est haploïde et l'autre diploïde.
- C. **VRAI** Les spermatocytes II sont à N2C et vont subir la méiose II avant de devenir des spermatides à NC. L'ovocyte II en métaphase II (lors du deuxième blocage de l'ovogenèse) contient encore son 2^{ème} globule polaire et est donc à N2C.
- D. **FAUX** Le syndrome de Turner correspond à un caryotype 45 XO, il manque un chromosome sexuel. Le syndrome de Klinefelter correspond à un caryotype 47 XXY, il y a un chromosome sexuel en plus. Les cellules somatiques dans ces deux cas ne correspondent donc pas (45-et 47).
- E. **FAUX** L'ovocyte II contient toujours N2C (la seule cellule de l'ovogenèse à contenir NC est le 2^{ème} globule polaire) ; le spermatozoïde, lui, contient NC.

4. Spermatogenèse

A propos de la spermatogenèse et du spermatozoïde

- A. Les chromosomes X et Y s'apparient au niveau de la région PAR (région pseudo-autosomale) des bras courts.
- B. Au cours de la spermatogenèse, la méiose dure 24 jours et la spermiogenèse dure 23 jours.
- C. Au cours de la spermiogenèse, l'acrosome se forme et est issu d'une vésicule golgienne, des ponts disulfures se forment entre les cystéines des protamines au niveau du noyau.
- D. Le col du spermatozoïde est constitué de la plaque basale, du centriole proximal et de 9 colonnes segmentées recouvertes du capitulum.
- E. Les centrioles proximal et distal sont constitués de doublets de microtubules.

ABC

- A. **VRAI** Dans la vésicule sexuelle, les chromosomes X et Y s'apparient au niveau de leur région PAR sur leur bras courts.
- B. **VRAI** La spermatogenèse dure au total 74 jours : la multiplication des cellules souches dure 27 jours, la méiose dure 24 jours et la spermiogenèse ou cytodifférenciation dure 23 jours.
- C. **VRAI** L'acrosome est formé pendant la spermiogenèse par le biais des appareils de Golgi qui forment des vésicules pro-acrosomiques. Les ponts disulfures se formant au niveau du noyau entre les cystéines des protamines (qui ont remplacées les histones) permettent une meilleure compaction du matériel génétique.
- D. **FAUX** La plaque basale ou plaque post-acrosomique se situe en arrière du noyau au niveau de la TETE du spermatozoïde. Le reste est vrai.
- E. **FAUX** Le centriole proximal, situé au niveau du col est constitué de 9 triplets de microtubules. Le centriole distal, situé du flagelle à la partie terminale du spermatozoïde est constitué de 9 doublets de microtubules.

5. OVOGENESE

A propos de l'ovogenèse

- A. La multiplication des ovogonies et la méiose des ovocytes I se chevauchent entre les 3^{ème} et 5^{ème} mois de la vie in utero.
- B. Le blocage en prophase I stade diplotène des ovocytes est contrôlé, entre autres, par les cellules folliculeuses qui établissent des jonctions avec l'ovocyte.
- C. La synthèse d'ARNm a lieu au cours de la phase diplotène de la prophase I.
- D. Le 1^{er} globule polaire reste bloqué en prophase I.
- E. La reprise de la méiose après le blocage en prophase I stade diplotène ne concerne qu'environ 400 ovocytes I.

ABCDE

- A. **VRAI** La multiplication des ovogonies a lieu de S8 au 5^{ème} mois (où le stock maximal est atteint), la phase de méiose des ovocytes I a lieu du 3^{ème} mois au 7^{ème} mois. Ces deux phases se chevauchent donc du 3^{ème} au 5^{ème} mois.
- B. **VRAI** Entre le 5^{ème} et le 7^{ème} mois, des jonctions se forment entre les cellules folliculeuses et l'ovocyte, grâce à la sécrétion d'un inhibiteur de la méiose OMI qui agit sur l'ovocyte par des AMPc de ce dernier.
- C. **VRAI** Durant la phase diplotène de la prophase I, la chromatine est décondensée permettant la synthèse de transcrits maternels utiles durant la première semaine de développement de l'embryon.
- D. **VRAI** Le premier globule polaire contient N2C, il permet simplement la réduction du matériel génétique du gamète, il stoppe sa division et reste donc bloqué en prophase I.
- E. **VRAI** La reprise de la méiose après le blocage en prophase I, pour la poursuivre jusqu'en métaphase II concerne les ovocytes I ovulés dans le cumulus oophorus soit environ 400.

6. FECONDATION

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est(sont) vraie(s) ?

- A. Le syndrome de Turner résulte de la fécondation d'un ovocyte dépourvu de chromosome sexuel et d'un spermatozoïde (23, X) ou d'un ovocyte (23, X) et d'un spermatozoïde dépourvu de chromosome sexuel
- B. Au cours du transit épидидymaire, les antigènes de surface du spermatozoïde, impliqués dans la reconnaissance des gamètes sont démasqués
- C. Au cours de la capacitation, des résidus glucidiques sont éliminés ainsi que la gouttelette cytoplasmique du spermatozoïde
- D. Le mouvement linéaire des spermatozoïdes est acquis dans les voies génitales féminines
- E. La liquéfaction du sperme a lieu environ 30 minutes après son émission

AE

- A. Vrai, le syndrome de Turner = XO
- B. FAUX, ils sont acquis durant la spermiogenèse et le transit épидидymaire et démasqué dans les **voies génitale féminines**
- C. FAUX, au cours de la capacitation des résidus glucidiques sont éliminés MAIS la **gouttelette** cytoplasmique du spermatozoïde est éliminée durant le **transit épидидymaire**
- D. FAUX, le mouvement **linéaire** est acquis lors du **transit épидидymaire**. Dans les voies génitales féminines il s'agit d'un mouvement hyperactif ce qui permet notamment la traversée du cumulus oophorus
- E. Vrai, environ 30 minutes après l'insémination, on observe la liquéfaction de l'éjaculat et destruction des spermatozoïdes restant dans le vagin

7. FECONDATION

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est(sont) vraie(s) ?

- A. Au moment de l'ovulation, la progression du cumulus oophorus est active et assurée par le battement ciliaire des cellules ciliées de l'épithélium tubaire, par le liquide péritonéal, par le péristaltisme tubaire
- B. Les spermatozoïdes capables de traverser le cumulus oophorus ont une membrane plasmique instable (phospholipides > stérols)
- C. Les spermatozoïdes ayant effectué une réaction acrosomique prématurée ne peuvent ni traverser le cumulus oophorus, ni se fixer à la zone pellucide
- D. Seuls les spermatozoïdes avec un mouvement hyperactif peuvent se fixer à la zone pellucide
- E. La liaison primaire des spermatozoïdes à la zone pellucide nécessite un afflux de calcium, elle est irréversible

BCD

- A. FAUX, la migration de l'ovocyte est **PASSIVE** !
- B. Vrai : Les spermatozoïdes capables de traverser le cumulus oophorus sont ceux ayant été capités, hyperactivés avec un acrosome intact. De plus, s'ils ont été capités cela signifie qu'ils possèdent une membrane instable avec plus de phospholipide que de stérol.
- C. Vrai, Pour traverser le cumulus oophorus le spermatozoïde doit garder son acrosome intact. Il ne pourra pas non plus se fixer à la zone pellucide : Une réaction acrosomique prématurée rend alors le spermatozoïde non fécondant.
- D. Vrai, sans le mouvement hyperactif le spermatozoïde ne peut pas effectuer sa traversée et ne parvient donc pas à se fixer à la zone Pellucide
- E. FAUX, la fixation primaire est **réversible** et ne nécessite **pas d'afflux** de calcium contrairement à la réaction acrosomique.

8. FECONDATION

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est(sont) vraie(s) ?

- A. L'exocytose des granules corticaux de l'ovocyte précède la réaction acrosomique des spermatozoïdes
- B. La réaction acrosomique est un processus d'exocytose du contenu de l'acrosome suite à la fusion de la membrane plasmique et de la membrane acrosomique externe du spermatozoïde
- C. La PH20, protéine impliquée dans la reconnaissance de la zone pellucide, migre vers la membrane interne de l'acrosome après la réaction acrosomique des spermatozoïdes
- D. La formation des pronoyaux est secondaire à la reprise de la méiose de l'ovocyte II
- E. Le zygote est un embryon constitué de 2 blastomères

BCDE

- A. FAUX : la réaction corticale a lieu après la pénétration du spermatozoïde afin d'éviter la polyspermie. La réaction acrosomique a lieu avant la pénétration du spermatozoïde, elle permet la traversée de la zone pellucide. C'est donc la réaction acrosomique des spermatozoïdes qui précède l'exocytose des granules corticaux de l'ovocyte.
- B. Vrai, c'est la définition même du cours
- C. Vrai, Elle a un rôle de récepteur du ligand qui est la glycoprotéine ZP2 de la zone pellucide
- D. Vrai, suite à la pénétration du spermatozoïde l'ovocyte expulse son 2ème globule polaire (NC) puis il y a formation des deux pronoyaux (NC)
- E. Vrai, la première division cellulaire aboutit à la formation d'un zygote avec 2 blastomères diploïdes de taille différentes

9. Première semaine du développement embryonnaire

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est(sont) celle(s) qui est(sont) vraie(s) ?

- A. La première semaine du développement embryonnaire correspond à la 1^{ère} semaine du cycle ovarien.
- B. Au cours de la compaction, les cellules perdent leur totipotence et les cellules sont polarisées.
- C. L'activation du génome embryonnaire est nécessaire pour que l'embryon atteigne le stade blastocyste.
- D. Le maintien de la pression osmotique au sein du blastocèle est assuré, entre autres, par l'entrée d'eau par les aquaporines localisées aux pôles apical et latéro-basal des cellules trophoblastiques.

- E. La reprogrammation épigénétique a lieu au cours du développement embryonnaire précoce.

ABCDE

- A. VRAI C'est le schéma de la p3
- B. VRAI Les cellules intérieures et extérieures ont des destinées différentes, on parle de pertes de totipotence. Les cellules sont alors pluripotentes et deviennent multipotentes par la suite. Elles sont également polarisées avec un pôle apical à l'extérieur et un pôle latéro-basal à l'intérieur.
- C. VRAI Le stade blastocyste est atteint à J6 grâce à une différenciation cellulaire permise par les gènes CDX2, TEAD4 par ex... ; l'expression de ses gènes n'est possible que si le génome embryonnaire est activé. Par extension l'activation du génome de l'embryon est nécessaire pour arriver au stade blastocyste.
- D. VRAI La pression osmotique est déséquilibrée par les pompes et échangeurs (qui permettent une entrée de NA⁺), les aquaporines rééquilibrent la pression en faisant une entrée d'eau, engendrant l'extension et l'amincissement de la membrane et zone pellucide engendrant l'éclosion.
- E. VRAI A J3, au cours du développement précoce (début de la 1ère SDE), s'active le génome de l'embryon, dès lors à lieu la reprogrammation épigénétique.

10. 2^{ème} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est(sont) vraie(s)

- A. Au moment de l'éclosion du blastocyste, le disque embryonnaire est didermique
- B. A J8, la cavité amiotique et le lécithocèle primaire sont constitués, le mésenchyme extra-embryonnaire prolifère
- C. L'épiblaste a une orientation dorsale et l'hypoblaste a une orientation ventrale
- D. Les cellules mononuclées du trophoblaste sont à l'origine, entre autres, du syncytiotrophoblaste, constitué de cellules plurinuclées
- E. A J11, les lames mésenchymateuses sont en place et les lacunes du syncytiotrophoblaste sont remplies de sang maternel

ACD

- A. Vrai le disque didermique se forme a J7
- B. FAUX : le lécithocèle primaire n'est pas entièrement formé. Il sera fermé à J9
- C. Vrai et le pédicule représente la partie caudale
- D. Vrai il donne également une partie du magma réticulée. Syncytium= tissu multinucléé
- E. FAUX la formation des 3 lames mésenchymateuses à lieu à J13

11. A PROPOS DE LA GASTRULATION

- A. Le développement de la partie caudale du disque embryonnaire est plus précoce que celui de la partie céphalique
- B. L'épaississement de la ligne primitive résulte de la migration de cellules épiblastiques grâce aux mouvements cellulaires morphogénétiques d'ingression
- C. Le mésoblaste est formé à partir de l'épiblaste ; les cellules épiblastiques effectuent une transition épithélio-mésenchymateuse
- D. La ligne primitive est une structure transitoire, elle disparaît après la formation des trois feuillets fondamentaux
- E. Les cellules s'infiltrant par le nœud de Hensen constituant le processus chordal, donneront la corde dorsale (notochorde)

CDE

- A. FAUX le développement céphalique est toujours le plus précoce.
- B. FAUX la ligne primitive est une dépression épithéliale par où passent les cellules qui subissent une ingression.
- C. VRAI cf cours et les grandes étapes de la gastrulation
- D. VRAI Le disque embryonnaire grandit, la ligne primitive ne modifie pas sa taille donc elle réduit et disparaît.
- E. VRAI Cela commence par une invagination en doigt de gant puis cela forme le canal, la plaque et enfin la corde.

12. AU MILIEU DE LA 3^{ème} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

On peut observer sur une coupe transversale passant en avant du nœud de Hensen :

- A. La plaque chordale ou la corde dorsale
- B. La plaque neurale
- C. Le tube neural
- D. Le mésoblaste para-axial
- E. Les îlots de Wolff et Pander dans la lame chordiale

ABD

- A. VRAI au milieu de la semaine on peut voir la plaque ou la corde qui se détache depuis la région céphalique.
- B. VRAI La plaque neurale et la corde se forment en même temps.
- C. FAUX Le tube apparaît à J21 c'est la FIN de la 3^{ème} semaine, on ne peut pas la voir maintenant.
- D. VRAI le mésoblaste para-axial se condense dès J18, dans le milieu de la 3^{ème} SDE.
- E. FAUX Les îlots apparaissent à J18, au milieu de la 3^{ème} SDE mais ils sont dans la lame vitelline et non chorale.

13. LES PHENOMENES POSTGASTRULAIRES

A propos de la métamérisation ou la segmentation du mésoblaste :

- A. Il s'agit de la segmentation d'un domaine mésoblastique dans le sens céphalo-caudal
- B. Tous les domaines mésoblastiques formés se métamérisent
- C. Les somites sont des éléments métamérisés
- D. Les néphrotomes sont des éléments métamérisés
- E. Dans certains domaines, la métamérisation ne se termine qu'au cours de la 5^{ème} semaine du développement embryonnaire

ACDE

- A. VRAI La segmentation ou métamérisation se fait bien de la partie céphalique à la région caudale.
- B. FAUX Tous les domaines ne se métamérisent pas, la corde par exemple ne se segmente pas, les lames latérales non plus : elles se clivent.
- C. VRAI Les somites sont « rangés » par étages ils sont donc bien métamérisés.
- D. VRAI Les métamères comprennent bien une paire de somites et 4 néphrotomes.
- E. VRAI la segmentation du mésoblaste para-axial commence à J18 et se termine dans la région caudale à la 5^{ème} semaine du développement embryonnaire.

14. CONCERNANT LA FORMATION DU PEDICULE EMBRYONNAIRE ET DU CORDON OMBILICAL

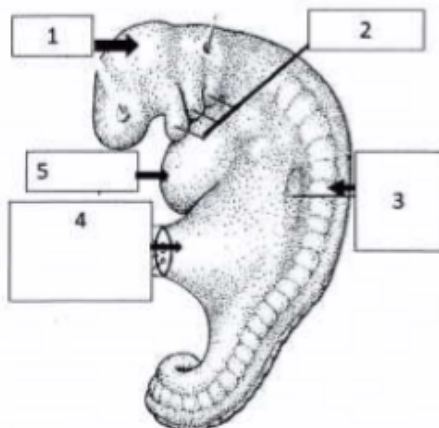
- A. Le pédicule embryonnaire se constitue au cours de la 3^{ème} semaine du développement embryonnaire
- B. Le pédicule embryonnaire est à l'origine d'une partie du cordon ombilical
- C. Les cellules mésenchymateuses du pédicule embryonnaire se différencient en cellules germinales primordiales
- D. Le cordon ombilical est situé dans la paroi ventrale de l'embryon à la fin de la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire
- E. A la fin de la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire, le cordon ombilical contient deux artères et deux veines ombilicales

BDE

- A. Faux, il se constitue au cours de la 2^{ème} semaine par le rassemblement des 3 lames dans la région caudale
- B. Vrai
- C. Faux, les cellules germinales primordiales sont d'origine épiblastique
- D. Vrai
- E. Vrai

15. 4^{ème} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Concernant la vue externe de profil de l'embryon :



- A. La légende 1 correspond au bourgeon céphalique
- B. La légende 2 correspond aux arcs branchiaux
- C. La légende 3 correspond aux vertèbres
- D. La légende 4 correspond à la face ventrale au niveau du cordon ombilical
- E. La légende 5 correspond à une anomalie digestive pathologique : un omphalocèle

ABD

- A. Vrai
- B. Vrai
- C. Faux se sont les somites
- D. Vrai
- E. Faux il s'agit de la sailli cardiaque

16. 4^{ème} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Parmi les événements suivants, le(s)quel(s) survien(nen)t :

- A. La mise en place de l'axe céphalo-caudal
- B. La neurulation secondaire
- C. La délimitation de l'embryon
- D. L'apparition de la première paire de somites
- E. L'apparition de la dernière paire de somites

BC

- A. Faux, durant la 4^{ème} SDE il y a détermination de l'axe dorso-ventral du tube neural. L'axe céphalo-caudal se fait bien avant durant la 2^{ème} semaine
- B. Vrai, Elle se déroule au **pôle caudal** de l'embryon : La ligne primitive disparaît et il va se former l'éminence caudale mésenchymateuse (amas de cellules pluripotentes). Il s'agit d'une structure pleine qui va se creuser et s'unir au canal neural neurectoblastique dans sa structure sacro-coccygienne, il forme la partie terminale du tube neural.
- C. Vrai, Lors de la 4^{ème} SDE, le corps de l'embryon va se replier sur lui-même sous le mécanisme d'enroulement et de plicature dû à la croissance de l'embryon, ce qui va permettre l'internalisation des feuilletts embryonnaires ventraux et sa délimitation.
- D. Faux, les premières apparaissent dès la fin de la 3^{ème} semaine
- E. Faux, les dernières apparaissent jusqu'à la 5^{ème} semaine

17. CONCERNANT LA NEURULATION

- A. La neurulation est la transformation de l'ectoblaste en un tube neural
- B. La neurulation comporte 3 stades : la place neurale, gouttière neurale et tube neural
- C. La fusion des bords latéraux de la gouttières neurale débute à l'extrémité caudale de cette gouttière
- D. Le neuropore antérieur se ferme avant le neuropore postérieur
- E. La sécrétion de la protéine Sonic hedgehog (Shh) par le complexe notochorde-plancher serait responsable de l'induction des neurones moteurs

ABDE

- A. Vrai
- B. Vrai
- C. Faux, elle commence au niveau de la 4^{ème} paire de somite cervical
- D. Vrai, Le neuropore antérieur se ferme à J24 avant le neuropore postérieur à J26
- E. Vrai, **Shh** (Sonic Hedgehog), provenant du complexe notochorde-plancher, permet la mise en place de la plaque basale du tube neural ainsi que des neurones moteurs (corne ventrale motrice) : effet **ventralisant**

18. L'INTESTIN POSTERIEUR :

- A. Correspond à l'évolution de l'anse vitelline de l'intestin primitif
- B. Constituera la totalité du côlon
- C. Communique largement avec l'allantoïde à la fin de la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire, au niveau du cloaque
- D. S'ouvre dans la cavité amniotique par résorption de la membrane cloacale à la fin du 1^{er} mois du développement embryonnaire
- E. Est à l'origine du canal vitellin

C

- A. Faux, c'est l'intestin moyen
- B. Faux, **l'intestin postérieur** : 1/3 gauche du colon transverse, rectum (cloaque), il est fermé par la membrane cloacale (il donnera le canal urétéral et le canal anal)
- C. Vrai
- D. Faux, la membrane cloacale ne s'ouvre pas avant la 9^{ème} semaine
- E. Faux

19. A LA FIN DE LA 7^{ème} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Concernant l'organogenèse de l'appareil circulatoire :

- A. Le tube cardiaque primitif a fait place au cœur à quatre cavités
- B. Les ventricules et les oreillettes sont tous les deux séparés par une cloison complète
- C. Le cloisonnement du bulbe artériel en 2 troncs aortique et pulmonaire a eu lieu
- D. La crosse de l'aorte est formée en totalité à partir de la segmentation du bulbe artériel, de l'aorte ventrale gauche jusqu'au 4^{ème} arc aortique gauche et de la totalité du 4^{ème} arc aortique gauche
- E. L'artère pulmonaire rejoint le 6^{ème} arc aortique de chaque côté pour constituer l'artère pulmonaire droite et l'artère pulmonaire gauche et ceci jusqu'à la moitié ventrale du 6^{ème} arc aortique et ensuite les artères sont néoformées dans les poumons

ACE

- A. Vrai (HORS PROGRAMME)
- B. Faux la cloison est incomplète entre les deux oreillettes : trou de Botal (HP)
- C. Vrai (HP)
- D. Faux, crosse aortique = segmentation bulbe artériel, aorte ventrale gauche jusqu'au 4^{ème} arc, 4^{ème} arc aortique gauche et aorte dorsale jusqu'à la 7^{ème} artère segmentaire (HP)
- E. Vrai (HP)

20. CHEZ LES JUMENTS MONOZYGOTES

Une grossesse bichoriale diamniotique est observée dans la duplication de l'œuf se fait :

- A. Au stade deux blastomères
- B. Au stade quatre blastomères
- C. Au stade blastocyste
- D. Lorsqu'il y a un dédoublement complet de la ligne primitive
- E. Lorsqu'il y a 2 fécondations simultanées : 2 ovocytes en métaphase II sont fécondés chacun par spermatozoïde

A

- A. Vrai,
- B. Faux,
- C. Faux, il s'agit de jumeau monozygote diamniotique mais monochoriaux
- D. Faux, il s'agit de jumeau monozygote monoamniotique et monochoriaux
- E. Faux, il s'agit de jumeaux dizygotes

Histologie

Une Greffe de Peau Génétiquement Modifiée

La peau occupe une place stratégique et privilégiée à l'interface entre l'extérieur et l'intérieur de l'organisme, et elle est reliée aux tissus sous-jacents ou au périoste. Grâce à cette position, à sa structure, à ses amarres, et à ses annexes, la peau remplit de nombreuses fonctions : protection et cohésion, information et sensibilité, métabolisme général et thermorégulation, signalisation sexuelle. Particulièrement intéressante est la zone de jonction entre l'épiderme et le derme (également appelée membrane basale épidermique), zone de soutien, d'adhérence et d'échange reliant deux couches de densité différente, l'épiderme et le derme : la cohésion dermo-épidermique est en effet le résultat d'interactions moléculaires complexes entre le cytosquelette des kératinocytes, les hémidesmosomes et les molécules d'ancrage dermo-épidermique; en revanche, les systèmes de jonction d'adhérence en rapport avec le cytosquelette d'actine ne participent pas au maintien de cette cohésion dermo-épidermique.

La jonction dermo-épidermique est cependant une région où le liquide peut s'accumuler et séparer l'épiderme du derme, en formant une bulle basale : cela peut résulter par exemple d'affections héréditaires au cours de laquelle cette région pathologique ne résiste pas à des traumatismes, même minimes. En utilisant les connaissances fondamentales enseignées cette année en Histologie, vous les replacerez dans le contexte tissulaire d'une de ces affections héréditaires, l'Epidermolyse Bulleuse Jonctionnelle (JEB), une maladie génétique grave, ne pouvant être guérie, et souvent mortelle, liée à la mutation de plusieurs types possibles de gènes :

Ainsi, en juin 2015, un enfant de sept ans a été admis dans l'unité de chirurgie des brûlés et plastie pédiatrique de l'Hôpital Universitaire Bergmannsheil de Bochum (Allemagne), atteint depuis sa naissance d'une JEB. Depuis sa naissance, le patient avait développé des bulles sur tout le corps, ressemblant à des ampoules ou à des cloques (en particulier sur les membres, le dos et les flancs), et laissant le derme à vif : son état s'était gravement détérioré six semaines avant son admission, à cause d'une double infection bactérienne. Peu de temps après son admission, il avait perdu 60% de son épiderme. Au cours des semaines suivantes, toutes les approches thérapeutiques avaient échoué, et le pronostic à court terme du patient était défavorable. L'Autorité de Régulation Régionale et le Comité d'Ethique de l'Université ont alors autorisé une approche combinée des thérapies cellulaire et génique *ex vivo*, afin de générer un épiderme fonctionnel.

Techniques Histologiques : QCM 21 – 24

21. QRM. Méthodes d'Etude Standard de la Peau Humaine. Elles peuvent correspondre à l'observation de différents types d'échantillons hospitaliers, à savoir :

- A. Des cellules vivantes simplement maintenues en survie : on parlera de "cultures *ex vivo*".
- B. De fragments de peau simplement maintenus en survie : on parlera de "conditions *ex vivo*".
- C. De cellules vivantes qui, dans des conditions particulières, peuvent se multiplier : on parlera de "cultures *in vitro*".
- D. Des fragments de peau, trop épais pour être observés directement au microscope, coupés alors en tranches "fines" (après fixation et inclusion), et montés sur grille (de nickel ou de cuivre) pour une observation en microscopie optique en champ proche (MOCP).
- E. Des cellules en suspension recueillies à partir d'un liquide pathologique, puis étalées sur lame et séchées à l'air, dans le cadre d'une détection *in situ*.

ABC

- A. . **VRAI** Pour les cellules “vivantes” provenant directement d’un organisme et **simplement maintenues en survie** : on parle de “culture *ex vivo*”.
- B. **VRAI**.
- C. **VRAI** : Pout les cellules « vivantes » qui, dans des conditions particulières, **peuvent se multiplier en dehors** d’un organisme : on parle de « culture *in vivo* »
- D. **FAUX** : Des fragments de peau, trop épais pour être observés directement au microscope, coupés alors en tranches “fines” (après fixation et inclusion), et montés sur grille (de nickel ou de cuivre) pour une observation en **microscopie électronique**.
- E. **FAUX** : L’item seul est vrai (pour les cellules **mortes, en suspension** : on parle de **prélèvements liquides ou produits de grattage/brossage**) mais ne convient pas pour l’étude de la peau humain qui n’est pas un liquide.

22. **QRM. Techniques de Préparation de la Peau Humaine. Des cellules souches ont été initialement sélectionnées à partir d’un échantillon de peau intacte du patient, et mises en culture *in vitro*. Dans le cadre d’une étude des molécules entrant initialement dans la composition de la membrane basale, vous pouvez affirmer que les techniques de préparation en microscopie optique appliquées à des cultures *in vitro* peuvent correspondre à l’utilisation :**

- D’un mélange de Formol 4% - Glutaraldéhyde 0,5%, suivie d’une post-fixation au Tétroxyde d’Osmium.
- Suivie d’une détection *in situ* des Laminines, initialement présentes dans la membrane basale.
- Suivie d’une révélation *in situ* du complexe antigène-anticorps par des immunoglobines G (IgG) marquées par un fluorochrome, la Rhodamine.
- Suivie d’une déshydratation, puis d’une inclusion en résine Epoxy pour l’obtention de coupes dites “ultrafines”.
- Suivie de la réalisation de coupes à partir d’un ultramicrotome, lesquelles seront déposées sur grilles de cuivre et contrastées pour une approche morphologique.

BC

L’énoncé précise le cadre d’une préparation en microscopie optique. Attention donc ici à ne pas mélanger les techniques de préparation en microscopie optique avec celles en microscopie électronique.

A. **FAUX** Dans le cadre d’une préparation en microscopie optique, on peut utiliser pour la fixation : éthanol, ou méthanol, ou acide acétique + méthanol, ou formaldéhyde (= formol), ou paraformaldéhyde, ou formaldéhyde + acide picrique + acide acétique (= liquide de Bouin), ou formol + acide picrique + bichlorure de mercure (= liquide de Bouin sublimé). Dans le cadre d’une préparation en microscopie électronique, on peut utiliser pour la fixation : paraformaldéhyde, ou glutaraldéhyde, ou acide osmique (= osmium), ou glutaraldéhyde + acide osmique, ou paraformaldéhyde + glutaraldéhyde + acide osmique.

B. **VRAI**

C. **VRAI**

D. **FAUX** Pour la coupe en résine, dans le cadre d’une préparation en microscopie optique, la coupe est semi fine (1 micron) ; le montage s’effectue après déshydratation par passage dans des bains d’alcool de de degré croissant (70°, 95° et 100°), puis de xylène. Pour la coupe en résine, dans le cadre d’une préparation en microscopie électronique, la coupe est ultrafine (50-100 nm) ; aucun montage n’est nécessaire.

E. FAUX Pour la coupe en résine, dans le cadre d'une préparation en microscopie optique, la coupe est réalisée à partir d'un ultramicrotome, puis déposée sur une lame de verre pré-gélatinée. Pour la coupe en résine, dans le cadre d'une préparation en microscopie électronique, la coupe est réalisée à partir d'un ultramicrotome, puis déposée sur une grille de cuivre pour une description morphologique ou d'or ou de nickel pour une analyse moléculaire in situ.

23. QRM. Techniques de Préparation de la Peau Humaine. Dans le cadre d'une étude des molécules entrant initialement dans la composition de la membrane basale, vous pouvez affirmer que les moyens optiques peuvent correspondre à l'utilisation :

- A. D'un microscope à contraste de phase, pour l'étude des cellules vivantes et l'observation de préparation non colorées à partir de cultures in vitro de cellules souches.
- B. D'un microscope à fluorescence, pour la détection en immunohistologie des Intégrines transmembranaire à partir de biopsies cutanées.
- C. D'un microscope à contraste de phase, pour l'évaluation du pourcentage de cellules vivantes après coloration au Bleu Trypan, à partir de cultures in vitro de cellules souches.
- D. D'un microscope confocal, pour une représentation tridimensionnelle des interactions entre les Intégrines et le Collagène VII à partir de biopsies cutanées.
- E. D'un microscope à fluorescence à feuille de lumière, pour une détection en histoenzymologie à l'activité Estérase à partir de cultures in vitro de cellules souches.

HORS PROGRAMME !

24. QRM. Techniques de Préparation de la Peau Humaine. Dans le cadre d'une étude ciblant le cytosquelette des kératinocytes, les hémidesmosomes et les molécules d'ancrage dermo-épidermique, l'examen immunohistologique en microscopie optique des molécules entrant initialement dans la composition de la membrane basale peut être complété par une approche similaire en microscopie électronique à transmission. Vous pouvez alors affirmer que les techniques de préparation peuvent correspondre à l'utilisation :

- A. D'un mélange de Formol 4% - Glutaraldéhyde 0,5%, suivie d'une post-fixation au Tétroxyde d'Osmium.
- B. Suivie d'une déshydratation puis d'une inclusion en résine Epoxy.
- C. Suivie de la réalisation de coupes dites « ultrafines » déposées sur des grilles de nickel.
- D. Suivie d'une détection in situ des molécules des plaques intracytoplasmiques en rapport avec les Intégrines transmembranaires, notamment la Taline et Vinculine.
- E. Suivie d'un contraste à l'aide d'Acétate d'Uranyle et de Citrate de Plomb pour visualiser les structures dont la taille est inférieure au pouvoir séparateur du microscope optique (200 nm) appartenant aux contacts en foyer.

HORS PROGRAMME !

Tissu épithélial : QCM 25-28

25. Cellules souches de l'épiderme

En fonction de vos connaissances générales en histologie sur l'emplacement et le devenir des cellules souches, vous pouvez proposer que le remplacement dans l'épiderme s'effectue dans un contexte :

- A. De cellules souches caractérisées par leur état indifférencié, leur durée de vie longue, et leur capacité de division.
- B. De cellules souches ayant la possibilité d'engendrer des cellules filles qui vont se différencier en cellules épithéliales.
- C. De cellules souches situées dans la couche basale de l'épiderme. Là elles se divisent et l'une des cellules filles reste en position basale, tandis que l'autre va migrer en position infrabasale.
- D. De cellules modifiant leur morphologie jusqu'à la surface de l'épithélium.
- E. De cellules acquérant de nouvelles molécules et fonctions : par exemple, la disparition des molécules desmosomales Desmogléine 1 et Desmocolline 1 au cours de la migration des kératinocytes de la couche basale à la couche granuleuse.

HORS PROGRAMME !**26. Constituant de la membrane basale.**

La jonction dermo-épidermique est constituée de zones différenciées particulières et d'un réseau de macromolécules qui forment la membrane basale. En microscopie électronique à transmission, cette région fonctionnelle apparaît alors constituée de trois couches : de l'épiderme vers le derme, on décrit successivement (a) la membrane cellulaire du pôle basal des kératinocytes basaux contenant les hémidesmosomes ; (b) la membrane basale proprement dite ; et enfin (c) une zone riche en fibres de collagènes isolées les unes des autres. En fonction de vos connaissances générales des hémidesmosomes, vous pouvez affirmer que ces structures fonctionnelles spécialement responsables de la cohésion de l'épiderme au derme :

- A. Sont des systèmes de jonction d'adhérence, en rapport avec les filaments intermédiaires du cytosquelette, la Vimentine.
- B. Sont des systèmes de jonction visibles en microscopie électronique à balayage.
- C. Sont des structures différenciées asymétriques.
- D. Comportent une plaque membranaire riche en molécules, notamment la Plectine, l'IFAP 300 et la p200, en relation avec les filaments intermédiaires du cytosquelette.
- E. Comportent une plaque intracytoplasmique riche en glycoprotéines transmembranaires, les Intégrines

C

- A. **FAUX** : Les hémidesmosomes sont des jonctions d'**ancrage** en rapport avec les filaments intermédiaires du cytosquelette, la **cytokératine**.
- B. **FAUX** : Elles sont visibles en **ME**
- C. **VRAI**.
- D. **FAUX** : La plaque membranaire est riche en **intégrines** qui est la **seule protéine transmembranaire de cette jonction**.
- E. **FAUX** : La plaque intracytoplasmique est riche en glycoprotéines **intracytoplasmiques/intracellulaires** telles que la **Plectine**. (Il y'en a d'autres mais la Pr. Mauduit demande seulement de connaître celle-ci).

27. La JEB est liée à la mutation de plusieurs types possibles de gènes codant pour un composant de la membrane basale : la Laminine-5 ; et de gènes codant pour diverses molécules transmembranaires, dont des intégrines. L'enfant de sept ans atteint de JEB est porteur d'une mutation dans le gène LAMB3 : cette mutation affecte l'épissage de l'ARN messager et conduit à l'absence de la protéine codée par ce gène, la Laminine-5. En fonction de vos connaissances générales de la membrane basale, vous pouvez rappeler que les études immunohistochimiques en microscopie optique et en microscopie électronique à transmission ont montré trois grandes classes de molécules dans la composition de la zone de la membrane basale :

- A. Des intégrines, qui sont des molécules transmembranaires en relation à la fois avec la plaque intracytoplasmique hémidesmosomale et la membrane basale.
- B. Des Laminines, composées de trois chaînes α , β , γ , en forme de croix en microscopie à transmission.
- C. Des Laminines, qui sont des ligands des Intégrines, et forment un premier réseau dans la *lamina lucida*.
- D. Des Collagènes IV, qui forment un second réseau dans la *lamina densa*, interconnecté au premier par l'intermédiaire de plusieurs molécules, notamment l'Entactine, le Perlécane et l'Agrine.
- E. Des Laminines, dont la taille dépassant nettement l'épaisseur de sa région d'origine, sont interconnectées en conséquence avec des collagènes dits « non fibrillaires ».

ACE

- A. **VRAI.**
- B. **FAUX** : Les laminines sont composées de trois chaînes α , β , γ , en forme de croix en **AFM**.
- C. **VRAI.**
- D. **FAUX.** Ces 2 réseaux sont **uniquement** interconnectés par l'**entactine**.
- E. **VRAI.** Elles se situent dans la lamina lucida mais également dans la lamina densa, là où elles sont **interconnectées avec le collagène IV** qui est non fibrillaire.

Ces items concernent principalement le tissu conjonctif mais restent d'actualité.

28. Plus généralement, toute mutation de gènes codant pour une molécule appartenant à la jonction dermo-épidermique peut être à l'origine d'anomalies, lesquelles provoqueront en conséquence le décollement de l'épiderme du derme sous-jacent. En fonction de vos connaissances générales de la membrane basale, vous pouvez rappeler que le complexe d'ancrage de l'épiderme sur le derme sous-jacent comporte entre autres :

- A. Des filaments d'ancrage de Laminines de la *lamina lucida* se lient aux glycoprotéines transmembranaires pour former un complexe avec les hémidesmosomes.
- B. Des filaments d'ancrage de Laminines de la *lamina lucida* se lient au Collagène IV situé dans la *lamina densa*.
- C. De la Fibronectine de la *lamina densa* se lient aux glycoprotéines transmembranaires.
- D. De la Fibronectine de la *lamina densa* se lient au Collagène III de la *pars fibro-reticularis*.
- E. Des fibres oxytalanes du derme réticulaire traversant la *pars fibro-reticularis* et se lient aux Laminines de la *lamina densa*.

ABCD

- | |
|--|
| <p>A. VRAI. Les laminines de la lamina lucida se lient aux intégrines des hémidesmosomes.</p> <p>B. VRAI. Ils sont reliés par l'entactine.</p> <p>C. VRAI. La fibronectine se lie aux intégrines des hémidesmosomes.</p> <p>D. VRAI.</p> <p>E. HORS PROGRAMME !</p> |
|--|

Tissu conjonctif : QCM 29-32

29. Cellules du tissu conjonctif.

Dans le cadre d'examens à visée de prévention des complications, des biopsies ont été réalisées 4, 8 et 21 mois après la greffe, au cours d'un suivi sur une période de 21 mois (soit plus de 20 cycles de renouvellement de l'épiderme in situ). Une attention particulière était apportée à la survenue d'éléments indésirables associés, liés à la présence de cellules spécifiques, de cellules résidentes et de cellules mobiles, certaines étant impliquées dans la défense de l'organisme. En fonction de vos connaissances générales sur le tissu conjonctif, vous pouvez alors rappeler les éléments cellulaires présents dans le derme :

- A. Les cellules du tissu conjonctif constituent deux populations : une population de cellules résidentes et une population de cellules mobiles d'origine hématopoïétique.
- B. La population de cellules résidentes comprend les fibroblastes/fibrocytes, myofibroblastes et plasmocytes.
- C. Le fibroblaste est une cellule jeune et très active, capable de se transformer en fibrocyte, lequel est moins actif, mais peut être réactivé en fibroblaste à la demande.
- D. La population de cellules mobiles comprend d'une part des cellules transitant par la circulation sanguine sous forme de précurseurs, et se transformant dans le tissu conjonctif en macrophages, mastocytes et plasmocytes.
- E. La population de cellules mobiles comprend d'autre part des cellules sanguines traversant la barrière capillaire par « roulade – adhérence – migration » : lymphocytes et granulocytes éosinophiles.

ACD

- | |
|---|
| <p>A. VRAI</p> <p>B. FAUX La population de cellules résidentes comprend les fibroblastes/fibrocytes et myofibroblastes. La population de cellules mobiles d'origine hématopoïétique comprend les macrophages, mastocytes, plasmocytes et cellules dendritiques.</p> <p>C. VRAI</p> <p>D. VRAI</p> <p>E. HORS PROGRAMME !</p> |
|---|

30. Fibroblastes.

En fonction de vos connaissances générales sur les fibroblastes, vous pouvez alors rappeler les caractéristiques suivantes :

1. Ils dérivent de cellules mésenchymateuses CD34 (Cluster of Differentiation).
2. Ce sont des cellules allongées plus ou moins étoilées ; leur noyau est clair et ovalaire, allongé dans le grand axe de la cellule. Le plus souvent, seul leur noyau dense peut être distingué sur une préparation standard (coloration HES ou Trichrome de Masson).
3. En immunohistochimie, ils expriment un marqueur spécifique, la vimentine, une protéine des filaments intermédiaires.
4. En microscopie électronique à transmission, ils ont de longs et fins prolongements cytoplasmiques unis par des jonctions communicantes et des desmosomes maculaires.
5. Ils sont responsables avant tout de la synthèse de toutes les macromolécules de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif, et participent à la biosynthèse de la membrane basale à la jonction dermo-épidermique.

HORS PROGRAMME !

31. Fonction des fibroblastes.

Dans la peau humaine, les fibroblastes coopèrent avec les kératinocytes pour organiser la jonction dermo-épidermique : les deux types cellulaires produisent des collagènes IV et VII ; les fibroblastes sont quant à eux une source majeure de l'entactine, et les kératinocytes de Laminine-5. En fonction de vos connaissances générales sur le(s) rôle(s) des fibroblastes, vous pouvez alors rappeler que :

- A. À l'écart de la jonction dermo-épidermique, ils sont responsables avant tout de la synthèse de toutes les macromolécules de la matrice extracellulaire dermique, à savoir Collagènes, Elastine, Protéines des Microfibrilles et Protéoglycanes.
- B. Ils participent au renouvellement de la matrice extracellulaire en synthétisant des métalloprotéases capables de la dégrader.
- C. Ils interviennent dans le métabolisme du Cholestérol.
- D. Ils interviennent dans la défense de l'organisme en synthétisant des médiateurs chimiques comme l'Histamine.
- E. Ils peuvent se transformer en myofibroblastes, riches en alpha-actine du muscle lisse et de myosine, acquérant à ce moment-là des caractéristiques de cellules contractiles.

ABE

- A. **VRAI**
- B. **VRAI**
- C. **HORS PROGRAMME**
- D. **FAUX** : Ils interviennent dans la défense de l'organisme en synthétisant des facteurs chimiotactiques comme les **Cytokines**. Ce sont les **mastocytes** qui interviennent dans la défense de l'organisme en synthétisant des médiateurs chimiques comme l'Histamine.
- E. **VRAI**

32. Cellules mobiles.

Les fibroblastes constituent donc une population cellulaire hétérogène et multifonctionnelle. Chez le patient, une attention particulière était apportée à la survenue d'éléments indésirables associés, liés en particulier au rôle des fibroblastes considérés comme des cellules « sentinelles ». En fonction de vos connaissances générales sur les cellules mobiles, vous pouvez alors rappeler que :

- A. Les macrophages dits « dermiques » sont des cellules à noyau indenté et excentré, à cytoplasme pouvant contenir des particules phagocytées, riches en NADPH oxydase et NO synthétase.
- B. Les mastocytes sont des cellules ovalaires, au noyau central masqué par de nombreuses granulations cytoplasmiques PAS+, riches en médiateurs comme l'Héparine.
- C. Les lymphocytes sont des cellules arrondies, au noyau central occupant la quasi-totalité de la cellule, au cytoplasme faiblement coloré par le May-Grünwald-Giemsa, et participant à l'immunité dite « adaptative » où les lymphocytes deviendront « activés » après stimulation par un antigène.
- D. Les plasmocytes sont des cellules ovoïdes, à noyau excentré dont la chromatine est disposée en « rayons de roue », à cytoplasme très basophile, sauf pour un halo clair près du noyau, et synthétisant des immunoglobulines de classes IgG et IgM dans le derme.
- E. Les granulocytes éosinophiles sont des cellules au noyau généralement bilobé, et au cytoplasme apparaissant orangé au May-Grünwald-Giemsa par la présence de granulations contenant des formations cristalloïdes allongées riches en peroxydase et hydrolases acides.

HORS PROGRAMME !

En conclusion – Environ 80% de l'épiderme du patient a été restauré par l'épiderme transgénique, en utilisant suffisamment de greffes **épidermiques** (octobre et novembre 2015, janvier 2016) pour couvrir toute la surface corporelle dénudée. Cet épiderme entièrement fonctionnel est ainsi alimenté par un nombre limité de cellulessouches, capables de s'autorenouveler *in vitro* et *in vivo*. Le **patient** est **sorti de** l'hôpital en février 2016. Son épiderme est actuellement stable et robuste et résistant aux contraintes mécaniques, et n'a pas développé de cloques, ne pique pas, ne nécessite pas de pommade ni de médicament, et n'a pas développé de réaction de rejet **occasionné par** ses défenses **immunitaires**.

Tissu musculaire : QCM 33-36

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative grave, caractérisée par une paralysie musculaire **progressive due** à une dégénérescence **des motoneurons du cortex** moteur primaire et des motoneurons de la corne antérieure de la moelle **épinrière**.

33. Concernant les motoneurons corticaux et spinaux, quelles sont les affirmations vraies ?

- A. Leurs corps cellulaires sont localisés dans la substance grise du tissu nerveux central.
- B. Leurs corps cellulaires, Leurs dendrites et Leurs axones, associés à des prolongements gliaux forment le neuropile.
- C. Leurs corps cellulaires sont localisés dans les cornes ventrales de la moelle épinière.
- D. Leurs axones sont myélinisés et leur diamètre est constant sur toute leur longueur.
- E. Leurs axones, groupés en faisceaux dans la substance blanche, constituent le tissu de conduction de l'influx nerveux.

HORS PROGRAMME !

34. Concernant le motoneurone cortical, dite cellule de Betz, quelle est l'affirmation inexacte ?

- A. Il s'agit d'une cellule post-mitotique, bloquée en phase G0 du cycle cellulaire.
- B. Il est le siège d'une intense activité traductionnelle comme l'atteste la pâleur de son noyau sur les colorations standards.
- C. Le segment initial de son axone est dépourvu de corps de Nissl, riche en canaux Na* voltage-dépendant et siège de la genèse du potentiel d'action.
- D. Il s'agit d'une cellule neuronale pyramidale et multipolaire, dotée d'un prolongement dendritique apical.
- E. Il s'agit d'un neurone de projection de type Golgi I.

HORS PROGRAMME !

La SLA est donc une pathologie neurodégénérative qui affecte le système pyramidal qui **contrôle** la **motricité** volontaire. L'influx nerveux généré par les motoneurones corticaux emprunte une voie longue, la voie pyramidale, entrecoupée par un relais synaptique où s'effectue la **transmission** entre les motoneurones corticaux et les **motoneurones périphériques**.

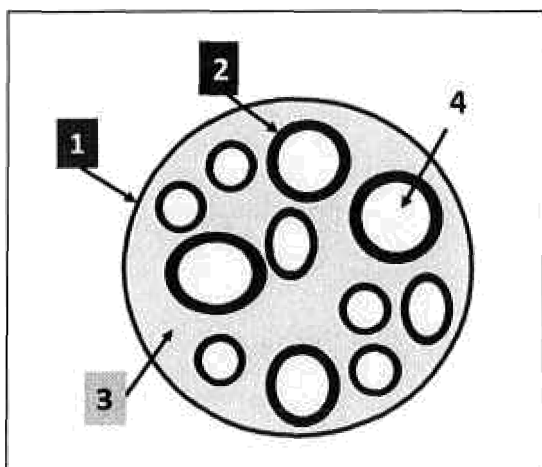
35. Concernant la synapse entre les motoneurones corticaux et périphériques, quelle est l'affirmation exacte ?

- A. Il s'agit d'une synapse électrique permettant des échanges ioniques bidirectionnels rapides entre les deux motoneurones.
- B. Elle comprend un élément présynaptique axonal, appelé grille présynaptique, faite de l'arrangement régulier et trigonal de projections denses reliées par des microtubules circonscrivant des synaptopores.
- C. Elle comprend un élément post-synaptique, appelé appareil épineux, correspondant à un épaissement membranaire en microscopie électronique.
- D. Elle comprend une fente synaptique remplie de vésicules synaptiques.
- E. Elle comprend un élément pré-synaptique, siège d'une exocytose et d'un recyclage membranaire par endocytose.

HORS PROGRAMME !

Les motoneurones situés dans la corne antérieure de la moelle lombaire innervent **les muscles des membres inférieurs**. Leurs axones **rentrent dans la constitution des nerfs rachidiens**.

36. Concernant la structure histologique des nerfs rachidiens schématisée ci- dessous, quelles sont les affirmations exactes ?



- A. La structure fléchée 1, appelée épinèvre, est un tissu conjonctif dense non orienté, riche en collagène de type I.
- B. La structure fléchée 2, appelée périnèvre, est constituée d'un tissu conjonctif lâche, riche en collagène de type I.
- C. La structure fléchée 3, appelée épinèvre, est un tissu conjonctif dense vascularisé.
- D. La structure fléchée 4 contient des axones regroupés en faisceaux et des capillaires sanguins.
- E. La structure fléchée 4 contient un tissu conjonctif lâche composé de fibroblastes dispersés et de microfibrilles de collagène.

CDE

- A. Faux La structure fléchée 1, appelée PARANEVRE, Forme une capsule de TC dense qui permet le maintien de la structure
- B. Faux La structure fléchée 2, appelée périnèvre, est constituée d'un tissu conjonctif DENSE
- C. Vrai
- D. Vrai
- E. Vrai

Tissu nerveux : QCM 37-40

37 Concernant le transport des mitochondries des motoneurones spinaux, jusqu'aux terminaisons axonales, quelle est l'affirmation inexacte ?

- A. Il s'agit d'un transport axonal antérograde le long des microtubules.
- B. Il est nécessaire à la transmission synaptique.
- C. Il est généré par l'activité ATPasique d'un moteur protéique, la dynéine.
- D. Il est rapide, de l'ordre de plusieurs centimètres par jour.
- E. Il est rendu possible par la présence de centrosomes et de protéines régulatrices associées aux microtubules.

C

- A. **VRAI.**
- B. **VRAI.**
- C. **FAUX** : Le moteur protéique est la **kinésine**.
- D. **VRAI.**
- E. **VRAI.**

La maladie est caractérisée **cliniquement** par une **amyotrophie**, c'est-à-dire une perte **du tissu musculaire squelettique**, et la présence de **fasciculations**. **Celles-ci sont des contractions involontaires**, spontanées et non coordonnées des fibres musculaires **motrices, privées de leur innervation motrice, conséquence** de la dégénérescence du motoneurone spinal.

38. Concernant l'innervation normale du muscle strié squelettique, quelles sont les affirmations exactes ?

- A. L'arborisation axonale du motoneurone innervant une cellule striée squelettique est située dans une gouttière creusée à la surface du sarcolemme.
- B. La jonction entre la terminaison axonale d'un motoneurone et une cellule striée squelettique constitue la plaque motrice.
- C. Chaque rhabdomyocyte est innervé par un seul motoneurone.
- D. Chaque motoneurone innerve plusieurs rhabdomyocytes.
- E. L'acétylcholine est le neurotransmetteur libéré dans les fentes synaptiques au niveau d'une plaque motrice.

HORS PROGRAMME !

39. Concernant la contraction musculaire du muscle strié squelettique sain, quelles sont les affirmations exactes ?

- A. Elle correspond au raccourcissement des rhabdomyocytes, conséquence du glissement actif des myofilaments de myosine entre les myofilaments d'actine.
- B. Elle requiert l'intégrité des complexes moléculaires de vinculine/taline/intégrines qui permettent l'ancrage des sarcomères au sarcolemme.
- C. Elle requiert l'intégrité des sous-unités de tropomyosine, disposées à intervalles réguliers le long de l'actine F en regard de chaque tête de myosine.
- D. Elle est médiée par un changement de conformation du complexe de tropomyosine par suite de la fixation d'ions calcium sur sa sous-unité C.
- E. Elle est liée à la fixation des chaînes légères de myosine sur leur site de fixation sur l'actine, libéré par le déplacement de la tropomyosine.

HORS PROGRAMME !

La SLA étant une maladie du motoneurone se répercutant sur le muscle strié Squelettique, elle n'est pas associée à une atteinte cardiaque.

40. Concernant le muscle cardiaque, quelle est l'affirmation exacte ?

- A. En cas de lésion, il est capable de régénération, par prolifération et différenciation de cellules souches cardiaques.
- B. Il est dépourvu de jonction neuro-musculaire de type plaque motrice.
- C. Son activité contractile est indépendante du système nerveux volontaire.
- D. Il contient des cardiomyocytes contractiles spécialisés dans l'initiation de l'excitation à l'origine de la contraction.
- E. Il contient des cellules cardionectrices, appelées cellules nodales et cellules de Purkinje, dépourvues de myofibrilles mais riches en glycogène.

HORS PROGRAMME !

Biologie cellulaire

Pr Germain GILLET – Pr Serge LEBECQUE

Questions 41 – 50

Pr Germain GILLET

Questions 41 - 45

41. Généralités : En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

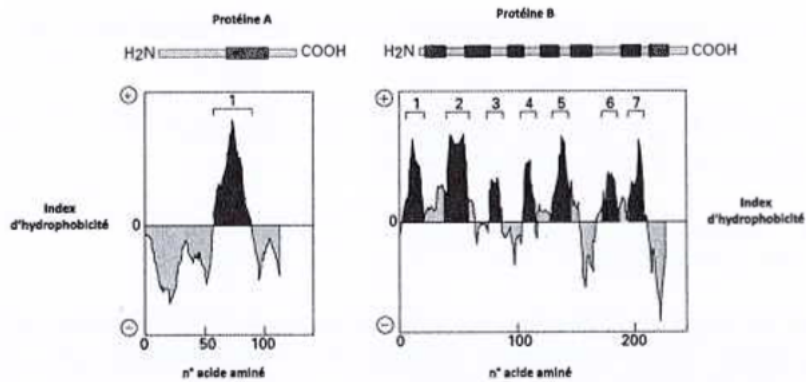
- A. A. La membrane plasmique est totalement imperméable à l'eau
- B. B. L'osmolarité plasmatique correspond au nombre de molécules osmotiquement actives par litre de plasma
- C. C. L'aquaporine est une protéine membranaire polytopique
- D. D. La filamine est une protéine associée aux filaments de kératine permettant leur organisation en réseau
- E. E. Les sous unités alpha et bêta de la tubuline possèdent un site de liaison au GTP

BCE

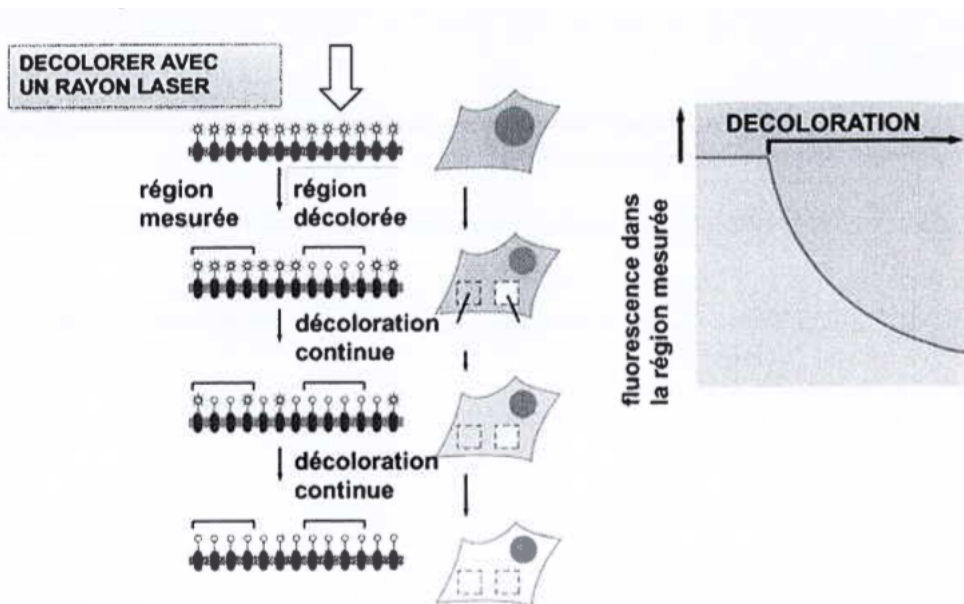
- A. **Faux**, La membrane plasmique est faiblement perméable à l'eau.
- B. **Vrai**, attention à ne pas confondre **osmolarité** (nombre de particules osmotiquement actives par litre de plasma) et **osmolalité** (nombre de particules osmotiquement actives par kg de plasma). C'est un piège classique.
- C. **Vrai**, les protéines polytopiques correspondent aux protéines transmembranaires (avec une portion extracellulaire et une portion cytoplasmique), l'aquaporine, par sa nature ce canal à eau entre le milieu cellulaire et extracellulaire, en fait partie.
- D. **Faux**, c'est une protéine associée aux microfilaments d'actine, afin de les relier entre-eux
- E. **Vrai** : les deux sous-unités possèdent en effet un site de liaison au GTP.

42. Membranes : En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

A. D'après le schéma ci-dessous, la protéine A pourrait correspondre à un récepteur couplé à une protéine G trimérique



- B. La choline acétyl transférase est localisée dans le fente synaptique de la jonction neuromusculaire
- C. Les individus dont le groupe sanguin est A peuvent être transfusés avec du sang des groupes B et O
- D. Les flippases et les floppases nécessitent du calcium pour fonctionner
- E. Le schéma ci-dessous décrit le principe d'une méthode de mesure de la fluidité membranaire. Il s'agit de la technique de FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching)



RIEN

- A. **Faux**, Les récepteurs couplés aux protéines G sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires, sur le schéma d'hydrophobicité de la protéine **A**, on observe un seul domaine hydrophobe n'est pas compatible avec la notion de RCPG. La protéine B en revanche pourrait en être un.
- B. **Faux**, elle est située dans le neurone pré-synaptique, c'est l'acétyl-choline estérase qui se situe dans la fente synaptique (pour réguler la quantité d'Ach présente au niveau de la synapse neuromusculaire).
- C. **Faux**, un individu de groupe A possède l'antigène A et en cas de présence de sang de groupe B (qui possède l'antigène B), produira des anticorps contre l'antigène B. En revanche il peut bel et bien recevoir du sang O (ainsi que du A naturellement).
- D. **Faux**, Flippases et floppases nécessitent de l'ATP pour fonctionner, ce sont les scramblases qui sont calcium-dépendantes.
- E. **Faux**, il s'agit ici du FLIP (Fluorescence Loss In Photobleaching), le FRAP présenterait un retour à la fluorescence après le photoblanchiment (photobleaching) tandis qu'ici on observe une perte de fluorescence durant toute l'expérience durant le photoblanchiment constant d'une zone de la cellule.

43. Cycle cellulaire, mort cellulaire : En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

- A. Le cycle cellulaire peut être considéré comme une succession d'interphases et de phases M
- B. Au sein du chromosome, la condensine permet l'association des deux chromatides sœurs
- C. Au cours de la mitose on observe une déphosphorylation des lamines nucléaires, ce qui permet la désintégration de l'enveloppe nucléaire
- D. L'activité MPF (maturation promoting factor) est élevée au cours de l'interphase, elle chute au cours de la métaphase
- E. Au cours de la mort cellulaire par la voie intrinsèque de l'apoptose, on observe une baisse du potentiel de la membrane interne des mitochondries, et la libération du cytochrome C dans la matrice mitochondriale.

A

- A. **Vrai**, l'interphase comprend les phases (G0 pour les cellules qui ne se divisent plus, quiescentes), G1, S, G2 et la phase M correspondant à la mitose et la cytokinèse.
- B. **Faux**, les condensines ont pour rôle la condensation du chromosome. La cohésine relie les chromatides sœurs.
- C. **Faux**, C'est une phosphorylation des lamines qui permet la désintégration du réseau.
- D. **Faux**, C'est l'inverse, on constate des pics de MPF durant toutes les étapes de la mitose. Ce complexe CyclineB/Cdk1 est responsable de la condensation de la chromatine et de la phosphorylation des lamines nucléaires.
- E. **Faux**, dans la voie intrinsèque, le cytochrome C est relargué dans le cytoplasme de la cellule afin de former l'apoptosome.

44. Bioénergétique : En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

- A. A l'état standard, la température est fixée à 37°C et la pression à 1 atmosphère
- B. Dans certaines situations, l'ATPase mitochondriale peut fonctionner dans le sens de l'hydrolyse de l'ATP et du transport des protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire
- C. La protéine p53 est un suppresseur de tumeurs. Elle a tendance à ralentir la glycolyse et à activer la chaîne respiratoire mitochondriale
- D. La voie des pentoses phosphates permet de produire du NADPH
- E. A l'état standard pour la réaction $\text{NAD}^+ + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$, le potentiel E° est de -0,32 V, donc il s'agit d'une réaction évoluant spontanément de la gauche vers la droite (sens de la réduction du NAD^+)

BCD

- A. **Faux**, l'état standard est défini par des conditions de températures et de pression qui sont de 25°C et 1atm.
- B. **Vrai**, l'ATP synthase est réversible, elle possède également une fonction ATPase qui permet d'expulser des protons dans l'espace intermembranaire.
- C. **Vrai**, la glycolyse est un phénomène augmenté dans les cellules tumorales, p53 a ainsi une action antiglycolytique et favorise la production d'énergie via la chaîne respiratoire mitochondriale.
- D. **Vrai**
- E. **Faux**, une réaction rédox n'est possible spontanément que si la variation du potentiel de réduction (ΔE) correspondante est positive.

45. En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

- A. Le récepteur nicotinique à l'acétylcholine est un « récepteur canal ionique »
- B. Les récepteurs aux glucocorticoïdes sont des récepteurs membranaires couplés à la protéine HSP90
- C. En réponse à la lumière, les cellules photoréceptrices de la rétine se dépolarisent et libèrent du glutamate au niveau de leur terminaison synaptique
- D. Au niveau des capillaires, l'acétylcholine induit la production de NO par les cellules endothéliales de la paroi vasculaire, ce qui provoque la relaxation des cellules musculaires lisses avoisinantes et la vasodilatation
- E. Dans les cellules musculaires striées, le système « calcium-induced calcium release » (CICR) est un exemple de rétrorégulation négative

AD

- A. **Vrai**, attention à ne pas confondre avec les récepteurs muscariniques qui sont eux des RCPG !
- B. **Faux**, les glucocorticoïdes sont des hormones dérivées du cholestérol, donc de nature lipidique. Étant hydrophobes, ces hormones diffusent à travers la membrane plasmique et sont prises en charges par des récepteurs intracellulaires, que l'on appelle récepteurs nucléaires.
- C. **Faux**, C'est l'inverse, c'est une particularité des cellules photoréceptrices qui, à l'état basal, en dehors d'une exposition à la lumière, sont dépolarisées en permanence. L'activation par la lumière des photorécepteurs conduit à une hyperpolarisation et un arrêt de la libération de glutamate dans la fente synaptique.
- D. **Vrai**, cette voie implique la fixation de l'Ach aux récepteurs muscariniques.
- E. **Faux**, c'est l'inverse, c'est un exemple de rétro-régulation positive : l'entrée de calcium par les canaux voltage dépendant induit la libération de calcium du RE par les canaux RyR. Il y a donc régulation positive du calcium : son entrée dans la cellule induit la libération supplémentaire par le RE.

Pr Serge LEBECQUE
Question 46-50

46. Le repliement des protéines

Le stress du réticulum endoplasmique déclenche un ensemble de réactions permettant à la cellule d'y résister que l'on appelle l'UPR (Unfolded Protein Response)

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

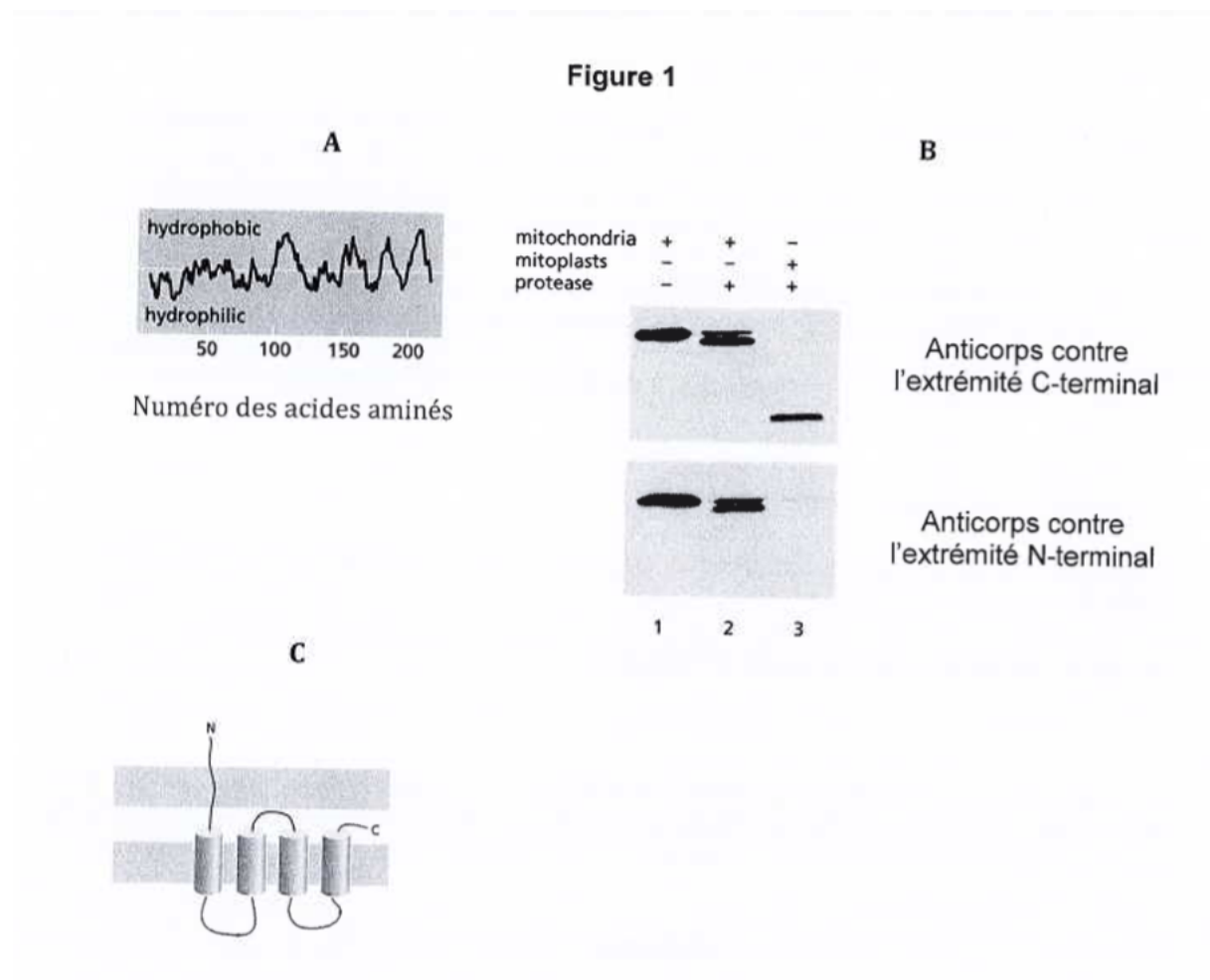
- A. L'UPR est déclenché par l'accumulation d'agrégats de protéines dans le cytoplasme
- B. L'UPR s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de toutes les protéines cellulaires
- C. L'UPR est déclenché par des récepteurs membranaires résidant dans le RE
- D. Les protéines chaperons solubles impliquées dans l'UPR possèdent un domaine KDEL à leur extrémité C-terminal
- E. >90% des protéines synthétisées dans une cellule acquièrent leur conformation fonctionnelle sans l'aide des protéines chaperons

C

- A. **Faux**, L'accumulation de protéines mal repliées dans le RE entraîne un stress du RE qui déclenche l'UPR (Unfolded Proteins Response).
- B. **Faux**, L'UPR permet de diminuer la synthèse des protéines (pour limiter l'accumulation dans le RE) tout en augmentant la quantité de chaperonne, pour maintenir la cellule en vie.
- C. **Vrai**, il s'agit des récepteurs IRE, PERK et ATF6 qui sont à la membrane du RE et donnent dans la lumière du RE.
- D. **Faux** ce sont les protéines résidentes du RE qui possèdent une séquence KDEL en position terminal. Les chaperonnes aident au repliement des protéines.
- E. **Faux** : Environ 30% des protéines sont correctement repliées sans l'aide de chaperonnes.

47. Le transport des protéines dans la cellule

Tim23 est la principale protéine du complexe TIM23 d'importation de protéines dans les mitochondries. La Figure 1.1 représente le diagramme d'hydrophobicité de Tim23 qui suggère que Tim23 possède 4 domaines transmembranaires. La Figure 1.B représente l'analyse par Western Blot (WB) en condition dénaturante de Lysats de mitochondries ou de mitoplastes (mitochondries qui ont été débarrassées de leur membrane mitochondriale externe) et exposées ou non à une protéase. Les WB ont été révélés par un anticorps reconnaissant l'extrémité N- ou C-terminal de Tim23 comme indiqué. La Figure 1.C représente un modèle d'insertion de Tim23 dans les membranes mitochondriales

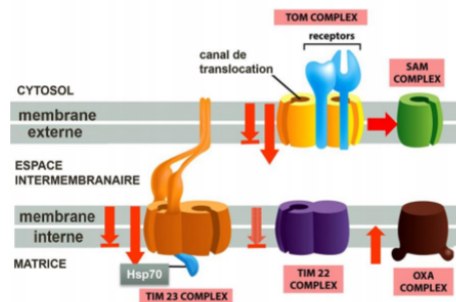


En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire et des résultats de la Figure 1, vous pouvez affirmer que :

- A. Tim23 possède un peptide signal en position N-terminal
- B. L'énergie d'importation de Tim23 dans la mitochondrie est fournie par le ribosome qui traduit son ARNm en protéine
- C. Tim23 importe dans la mitochondrie toutes les protéines de la chaîne de transfert des électrons
- D. Le modèle d'insertion de Tim23 proposé sur le Figure 1.C correspond aux résultats expérimentaux de la Figure 1.B
- E. Les protéines de la matrice mitochondriale sont importées sous forme déroulée par Tim23

ACDE

- A. **Vrai**, Les protéines avec un double (ou plus) passage transmembranaire, nécessite plusieurs séquences hydrophobes. Sur le diagramme d'hydrophobicité (figure 1A) on remarque qu'il y a 4 pics hydrophobe, c'est pour cela que TIM possède 4 domaines transmembranaires. Sur la figure 1C on peut remarquer que l'extrémité N-ter se situe dans la membrane externe de la mitochondrie, cela signifie qu'il y a une séquence signal en N-ter qui permet d'insérer la protéine dans la membrane externe.
- B. **Faux**, La plupart des protéines mitochondriales sont encodées par des gènes nucléaires, traduits par des ribosomes cytosoliques puis importées après leur traduction. L'importation de protéines dans la membrane interne (MI) ou dans l'espace intermembranaire dépend de 2 séquences signal. Une première séquence signal permet l'entrée dans la matrice Et une deuxième séquence signal permet la sortie de la matrice vers l'espace intermembranaire. Les quelques protéines codées par l'ADN mitochondrial, ne possèdent pas la première séquence puisqu'elles sont synthétisées dans la matrice.
- C. **Vrai**, L'entrée dans l'espace intermembranaire se fait par par TOM, TOM diffuse latéralement sur la membrane externe et se lie avec TIM23. La deuxième séquence signal entraine le passage de la protéine dans l'espace intermembranaire, puis celle-ci est prise en charge par TIM22 pour l'incruster dans la membrane interne.



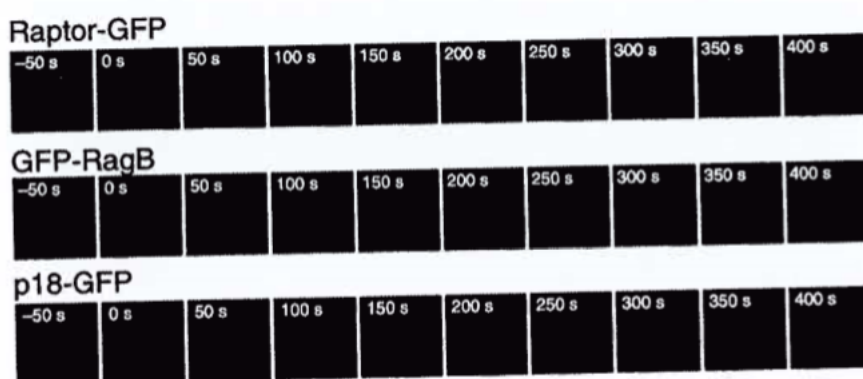
- D. **Vrai**, Sur la figure 1B lorsqu'on met la mitochondrie en présence d'une protéase on voit que les extrémité N-ter et C-ter de TIM23 sont toujours présentes : cela signifie que les extrémités de la protéine sont protégées (elles sont insérées dans la membrane de la mitochondrie). Lorsqu'on met la mitoplaste en présence d'une protéase on observe la disparition de l'extrémité N-ter, cela signifie que l'extrémités N-ter était protégé par la membrane externe de la mitochondrie. Cette dernière ayant disparue l'extrémité N-ter de la protéine n'était plus protégée et a donc été détruite par la protéase. Le modèle d'insertion de Tim 23 proposé par la figure 1C correspond donc bien aux résultats expérimentaux de la figure 1B.
- E. **Vrai**, les précurseurs de protéines mitochondriales sont importés sous forme déroulées.

48. Les techniques, les GTPases et les lysosomes

Lorsque des cellules sont mises en présence d'une abondance de nutriments (aa et glucose), le complexe protéique mTORC1 (appelé aussi mTOR) est recruté depuis le cytosol sur la face cytosolique des lysosomes où son activation inhibe le catabolisme des protéines cellulaires et favorise la synthèse de nouvelles protéines, mTORC1 s'associe à un complexe protéique, le Régulateur fixé à la face cytosolique de la membrane des lysosomes par l'ajout d'un acide myristique à l'extrémité N-terminal de sa sous-unité p18. Pour étudier la cinétique de recrutement de mTORC1 sur les lysosomes, ils ont réalisé des expériences de FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) avec des cellules exprimant une des protéines recombinantes couplées à la GFP suivantes :

- A. Raptor-GFP : un composant de mTORC1
- B. Rag2-GFP : une GTPase monomérique impliquée dans le recrutement et l'activation de mTORC1
- C. P18-GFP : la sous-unité d'ancrage de Régulateur

Les cellules ont été prétraitées pendant 2h avec du nocodazole. Au temps 0, un faisceau laser a ciblé un groupe de mitochondries dans chacune de ces cellules. La fluorescence de ces mitochondries a été analysée toutes les 50 secondes comme indiqué sur la Figure 2

Figure 2

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire et des résultats de la Figure 2, vous pouvez affirmer que :

- A. Le nocodazole réduit la mobilité des mitochondries dans les cellules
- B. Raptor-GFP est transporté jusqu'aux lysosomes par des vésicules intracellulaires
- C. Le faisceau laser accélère la dégradation de p18
- D. Si le faisceau laser avait été appliqué sur la surface entière des cellules, on aurait observé les mêmes résultats que ceux présentés sur la Figure 2
- E. Contrairement à p18, Raptor et Rag2 se fixent aux lysosomes d'une manière dynamique (fixation et détachement rapides)

AE

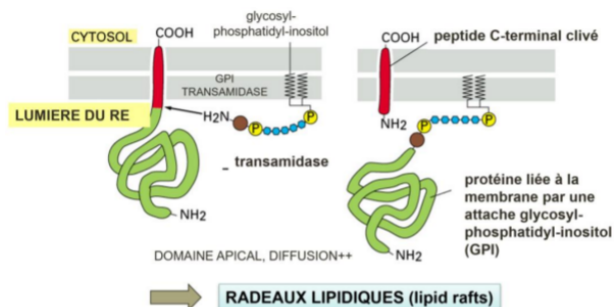
- A. **Vrai**, il dépolymérise les microtubules (MT), rendant le déplacement mitochondrial impossible
- B. **Faux**, Si Raptor était transporté par des vésicules, on ne retrouverait plus de fluorescence car Raptor ne pourrait-être transporté car le nocodazole a dépolymérisé les MT. Or, les vésicules ont besoin des MT pour être transportées.
- C. **Faux**, le faisceau laser éteint la GFP mais n'est pas sensé dégrader les protéines cellulaires
- D. **Faux**, on aurait alors éteint l'ensemble des protéines couplées à la GFP dans toute la cellule, et il aurait alors fallu attendre au minimum un néo-synthèse des protéines recombinantes, ce qui aurait pris beaucoup plus de temps.
- E. **Vrai**, on constate que le temps de fixation aux lysosomes est bcp plus court entre p18 et Raptor/Rag2. P18 semble faire appel à un transport vésiculaire car il n'est plus transporté au lysosome

49.

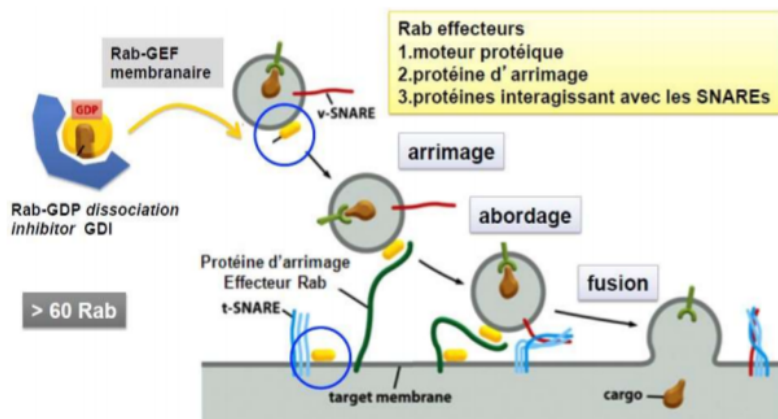
- A. La liaison d'une protéine à une ancre de glycosylphosphatidylinositol (GPI) se réalise dans la lumière du RE, et cible cette protéine plus particulièrement vers les radeaux lipidiques de la membrane plasmique
- B. Les GTPases monomériques Rab sont des moteurs moléculaires qui déplacent les vésicules intracellulaires le long des microtubules et des filaments d'actine
- C. Toutes les protéines endocytées sont dégradées en aa par des cathepsines lysosomales
- D. Le mannose-6-phosphate est un signal ajouté dans l'appareil de Golgi en position C-terminal des protéines destinées à l'exportation vers les lysosomes
- E. La matrice d'une mitochondrie dans un autophagosome est séparée du cytosol par 3 membranes

ABDE

A. **Vrai**, Certaines protéines membranaires acquièrent une liaison covalente à un lipide membranaire : on parle de d'ancre GPI (glycosylphosphatidylinositol). Cet ancrage dépend d'une transamidase, qui clive une partie de la protéine et la fixe sur le GPI. Les protéines fixées à la membrane par une attache GPI sont sensibles à une phospholipase spécifique (PLC), qui peut cliver l'ancre. La protéine est alors libérée dans le milieu extracellulaire



B. **Vrai** Les protéines Rab sont des GTPases monomériques cytosoliques qui assurent le ciblage des vésicules vers la membrane receveuse via les filaments d'actine et les microtubules. Lorsque la protéine Rab est activée en liant le GTP, elle va se fixer dans le feuillet cytosolique. Elle va permettre le ciblage de la vésicule vers la membrane donneuse. L'arrimage s'effectue par une liaison entre une protéine effecteur de Rab (protéine d'attache filamenteuse sur la membrane receveuse) et la protéine Rab elle-même qui va permettre le rapprochement de la vésicule et de v-SNARE avec les t-SNARE. Une fois cela fait, la Rab hydrolyse son GTP et quitte la vésicule pour un nouveau cycle.



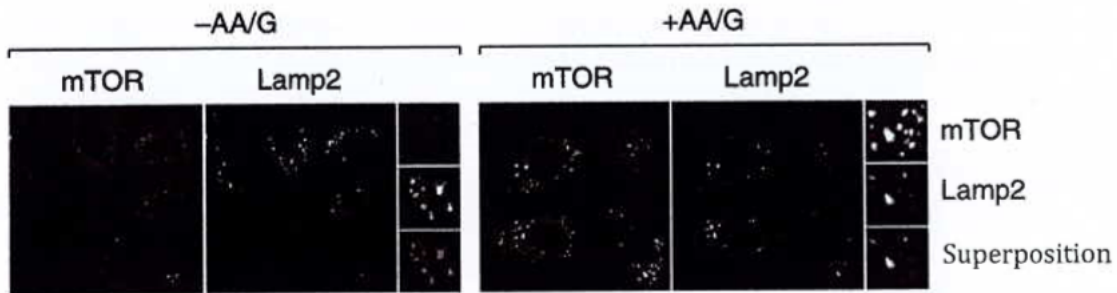
C. **Faux**, lorsqu'une molécule est endocytée elle n'est pas forcément dégradée par les lysosomes. 3 voies sont possibles : soit elles sont recyclées, soit elles sont dégradées par les lysosomes, soit elles sont transférées vers un autre domaine par transcytose

D. **Vrai**, c'est par exemple le cas des hydrolases. Le motif mannose-6-phosphate permet l'adressage des hydrolases aux lysosomes. Les hydrolases acides sont synthétisées dans le RER et doivent arriver jusqu'aux lysosomes en transitant par l'appareil de Golgi. Lorsque la protéine est synthétisée dans le RER, elle subit une première N-glycosylation qui rajoute un mannose sur une asparagine terminale. Au cours de son passage dans l'appareil de Golgi, l'hydrolase va subir des modifications dont une phosphorylation en position n°6 de son mannose. Il s'agit d'un signal d'adressage au lysosome

E. **Vrai**, une mitochondrie possède une membrane interne et externe, si on rajoute la membrane de l'autophagosome cela fait en tout 3 membranes

50. Les chercheurs ont analysé en microscopie à fluorescence (Figure 3) avec des anticorps spécifiques la localisation de mTOR et de la protéine lysosomale membranaire de type 1 Lamp2 dans des cellules cultivées pendant 2h sans (-AA/G) ou avec (+AA/G) des aa et du glucose

Figure 3



En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire et des résultats de la Figure 3, vous pouvez affirmer que :

- A. L'addition d'un signal de localisation nucléaire au milieu de la séquence de Lamp2 ciblerait la protéine dans le nucléoplasme
- B. Les protéines présentes dans le noyau y résident en permanence
- C. L'accumulation d'une protéine dans le noyau dépend d'un gradient de concentration RAN-GTP nucléaire > RAN-GTP cytoplasmique
- D. La Figure 3 confirme que mTORC1 est ciblée vers les lysosomes lorsque les cellules ont été cultivées en présence de nutriments
- E. La croissance cellulaire déclenchée par le recrutement de mTORC1 sur les lysosomes s'accompagne d'une accélération de l'exportation de sous-unités ribosomales hors du noyau

ACDE

- A. **Vrai** Les caryophérines sont des protéines qui ont de l'affinité pour les FG-nucléoporine et diffusent rapidement au sein du gel du pore nucléaire. Les caryophérines s'associent aux protéines possédant des NLS/ NES, pour permettre leur translocation à travers le pore. Il existe 2 types de caryophérines : les importines et exportines. Les importines reconnaissent les séquences NLS (signal de localisation nucléaire) présentes sur les protéines à emmener du cytosol vers le noyau. Ainsi si on ajoute une séquence NLS au milieu de la séquence de Lamp2 cela ciblerait la protéine dans le nucléoplasme
- B. **Faux**, les protéines présentes dans le noyau n'y résident pas en permanence. Il existe d'ailleurs un système de transport des protéines du noyau vers le cytosol : Les exportines reconnaissent les séquences NES (signal d'exportation nucléaire) présentes sur les protéines à emmener du noyau vers le cytosol.
- C. **Vrai**. La direction du transport des protéines par les caryophérines dépend du gradient de Ran-GTP (++) dans le noyau par rapport à Ran-GDP (++) dans le cytosol).

- D. Vrai**, Lamp2 permet de marquer les lysosomes. En présence de nutriments on voit que mTOR se situe au même endroit que Lamp2, donc mTOR se situe sur les lysosomes
- E. Vrai**, mTOR active la synthèse de protéines, pour fabriquer des protéines il faut des sous-unités ribosomales donc le recrutement de mTOR s'accompagne d'une accélération de l'exportation des sous-unités ribosomales.

