



# SUJETS BIOLOGIE CELLULAIRE 2017/2018

*Sujet CCB N°1*

*Sujet tutorat n°2*

*Sujet tutorat n°4*

*Sujet tutorat n°6*

*Sujet tutorat n°8*

*Sujet tutorat n°10*

*Sujet CCB N°2*

Lors de leur biosynthèse, un tiers des protéines d'une cellule sont dirigées vers le réticulum endoplasmique (RE) pour y être repliées, et y subir : un contrôle de leur repliement correct et des maturations diverses. Ces protéines comme l'albumine ou encore l'insuline vont y subir des modifications importantes, qui vont leur permettre de devenir fonctionnelles au sein de la cellule. Afin de mettre en évidence la façon dont une protéine intègre le RE, on synthétise un ADNc codant pour une protéine (comme l'insuline) que l'on va rendre radioactif. Cette protéine s'insère en temps normal dans le réticulum endoplasmique (RE). On met en place deux cultures :

Culture 1 : Nous retirons les RE de la cellule, puis nous déclenchons la traduction de notre ADNc, ceci se fera donc par des ribosomes dits libres. Nous rajoutons ensuite les RE.

Culture 2 : Nous déclenchons la synthèse protéique en présence du REG, cette synthèse sera alors assurée par les ribosomes liés.

On effectue une centrifugation avec deux tubes adaptés, l'un contenant les éléments de la culture 1, l'autre de la culture 2.

Résultat tube 1 (culture 1) : La radioactivité se situe dans le surnageant.

Résultat tube 2 (culture 2) : La radioactivité se situe dans le culot.

**QCM 1 : D'après les données ci-dessus, donner la ou les réponse(s) exacte(s) :**

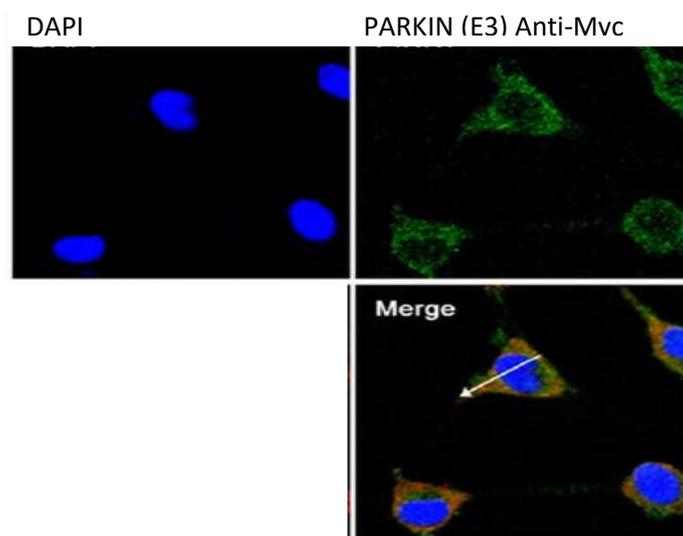
- A) Le culot des tubes contient le réticulum endoplasmique dans les 2 cas, puisqu'il est moins dense que le cytosol (surnageant).
- B) La culture 1 est la culture « témoin ».
- C) Pour des protéines transmembranaires, l'intégration dans la membrane du RE est co-traductionnelle et réalisée par des ribosomes associés à la membrane, puisque la radioactivité n'est présente au niveau du RE (dans le culot) seulement si ce dernier est présent tout au long de l'expérience (donc présent pendant la traduction).
- D) La présence de radioactivité empêche une bonne intégration protéique au sein du réticulum endoplasmique (RE), d'où la nécessité d'un tube témoin.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

De nos jours les maladies, les maladies neurodégénératives tel que la maladie d'Alzheimer, sont de plus en plus fréquentes. Deux types de lésions du tissu nerveux caractérisent la **maladie d'Alzheimer** : les plaques séniles (ou dépôts amyloïdes) et la dégénérescence neurofibrillaire. Les constituants de ces lésions sont respectivement le peptide amyloïde (ou A $\beta$ ) et la protéine Tau. Les causes responsables de l'agrégation de ces protéines en dépôts amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire sont encore inconnues, mais de facteurs génétiques et environnementaux contribueraient à leur apparition. Le peptide A $\beta$ 42 est un peptide insoluble qui ne peut être dégradé efficacement par les cellules environnantes. Il s'accumule dans le milieu extracellulaire, formant des plaques séniles qui compriment les neurones. Le peptide  $\beta$ -amyloïde est donc une protéine neurotoxique.

Au sein des cellules des patients atteints, on note la présence d'une accumulation d'un peptide : la  $\beta$ -amyloïde. Des recherches sont réalisées afin de mettre en évidence le rôle d'une ubiquitine ligase (enzyme E3), Parkin, dans la dégradation de la  $\beta$ -amyloïde.

Tout d'abord, des cellules SH-SY5Y (neuronales cancéreuses) sont infectés par un rétrovirus modifié contenant la séquence codante d'une protéine Parkin (E3) fusionné avec une étiquette Myc. Nous procédons ensuite à l'ajout

d'anticorps anti Myc couplés à une protéine fluo GFP, et on ajoute le DAPI. Les résultats de cette manipulation seront présentés sur la **figure 1** :



**QCM 2** : Parmi les propositions suivantes concernant ces données quelles-sont la ou les proposition(s) exacte(s) ?

- A) Les résultats expérimentaux nous permettent de démontrer que l'ubiquitine ligase, Parkin, a une localisation exclusivement nucléaire.
- B) Les résultats expérimentaux nous permettent de suggérer que l'ubiquitine ligase, Parkin, a une localisation exclusivement nucléaire.
- C) Les cellules doivent obligatoirement être fixées et donc tuées avant ce type d'analyses.
- D) Le DAPI a permis le phénomène d'adressage protéique de notre ubiquitine ligase vers le noyau de la cellule.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 3** : Parmi les propositions suivantes concernant ces données quelles-sont la ou les proposition(s) exacte(s) ?

- A) L'ubiquitine ligase (E3) a pour rôle principal la dégradation des protéines nucléaires.
- B) E3 n'est pas synthétisée par les ribosomes du REG mais par les ribosomes libres du cytosol.
- C) Les données nous ont permis de démontrer que l'E3 empêche l'accumulation du peptide la  $\beta$ -amyloïde.
- D) Non, ces données ne suffisent pas : il faudrait comparer le comportement de cellules WT (sauvage) et des cellule avec une E3 mutée.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 4** : A propos de la cellule, donner la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) La transcription et la traduction peuvent se dérouler en phase S du cycle cellulaire.
- B) Le cycle cellulaire comprend les phase G1, S, G2, M et la cellule n'en sort jamais.
- C) Lors de la phase M la cellule subi une cytokinèse puis une caryocinèse.
- D) Une cellule saine a obligatoirement besoin d'un signal pour se diviser.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 5** : A propos des différents types de microscopie, donner la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) La microscopie à contraste de phase ne permet pas d'observer des cellules vivantes.
- B) La microscopie à force atomique permet d'étudier des cellules dans un milieu liquide.
- C) La microscopie confocale permet d'étudier des échantillons épais en 2D.
- D) Certaines techniques de microscopie électronique permettent de visualiser des cellules vivantes.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 6** : A propos de la fluorescence, donner la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) La fluorescence de la GFP provient de 3 acides aminés arrangés en tonneau que l'on appelle le chromophore.
- B) La technique du FISH comprend 3 étapes ; successivement on a : hybridation, dénaturation et révélation.
- C) Le FRET intermoléculaire permet de connaître la vitesse de diffusion des molécules et la portion de molécules libres ou fixes dans la cellule
- D) Lors d'une étude en immunofluorescence indirecte, l'anticorps primaire est reconnu par plusieurs anticorps secondaire ce qui amplifie le signal.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 7 : On fait une immunofluorescence indirecte. Quelle(s) combinaison(s) d'anticorps peut-on utiliser ?**

- A) Des anticorps de cachalots anti-immunoglobuline de phoque couplés à la GFP et des anticorps de pingouin anti-immunoglobuline de mouette couplés à la YFP (émet du jaune).
- B) Des anticorps de gazelle anti-immunoglobuline de chien couplés à la fluorescéine et des anticorps de pigeon couplés à la rhodamine.
- C) Des anticorps de tigre anti-immunoglobuline de requin couplés à la Rhodamine et des anticorps de taureau anti-immunoglobuline de mouton couplés à la CFP (émet du cyan).
- D) Des anticorps de kangourou anti-immunoglobuline de zèbre couplés à la YFP et des anticorps de loup anti-immunoglobuline de Poulet couplés à la fluorescéine.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 8 : À propos de la cellule eucaryote, donner la ou les proposition(s) exacte(s) :**

- A) Les cellules eucaryotes baignent dans la portion interstitielle du liquide extracellulaire, à ce niveau, le phénomène d'homéostasie est essentiel : un processus physiologique qui permettra un retour rapide aux constantes cellulaires vitales suite à une perturbation.
- B) Les phospholipides de la membrane cellulaires sont amphiphiles : une tête hydrophile avec une tête hydrophobe, ceci explique l'agencement en bicouche avec la partie hydrophile à l'intérieur de la membrane.
- C) Les liaisons hydrophobes expliquant la cohésion de la partie lipidique au milieu de la bicouche, sont des interactions Van der Waals type London (dispersion) : une polarisation instantanée induit la polarisation des molécules voisines même si globalement les chaînes carbonées ne sont pas polarisées.
- D) Les lipides sont majoritaires en termes de poids, les protéines sont majoritaires en termes de nombre.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 9 : A propos de la fusion, donner la ou les proposition(s) exacte(s) :**

- A) La fusion est un processus régulé impliquant une famille de molécules peu conservées : SNARE.
- B) Suite à l'ancrage permis par des petites molécules types ( $Ca^{++}$ , GTP, ...) la fusion sera déclenchée par des facteurs solubles.
- C) L'amarrage est la rencontre entre la vésicule SNARE (ex : syntaxine) et la target SNARE (ex : snap 25 et synaptobrevine), ceci se fait de manière très spécifique.
- D) Le cytosquelette ainsi que cette spécificité d'association entre les molécules SNARE permettent le contrôle et la régulation de la fusion.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 10 : A propos de la cellule eucaryote et des flux, donner la ou les proposition(s) exacte(s) :**

- A) La sécrétion constitutive permet le renouvellement des constituants de la membrane plasmique, et est un processus très régulé tout comme l'endocytose par récepteur interposé.
- B) Les manteaux protéiques permettent le bourgeonnement et l'orientation des vésicules, de manière antérograde (du RE vers la membrane plasmique) ou rétrograde (l'inverse) : le manteau cop I permet le transport antérograde.
- C) Les manteaux de Clathrine ont un rôle important au niveau de la sécrétion régulée mais également au niveau de l'endocytose par récepteur interposée.
- D) La sécrétion constitutive est un flux constant, ce type de sécrétion concerne toutes les cellules et utilise les manteaux de type Clathrine.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 11 : A propos de la cellule eucaryote et des flux, donner la ou les proposition(s) exacte(s) :**

- A) La pinocytose permet l'internalisation des composants membranaires à renouveler.
- B) La phagocytose est un processus nécessitant de l'énergie cellulaire ainsi que la participation du cytosquelette.
- C) Lors du phénomène d'absorption, la molécule passe dans le système digestif de la cellule : endosome, peroxyosome.
- D) Le pH joue un rôle au niveau de l'interaction récepteur ligand : chez le nourrisson il sera plus élevé dans l'estomac qu'au niveau du sang, ce qui permettra la libération d'Ac maternels dans le système sanguin du bébé.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 12 : A propos de la cellule eucaryote et des flux, donner la ou les propositions exacte(s) :**

- A) La vésicule entourée d'un manteau de Clathrine se détache de la membrane grâce à une petite protéine G monomérique à activité ATPasique.
- B) La protéine chaperonne HSP70, déshabille tous types de vésicules mantelées en hydrolysant de l'ATP.
- C) Les vésicules entourées de cavéoline permettent une communication directe entre le matériel extracellulaire et le RE, en passant par le cavéosome.
- D) L'internalisation des particules LDL permet de faire rentrer du cholestérol dans la cellule, une mutation du récepteur LDL entraîne des pathologies cardiovasculaires puisque le cholestérol reste dans le sang.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 13 : À propos de la membrane plasmique, donner la ou les proposition(s) exacte(s) :**

- A) La fluidité membranaire diminue lorsque la température augmente.
- B) La fluidité membranaire augmente lorsque la partie lipidique des lipides membranaires est formée de chaînes carbonées courtes et insaturées.
- C) Le cholestérol joue un rôle majeur dans la fluidité membranaire, la favorisant.
- D) Certaines activités enzymatiques et la déformabilité cellulaire dépendent de la fluidité de la membrane, si cette fluidité est mal régulée, des pathologies peuvent apparaître.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 14 : Lors de l'analyse d'une culture cellulaire, le scientifique utilise un marqueur absolu. Il fait un marquage à la caspase-3, il observe que 80% de la culture est marqué positivement à la caspase-3, donner la ou les proposition(s) exacte(s) :**

- A) Le scientifique va démontrer que 80% de ces cellules sont sénescents.
- B) Le scientifique va démontrer que 20% de ces cellules ne sont pas apoptotiques.
- C) La caspase-3 est une caspase initiateur.
- D) L'apoptose se définit comme un mécanisme de répondre à la rupture de l'homéostasie cellulaire.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 15 : Suite à l'endommagement de l'ADN de plusieurs cellules, elles entrent dans un processus de tumorigénèse, donner la ou les proposition(s) exacte(s) :**

- A) Ces cellules vont acquérir un potentiel prolifératif important en favorisant la sénescence.
- B) Ces cellules vont utiliser l'hypoxie pour réorganiser l'architecture vasculaire.
- C) Ces cellules ont besoin de facteurs sécrétés de manière autocrine.
- D) Ce processus de tumorigénèse apparaît dans un contexte de stabilité génétique.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

La protéine *p53* a été découverte en 1979 grâce à sa propriété de former un complexe avec l'antigène T du virus oncogène à ADN, SV40. Depuis, cette protéine a été identifiée comme une protéine ubiquitaire exprimée à des taux variables selon le type cellulaire et les conditions physiologiques de croissance.

On dit qu'une cellule adhérente est transformée lorsqu'elle est capable de croître *in vitro* en trois dimensions (par exemple dans une surcouche d'agar mou) et en absence de sérum.

On dit qu'une cellule est tumorigène lorsqu'elle est capable d'induire la formation d'une tumeur une fois injectée par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées.

*ras* est une protéine impliquée dans la voie de signalisation des Maps-kinases agissant sur le cycle cellulaire et la vitesse de division d'une cellule.

Lorsque des fibroblastes non transformés de souris sont transfectés avec un gène *ras* muté, codant pour une forme constitutivement activée de Ras, il n'y a pas d'augmentation du nombre de cellules pouvant croître dans une surcouche d'agar mou.

Lorsque ce gène *ras* muté est transformé avec le gène déterminant la synthèse de l'antigène T du virus SV40, on observe une augmentation du nombre de colonies pouvant se former dans de l'agar mou et les cellules sont capables de proliférer sans sérum.

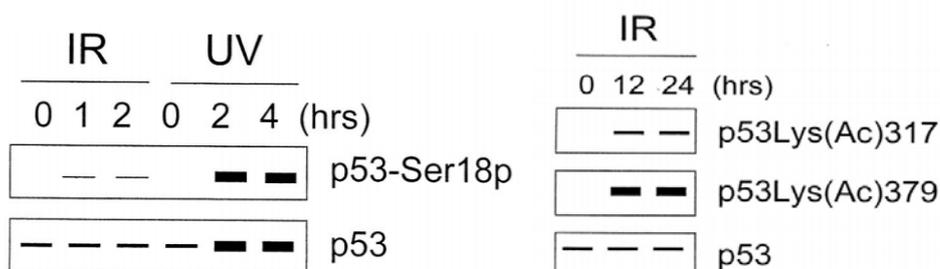
Lorsque l'ADNc du gène *p53*, isolé à partir de cellules de cellules humaines normales, est transfecté dans les fibroblastes de souris, exprimant ou non le gène *ras* muté, il n'y a pas transformation cellulaire.

Par contre, l'ADNc du gène *p53* isolé à partir de cellules d'un carcinome du colon (appelé *p53c*) est capable de transformer les fibroblastes de souris seulement lorsqu'il est cotransfecté avec le gène *ras* muté.

La cotransfection de *p53c* et du gène de l'antigène T ne permet pas de transformer les cellules. Enfin, des réarrangements inactivateurs du gène *p53* apparaissent au cours de l'induction des leucémies murines par le virus d'érythroleucémie de Friend.

### QCM 1 : A propos des résultats de ces différentes expériences.

- A) Ils démontrent que l'activation constitutive de *ras* est suffisante pour transformer les cellules.
- B) Ils suggèrent que l'activation constitutive de *ras* inactive *p53*.
- C) Ils démontrent que *ras* muté et *p53* coopèrent pour transformer les cellules.
- D) Ils suggèrent que les séquences des gènes *p53* et *p53c* sont différentes.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



**Figure 1.** Expériences de détection immunologique de protéines après migration sur gel dénaturant (technique dite de l'immunoblot) révélant des formes modifiées de *p53* grâce à des anticorps spécifiques. *p53* = anticorps dirigés contre *p53*; *p53-Ser18p* = anticorps dirigés contre la Ser 18 phosphorylée de *p53*; *p53Lys(Ac)317/379* = anticorps dirigés contre *p53* acétylé en Lys 317 ou 379; IR = radiation ionisante; UV = rayonnements ultraviolets; hrs = nombre d'heures après l'exposition aux IR ou UV

L'étude de la séquence du gène *p53* chez l'homme a permis d'observer qu'un allèle de ce gène est délété dans les cellules sanguines de certains patients atteints de cancers colorectaux. Dans les cellules tumorales de ces patients, un des allèles est délété comme dans les cellules sanguines et le deuxième allèle a subi des mutations ponctuelles qui ne sont pas retrouvées dans les cellules sanguines. Ces patients possèdent souvent des membres de leur famille ayant développé un cancer colorectal.

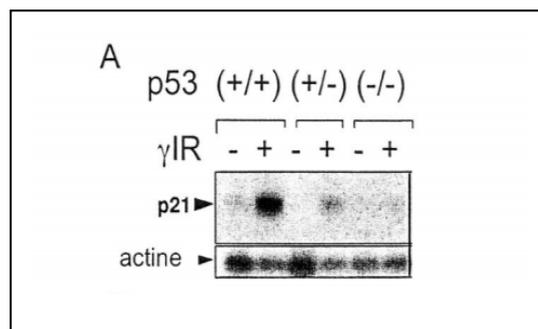
**QCM 2 : Les résultats de la figure 1 démontrent :**

- A) Qu'après traitement UV ou IR, il y a une augmentation de la quantité de protéine p53
- B) Que la phosphorylation de p53 en Ser18 augmente après un rayonnement ionisant ou un rayonnement UV
- C) Que les radiations ionisantes entraînent l'acétylation de p53 sans affecter sa stabilité
- D) Que les modifications post-traductionnelles (phosphorylation ou acétylation) de p53 sont différentes suivant le type de rayonnement
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 3 : Ces résultats :**

- A) Suggèrent que la délétion de p53 correspond à une mutation germinale
- B) Suggèrent que les mutations ponctuelles retrouvées dans les cellules tumorales entraînent un gain de fonction de la protéine p53.
- C) Démontrent qu'après traitement aux radiations ionisantes, la protéine p53 a majoritairement subi une phosphorylation
- D) Suggèrent qu'une délétion germinale de p53 protège contre l'apparition de cancers.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Afin de préciser les rôles de *p53* dans l'apparition des tumeurs, des modèles transgéniques murins ont été établis. L'allèle *p53*<sup>-</sup> désigne une délétion du gène p53. Des fibroblastes embryonnaires issus de souris *p53*<sup>+/+</sup>, *p53*<sup>+/-</sup> et *p53*<sup>-/-</sup> ont été mise en culture et leur devenir suite à une exposition à des radiations ionisantes ( $\gamma$ IR) a été étudiée (Figure 2).



**Figure 2.** Des fibroblastes de souris sauvages (*p53*<sup>+/+</sup>), homozygotes pour une délétion de p53 (*p53*<sup>-/-</sup>) et hétérozygote pour p53 (*p53*<sup>+/-</sup>) ont été exposées (+) ou non (-) à des radiations ionisantes ( $\gamma$ IR). A : expériences d'immunodétection à partir d'un gel dénaturant ("immunoblot") de la protéine p21 qui appartient à la famille des inhibiteurs de CDK (= inhibiteur de cycle cellulaire) et de l'actine.

**QCM 4 : Propositions compatibles avec l'étude :**

- A) p53 est un régulateur transcriptionnel de l'expression de p21.
- B) La transcription du gène de l'actine est réprimée par p21
- C) L'effet du gène p53 sur l'expression de la protéine p21 est dépendent du nombre de gènes *p53* dans le génome des cellules
- D) En conclusion on peut émettre l'hypothèse que le gène p53 est un suppresseur de tumeur qui agit par l'intermédiaire de p21 en empêchant les cellules de se multiplier.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 5 : A propos de la cellule procaryote.**

- A) Le système endomembranaire contient entre autres l'appareil de Golgi et les lysosomes
- B) Les mitochondries et les peroxysomes ont un rôle dans la détoxification de la cellule
- C) Les bactéries n'ont pas besoin de catalyse biologique pour vivre
- D) La cellule procaryote a dans son noyau un ADN libre circulaire
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 6 : A propos de la microscopie.**

- A) Il existe 3 différents types de microscopie : La microscopie optique, la microscopie électronique et la microscopie photonique
- B) La GFP est une protéine utilisée en microscopie optique, elle absorbe dans le vert et émet dans le bleu
- C) Utiliser la fluorescence permet de tracer des molécules dans des cellules vivantes
- D) La microscopie optique à balayage permet de visualiser les échantillons en 3D
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 7 : A propos de la microscopie électronique.**

- A) L'or utilisé dans l'immunogold laisse passer les électrons, il marque l'emplacement des molécules d'intérêt
- B) Lors d'une coloration par ombrage, on observe la réplique de l'échantillon (visualisation directe)
- C) En microscopie électronique l'échantillon est traité aux métaux lourds, ils créent le contraste
- D) L'utilisation d'électrons en microscopie électronique explique que l'étude se fasse obligatoirement sous vide
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 8 : À propos de l'endocytose par récepteurs interposés via le manteau de Clathrine**

- A) Dans l'ordre : interaction spécifique ligand-récepteur, formation de la membrane vésiculaire grâce à la force mécanique du manteau de Clathrine, formation d'un réseau de protéines d'adaptation, déformation de la membrane, vésicule se détache grâce à la dynamine (utilise GTP), déshabillage de la vésicule par la chaperonne HSP70 (utilise ATP), transport vers endosomes, recyclage.
- B) Dans l'ordre : interaction spécifique ligand-récepteur, formation d'un réseau de protéines d'adaptation, déformation de la membrane, formation de la membrane vésiculaire grâce à la force mécanique du manteau de Clathrine, vésicule se détache grâce à la dynamine (utilise GTP), déshabillage de la vésicule par la chaperonne HSP70 (utilise ATP), transport vers endosomes, recyclage.
- C) Les vésicules de clathrine gardent leurs manteaux pendant leur trajet vers les endosomes, ce sont les manteaux de cavéoline qui sont déshabillés par les protéines chaperons
- D) C'est un mécanisme passif de transport vésiculaire, concentration sélective.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 9 : À propos de l'endocytose**

- A) L'endocytose peut permettre à la cellule d'absorber, recycler ou stocker différentes molécules et de faire passer des éléments essentiels du milieu externe au milieu interne.
- B) La phagocytose est un processus régulé permettant l'ingestion de grosses molécules, bactéries ou cellules étrangères ou des cellules qui ne sont plus fonctionnelles : comme par exemple avec le recyclage des Globules rouges (phénomène rare).
- C) Lors de la phagocytose, un récepteur spécifique donne pour ordre la déformation de la membrane : des invaginations forment des pseudopodes entourant la particule à ingérer : le cytosquelette et l'énergie cellulaire interviennent ici.
- D) La pinocytose est peu spécifique, spontané, continu et dynamique indispensable à la bonne santé cellulaire puisqu'elle renouvelle les constituants membranaires.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 10 : À propos du transport du fer**

- A) Lorsque le fer n'est pas encore fixé on parle d'apotransferrine
- B) Une libération de fer au niveau de l'endosome tardif nous permet de passer de la ferritransferrine à l'apotransferrine, ceci se fait à un pH de 7.
- C) La ferritransferrine se fixe sur son récepteur puis l'ensemble est internalisé dans une vésicule mantelée de Cavéoline.
- D) Le dysfonctionnement de la V ATPase entraîne des problèmes d'absorption de fer par la cellule
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 11 : À propos des lysosomes**

- A) Les lysosomes sont les estomacs de la cellule, avec un Ph acide à 5 indispensable au fonctionnement des 40 hydrolases qui vont fragmenter les différentes molécules
- B) C'est un compartiment à part, isolé du reste de la cellule, avec une membrane imperméable, protégeant les constituants cytoplasmiques de l'acidité lysosomiale.
- C) Un lysosome secondaire est le produit de la fusion d'une vésicule provenant de l'endosome, phagosome ou autophagosome et d'un lysosome primaire

- D) Les lysosomes sont des acteurs importants de l'autophagie, permettant la dégradation et le remplacement des organites cellulaires défectueux, les pathologies lysosomiales peuvent être la cause d'un vieillissement accéléré.  
E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 12 : À propos des causes de la sénescence.**

- A) Une cellule possédant la télomérase (enzyme catalytique des télomères), est particulièrement sensible à la sénescence répllicative.  
B) La mutation de la protéine *ras*, c'est une mutation gain de fonction, peut-être une cause de la sénescence.  
C) Un défaut de contact avec la matrice extra-cellulaire (MEC) ou avec une cellule adjacente n'est pas une cause de sénescence.  
D) Les différentes causes de la sénescence aboutissent à l'activation de la protéine p53, c'est une protéine centrale dans les voies de réponses des dommages à l'ADN.  
E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 13 : À propos des différentes techniques de marquage.**

- A) Une cellule positive à l'iodure de propidium est uniquement nécrotique.  
B) Une cellule positive à l'Hoescht, à l'iodure de propidium et à l'annexine-5 est nécrotique.  
C) Une cellule doublement marquée positivement à l'Hoescht et l'annexine-5 est uniquement apoptotique.  
D) Une cellule négative à l'iodure de propidium et l'annexine-5 mais positive à l'Hoescht est normale.  
E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 14 : A propos des processus cancéreux.**

- A) Deux grandes familles de gènes sont impliquées, d'une part nous avons les oncogènes (physiologiquement absents) et d'autre part les suppresseurs de tumeurs (mutations récessives, gains de fonctions).  
B) On parle de LoH (Lost of hétérozygotie) lorsqu'exceptionnellement, un deuxième allèle est muté dans les oncogènes.  
C) Une surexpression de Bcl-2, tel que c'est le cas dans les leucémies de type B, induit une inhibition de la libération du cytochrome c dans le cytosol et donc de la formation de l'apoptosome.  
D) Une inhibition des récepteurs de mort de la famille des TNF (ex : Fas/CD95) peut être présent dans les processus cancéreux.  
E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

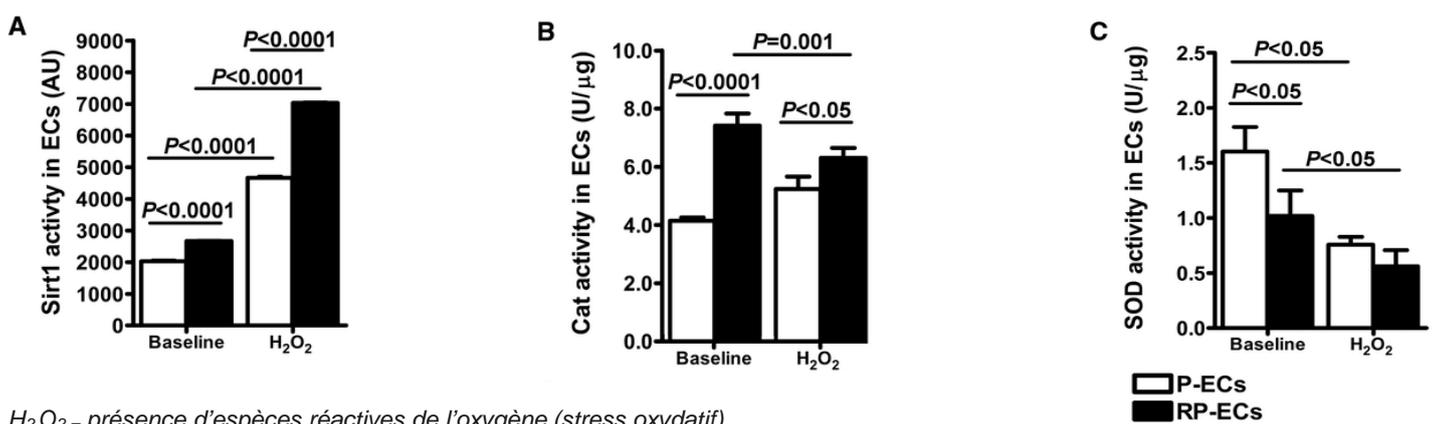
**QCM 15 : A propos de la biologie cellulaire.**

- A) La fluorescence in situ hybridation (FISH) dans le cas des ARNs se déroule en 3 étapes identique à chaque fois et chronologique : 1-Dénaturation 2-Hybridation 3-Révélation.  
B) Les protéines localisées sur la membrane cellulaire subissent principalement des mouvements de FLIP/FLOP pour interagir soit avec des protéines à l'intérieur de la membrane, soit avec des protéines à l'extérieur.  
C) L'apoptose est un processus uniquement physiologique, il est très contrôlé et résulte d'une cascade de signalisation bien précise. Ce processus est impliqué dans le remodelage de l'organisme, c'est pourquoi il est très finement régulé.  
D) Les oncogènes sont des gènes aux mutations dominantes, c'est-à-dire qu'un seul évènement suffit pour qu'elles soient effective, on dit qu'ils sont spécifiques de la prolifération cellulaire (ex : La protéine p16)  
E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Un programme de réadaptation cardiaque basé sur l'exercice (CRP) est établi comme un traitement adjuvant en cas d'insuffisance cardiaque (HF), mais il est sous-utilisé, en particulier chez les personnes âgées. Bien que les effets fonctionnels et hémodynamiques de la CRP soient bien connus, les mécanismes moléculaires sous-jacents n'ont pas été entièrement clarifiés. La présente étude vise à évaluer les effets d'un CRP structuré de 4 semaines chez les patients présentant une HF stable d'un point de vue moléculaire.

Il a été établi à la fois chez l'homme et dans les modèles animaux que l'entraînement peut stimuler les défenses antioxydantes naturelles, ce qui empêche l'accumulation d'espèces réactives d'oxygène (ROS, responsables du stress oxydant)

Figure 1



H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = présence d'espèces réactives de l'oxygène (stress oxydatif)  
Baseline = absence de stress oxydatif

P = avant le CRP

RP = après le CRP

EC = cellule endothéliale

### Les activités Sirt1, Cat et SOD dans les cellules endothéliales conditionnées avec les sérums des patients

Pour étudier le rôle possible de Sirt1, Cat et SOD dans la modulation des effets bénéfiques de la CRP, un modèle in vivo-in vitro a été mis en place.

On conditionne des cellules endothéliales humaines (EC) avec des sérums de patients :

- au moment 0, avant le CRP (P-EC)
- à la fin de la CRP (RP-EC).

En outre, la réponse antioxydante dans de telles cellules conditionnées a été évaluée après l'induction du stress en utilisant H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

### QCM 1 : A propos des données compatibles avec la Figure 1 :

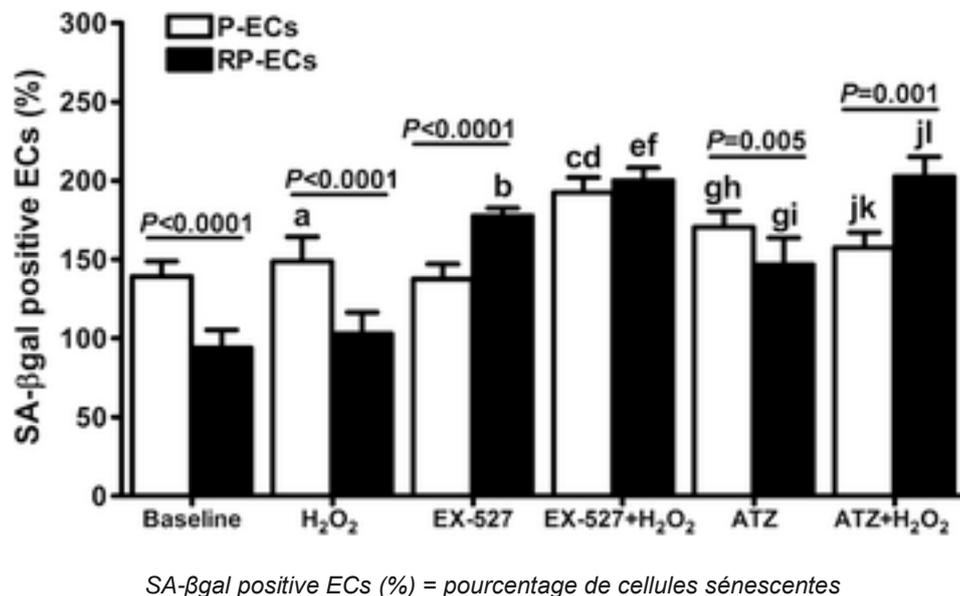
- A) D'après le schéma A, on suggère que: l'activité de Sirt 1 augmente lorsqu'on induit un stress oxydatif.
- B) L'effet du CRP sur l'activité de Cat est moins significatif avant l'induction du stress oxydatif.
- C) En présence ou en l'absence de stress oxydatif, l'activité de Cat est plus élevée suite à la CRP
- D) Les activités de Sirt1 et Cat étaient plus élevés dans les RP-EC que dans les P-EC
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

## QCM 2 : A propos des données compatibles avec la Figure 1 :

- A) L'activité SOD augmente dans les RP-EC par rapport aux P-EC
- B) L'activité SOD diminue dans les RP-EC par rapport aux P-EC
- C) Nous pouvons suggérer que la CRP a un effet stimulant l'activité de Sirt et SOD
- D) Ces résultats ont montré que le CRP induit l'activation de Sirt1 et du cat à la fois en l'absence et en présence de stress oxydatif, suggérant le rôle de Sirt1 dans la stimulation de la réponse antioxydante.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Pour étudier le rôle possible joué par Sirt1 et sa cible moléculaire Cat dans la modulation de la sénescence cellulaire, les P-EC et les RP-EC, exposés ou non au stress oxydatif, ont été traités avec des inhibiteurs pharmacologiques de Sirt1 : EX-527 et des inhibiteurs de Cat : 3-amino-1,2,4-triazole (ATZ).

Figure 2 :



## QCM 3 : Quelles sont les propositions compatibles avec la figure 2 ?

- A) La CRP a un effet inhibiteur de la sénescence
- B) Une délétion de Sirt1 renforce l'effet anti-sénescence de la CRP
- C) Sirt1 est un modulateur de la sénescence cellulaire, il est indispensable à l'effet anti-sénescence de la CRP
- D) Cat est également indispensable à l'effet anti-sénescence de la CRP
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

## QCM 4 : A propos de cette étude.

- A) De manière globale, le stress oxydatif provoque ou favorise l'apparition de la sénescence
- B) La CRP est un traitement des insuffisances cardiaques sous forme d'exercice donc permet de stimuler le réflexe antioxydant de l'organisme
- C) On peut suggérer que la CRP joue son rôle thérapeutique en empêchant la survenue des cellules sénescences, par l'intermédiaire de Sirt1 et Cat qui favorisent le stress oxydatif
- D) Stop cette expérience n'a que trop duré... (Vrai)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

## QCM 5 : A propos des molécules fluorescentes

- A) La GFP doit sa fluorescence à son fluorophore formé de 3 acides aminés disposés en tonneau
- B) La GFP a un spectre d'excitation dans le bleu ou l'ultraviolet et un spectre d'émission dans le vert
- C) La propriété de fluorescence de la GFP est intrinsèque, on peut l'exprimer artificiellement dans tous les organismes sauf les procaryotes
- D) La GFP est une molécule fluorescente naturelle qui a été extraite d'une pieuvre
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

## QCM 6 : A propos d'immunologie

- A) Un anticorps monoclonal est spécifique à un antigène, c'est ce qui le différencie de l'anticorps polyclonal qui peut reconnaître différents antigènes

- B) Pour obtenir des anticorps monoclonaux on utilise le criblage d'hybridomes
- C) Le principe du criblage d'hybridomes est de placer des cellules cancéreuses dans un milieu où elles ne peuvent pas se multiplier, pour survivre elles fusionnent aux lymphocytes B (pouvant se diviser) et on obtient une cellule qui se multiplie infiniment et qui produit des anticorps monoclonaux.
- D) On utilise des anticorps monoclonaux pour réaliser une immunofluorescence indirecte
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 7 : A propos de la voie NER**

- A) La voie NER est un mécanisme moléculaire de réponse face à une lésion d'ADN
- B) L'ADN peut être endommagé seulement par des causes extérieures comme le soleil ou des produits toxiques
- C) Les personnes atteintes de xeroderma pigmentosum ont peu de lésions dues aux UV car la voie NER répare l'ADN
- D) La voie NER couplée à la traduction répare uniquement les régions d'ADN transcrites
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 8 : A propos de la voie NER globale les différentes molécules à intervenir sont dans l'ordre (les listes sont non exhaustives) :**

- A) XPC → XPE → AND polymerase → TFIIH
- B) CSB → TFIIH → XPE
- C) XPC → XPE → CSB → XPF et XPG
- D) XPC → XPE → TFIIH → XPF et XPG → ADN polymérase
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 9 : À propos des analyses génétiques**

- A) Avant le test de complémentation, un test de récessivité est indispensable, celui-ci démontre qu'aucun allèle domine l'autre.
- B) S'il y a complémentation (phénotype muté) entre deux mutations on dit qu'ils appartiennent à deux groupes de complémentation distincts et on suggère qu'ils sont sur 2 gènes différents
- C) S'il y a complémentation entre deux mutations, on suggère qu'ils sont sur le même gène.
- D) Si le phénotype obtenu est muté, les allèles sont dans le même groupe de complémentation, on démontre qu'ils sont sur le même gène
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 10 : A propos des méthodes d'analyses des cellules.**

- A) Pour dissocier nos cellules de leurs tissus, on peut utiliser un élément chimique qui est l'enzyme trypsine qui va permettre la rupture des protéines d'adhérence.
- B) Pour séparer nos cellules, on a tendance à utiliser la centrifugation à haute vitesse pour aller plus vite, car c'est une étape de base qui est très bien maîtrisée de nos jours.
- C) Pour détacher nos cellules désirées dans la purification sur support, on va devoir éluer celles-ci par agitation notamment, c'est le cas dans la sélection négative.
- D) Pour que les cellules passent les unes après les autres dans le cytomètre de flux, la méthode utilisée est la focalisation hydrodynamique, celle-ci consiste à injecter une gaine fluide autour de la suspension à vitesse différente.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 11 : A propos des cultures cellulaires :**

- A) Un avantage à utiliser les cultures cellulaires est que le fonctionnement cellulaire est étudié en dehors de son contexte tissulaire, dès lors, aucune autre cellule du tissu ne pourra perturber l'étude.
- B) Les cultures de microorganismes sont toujours très utilisées grâce à leurs vitesses de divisions rapides, malgré le fait que les microorganismes ne peuvent se diviser que sur des boites de pétri sans gélose.
- C) Les cellules cancéreuses ont la capacité de croître en milieu solide (plastique) ou semi-solide (agar mou), contrairement aux cellules normales.
- D) Le taux d'immortalisation spontanée varie en fonction des espèces, c'est fréquent chez la, mais c'est assez rare chez l'homme
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 12 : A propos de l'analyse du contenu cellulaire :**

- A) Le principe de l'analyse est le suivant : 1- On fractionne nos cellules 2- on lyse le contenu des membranes pour 3- Analyser le contenu de la cellule. La lyse des membranes étant réalisée grâce aux détergents.
- B) La centrifugation sur coussins de sucrose se nomme aussi la centrifugation isopycnique ou la centrifugation à l'équilibre en gradient de densité et permet la séparation de la fraction « microbodies »
- C) Le syndrome de Zellewger est caractérisé par un défaut de compartimentalisation enzymatique, notamment de la catalase, qui est normalement présente dans les peroxysomes.
- D) L'étude des acides nucléiques permet l'obtention du génome pour l'analyse moléculaire.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 13 : À propos de la cellule eucaryote.**

- A) Le cytosol est un milieu aux propriétés réductrices, ce qui est différent du milieu à l'intérieur du SEM (Système endomembranaire) ainsi que l'extérieur de la cellule : ces milieux sont plutôt oxydants
- B) Au niveau de la composition de la membrane plasmique : les lipides correspondent à la majorité en termes de nombre, mais n'occupent que 5-10% du poids sec.
- C) Lorsqu'on a de grosses têtes hydrophobes : la molécule est globalement triangulaire et la formation de liposomes est favorisée (donnant plus de stabilité)
- D) Les liposomes peuvent servir en thérapeutique : on l'utilise comme vecteur de molécules, permettant de les faire rentrer dans la cellule (de façon non agressive)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 14 : À propos des composants de la membrane plasmique**

- A) Globalement, le phosphatidylinositol est chargé négativement contrairement à la phosphatidylserine
- B) Les lipides membranaires insaturés forment des coudes au niveau de leur queue hydrophobe, rendant cette partie plus grande et favorisant ainsi une forme rectangulaire de la molécule. Ceci permet une association type liposome au niveau de la membrane plasmique
- C) La scramblase, flippase et floppase sont 3 enzymes permettant l'asymétrie de composition membranaire : côté intracellulaire on retrouve surtout la phosphatidylcholine et la sphingomyéline
- D) Un excès de phosphatidyl serine en extra-cellulaire est un signal de mort cellulaire
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 15 : À propos des protéines ancrées à la membrane**

- A) 200 protéines humaines utilisent l'ancrage GPI, qui se fait sur le feuillet externe de la bicouche lipidique
- B) Les protéines myristoylées subissent une modification post traductionnelle, lui fixant un Ag au niveau d'une cystéine en Nterm
- C) Pour qu'une myristoylation ait lieu la protéine doit porter une séquence signal qui sera reconnu par d'autres protéines qui vont alors lui apporter l'ancre.
- D) Les systèmes d'ancrages permettent de conserver une certaine fluidité membranaire qui diminuerait si l'on était en présence de protéines directement accrochées à la membrane
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Nb : Une grosse partie de l'expérience est fictive, pour répondre aux QCMs, la référence est la réalité des énoncés.

La mucopolysaccharidose de type II (MPS de type II), ou maladie de Hunter, est une maladie génétique rare due à l'accumulation anormale de composés appelés glycosaminoglycanes (ou mucopolysaccharides) dans les cellules du corps. Cette accumulation se produit surtout dans les os et les articulations, les oreilles, les poumons et le cœur et entraîne généralement une surdité, une petite taille, des troubles cardiaques, des douleurs articulaires...

Il existe un éventail de formes cliniques allant de formes sévères (de type A), avec une atteinte intellectuelle précoce, à des formes modérées (de type B) avec peu ou pas de répercussions intellectuelles. La maladie de Hunter est une maladie génétique qui fait partie des maladies de surcharge lysosomale : certains composés (mucopolysaccharides ou glycosaminoglycanes), normalement éliminés ou recyclés par l'organisme, ne sont pas dégradés et s'accumulent dans les cellules. Ceci est dû à un défaut d'enzyme lysosomiale : l'iduronate-2-sulfatase, est anormale. Par conséquent, la dégradation des mucopolysaccharides et leur évacuation hors des cellules n'est pas réalisée correctement, leur accumulation est toxique pour la cellule.

Les patients atteints mucopolysaccharidose II présentent donc un défaut enzymatique. L'activité d'iduronate-2-sulfatase (I2S) mesurée dans des fibroblastes de peau mis en culture primaire à partir d'individus normaux est d'environ 10 unités. Cette activité enzymatique a également été mesurée dans les fibroblastes de 7 patients atteints de mucopolysaccharidose : 2 unités pour le patient RADP, 1 unité pour le patient CS1, 1 unité pour le patient CS2, 1 unité pour le patient CS3, 0,1 unité pour le patient IRP, 0,2 unités pour le patient HWA et 2 unités pour le patient MARD. Des hétérocaryons entre ces fibroblastes malades et des fibroblastes normaux ont été générés. L'efficacité de la fusion a été estimée comme le pourcentage de cellules multinucléées et se situe à environ 90%. Trois jours après la fusion, toutes les cultures de cellules expriment une activité comprise entre 8,8 et 10 unités. Le taux d'erreur estimé pour la mesure de cette enzyme est inférieur à 20%.

### **QCM 1 : Parmi les propositions suivantes concernant les mutations des 7 patients quelles sont les propositions exactes ?**

- A) Les mutations forment 7 groupes de complémentation
- B) Les mutations des patients CS1, CS2 et RADP sont portées par le même gène et les mutations des patients HWA et MARD par un autre gène
- C) Les mutations sont toutes portées par le même gène
- D) Les mutations sont dominantes
- E) Les mutations sont complémentées par le génome des cellules normales

Les fibroblastes des patients sont maintenant fusionnés deux à deux et les résultats d'activité I2S (trois jours après la fusion) sont donnés dans le tableau I.

	RADP	CS1	CS2	CS3	IRP	HWA	MARD
RADP	2,1						
CS1	8,7	1					
CS2	9	9,7	1,1				
CS3	8,5	9	10	1			
IRP	11,2	0,8	11,3	10	0,1		
HWA	10,5	1	8,2	9	0,3	0,2	
MARD	10	8,8	9	8	10	10	2,1

**QCM 2 : Parmi les propositions suivantes concernant le tableau I, quelles sont les propositions exactes ?**

- A) Les fibroblastes CS1 et IRP sont probablement mutés dans le même gène
- B) Il existe un groupe de complémentation comprenant 3 patients
- C) Le génome des fibroblastes MARD complémente la mutation RADP
- D) RADP et CS1 appartiennent au même groupe de complémentation
- E) Les 7 patients appartiennent à 5 groupes de complémentation différents

La digitonine est un détergent qui forme des complexes stœchiométriques avec le cholestérol, ce qui perméabilise la membrane plasmique mais peu la membrane lysosomiale. De ce fait, plus de 200mg/mL de digitonine est nécessaire pour libérer à l'extérieur des cellules normales la totalité de l'activité chondroitinase ABC, une enzyme présente dans la matrice des lysosomes. La quantité de digitonine (mg/mL) nécessaire à libérer la chondroitinase ABC à l'extérieur des hétérocaryons est donnée dans le tableau II.

	RADP	CS1	CS2	CS3	IRP	HWA	MARD
RADP	200						
CS1	200	<40					
CS2	200	200	<40				
CS3	200	200	200	<40			
IRP	200	<40	200	200	<40		
HWA	200	<40	200	200	<40	<40	
MARD	200	200	200	200	200	200	<40

**QCM 3 : Parmi ces propositions concernant le tableau II, quelles sont les propositions exactes ?**

- A) L'intégrité des lysosomes est altérée chez le patient CS1
- B) La chondroitinase ABC n'est pas exprimée dans les cellules du patient RADP
- C) Pour les 7 patients, la localisation de la chondroitinase ABC dans les lysosomes est altérée
- D) CS1 et CS2 appartiennent au même groupe de complémentation
- E) La rigidité de la membrane plasmique des cellules malades CS3 augmente

Une autre façon d'étudier la fonctionnalité des lysosomes est d'utiliser la méthode de centrifugation à l'équilibre en gradient de densité. La distribution d'enzyme du cytosol (lactate déshydrogénase), des peroxysomes (uricase) et des lysosomes (hexosaminidase) a été déterminée le long d'un gradient de percoll à partir d'homogénats de cellules fibroblastiques. Pour les cellules normales, on trouve que l'activité hexosaminidase est localisée entre le pic de lactate déshydrogénase et celui d'uricase. A partir d'homogénat des fibroblastes malades, les activités lactate déshydrogénase et l'uricase présentent le même profil le long du gradient que celui déterminé à partir des cellules normales. Par contre, pour les patients CS1, CS2, CS3, IRP, HWA et MARD, le pic d'hexosaminidase est déplacé et co-sédimente avec celui de la lactate déshydrogénase. Pour les cellules du patient RADP, l'hexosaminidase sédimente entre les pics de lactate déshydrogénase et l'uricase, comme dans le gradient obtenu à partir d'homogénat de cellules normales. A partir d'homogénat de cellules fusionnées provenant des patients CS1 et IRP, l'hexosaminidase co-sédimente avec la lactate déshydrogénase. Un résultat comparable est obtenu avec les hétérocaryons provenant des fusions entre les cellules CS1, CS2, CS3, MARD et HWA qui ne présentaient pas de complémentation pour l'activité IS2 (tableau I) ou pour la libération de chondroitinase ABC par la digitonine (tableau II). A partir d'hétérocaryons provenant de CS1 et CS3, l'hexosaminidase sédimente entre les pics de lactate déshydrogénase et d'uricase

**QCM 4 : Parmi les propositions suivantes concernant ces résultats, quelles sont les propositions exactes ?**

- A) Il n'y a pas de lysosomes dans les cellules des patients CS1
- B) L'uricase des cellules malades CS1 est cytosolique
- C) Les altérations de l'intégrité des peroxyosomes révélées par les expériences à la digitonine sont compatibles avec celles révélées par les expériences en gradient de sédimentation
- D) Les mutations responsables du défaut de localisation intracellulaire de l'uricase dans les cellules CS1 et IRD sont probablement présentes dans le même gène
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 5 : Parmi les propositions suivantes, quelles sont les propositions compatibles avec les analyses précédentes concernant la mesure de l'activité IS2, la libération de la chondroitinase ABC par le traitement à la digitonine et la sédimentation des lysosomes**

- A) La présence de lysosomes contenant de l'hexosaminidase est suffisante pour déclarer une insuffisance enzymatique lysosomiale sévère
- B) On peut penser que la mutation responsable de la perte d'activité IS2 dans les cellules CS1 est localisée dans un gène nécessaire à la biogénèse des peroxyosomes
- C) Des problèmes d'importation des protéines dans les peroxyosomes existent pour les patients CS1, CS2 et MARD
- D) wil je een kusje ? = tu veux un bisou ? (Pour ceux qui veulent draguer à Amsterdam) (mettre l'item VRAI)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 6 : Des expériences de double immunofluorescence ont été conduites avec des anticorps primaires d'aye-aye dirigés contre la protéine sécurine et des anticorps primaires de rhinocéros dirigés contre la protéine APC. Donner la (ou les) proposition(s) qui permet(tent) de visualiser séparément dans les mêmes cellules les deux anticorps primaires ?**

- A) Anticorps de souris anti-immunoglobuline d'aye-aye couplés à la rhodamine et des anticorps de lapin anti-immunoglobuline de rhinocéros couplés à la rhodamine.
- B) Anticorps de cheval anti-immunoglobuline de rhinocéros couplés à la fluorescéine et des anticorps de lapin anti-immunoglobuline de souris couplés à la rhodamine.
- C) Anticorps de souris anti-immunoglobuline d'aye-aye couplés à la fluorescéine et des anticorps de lapin anti-immunoglobuline de rhinocéros couplés à la GFP
- D) Anticorps d'aye-aye anti-immunoglobuline de cheval couplés à la rhodamine et des anticorps de souris anti-immunoglobuline de rhinocéros couplés à la fluorescéine
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 7 : A propos de la microscopie optique**

- A) La microscopie optique à contraste de phase permet de visualiser des échantillons épais en 3D grâce à un diaphragme qui ne laisse pas passer les signaux hors champ focal.
- B) La microscopie optique à contraste de phase a une résolution plus élevée que la microscopie optique conventionnelle.
- C) Utiliser des fluorochromes qui s'excitent de façon aléatoire permet de pallier partiellement au problème de la diffraction de la lumière.
- D) En effet, les signaux lumineux sont plus espacés que s'ils étaient émis en même temps et permettent de diminuer la limite de résolution en microscopie optique.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 8 : A propos de la voie NER**

- A) Lors de la voie NER couplée à la transcription la première protéine à agir est CSB qui est couplée à l'ADN polymérase  $\delta/\epsilon$ .
- B) La distribution d'XPC dans le noyau est homogène et suit la même répartition que l'ADN.
- C) Le complexe TFIIH s'accumule dans le noyau car il a un rôle dans l'initiation de la transcription notamment l'ouverture de la TATABOX.
- D) Lorsque l'ADN est endommagé les complexes TFIIH dans le nucléole arrêtent totalement la transcription pour se concentrer sur la réparation de l'ADN.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 9 : A propos de l'analyse cellulaire**

- A) Lors d'un fractionnement cellulaire par centrifugation isopycnique on effectue une première centrifugation pour récupérer les noyaux dans le culot.
- B) La fraction microbodies peut être séparée par la centrifugation à l'équilibre en gradient de densité.
- C) La centrifugation isopycnique a permis d'étudier la compartimentation des enzymes, on sait maintenant que la cytochrome oxydase est spécifique des peroxyosomes.
- D) Pour étudier les cellules par centrifugation il faut qu'elles soient lysées par un choc osmotique ou une électroporation par exemple.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 10 : A propos de biologie cellulaire**

- A) A une température permissive la mutation est exprimée.
- B) Les mutations thermosensibles ont permis de faire des recherches sur la méiose et d'identifier 32 gènes essentiels pour le développement de l'œuf embryonnaire.
- C) Une cellule qui présente une mutation thermosensible du gène CDC13 a son cycle cellulaire bloqué au niveau de la transition G2/M quelle que soit la température car le gène muté est indispensable pour passer en phase de mitose.
- D) Une levure en phase G1 du cycle cellulaire présente un petit bourgeonnement latéral.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 11 : A propos de la mobilité cellulaire et les mécanismes mis en jeu**

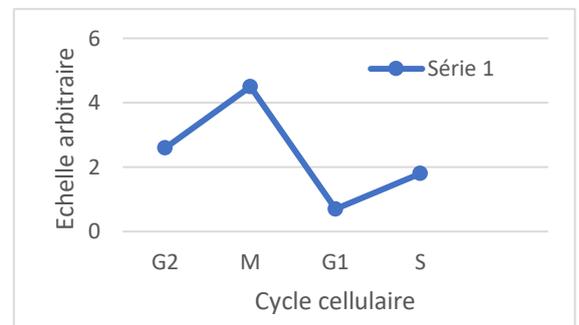
- A) La chimiotaxie est un processus mis en jeu dans la mobilité cellulaire.
- B) On retrouve successivement la rétractation de l'ancienne adhésion focale puis l'extension du cytoplasme sous forme de lamellipodes et enfin la translocation du corps cellulaire.
- C) Le réseau cortical ou les faisceaux larges et serrés correspondent tous à une organisation spécifique d'actine.
- D) Dans le réseau cortical, la filamine pontre les filaments en réseaux avec des propriétés physiques de gel.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 12 : A propos des microtubules**

- A) La sous unité  $\alpha$  est toujours fixée au GDP contrairement à la sous unité  $\beta$  qui au cours de la polymérisation va être fixée soit au GDP soit au GTP.
- B) Des substances comme la profiline ou le Thymosine B4 auront des actions sur l'équilibre entre actine G et actine F.
- C) Le centrosome est une structure composé d'une membrane et de deux centrioles disposés perpendiculairement.
- D) Les moteurs des microtubules sont composés d'une chaîne lourde qui forme la tête globulaire formée de 2 molécules et d'une chaîne légère à la base de la tige.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 13 : A propos de la division cellulaire.**

- A) La série 1 du graphique représente un profil d'expression possible des cyclines en fonction du cycle cellulaire.
- B) Cdc2 ou cdk1 est une kinase essentielle au complexe APC pour le point de contrôle du cycle cellulaire.
- C) Les cohésines ont des structures en anneaux et sont présentes en plus grand nombre au niveau télomérique car les kinétochores sont déjà présents dans les centrosomes.
- D) L'ubiquitine ligase APC, associée à CDH1 va dégrader la cycline B et permettre la chute de MPF en fin de mitose.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



### **QCM 14 : A propos du cytosquelette, donner la (ou les) proposition(s) juste(s) :**

- A) Les myosines I et V sont impliquées dans le transport des vésicules le long des microfilaments d'actine.
- B) Le GTP est nécessaire au fonctionnement de la myosine
- C) Les kinésines sont des moteurs spécifiques des microfilaments
- D) L'équilibre polymérisation-dépolymérisation des microfilaments est régulé par des protéines se fixant sur l'actine G
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 15 : A propos de biologie cellulaire**

- A) Si le phénotype est sauvage, on démontre qu'on a 2 groupes de complémentations distincts.
- B) Un triskèle est formé de 3 chaînes lourdes et de 3 chaînes légères.
- C) La fluidité de la membrane augmente quand le nombre d'insaturation augmente et quand la longueur de la chaîne carbonée diminue.
- D) La villine et la taline sont des protéines essentielles aux points d'adhésion focaux du cytosquelette
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Le cancer du foie est la troisième cause de décès liés au cancer, Le carcinome hépatocellulaire (généralement désigné par l'abréviation CHC) compte pour une majeure partie de ces décès (70% à 90% parmi toutes les tumeurs malignes primitives dans le foie). Le CHC est un cancer "primitif" du foie, cancer qui se développe à partir des cellules du foie ("hepatocytes"). Il survient dans la grande majorité des cas sur un foie qui est déjà endommagé par une maladie chronique et présente une cirrhose. Toutes les causes de maladie chronique du foie sont donc responsables, directement ou indirectement, de carcinome hépatocellulaire.

Ses causes les plus fréquentes sont le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, l'intoxication alcoolique et la stéatohépatite non alcoolique. Le diabète et l'obésité peuvent aussi entraîner l'apparition d'un CHC. Le CHC sur foie totalement sain existe mais il est exceptionnel. La survie des patients à CHC est de courte durée en raison d'un diagnostic tardif, car au début de la maladie et pendant longtemps, le cancer du foie ne cause aucun problème et il n'y a aucun signe. Le foie est, en effet, un organe volumineux avec de grosses capacités de compensation et il peut fonctionner normalement même s'il renferme une grosse tumeur. Les signes apparaissent lorsque la tumeur grossit et provoque des complications, par exemple si elle obstrue les canaux biliaires. De plus, les signes ne sont pas spécifiques du cancer du foie et d'autres maladies, dont la cirrhose, peuvent causer les mêmes signes que le cancer du foie. Il en est ainsi des douleurs du ventre, nausées et des vomissements, une perte d'appétit, une diarrhée. Le taux élevé d'échec de la chimiothérapie et la récurrence tumorale témoignent aussi de la faible survie des patients. Cependant, les processus cellulaires, les mécanismes du CHC et la cancérogenèse restent mal comprise.

Ainsi, il est important d'identifier de nouvelles molécules de signalisation liées au CHC et leurs mécanismes moléculaires pour des diagnostics et des thérapies ciblées efficaces et pour améliorer le taux de survie et la qualité de vie des patients atteints de CHC. La recherche actuelle suggère que les dysfonctionnements des kinétochores conduit à l'aneuploïdie et favorise la cancérogenèse. Le kinétochoire est une protéine structurale des chromatides, qui joue un rôle physique et chimique dans la ségrégation des chromosomes pendant la mitose et la méiose. Le kinétochoire contient au moins 80 protéines différentes et beaucoup de ces protéines sont conservées y compris CENP (protéine centromère) -A, -B, -C, -H, -K, -M, -N, et ainsi de suite. Des niveaux accrus d'expressions de CENP-E et CENP-A ont été rapporté dans les cancers du sein et de l'ovaire. La recherche a démontré l'excès de CENP-A qui s'accumule à des endroits non centromériques dans les cancers chez l'humain, car il modifie l'état de la fibre de chromatine et qui impacte la fragilité chromosomique. CENP-K est localisé dans la plaque interne du kinétochoire, il est impliqué dans l'incorporation de CENP-A nouvellement synthétisé dans les centromères via son interaction avec le complexe CENPA-NAC. Agit en coordination avec KNL1 pour recruter le complexe NDC80 au kinétochoire externe.

Pour évaluer les niveaux d'ARNm de CENP-K dans les CHC, un test de RT-PCR semi-quantitative a été réalisée. (figure 1A). En raison des limites de la méthode RT-PCR semi-quantitative, la transcription de CENP-K a été testée dans 105 cas informatifs par PCR en temps réel pour confirmer la régulation de ce gène. (Figure 1B).

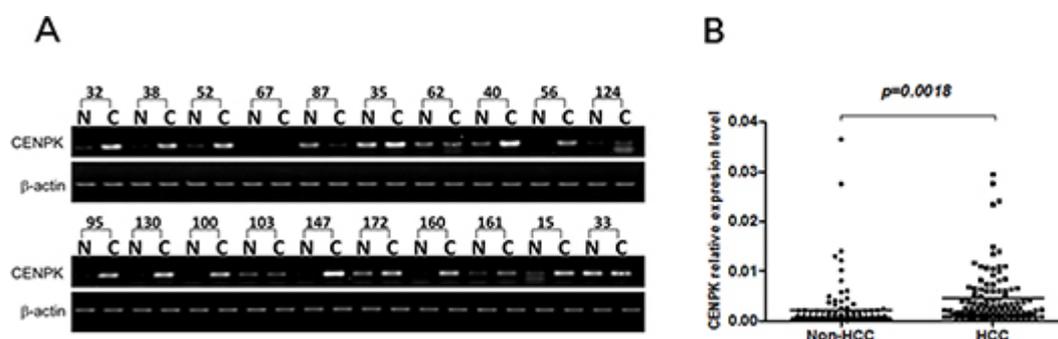


Figure 1: Le profil d'expression de l'ARNm de la protéine CENP-K dans des échantillons de CHC.

(A) RT-PCR semi-quantitative représentative des résultats de CENP-K dans 20 échantillons de CHC appariés (Colonne C) et leurs foies adjacents non cancéreux correspondants (Colonne N);

(B) pli d'expression de CENP-K de tissu CHC par rapport aux tissus non tumoraux adjacents correspondants dans 105 échantillons;

**QCM 1 : A propos des informations ci-dessus :**

- A) Des protéines de la famille des CENP ont déjà été liées à des processus cancéreux.
- B) Les résultats de la figure A montrent que la protéine CENP-K est exprimé uniquement dans les CHC.
- C) Les résultats de la figure A suggère que la B-actine est impliqué dans la régulation du gène de CENP-K
- D) Les résultats de la figure A et B montrent une surexpression de la protéine CENP-K dans les CHC.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

L'alpha-foeto-protéine, appelée également fétuine, est une protéine produite dans le sérum du fœtus. Lors d'une grossesse, elle est présente dans le liquide amniotique.

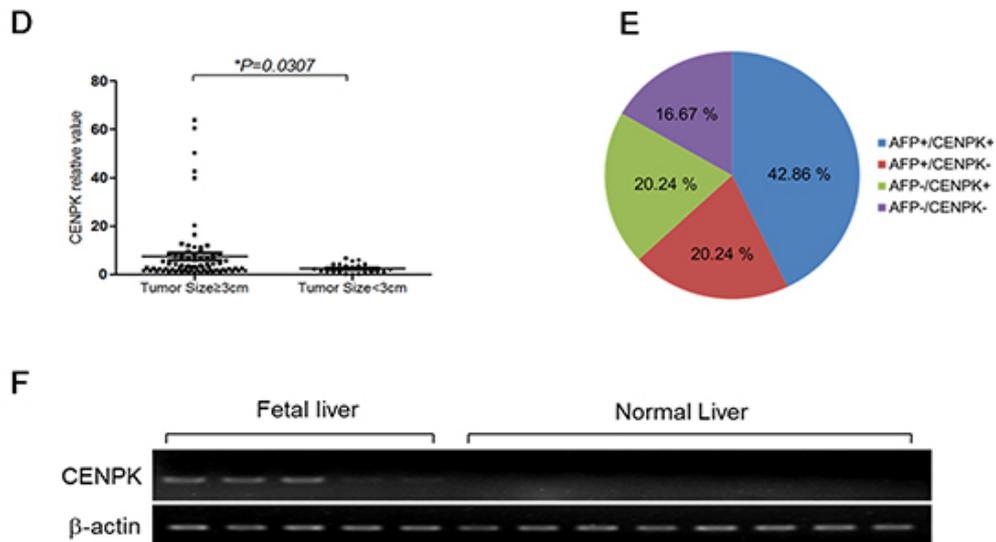


Figure : (D) Les niveaux d'ARNm de CENP-K entre des tumeurs de taille différente ; (E) La distribution dans 105 échantillons de CHC des ARNm de CENP-K et AFP(a-féto-protéine) selon leurs présences : (+) ou absences : (-) ; (F) Analyse RT-PCR semi-quantitative de CENP-K dans 5 tissus hépatiques fœtaux et 8 tissus hépatiques normaux.

**QCM 2 : A propos des figures ci-dessus :**

- A) L'expression de CENP-K est augmentée pour les tumeurs supérieur à 3cm.
- B) Ces résultats indiquent que le niveau d'expression de CENP-K est étroitement liée au développement hépatique.
- C) Les résultats de la figure F démontrent que les CENP-K sont absents des tissus hépatiques normaux.
- D) Ces données indiquent que CENP-K pourrait être un nouveau biomarqueur pour le CHC.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Pour étudier la fonction biologique de CENP-K sur des cellules CHC, nous avons d'abord évalué le niveau d'ARNm de CENP-K dans diverses lignées cellulaires CHC et deux lignées cellulaires dérivées du foie. Les résultats ont montré que CENP-K était significativement exprimé dans les lignées cellulaires LO2, Hep3B, Huh7, MHCC97L, MHCC97H, MHCC-LM3, MHCC-LM6, HepG2, YY8103, QGY7703 et BEL7402, alors que l'expression de ce gène était faible dans les lignées cellulaires SK-hep1, WRL68, SMMC7721, Focus, PLC / PRF / 5, QGY7701, BEL7404 et BEL7405. Dans cette étude, nous avons utilisé des lignées cellulaires SMMC7721 et Focus avec une faible expression de CENP-K et des lignées cellulaires QGY7703 et LM3 avec une forte expression de CENP-K, pour explorer la fonction de CENP-K sur les cellules HCC.

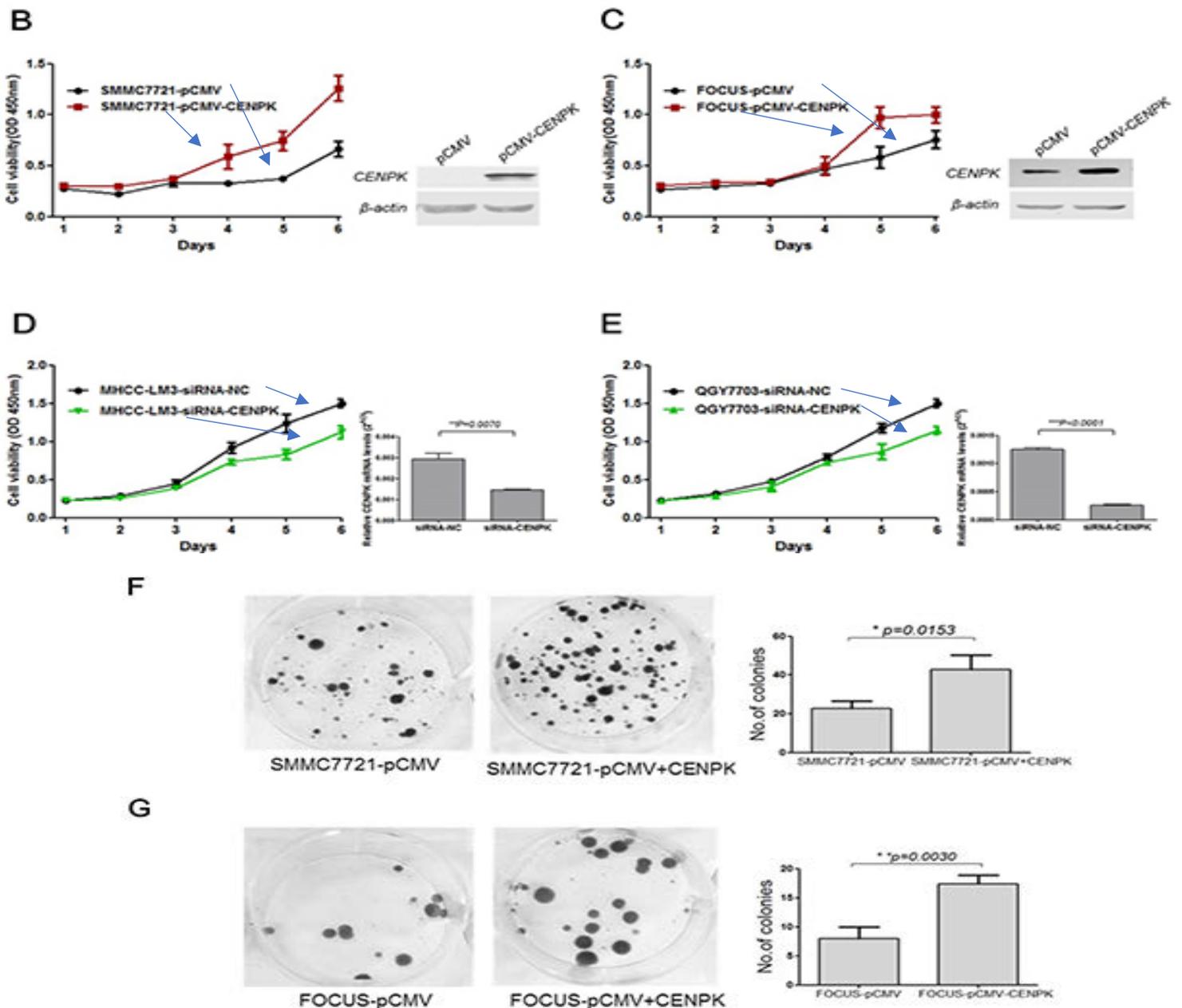


Figure 2: Effet de CENP-K sur la croissance et la formation de colonies de cellules HCC.

(B et C) Introduction dans SMMC7721 et Focus du gène CENP-K grâce au vecteur pCMV et du vecteur pCMV vide sans CENP-K utilisé comme contrôle négatif. Etude de la viabilité cellulaire (paramètre représentant la croissance des cellules) en fonction du temps.

(D et E) Introduction dans MHCC-LM3 et QGY7703 d'un SiRNA-CENP-K (ARN inactivant le gène CENP-K) et d'un SiRNA-NC qui a été utilisé comme contrôle négatif. Etude de la viabilité cellulaire (paramètre représentant la croissance des cellules) en fonction du temps.

(F et G) Introduction dans SMMC7721 et Focus du gène CENP-K grâce au vecteur pCMV et du vecteur pCMV vide sans CENP-K utilisé comme contrôle négatif. Après transfection pendant 24 heures, les cellules ont été raclées et plaquées sur des boîtes et cultivées dans du G418 pendant 2 semaines. L'histogramme représente le nombre de colonies formé en fonction du gène et vecteur inséré

### QCM 3 : A propos des figures ci-dessus :

- A) Les lignées cellulaires SMMC7721 constatent un niveau faible de CENP-K lors de l'introduction du vecteur pCMV vide
- B) La B-actin permet de suggérer que CENP-K est un gène suppresseur de tumeur.
- C) La prolifération des deux lignées cellulaires qui ont été transitoirement transfectées avec siRNA-CENP-K est réduite
- D) CENP-K favorise la formation de colonie par rapport au témoin à vecteur vide.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



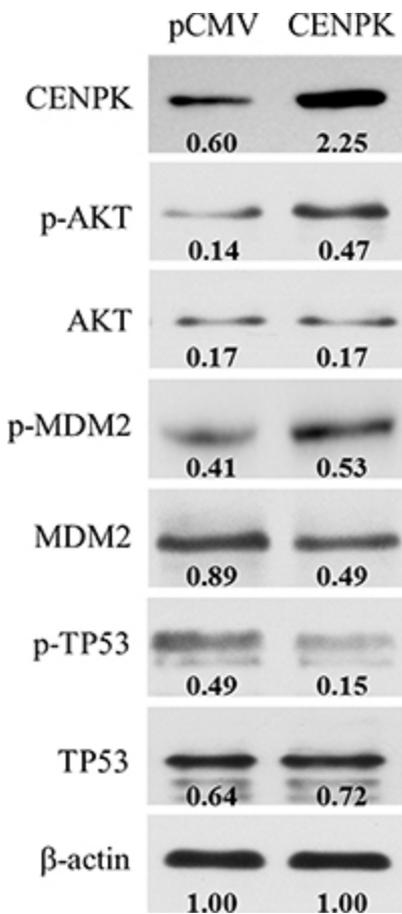
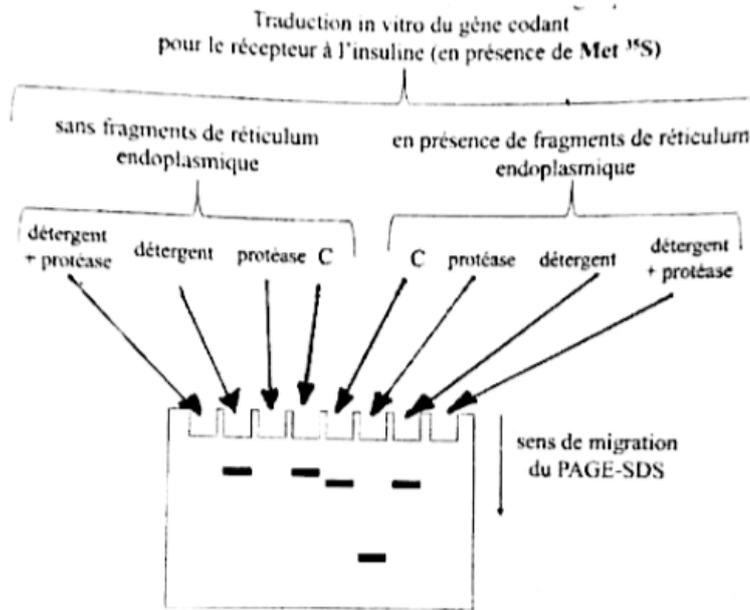


Figure 5: La quantification des taux de phosphorylation et de non-phosphorylation a été indiquée par les nombres qui ont été réalisés en normalisant les concentrations par rapport au témoin de β-actine.

**QCM 5 : A propos des résultats ci-dessus :**

- A) AKT-phosphorylé est surexprimé dans les cellules transfectés avec le gène CENP-K surexprimé.
- B) La surexpression de CENP-K a inhibé la phosphorylation de TP53 dans la lignée cellulaire avec CENP-K surexprimé.
- C) Les résultats actuels suggèrent que CENP-K favorise la prolifération cellulaire via un mécanisme dépendant de AKT / TP53.
- D) La B-actin est une protéine impliquée dans les processus de cancérisation.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 6 :**



**Figure1:**  
 Résultat de l'autoradiographie d'une électrophorèse en gel de polyacrylamide-SDS (PAGE-SDS) des produits de traductio in vitro du gène codant pour le récepteur à l'insuline (appelé RI). Dans la partie gauche du gel, la traduction s'est effectuée sans fragment de réticulum endoplasmique. Dans la partie droite du gel, la traduction s'est faite en présence de fragment de réticulum endoplasmique. Avant de les déposer dans les puits du gel, les différents produits de traduction ont été traités à l'aide d'un détergent, d'une protéase, d'un mélange de détergent et de protéase ou sans traitement (puits C).

**Donner la (ou les) proposition(s) compatible(s) avec les résultats de la figure 1**

- A) La synthèse du RI nécessite la présence de réticulum endoplasmique
- B) Le RI possède une séquence clivée lors de l'insertion dans le réticulum endoplasmique
- C) Le RI est entièrement présent dans la lumière du réticulum endoplasmique
- D) Le réticulum endoplasmique sécrète une protéase qui dégrade le RI
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 7 : A propos des microfilaments**

- A) Les microfilaments qui relient les points d'adhésion focaux sont organisés en faisceaux serrés
- B) La colchicine est une toxine qui favorise la dépolymérisation du microfilament d'actine
- C) Les câbles de stress sont situés dans les lamellipodes, ils forment les extensions permettant de former un niveau point d'adhésion focal
- D) Une cellule déletée de myosine 2 ne peut plus se diviser et va se mettre en sénescence car les microfilaments associés à la myosine 2 ont une propriété contractile nécessaire à la mitose
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 8 : A propos des lamines**

- A) Il existe 3 types de lamines : A, C et la B qui peut être sous forme de lamine B1 B2 ou B3
- B) La Progeria est due à une mutation du gène LMNA qui va entraîner la formation d'une lamine A immature
- C) Les lamines sont de la famille des filaments intermédiaires
- D) Les lamines sont accrochées à la membrane nucléaire par farnésylation, elles permettent une continuité entre la membrane et la chromatine
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 9 : A propos des microtubules**

- A) Les microtubules polymérisent à partir du centrosome lui-même composé de 9 doublets de microtubules
- B) Une vésicule peut se déplacer le long du microtubule grâce aux myosines 1
- C) Le pôle – des microtubules est distal : les microtubules se dépolymérisent au niveau du centrosome
- D) En anaphase l'activité de MPF diminue ce qui permet de sortir de mitose, ce phénomène est dû à APC et CDH1 qui dégradent la cycline B
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 10 : A propos du noyau**

- A) La compaction de l'ADN est un phénomène dynamique, elle se modifie au cours du cycle cellulaire.
- B) Après utilisation partielle de la nucléase micrococcale, on obtient des fragments de 146 pb puisqu'on coupe en moyenne 1 fois entre 2 nucléosomes
- C) Après une digestion totale par la nucléase micrococcale on obtient des fragments de 200 pb = 146 + un petit bout d'ADN linker
- D) Les protéines chaperons vont aider une réaction, sans véritablement avoir une réaction enzymatique
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 11 : À propos des nucléosomes**

- A) Le nucléosome est formé dans sa partie protéique d'un assemblage dans un ordre quelconque de 4 dimères, formant un octamère de 108kDa.
- B) Les histones sont sujets à des modifications post-traductionnelles jouant un rôle clef dans la diversité et la fonction de la chromatine, tout comme les facteurs de remodelage aux emplacements aléatoires sur le brin d'ADN.
- C) Le variant d'H4, CenpA est une protéine codée par un gène CenpA ressemblant à l'histone H4 avec quelques différences, c'est une protéine des centromères : la chromatine y est très différente du reste du génome
- D) Les extrémités N-terminales faisant saillies à l'extérieur et exposés à la surface des nucléosomes sont la cible des différentes modifications post traductionnelles.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 12 : À propos des modifications post traductionnelles**

- A) Les HDAC désacétylent les lysines, les sirtuines étant des HDAC particulières et importantes dans le phénomène de vieillissement.
- B) Le code histone se superpose à l'information du code génétique et permet des mécanismes efficaces de régulation d'expression génique.
- C) Il existe des relations très précises entre la diversité des nucléosomes et l'expression des gènes, une même modification peut avoir des conséquences différentes selon la lysine concernée la plupart du temps: la méthylation en K9 favorise l'activation du gène contrairement à la méthylation qui favorise son inactivation
- D) Après l'acétylation des queues histones la transcription est induite puisque les queues perdent leurs charges négatives et deviennent neutres.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 13 : À propos du noyau**

- A) Le nucléole est une partie structurée et visible du noyau où s'expriment les ARN ribosomiaux.
- B) Les zones d'euchromatine renferment des gènes actifs (acétylation + H3 K4 méthylé), des gènes compétents, les corps de Cajal (assemblage de protéines régulant le devenir cellulaire apoptose sénescence ...)
- C) La compartimentation à l'intérieur du noyau est importante dans l'expression des gènes : l'espace nucléaire est égal à l'espace occupé par les gènes.
- D) L'insertion de 10 méga bases d'hétérochromatine au milieu de l'allèle d'un gène, tue le gène/ l'allèle, c'est le « position effect variegation » (PEV)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 14 : A propos de la signalisation**

- A) La voie des PI3 kinases contient une phase où la protéine RAS est activée
- B) La MAP kinase kinase kinase va phosphoryler la MAP kinase en serine et thréonine
- C) A terme la voie PLC peut servir à rétro-inhiber le récepteur tyrosine kinase
- D) Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) ont 7 domaines transmembranaires, comme le récepteur tyrosine kinase
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 15 : A propos du cycle cellulaire**

- A) APC est une protéine ubiquitine ligase qui a pour cible la protéine sécurine lors du checkpoint mitotique.
- B) Les protéines de 21 et 27 kDa inhibe l'action de la C.A.K sur l'activation de CDK-4
- C) La protéine Rb mutée est un oncogène qui libère E2F et engendre une activation supra-physiologique en phase S.
- D) Une fois le complexe ORC – CDT1 – CDC6 formé, il y a la permission de répliquer et l'activation des hélicases qui ouvrent l'ADN.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

c-Myc est un régulateur transcriptionnel clef pour le contrôle de la croissance cellulaire. La quantité de c-Myc dans la cellule est très bien régulée, aussi bien au niveau de la transcription et de la traduction de la protéine que de sa stabilité dans la cellule. On a étudié la localisation subcellulaire de c-Myc dans une lignée de cellules : COS-7 (dérivées de cellules de rein de singe vert d'Afrique). Dans un premier temps, la localisation de c-Myc a été étudiée par une double immunofluorescence indirecte en utilisant des anticorps primaires de souris dirigés contre la protéine c-Myc et des anticorps primaires de lapin dirigés contre la protéine histone H2A. Les résultats de l'expérience ont montré que la fluorescence émise par les anticorps primaires anti-c-Myc et celle émise par les anticorps primaires anti-H2A étaient localisées dans le noyau.

Par la suite, on a transfecté transitoirement les cellules COS-7 avec un ADN correspondant à un vecteur d'expression codant pour la protéine c-Myc-GFP. C-Myc-GFP est une protéine de fusion constituée dans sa partie N-terminale de la protéine c-Myc et dans sa partie C-terminale de la protéine GFP.

L'expérience suivante a consisté à photoblanchir par irradiation une zone de fluorescence dans le nucléoplasme des cellules COS-7 exprimant c-Myc-GFP (après transfection). Après un photoblanchiment d'une seconde, une photo est prise immédiatement puis toutes les secondes. Dans cette expérience, la restauration de la fluorescence au niveau de la zone photoblanchie est tellement rapide qu'il est impossible d'en mesurer la vitesse.

Dans une autre expérience, dont les résultats sont présentés dans la figure 1, on a cette fois photoblanchi de façon continue une zone du cytoplasme et suivi en vidéo microscopie l'effet de ce photoblanchiment sur le signal de fluorescence de la cellule concernée.

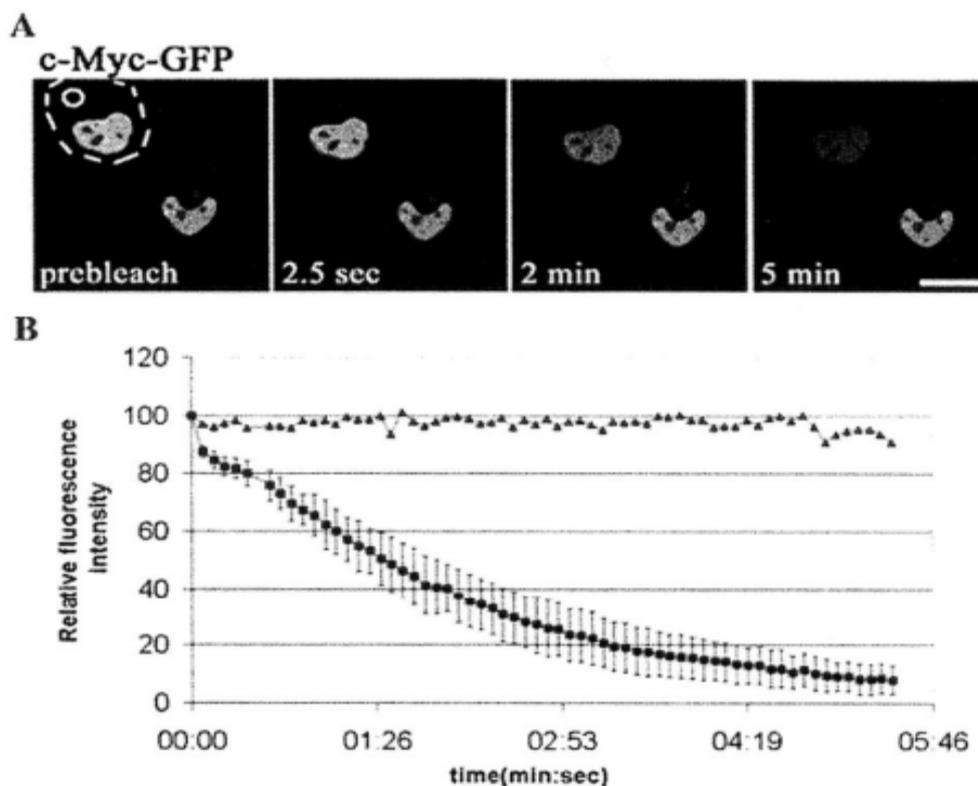


Figure 1 : Analyses de l'intensité de fluorescence de c-Myc-GFP lors de l'extinction d'une zone du cytoplasme dans les cellules COS-7 exprimant c-Myc-GFP (après transfection transitoire).

*A : Images séquentielles réalisées entre 2 pulses de photoblanchiment avec un microscope confocal. La zone irradiée de manière répétée est délimitée par un cercle blanc et le cytoplasme de cette cellule est délimité par des pointillés.*

*prebleach = image prise avant le photoblanchiment Le temps écoulée depuis le début de l'irradiation et la prise de la photographie est indiquée : 2.5 sec = 2,5 secondes ; 2 min = 2 minutes, 5min = 5 minutes.*

*B : Comparaison de la perte de fluorescence dans la cellule située en haut de la figure 1A qui a subi l'irradiation continue de son cytoplasme (points noirs) avec la perte de fluorescence dans la cellule « non irradiée » en bas à droite (triangles noirs). En ordonnée : intensité relative de fluorescence (Relative fluorescence intensity) et en abscisse : temps*

### **QCM 1 : Les résultats de la figure 1 :**

- A) Suggèrent que c-Myc-GFP est capable d'être transférée d'une cellule à une autre
- B) Suggèrent que c-Myc-GFP est isolée dans le nucléole
- C) Démontrent que c-Myc-GFP sort du noyau en moins de 5 minutes
- D) sont compatibles avec l'hypothèse que l'irradiation induit la synthèse d'une ubiquitine ligase qui va modifier c-Myc-GFP et entraîner sa dégradation par le protéasome
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

Une lignée de fibroblastes humains, appelée LF, a été obtenue à partir de la mise en culture primaire de biopsie de peau. Les cellules de cette lignée sont cultivées in vitro dans des boîtes de Pétri contenant un milieu nutritif complété avec 10% de sérum de veau foetal (ou SVF) un facteur de croissance. Les modifications accompagnant la sénescence cellulaire sont recherchées en fonction du nombre de doublement de la population de cellules (appelé DP pour Doublement de la Population). Ces modifications sont l'expression de  $\beta$ -galactosidase acide (appelée  $\beta$ -GalA) et une modification de leur morphologie avec un aplatissement des cellules sur le plastique de la boîte de Pétri.

Dans certaines expériences, à 30 DP ou à 55 DP, les cellules sont transférées dans un milieu dépourvu de SVF pendant 5 jours (appelées cellules LF30-SVF ou LF55-SVF, respectivement) puis remises en présence de 10<sup>0</sup>/0 de SVF pour 24 heures (appelées cellules LF30-SVF+ et LF55-SVF+, respectivement).

Dans d'autres expériences, à 5 DP, des cellules sont transfectées par des vecteurs qui expriment soit l'ADNc de la sous-unité catalytique de la télomérase (hTERT) soit l'ADNc de l'antigène T du virus oncogène SV40. Les cellules transfectées et exprimant ces transgènes sont appelées LF(hTERT) et LF(AgT) dans le tableau 1. Il est rappelé que l'antigène T de SV40 inhibe les voies de surveillance du génome dépendant de p53 et de Rb.

D'autres cellules LF, après 12 DP, ont été transfectées avec un vecteur exprimant la forme oncogénique de Ras, appelée RasV12. Cette forme de Ras induit une activation constitutive des voies effectrices de Ras. Ces cellules sont appelées LF(RasV12).

Dans une autre série d'expériences, des cellules LF, après 12 DP, ont été transfectées simultanément avec un vecteur exprimant RasV12 et des vecteurs exprimant soit hTERT soit AgT. Ces cellules sont appelées LF(RasV12-hTERT) et LF(RasV12-AgT), respectivement.

**Tableau 1**

Type de cellules	Nombre de DP	% de cellules exprimant $\beta$ -GalA	% cellules avec une morphologie aplatie	Taille moyenne des télomères (en kilobase ou kb)	% cellules en G1	% de cellules en S	% de cellules G2/M
LF	9	0	0	8,5	40	45	15
LF	12	0	0	8	nd	nd	nd
LF	30	15	10	7	47	40	13
LF	55	80	80	5,7	89	5	6
LF	60	85	85	5	nd	nd	nd
LF30-SVF	30	5	5	7	90	0,5	9,5
LF55-SVF	55	20	25	5,5	97	0	3
LF30-SVF+	30	18	17	6,8	31	60	9
LF55-SVF+	55	80	70	5,3	88	7	5
LF(hTERT)	30	0	0	8	47	40	13
LF(hTERT)	55	0	0	9	47	40	13
LF(AgT)	30	0	0	7	nd	nd	nd
LF(AgT)	55	0	0	5,5	nd	nd	nd
LF(RasV12)	12	80	85	8	90	4	6
LF(RasV12-hTERT)	12	82	79	8	90	3	7
LF(RasV12-AgT)	12	0	0	8	40	42	18
LF(RasV12-AgT)	55	0	0	5,5	45	45	10

nd = non déterminé

**QCM 2 : Les résultats du tableau démontrent que :**

- A) La taille des télomères augmente avec le nombre de division des cellules
- B) La télomérase empêche les cellules de rentrer en mitose
- C) La télomérase empêche le raccourcissement des télomères
- D) La sénescence est immédiatement déclenchée lorsque la télomérase s'exprime
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 3 : Les résultats du tableau démontrent que :**

- A) L'expression de RasV12 empêche les cellules de mourir
- B) La sénescence résulte nécessairement du raccourcissement des télomères
- C) La télomérase empêche RasV12 d'induire un blocage d'entrée en phase S
- D) RasV12 bloque les cellules en phase G1
- E) la sénescence s'accompagne du blocage des cellules à la transition G1-S.

**QCM 4 : D'après les résultats du tableau, donnez les réponses compatibles**

- A) La sénescence est inhibée en absence de facteurs de croissance
- B) Le raccourcissement des télomères des cellules LF30-SVF+ et LF55-SVF+ en réponse à la stimulation mitogénique est la cause de leur entrée en sénescence
- C) les télomères de cellules dépourvues de télomérase se raccourcissent lorsqu'elles sont privées de sérum
- D) La stimulation mitogénique coopère avec l'absence de télomérase pour induire la sénescence
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 5 : Les résultats du tableau suggèrent que :**

- A) La sénescence est un mécanisme suppresseur de tumeur
- B) Toutes les cellules bloquées en G1/ S sont sénescents
- C) La sénescence est réversible en absence de sérum
- D) Le niveau d'expression des inhibiteurs du cycle cellulaire présents dans les cellules sénescents est suffisant pour contrebalancer la stimulation mitogénique causée par le SVF
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

### **QCM 6 : À propos de la cellule**

- A) La progression du cycle cellulaire est contrôlée par des couples cyclines-CDK
- B) Les cellules humaines normales sont incapables de croître *in vitro* dans des boîtes de Pétri sans surface d'accrochage.
- C) On peut immortaliser des cellules humaines normales en les infectant avec un virus oncogène
- D) Les fibroblastes de culture primaire peuvent effectuer un nombre illimité de divisions à condition de remplacer suffisamment souvent le milieu de culture adéquat
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 7 : A propos de la fragmentation cellulaire**

- A) La 1<sup>ère</sup> centrifugation de la centrifugation différentielle est à 600g pendant 10min et permet d'obtenir dans le surnageant : le cytoplasme et dans le culot : le noyau
- B) Les éléments les moins denses vont sédimenter les moins vite.
- C) La centrifugation sur coussins de sucrose est dite à densité de concentration croissante entre le haut et le bas du tube et elle permet de séparer la fraction microbodies.
- D) L'enzyme catalytique des lysosomes (organite spécialisé dans la digestion des macromolécules) est la catalase.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 8 : A propos des compartiments membranaires**

- A) Les radeaux lipidiques ont une biosynthèse particulière, ils sont formés dans le Golgi et sont transférés par les endosomes au niveau des membranes plasmiques et autres membranes intra-cellulaires où ils vont avoir un rôle de polarisation et signalisation cellulaire
- B) Lors du processus de fusion nous devons être en présence d'un couple V-SNARE, T-SNARE (syntaxine-snap 25) spécifique, ce mécanisme essentiel est la cible d'un certain nombre de neurotoxine comme la toxine botulique et le tétanos
- C) L'autophagie est un mécanisme général de dégradation et renouvellement des organites.
- D) cop I et cop II, utilisés respectivement pour le transport antérograde et rétrograde sont composés de protéines à structures un peu différentes mais qui ont toutes en commun le fait d'avoir une architecture tridimensionnelle qui va favoriser la formation de vésicules ayant même taille.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 9 : A propos des pompes à protons**

- A) Ils sont composés d'une partie V1 qui est extracellulaire comportant 8 sous-unités d'un poids moléculaire de 500 kDa, elle est associée à V0.
- B) C'est la sous-unité V0 qui comporte un site ATPasique capable de libérer de l'énergie
- C) F-ATPases convertissent le gradient de proton mitochondrial en ATP.
- D) Le Rotor est mis en mouvement grâce à la tige V1 et les sous-unités gamma qui sont liés au site ATPasique.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 10 : A propos de biologie cellulaire**

- A) La phagocytose permet l'ingestion par la cellule de gros constituants, c'est très régulé, notamment un moyen de recyclage de cellules endogène et interrompu pendant la mitose.
- B) L'extrémité négative des microtubules est dirigé vers le nucléosome
- C) Les microtubules sont formés par l'assemblage des 13 protofilaments (en cylindre) au fur et à mesure que le filament va s'allonger il va y avoir remplacement du GTP par du GDP au niveau de la sous unité  $\beta$  du pôle +, la vinblastine empêche cette polymérisation en se fixant sur les dimères libres.
- D) les microtubules kinétochoriens sont liés à l'hétérochromatine centromérique
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 11 : À propos du cytosquelette**

- A) Vimentine est retrouvée au niveau des cellules d'origine mésoblastique et mésothéliales, qui tapissent les séreuses, la kératine est surtout retrouvée en intracellulaire.
- B) Les maladies bulleuses peuvent être expliqués par des mutations des filaments intermédiaires : lors de l'épidermolyse bulleuse, la cytokératine est mutée ce qui désorganise le tissu épithélial
- C) La lamine A est codée par le gène LMNA, la lamine B1 et B2 sont codés par le gène LMNB1 et LMNB2 (respectivement) et la lamine B3 par épissage alternatif du gène LMNB1.
- D) la lamine permet une résistance de l'enveloppe nucléaire au stress, mais n'a pas de rôle dans les processus de différenciations cellulaires.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 12** : Lorsqu'un patient est atteint de Progeria (mort prématurée et retard mental), la prélamine A reste bloqué dans la membrane et s'accumuler parce que la délétion des 50 derniers AA de l'exon 11 enlève la zone reconnue par Zmpste24 et empêche le 2<sup>ème</sup> clivage physiologique et donc la maturation de la pré lamine A en lamine A.

**QCM 13 : A propos du noyau**

- A) Les modifications post-traductionnelles des histones sont introduites par des enzymes spécialisées tels que tri thorax
- B) L'immunoprécipitation de chromatine permet d'étudier les modifications post-traductionnelles de l'extrémité Nterminale des histones dans les nucléosomes de différentes régions chromosomiques
- C) Un gène compétant est transcrit et comporte des modifications tel qu'une hyper acétylation
- D) Lors d'une situation physiologique normale, les histones H4 méthylées en position 20 sont fixées par la protéine Tudor qui empêche la fixation de 53BP1 impliqué dans la réparation.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 14 : A propos de l'épigénétique**

- A) Les dinucléotides CpG sont méthylés et sous représentés dans 98% du génome
- B) Les régions d'ADN comportant des dinucléotides CpG sous méthylées sont souvent actives
- C) Seul les gènes soumis à l'empreinte perdent les marques de méthylation de l'ADN
- D) Le cancer peut se définir comme des hypo méthylations d'oncogènes ou des hyper méthylations de supresseurs de tumeurs
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 15 : A propos des RCPGs**

- A) Les récepteurs couplés aux protéines G sont codés par 3% du génome humain et on compte près de 1000 RCPG différents
- B) L'association des sous-unités B et  $\gamma$  (béta et gamma) qui sont liées à la membrane plasmique vont être capables d'activer d'autres récepteurs et la voie de la PI3-kinase entre autres
- C) Le récepteur  $\alpha_2$  adrénergique va être lié à une protéine  $G\alpha_i$  inhibitrice, qui inactivera l'adénylate cyclase et diminuera donc la quantité d'AMPc.
- D) La stimulation prolongée du récepteur à 7 domaines transmembranaires mobilise la protéine arrestine
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

L'incidence du mélanome augmente dans le monde entier et les personnes touchées par la forme métastatique de ce cancer ont un temps de survie médian de 6-8 mois. Au cours des dix dernières années, la découverte de mutations BRAF dans le mélanome a créé la première opportunité de pouvoir développer une thérapie dirigée contre cet oncogène, qui avait produit des réponses cliniques majeures et amélioré significativement les chances de survies. Bien que les résultats exceptionnels donnent l'espoir que le mélanome peut être guéri, une survie prolongée est gênée par l'apparition de mécanismes de résistance qui peuvent se développer rapidement et entraîner une rechute chez les patients traités par des inhibiteurs de BRAF (Vémurafénib).

Des études futures sur les interactions moléculaires de BAG3 avec des protéines clés responsables de la résistance aux inhibiteurs de BRAF pourraient représenter un domaine prometteur pour la conception de nouveaux traitements multi-médicamenteux.

La protéine BAG3 est exprimée dans une large gamme de tumeurs humaines ; dans des conditions physiologiques, son expression est à l'inverse limitée à quelques types de cellules (tels que les myocytes). Récemment, nous avons noté que l'activité de BAG3 dans les mélanomes semble être exprimée spécifiquement dans le cytoplasme de cellules néoplasiques alors que la peau normale et les naevus bénins étaient négatifs à cette activité.

Nous avons analysé l'expression de BAG3 dans une série d'échantillons tissulaires de tumeurs et de métastases provenant de 41 patients atteints de mélanome malin avancé, par immunohistochimie (IHC), en utilisant un anticorps monoclonal anti-BAG3 (AC-1). L'intensité et la distribution de l'immunocoloration ont été utilisées pour attribuer au signal BAG3 un score de 0 à 2. Dans notre série, nous avons identifié un sous-groupe composé de 26 patients pour lesquels nous avons des informations sur la coloration de BAG3 dans les tumeurs primaires et les métastases.

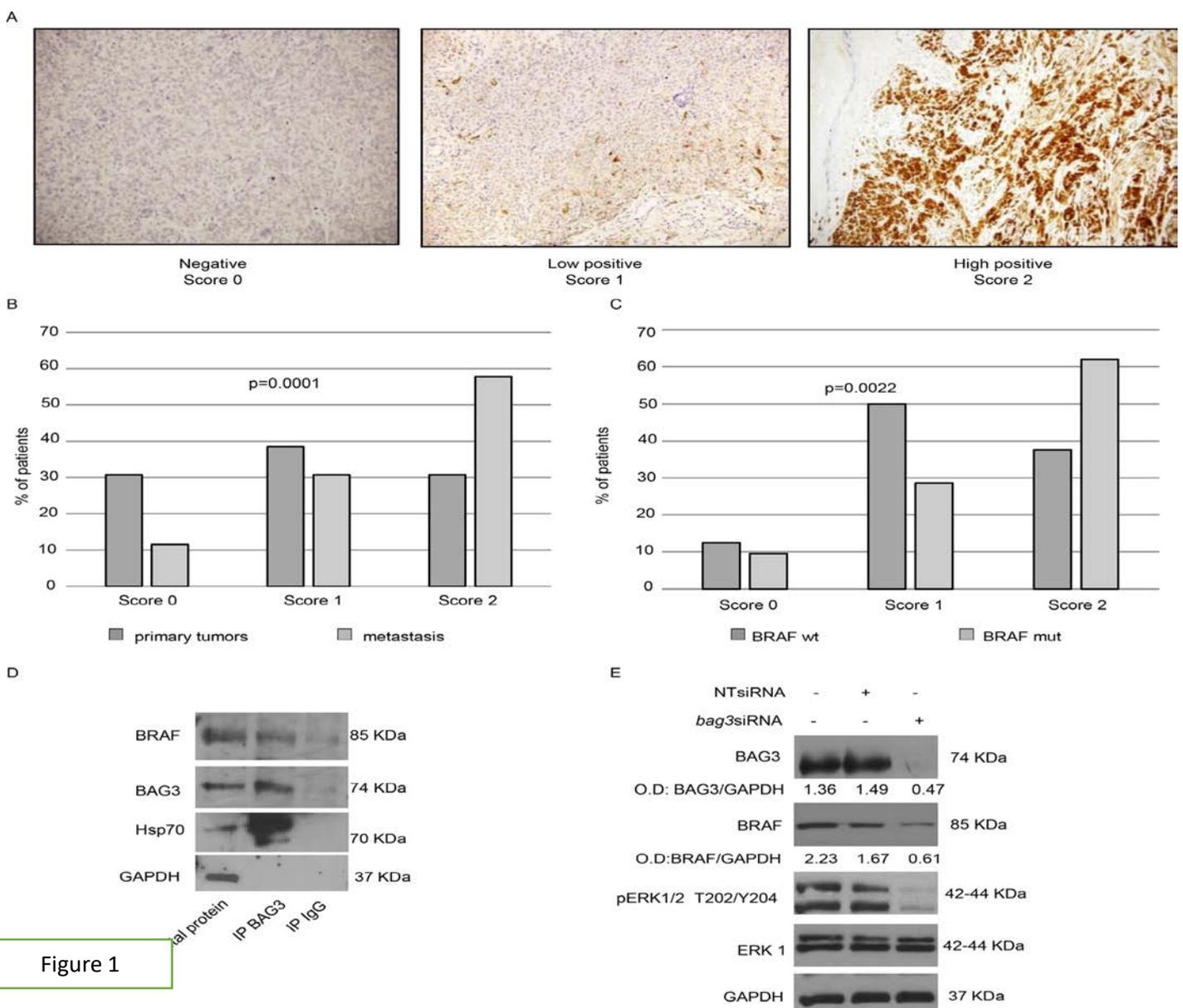


Figure 1

E : NTsiRNA = siARN non ciblant.  
 Bag3siRNA = siARN spécifique à BAG3 (knock-down du gène BAG3).  
 GAPHD = témoin.  
 pERK1/2 = phosphorylation des MAPkinases/kinase kinase

### QCM 1 : À propos des données du document 1

- A) Les échantillons de tissus tumoraux présentant une positivité élevée ont été classés avec un score 2; ces échantillons ont été caractérisés par une coloration forte à modérée et une distribution homogène de positivité dans les cellules tumorales (coupe gauche du doc 1a)
- B) D'après la figure 1B : dans notre sous-groupe de patients, l'expression de BAG3 est significativement améliorée dans les lésions métastatiques par rapport aux tumeurs primaires.
- C) 57% des métastases de patients sont classés avec un score 2, alors que seulement 31% étaient négatives
- D) Ces données suggèrent un rôle potentiel de la protéine anti-apoptotique BAG3 dans le maintien de la survie des cellules de mélanome métastatique et dans le maintien du développement des tumeurs.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

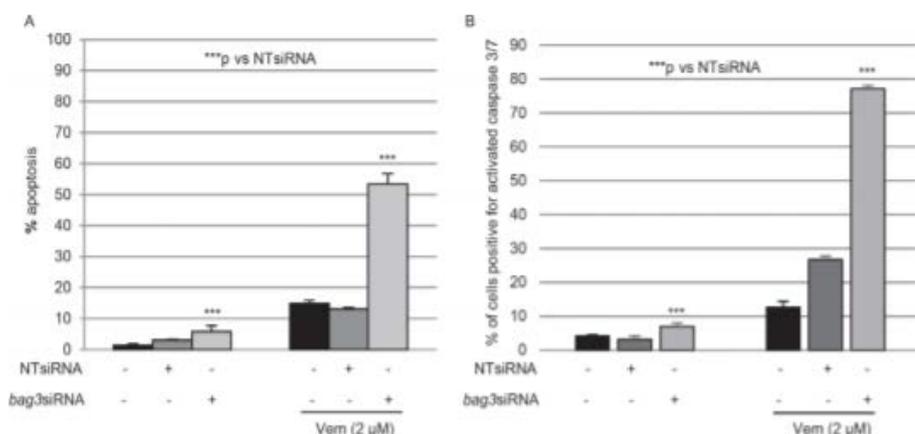
Dans la maladie du mélanome, environ 50 à 60% des tumeurs contiennent une mutation dans le gène qui code BRAF. Nous avons analysé l'expression de BAG3 dans des échantillons métastatiques de 21 patients portant mutation BRAFV600E par rapport à celle de 8 patients avec un gène BRAF de type sauvage. Analogue au mélanome malin cutané, l'ATC (carcinome thyroïdien anaplasique) est caractérisée par la mutation BRAFV600E, qui à son tour soutient fortement les caractéristiques prolifératives et oncogéniques de ces cellules tumorales humaines, principalement via la voie des MAP kinase.

### QCM 2 : À propos du document 1

- A) Nous avons observé que l'expression élevée de BAG3 semble être significativement moins fréquente dans les spécimens métastatiques BRAF mutés comparé aux spécimens BRAF sauvage, comme le montre la figure 1C.
- B) BRAF s'est co-immunoprécipité avec BAG3, Hsp70 s'est co-immunoprécipiter avec BAG3 et BRAF, on peut suggérer l'existence d'une interaction entre BAG3 et BRAF.
- C) Comme illustré sur la figure 1E, l'inhibition de BAG3 a entraîné une réduction des niveaux intracellulaires BRAF, par rapport aux niveaux de BRAF dans les cellules témoins et une augmentation de la phosphorylation de ERK1.
- D) Ces éléments suggèrent que l'augmentation de BRAF permet une réduction de la circonférence tumorale : il s'agit d'un suppresseur de tumeur.
- E) Ces éléments suggèrent que la protéine BAG3 est impliquée dans l'un des principaux mécanismes qui soutiennent la croissance des cellules de mélanome, soit l'axe BRAF / ERK.

Au cours des dernières années, des inhibiteurs spécifiques du BRAF et de la voie des MAPkinase (seuls ou en combinaison) ont été utilisés chez les patients atteints de mélanome avancé et, bien que l'utilisation d'une thérapie combinée avec l'inhibiteur de BRAF et l'inhibiteur de MAPK a entraîné une survie prolongée des patients par rapport au traitement avec les agents simples, la résistance au traitement reste un problème important. Les mécanismes de résistance des cellules cancéreuses au vémurafénib peut être établie par deux mécanismes majeurs : l'activation de la signalisation MAPK-kinase en présence de l'inhibiteur de BRAF et l'activation de voies parallèles pro-survie.

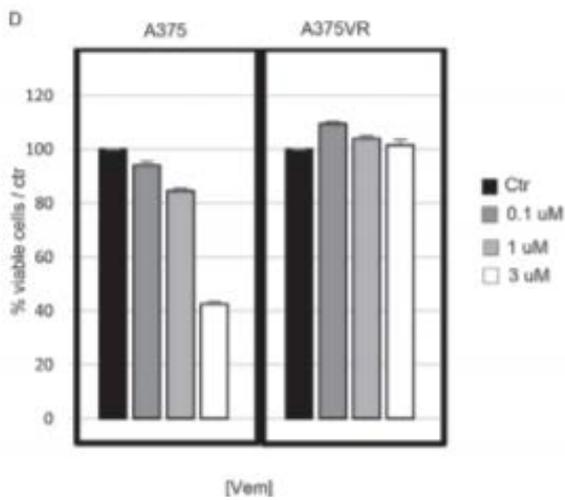
Comme la protéine BAG3 est impliquée dans le maintien de l'activité de BRAF et dans la phosphorylation de MAPK dans les cellules mélaniques, nous avons cherché à vérifier si l'inhibition de BAG3 peut affecter la réponse de ces cellules à un traitement prolongé de Vemurafénib.



A : Les cellules A375 ont été transfectées d'un bag3siRNA (siARN inhibiteur de BAG3) ou un NTsiRNA (siARN non spécifique) et certaines cellules ont été traitées avec du Vemurafénib (2 μM). Le pourcentage de cellules apoptotiques a été quantifié pour chaque condition.

B : Les cellules A375 ont été transfectées par un bag3siRNA ou un NTsiRNA comme décrit précédemment, colorées avec 5 μM de Caspase-3 / -7réactif et analysées par cytométrie en flux. Les caspases clivées sont les marqueurs de l'apoptose.

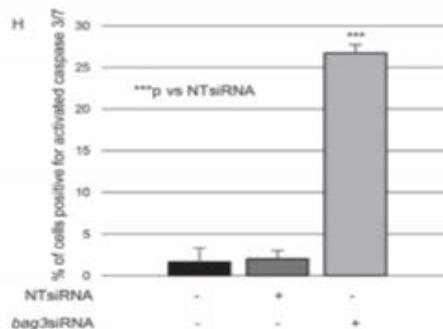
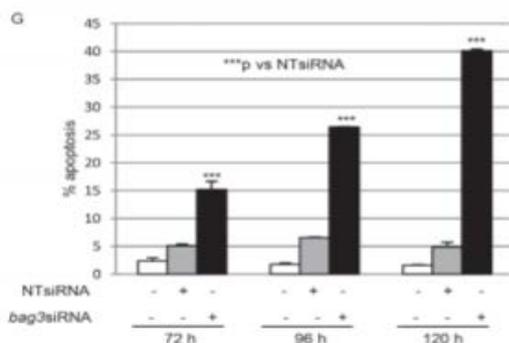
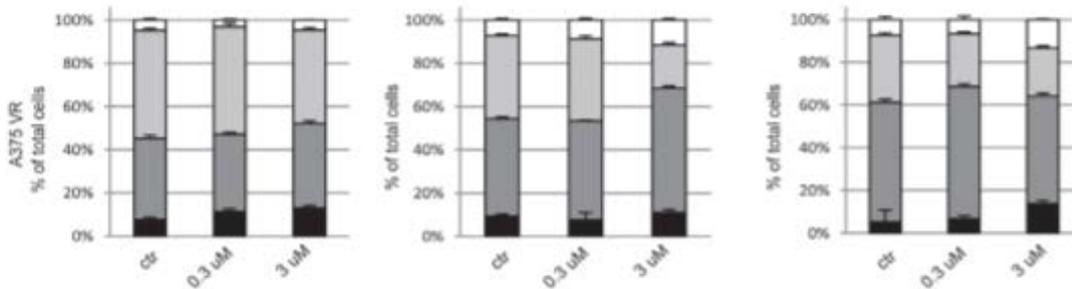
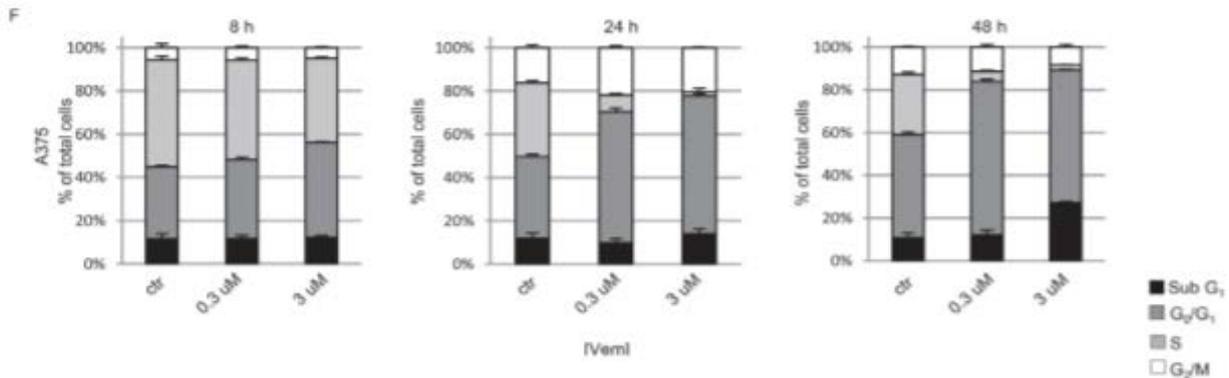
Figure 2



D : Cellules A375 = cellules provenant d'un mélanome avec BRAF muté. Cellules A375VR = cellules mélaniques avec BRAF muté et Vemurafenib résistantes

F : A375 et A375VR ont été traités avec différentes doses de Vémurafénib pour l'heure indiquée. Les cellules ont été récoltées et colorées avec de l'iodure de propidium pour l'analyse du cycle cellulaire

G : On a transfecté un bag3siRNA ou un NTsiRNA aux cellules A375VR. Après 24 heures, elles ont été traitées avec 2 uM de Vémurafénib et après 72, 96 et 120 heures, des cellules ont été marquées avec de l'iodure de propidium et analysé par cytométrie de flux. Le pourcentage de cellules apoptotiques a été quantifié pour chaque condition.



**QCM 3 : D'après l'expérience et vos connaissances trouvez la ou les réponse(s) vraie(s) :**

- A) L'inhibition de bag3 seule est responsable d'une augmentation significative du pourcentage de cellule en apoptose
- B) D'après les figures 2A et 2B on peut suggérer que le Vemurafénib est un traitement efficace contre le cancer car il a une action pro apoptotique
- C) D'après la figure 2, les cellules Vemurafénib résistantes ont une meilleure survie que les cellules non résistantes, on peut donc suggérer que le Vemurafénib active l'apoptose
- D) L'exposition à court terme (8h) des cellules au Vemurafénib n'a pas d'effet significatif sur le cycle cellulaire
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 4 : D'après l'expérience et vos connaissances trouvez la ou les réponse(s) vraie(s) :**

- A) D'après le texte et les schémas, la voie des MAPkinase ayant un rôle pro-mitotique semble dépendre de l'activité de BAG3
- B) Après une longue exposition (24/48h) au Vemurafenib (inhibiteur de BRAF) les cellules résistantes n'ont pas de modification de leur cycle cellulaire
- C) En revanche parmi les cellules non résistantes, l'exposition au Vemurafenib pendant 48h a entraîné une diminution du nombre de cellule en phase S
- D) D'après les données de la figure 2F on peut suggérer que le Vemurafénib, en bloquant la réplication cellulaire provoque la mort des cellules par apoptose
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Pour identifier les voies impliquées dans les cellules résistantes au Vemurafenib, cinq clones résistants ont été générés à partir de A375VR. A375VR # 5, A375VR # 6, A375VR # 7, A375VR # 8 et A375VR # 9. Les clones sélectionnés ont été maintenus en culture en présence de 2 µM de Vémurafénib. Comme déjà signalé, la voie activée par le récepteur de l'EGF (EGFR) joue un rôle crucial dans la résistance de cellules de mélanome au Vemurafenib.

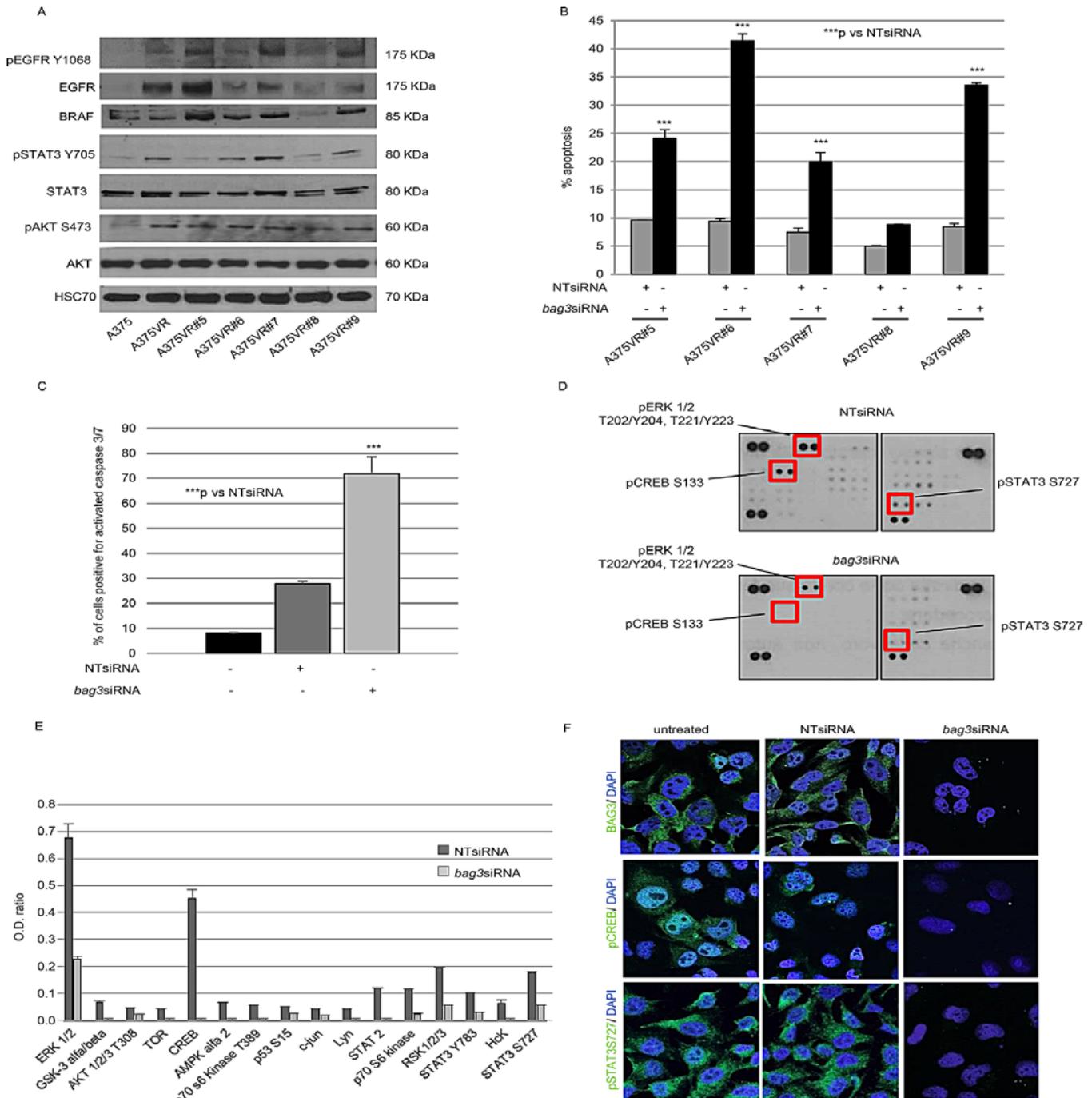


Figure 3 : Analyse des voies de résistance aux inhibiteurs de BRAF affectées par les niveaux de BAG3 dans les cellules de mélanome.

(A) Western Blots pour EGFR phosphorylée (pEGFR), EGFR, BRAF, AKT phosphorylée (pAKT), AKT, STAT3 phosphorylé (pSTAT3 Y705), STAT3 et Hsc70 (contrôle) dans A375, A375VR, A375VR # 5,6,7,8,9

(B) Les cellules A375VR # 5, A375VR # 6, A375VR # 7, A375VR # 8 et A375VR # 9 ont été transfectées avec BAG3siRNA ou NTsiRNA, après 120 heures, les cellules ont été recueillies, marquées avec de l'iodure de propidium, et analysé par cytométrie de flux. Le pourcentage de cellules apoptotique a été quantifié pour chaque condition.

(C). Les cellules A375VR # 6 ont été traitées avec différents ARNsi inhibiteurs et analysés par cytométrie de flux. On regarde le pourcentage de caspase-3 (marqueur de l'apoptose) pour chaque conditions)

(D,E) Des cellules A375VR # 6 ont été transfectées avec un siRNA spécifique de BAG3 ou un siRNA NT (200 nM), comme décrit précédemment. Après 120 heures, les cellules ont été recueillies et on a analysé leurs contenus.

(F) Analyse par microscopie confocale à l'aide de STAT3 anti-phosphorylée (pSTAT3-S727), CREB anti-phosphorylée (pCREB), anticorps anti-BAG3, anti-BRAF et anti-clivé caspase 3. Des anticorps anti-GAPDH ont été utilisés contrôle

**QCM 5 : D'après l'expérience et vos connaissances trouvez la ou les réponse(s) vraie(s) :**

- A) Les niveaux d'EGFR phosphorylés sont les mêmes dans toutes lignées cellulaires dérivés de A375VR
- B) L'introduction de BAG3siRNA est plus efficace que le NTsiRNA pour faire mourir les cellules par apoptose
- C) L'expérience suggère que la sensibilité au Vémurafénib augmente lorsqu'on introduit NTsiRNA
- D) L'inhibition de BAG3 induit l'apoptose par l'inhibition de P-STAT3 et P-creb dans A375VR #6
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 6 : D'après l'expérience et vos connaissances trouvez la ou les réponse(s) vraie(s) :**

- A) La voie ERK est impliqué dans le phénomène de résistance au vémurafénib.
- B) p53S15 est probablement une protéine majeure dans la naissance de la résistance au vémurafénib.
- C) L'inhibition de BAG3 restaure la sensibilité de A375VR au vémurafénib en agissant sur la voie ERK
- D) L'inhibition de l'EGFR pourrait être efficace pour surmonter la résistance des inhibiteurs de BRAF
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 7 : Inscire la (ou les) proposition(s) juste(s) :**

- A) S'il y a complémentation entre deux mutations, alors les deux mutations appartiennent au même groupe de complémentation.
- B) S'il n'y a pas de complémentation, alors les deux mutations sont allèles
- C) Dans le cas de la suppression intragénique, deux groupes de complémentation correspondent au même gène.
- D) Le test de récessivité s'effectue en combinant un gène sauvage et un gène muté, il faut s'assurer que les mutations soient dominantes.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 8 : Inscire la (ou les) proposition(s) juste(s)**

- A) La méthylation des histones est couplée à la méthylation de l'ADN
- B) La DNaseI est une endonucléase pancréatique pouvant couper sur les nucléosomes, une région qui y est sensible se définit comme étant active et transcrite.
- C) La chromatine hyper-condensée est localisée à la périphérie des territoires chromosomiques
- D) La lamine nucléaire ne peut être associée à la chromatine chez l'Homme
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 9 : Inscire la (ou les) proposition(s) juste(s)**

- A) La matrice nucléaire constitue la composante insoluble du noyau avec exclusivement : la lamina, la protéine NuMa et les complexes nucléoprotéiques.
- B) Si la protéine NuMa est non fonctionnelle, la cellule peut avoir des problèmes pour se différencier.
- C) Les gènes En(Var) correspondent aux protéines de l'euchromatine : FT, HP1, HD.
- D) Les gènes actifs (10% du génome) comportant une région sensible et hypersensible, peuvent avoir H3/H4 acétylés et H3 méthylé en K4.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 10 : A propos des molécules de signalisation**

- A) Lors d'une sécrétion paracrine, la molécule passe brièvement par le sang pour rejoindre son récepteur sur les cellules voisines
- B) La sécrétion autocrine est une caractéristique des cellules saines, il s'agit d'une forme d'autostimulation de la cellule
- C) Les molécules hydrophiles trouvent leur récepteur sur la membrane externe de la cellule contrairement aux molécules lipophobes qui ont un récepteur cytoplasmique ou nucléaire
- D) Le Récepteur tyrosine kinase est un récepteur entièrement cytoplasmique, il se situe sur la membrane cellulaire interne
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 11 : A propos de la signalisation :**

- A) La signalisation est basée sur les interactions très spécifiques des ligands avec leurs récepteurs : un ligand se lie à un récepteur spécifique et produit toujours le même effet dans la cellule quel que soit l'environnement
- B) Le récepteur tyrosine kinase est initialement monomérique mais l'arrivée du ligand entraîne la dimérisation du récepteur ce qui conduit à la chaîne de déphosphorylation des tyrosines
- C) Le récepteur tyrosine kinase une fois activé peut phosphoryler le PI3-k ce qui entraîne une chaîne de signalisation aboutissant à une activation de la traduction et de l'angiogenèse entre autres
- D) La voie de la phospholipase C permet de libérer IP3 et DAG, deux messagers secondaires qui vont entraîner respectivement la libération de calcium et la rétro-inhibition du récepteur tyrosine kinase
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 12 : A propos de la signalisation :**

- A) ATM et ATR sont deux protéines ayant un rôle dans la reconnaissance des lésions d'ADN, elles font partie de la famille des PI3K
- B) ATM est spécifique des cassures double brins, elle agit en phosphorylant l'histone H2AX
- C) p53 est un facteur de transcription recruté après une altération de l'ADN, la perte d'un des allèles codant pour p53 entraîne la maladie de Li-Fraumeni
- D) ATR est recrutée plus spécifiquement après un blocage de réplication
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 13 : A propos du cycle cellulaire, donnez les vraies :**

- A) Au cours de la prométaphase, le complexe cohésine est dégradé au niveau du centromère mais demeure le long des bras des chromosomes
- B) La phosphorylation de pRb va permettre le passage du check-point G1/S par libération du facteur E2F.
- C) La méthylation du promoteur du gène codant pour la protéine p16 est à l'origine de certains cancers chez l'Homme.
- D) Les sites d'attachement à la matrice nucléaire régulent les origines de réplifications au sein de la cellule.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 14 : A propos du cycle cellulaire, donnez les vraies :**

- A) La mise en place du fuseau en fin de prophase est suivi de la rupture nucléaire en début d'anaphase
- B) La mutation rad52 est impliquée dans un checkpoint cellulaire
- C) Pendant la phase G1, la protéine pRb empêche la fonction des facteurs E2F
- D) La géminine empêche la re-réplication en enlevant CDT1
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 15 : A propos de la sénescence, la mort cellulaire et le cancer, donnez les vraies :**

- A) Le vieillissement est un état biologique qui concerne la cellule.
- B) En absence de fixation, une cellule marquée positivement à l'Hoechst et à l'iodure de propidium est nécrotique.
- C) Les proto-oncogènes sont physiologiquement présents.
- D) Introduire une cellule humaine immortalisée expérimentalement dans une souris suffit à développer une tumeur
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses