

Expérience 1

Des souris transgéniques pour p53 ont été croisées avec des souris invalidées pour le gène mdm2 (mdm2-) codant pour un inhibiteur de p53 ou pour le gène codant la partie ARN matrice de la télomérase appelé TR (TR-). Les croisements avec les souris de génotype TR-/- ont été effectués avec des animaux issues de la première génération après l'invalidation du gène TR (appelées souris G1) ou avec des animaux issus de la quatrième génération après l'invalidation de TR (appelées souris G4). La radiosensibilité a été évaluée par le temps moyen de survie d'une population de souris soumise à une dose létale de radiations ionisantes (7 Grays). La longévité est évaluée par l'âge moyen (en mois) correspondant à la mort de 50 % d'une population de souris. L'apparition spontanée de tumeurs a été déterminée au cours du vieillissement des souris. Les résultats de ces analyses phénotypiques pour une série de souris transgéniques sont donnés dans le tableau. Tableau 1 QCM 1 Les résultats du tableau démontrent que : A- la taille des télomères des cellules des souris G4 est plus longue que celle des souris G1; B- la télomérase est indispensable au développement embryonnaire; C- les chromosomes des souris G4 sont instables; D- la protéine p53 active l'expression de la télomérase; E- la télomérase est impliquée dans la réparation des cassures de la double hélice de l'ADN.

Génotype	Viabilité	Cancers spontanés	Radiosensibilité	Longévité (mois)
sauvage	viable	aucun	normale	24
p53+/-	viable	quelques sarcomes	augmentée	18
p53-/-	viable	nombreux lymphomes et sarcomes	très augmentée	< 10
G1	viable	aucun	augmentée	24
G4	viable	aucun	augmentée	20
p53+/- G1	viable	quelques sarcomes	Non déterminé	18
p53+/- G4	viable	quelques sarcomes et nombreux carcinomes	Non déterminé	16
p53-/- G1	viable	très nombreux lymphomes et sarcomes	Non déterminé	<10
p53-/- G4	viable	très nombreux lymphomes et sarcomes	Non déterminé	<10
mdm2 +/-	viable	aucun	diminuée	20
mdm2-/-	mort à 5 jours de vie embryonnaire	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé
mdm2-/- p53-/-	viable	Nombreux lymphomes et sarcome	très augmentée	<10
mdm2-/- p53+/-	viable	aucun	normale	24

QCM 1 : Les résultats du tableau démontrent que :

- A) la taille des télomères des cellules des souris G4 est plus longue que celle des souris G1 ;
- B) la télomérase est indispensable au développement embryonnaire ;
- C) les chromosomes des souris G4 sont instables ;
- D) la protéine p53 active l'expression de la télomérase ;
- E) la télomérase est impliquée dans la réparation des cassures de la double hélice de l'ADN.

QCM 2 De plus, les résultats du tableau démontrent que :

- A) l'absence de télomérase augmente la radiosensibilité des cellules ;
- B) l'absence de télomérase est suffisante pour augmenter la susceptibilité de développer des cancers ;
- C) le gène p53 agit comme un gène suppresseur de tumeur ;
- D) l'irradiation induit l'apparition de lymphomes dans les souris p53^{-/-} ;
- E) les souris âgées développent plus de sarcomes

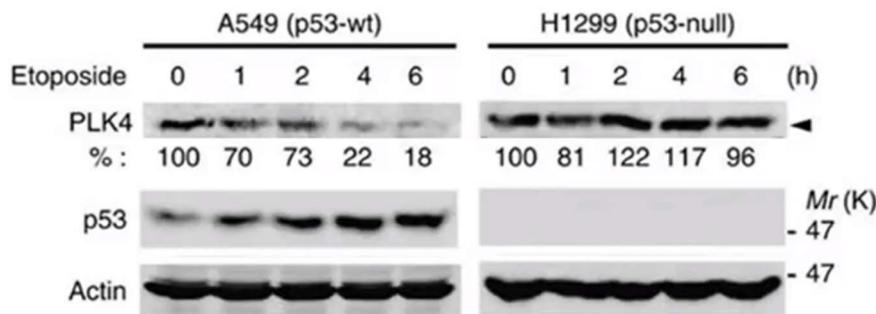
QCM 3 : Propositions pouvant expliquer l'apparition de carcinomes dans les souris p53^{+/-}-G4 mais pas dans les souris p53^{-/-} G4. (à partir de 48 minutes 30 et il revient sur ce qcm à 1h11)

- A) p53 est un oncogène.
- B) Des mécanismes, indépendants de la télomérase, pouvant augmenter la taille des télomères sont activés par la présence du gène p53.
- C) Les carcinomes apparaissent préférentiellement chez des souris âgées de plus de 12 mois.
- D) Les cellules épithéliales en cours de transformation maligne meurent par une apoptose dépendante du gène p53.
- E) Les cellules des souris p53^{+/-} sont plus susceptibles d'être inactivées complètement pour les fonctions de p53 que celles des souris p53^{+/+}.

Expérience 2

Les chercheurs réalisent des tests dans deux lignées cellulaires : la lignée A549 qui exprime une protéine p53 sauvage (p53-wt) et la lignée H1299 qui n'exprime pas p53 (p53-null). Ils soumettent ces cellules à un stress grâce à un traitement à l'étoposide, un agent de chimiothérapie qui inhibe la topoisomérase II et bloque l'entrée en mitose des cellules. Aux temps indiqués dans la figure, les cellules sont collectées, lysées et analysées en immunoblot avec les anticorps spécifiques des protéines indiquées sur la gauche. Les valeurs en pourcentage (%) indiquées correspondent à la quantité relative de PLK4 mesurée par rapport à la valeur à t=0h.

Figure 3



QCM 3,5 : A propos de la figure 3, donnez la ou les proposition(s) exacte(s) ?

- A) Mesurer la quantité d'actine (Actin) permet d'exclure que les différences observées sont liées à des dépôts de quantités différentes d'extraits de protéines dans chaque piste.
- B) La figure 3 démontre que PLK4 en grande quantité provoque la dégradation de p53.
- C) La figure 3 suggère que p53 est responsable de la dégradation de PLK4 en conditions de stress.
- D) La figure 3 suggère que p53 dégrad PLK4 par interaction directe.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

Expérience 3

Lorsque les 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 transfecté 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 l'agar mou et les cellules sont capables de proliférer sans sérum. Lorsque l'ADNc du gène p53, isolé à partir 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 des cellules d'un carcinome du colon (appelées 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 4 : Ces résultats :

- A) Suggèrent que p53 est un gène suppresseur de tumeur.
- B) Démonstrent que les gènes RAS muté et antigène T coopèrent pour transformer les cellules.
- C) Démonstrent que RAS muté et p53 coopèrent pour transformer les cellules.
- D) Suggèrent une dominance de la fonction de p53c sur p53.
- E) Démonstrent une interaction entre les produits des gènes p53c et antigène T.

CORRECTION

QCM 1 : Aucune réponse correcte

- A) Faux : On n'a aucune donnée sur la taille des télomères dans ce tableau donc on ne peut pas DEMONTRER que la taille des télomères des souris G1 est plus petite ou plus grande que celles des souris G4. **Pour démontrer un résultat, il faut être que l'information soit très clairement inscrite dans les documents présentés. En effet, même si la réponse semble être logique vis-à-vis de vos connaissances par exemple, on ne peut pas dire que cela le démontre.**
- B) Faux : Les lignées cellulaires G1 et G4 sont viables toutes les deux donc on ne peut pas dire que la télomérase soit indispensable dans le développement embryonnaire.
- C) Faux : c'est probablement vrai puisque la télomérase est importante pour la stabilité des chromosomes mais comme aucune information à ce propos n'est indiquée dans les docs, on ne peut donc pas le démontrer. L'item est de fait faux.
- D) Faux : idem, le tableau ne nous permet pas de dire que cette information est vraie
- E) Faux : reidem, pas d'information à ce propos donc on ne peut pas le démontrer !

QCM 2 : AC

- A) Vrai : Gigi a pas le time, il passe rapidement sur ce qcm dont la réponse est in ze tableau. Pour voir ça, on observe que dans les lignées cellulaires G1 et G4 on a une radiosensibilité augmentée. Donc ici l'info est dans le tableau, c'est écrit noir sur blanc, on peut donc dire que ce résultat est démontré.
- B) Faux : on zieute le tableau et on s'aperçoit que non, les cancers spontanés ne sont pas plus présents dans les lignées cellulaires G1/G4 que dans les lignées cellulaires normales. Cet item est assez simple, il faut juste bien prendre le temps de lire le tableau et de pas aller trop vite dans ses déductions.
- C) Vrai : Bon, c'est une question de cours ça mais comme on doit être capable de démontrer ça, il faut qu'on vérifie dans le tableau que cette info est bien présente. Pour ça, Gigi compare les lignes 2 et 3 du tableau et compare la présence de cancer en cas de présence ou d'absence de p53. En effet, on retrouvera moins de cancers spontanés quand p53 est présent que lorsqu'il est absent.
- D) Faux : les cancers présentés dans le tableau sont des cancers dits « spontanés » donc des cancers qui ne sont pas induits par radiosensibilité ! On ne possède pas assez d'information pour répondre à cet item qui est donc faux. Prenez bien le temps de lire les items et les documents (désolée je me répète un peu) parce que pour cet item on aurait tendance à répondre vrai si on lisait trop rapidement l'énoncé !
- E) Faux : pas de comparaison dans le tableau entre des souris vieilles et jeunes donc on ne peut pas démontrer cela. (encore une fois, pas assez d'infooooo)

QCM 3 : C

- A) Fauuuuuux : pas besoin de réfléchir pour cet item, j'espère que vous l'avez de suite mise faux ! Gigi insiste tellement sur p53 que c'est capital de savoir ça, je dirai même essentiel ! Nexxxxxt
- B) Faux : Alors en fait, la présence du gène p53 ne permet pas d'expliquer l'apparition de carcinomes. Ce n'est pas parce qu'il y a des télomères plus longs (grâce à p53), qu'il y aura plus de carcinomes.
- C) Vrai : la lignée cellulaire p53 +/- G4 vit moins de 10 mois donc s'il y a des carcinomes qui apparaissent après 12 mois, on ne les verra pas.
Apparté time : Gigi nous dit que les carcinomes arrivent préférentiellement chez les personnes âgées (cancer du poumon, du colon, du sein) mais les souris développent en revanche très peu de carcinomes avec l'âge. Or la lignée cellulaire G4 p53 hétérozygote mime l'apparition de carcinome chez l'Homme donc techniquement, plus la souris vieillira, plus elle aura tendance à développer des carcinomes. Cela permet de mettre en place des traitements. Les p53 +/- meurent très rapidement donc ne vont pas développer des carcinomes.
- D) Faux : il faut toujours relier l'item avec l'énoncé du qcm, ce qui nous permet donc de dire que l'item est faux. En effet, ça n'explique pas la différence entre l'apparition de carcinomes dans les souris hétérozygotes ou homozygotes (ça devrait être également vrai pour la lignée cellulaire p53+/-).
- E) Faux : c'est un peu tirer par les cheveux nous dit Gigi et pour le coup ça n'a pas vraiment de rapport avec l'énoncé du qcm et les carcinomes.

QCM 3,5 : AC

- A) Vrai : c'est le contrôle de charges !
- B) Faux : ça ne démontre rien du tout ! Effectivement, il y a une correspondance inverse entre la quantité de PLK4 et celle de p53, donc ça peut être une hypothèse, cependant ça ne le démontre pas !
- C) Vrai : Oui en effet ça le suggère (ça ne le démontre pas mais ça peut le suggérer) puisqu'on a encore une fois cette relation inverse et qu'en plus PLK4 n'est pas diminué quand on n'a plus de p53.
- D) Faux : il n'y a aucune évidence, ni même suggestion que PLK4 et p53 interagissent directement.

QCM 4 : ABD

- A) Vrai
- B) Vrai : puisque l'on sait que l'antigène T seul ne le fait pas. On sait que RAS tout seul ne le fait pas. Par contre on sait que quand on met les deux, on a transformation ! C'est même une démonstration, il n'y a pas d'autres hypothèses possibles.
- C) Faux : Puisqu'on parle de p53 sauvage, et quand on met RAS muté dans les cellules sauvages, il ne se passe rien.
- D) Vrai : Puisque quand vous mettez p53c sur p53, vous avez en présence de RAS un effet de transformation. Ce qui veut dire qu'il y a un gain de fonction entre p53 et p53c (puisque'il y a gain de gène). Qui dit gain de fonction dit dominance donc de l'allèle p53c sur p53.
- E) Vrai : Evidemment pas puisqu'il n'y a aucune preuve biochimique d'une interaction entre les gènes p53c et antigène T