

PCEM-1
Faculté de Médecine LYON GRANGE BLANCHE
Année Universitaire 2008-2009

EPREUVE DE GENETIQUE

Jeudi 8 janvier 2009

Ce fascicule contient **huit (8) pages** de questions d'examen et **trois (3) pages** utilisables en brouillon

L'examen est constitué de 25 questions à choix multiples, chacune d'entre elles contenant 5 items **A à E**. Veuillez cocher sur vos grilles **LA ou LES réponses JUSTES**. Pour chaque question, **une ou plusieurs réponses exactes sont possibles**. Il n'existe aucun piège verbal, orthographique ou grammatical. Merci de vérifier que vous disposez bien de l'ensemble des questions et pages de ce formulaire d'examen avant de débiter l'épreuve, soit **25 questions sur 8 (HUIT) pages**.

Les questions **24 et 25** sont liées à un cas clinique.
Lisez attentivement l'énoncé, *situé page 7*

Examen Terminal Anticipé de Génétique Médicale et Moléculaire
Enseignements du Professeur Alain CALENDER
PCEM-1 - UFR Médecine Lyon Grange Blanche - Année 2008-2009
Examen du jeudi 8 janvier 2009

Note : 'pb' = paire de base - 'Kb' = kilobases ou 1000 bases

● Question n°1

A propos des nucléosomes :

- A. Ils ont une structure en octamère de protéines dénommées histones, organisé en quatre dimères de chacune des unités protéiques suivantes : H2A, H2B, H3 et H4.
- B. L'acétylation, la méthylation et la phosphorylation des histones, notamment H3 et H4, sont des processus essentiels du code des histones.
- C. Ils sont des éléments de régulation de l'expression des gènes en intervenant sur l'ouverture et la fermeture de la chromatine en regard des zones promotrices et de régulation des gènes.
- D. Les ARN messagers des histones n'ont pas d'extrémité 'PolyA' en 3', ce qui explique leur très faible niveau d'expression.
- E. La fibre nucléosomique est visible en microscopie photonique.

● Question n°2

A propos de l'épissage des ARN nouvellement transcrits,

- A. Il fait intervenir un complexe multiprotéique, le 'spliceosome', dont la cible fonctionnelle est l'élimination des séquences introniques.
- B. Deux groupes moléculaires sont essentiels à l'épissage, les ARNsn (small nuclear) et les protéines de type S/R (Splicing Regulation).
- C. Dans sa version alternative, l'épissage peut faire intervenir des sites cryptiques donneur ou accepteur respectivement centrés autour d'un GC et d'un AT.
- D. L'utilisation de promoteurs différents pour la transcription dans un même gène a pour effet des ARN messagers également différents, conséquence de l'épissage alternatif.
- E. Le site de branchement dans l'intron, orienté autour d'une base 'A', est le premier site sectionné lors de l'initiation de l'épissage.

● Question n°3

A propos de la structure des gènes

- A. Un gène est une région pouvant coder plusieurs protéines distinctes et intégrant des régions régulatrices en 5' et en 3'.
- B. La majorité des séquences d'un gène est constituée par les exons, exprimés *via* le code génétique dans les protéines.
- C. Le site dénommé '+1' dans un gène est la zone de fixation initiale du complexe de transcription avec l'ARN polymérase et ses facteurs TF (Transcription Factor) de régulation.
- D. Les gènes situés sur l'ADN mitochondrial ne contiennent pas de séquences introniques.
- E. L'ensemble des protéines enzymatiques des complexes de la chaîne respiratoire est codé génétiquement par les séquences de l'ADN mitochondrial.

● Question n°4

Dans les maladies à transmission autosomique dominante

- A. La pénétrance définit le risque pour un sujet non porteur de la mutation d'être malgré tout atteint par la maladie concernée.
- B. L'expressivité variable et la pénétrance expliquent dans leur combinatoire la variation des signes cliniques chez les sujets porteurs de la mutation dans une même famille.
- C. Certaines maladies autosomiques dominantes ne s'expriment que dans un des deux sexes, homme ou femme, compte tenu de paramètres dits épigénétiques ou liés à l'environnement.
- D. La méthylation du ou des promoteur(s) d'un gène peut expliquer la différence du 'sex ratio' dans l'expression clinique d'une maladie autosomique dominante.
- E. Les mosaïcismes somatiques sont la résultante de mutations survenues pendant l'embryogenèse, au-delà du stade du zygote.

● Question n°5

Une néo mutation

- A. Est une altération génique à l'origine, lorsqu'elle est germinale, du premier cas affecté par une maladie héréditaire dans une famille.
- B. Peut survenir dans les cellules somatiques, et induire dans ce cas une maladie sporadique tel par exemple un cancer thyroïdien radio-induit.
- C. Lorsqu'elle survient dans une lignée germinale, elle n'entraîne aucun risque de récurrence dans la descendance du sujet porteur.
- D. Peut tout à fait être à l'origine d'une translocation chromosomique réciproque équilibrée.
- E. Peut se surajouter à une mutation constitutionnelle héritée de génération en génération dans une famille, générant une double mutation soit sur le même allèle, soit en configuration hétérozygote composite, ceci même dans une maladie autosomique dominante.

● Question n°6

Dans les maladies autosomiques récessives

- A. Les deux parents d'un enfant atteint par exemple de la mucoviscidose, apportent chacun un allèle muté du gène associé, le *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*).
- B. L'hétérozygotie composite est très fréquente dans ces maladies, la mutation des deux allèles du gène étant dans ce cas différentes tant sur le plan de la structure que souvent de l'effet fonctionnel.
- C. Le risque de récurrence pour un couple d'avoir un second enfant atteint de mucoviscidose si le premier était déjà affecté, est de 50%.
- D. Le trait hétérozygote définit dans les maladies dites récessives, l'existence de signes infra-cliniques de la maladie chez les parents transmetteurs, telle par exemple une anémie dans les thalassémies.
- E. Pour que les maladies récessives rares se maintiennent dans une population, il semble nécessaire que les sujets sains transmetteurs, porteurs donc d'une mutation, subissent un processus de sélection négative à l'échelon de la génétique des populations.

● Question n°7

Pour une maladie métabolique rare de fréquence observée 1 pour 1 million ($1/10^6$), la valeur de 'q' ou fréquence allélique de la mutation peut être estimée à :

- A. $q = 1/10000$
- B. $q = 1/1000$
- C. $q = 1/1000000$
- D. $q = 1/100$
- E. $q =$ valeur trop petite pour être estimée

● Question n°8

Dans les maladies liées au chromosome X, telle l'hémophilie A (déficit en facteur VIII)

- A. Les parents transmetteurs sains d'un enfant hémophile peuvent avoir un abaissement de leur taux plasmatique en facteur VIII.
- B. Un père hémophile peut avoir des filles dont le taux plasmatique en facteur VIII n'est pas tout à fait dans la normalité.
- C. L'inactivation du chromosome X explique que les femmes transmettrices ne sont jamais hémophiles
- D. Une femme atteinte d'un syndrome de Turner en mosaïque (46 XX ; 45 X0) peut présenter des signes hémorragiques liés à ce type d'hémophilie.
- E. Dans une famille présentant des cas d'hémophilie A liée au chromosome X, il n'est pas impossible d'observer des filles hémophiles A en raison de mutations sur les deux allèles du gène codant le facteur VIII.

● Question n°9

A propos des maladies liées aux mutations de l'ADN mitochondrial

- A. Une mutation ponctuelle parmi un seul des 37 gènes peut se révéler mortelle par dysfonctionnement de la chaîne respiratoire (redox)
- B. Dans 1% des cas environ, les sujets atteints par ces maladies héritent de la mutation par leur père
- C. La transmission maternelle des mitochondries mutées concerne en général 100% des mitochondries et des ADN épisomiques de chaque mitochondrie dans le stock ovocytaire.
- D. Le seuil pathogène dans une situation d'hétéroplasmie (mitochondries mutées *versus* mitochondries normales) est indéfinissable dans les maladies de l'ADN mitochondrial.
- E. Le diagnostic prénatal est une technique efficace de prédiction de la maladie, en analysant les mitochondries des amniocytes de l'embryon, vers la 12 - 15^{ème} semaine d'aménorrhée.

● Question n°10

L'hémochromatose est une maladie fréquente dans certaines régions françaises, touchant près de 'une personne sur 50'. Cela signifie que la fréquence des transmetteurs (hétérozygotes) sains dans ces mêmes populations est voisine de :

- A. Environ une personne sur 50
- B. Environ une personne sur 100
- C. Environ une personne sur 4
- D. Environ une personne sur 10
- E. On ne peut savoir exactement, sauf à réaliser un dépistage systématique et obligatoire des hétérozygotes sains dans cette même population.

● Question n°11

A propos des mutations par délétion ou insertion

- A. La mutation référencée **c.345_347 del ATG** (ATG = codon méthionine) est une délétion en phase susceptible de conduire à un défaut de production total de la protéine codée par le gène muté
- B. La mutation référencée **g.2345_2354 del TTCTATATTG** induit un codon STOP prématuré de la traduction de l'ARN messager muté.
- C. Si le 100^{ème} nucléotide de l'ARN messager d'un gène est aussi le dernier nucléotide de l'exon 3 de ce gène, la mutation référencée **c.99_100 insT** est susceptible d'induire un défaut d'épissage de l'ARN messager muté correspondant.
- D. Les mutations codifiées **c.254_257 del ATTG**, associée à **c.258_259 insG** dans le même gène et sur le même allèle sont susceptibles de régénérer le cadre de lecture.
- E. La mutation référencée **g.251_20250 del 20 000 pb** est détectable sur un caryotype haute résolution assorti d'une analyse en fluorescence *in situ* avec une sonde moléculaire de 10 Kb (10 000 pb) complémentaire de la séquence interne de cette délétion.

● Question n°12

A propos des mutations faux sens

- A. La mutation référencée **c.340 G>A p.Ala110Pro** transforme une 'alanine' en 'proline' au codon 110, la substitution survenant au 340^{ème} nucléotide à partir du premier nucléotide du codon d'initiation de la traduction.
- B. La mutation référencée **c.21 A>G p.Met1His** va modifier simplement la structure en acide aminé de la protéine codée par ce gène muté
- C. La majorité des mutations faux sens conduisent à l'activation du processus NMD (Nonsense Mediated Decay) et à une dégradation rapide de l'ARN messager dans sa version mutée
- D. L'effet dominant négatif généré par une mutation faux sens conduit la protéine mutée à perturber parfois lourdement les voies physiologiques dans lesquelles cette protéine s'engage en conditions normales.
- E. La mutation référencée **c.640 G>T p.Ala205Ala** est une mutation faux sens de type neutre.

● Question n°13

A propos des mutations susceptibles d'affecter la maturation ou l'épissage des ARN

- A. La mutation codifiée **ivs4 g.2350+2 T>A** va probablement entraîner une délétion au moins partielle de l'exon 4 de ce gène.
- B. Si le 340^{ème} nucléotide d'un gène (en version ARN messager) est situé à l'extrémité de l'exon 1, donc dernier nucléotide de cet exon, la mutation référencée **c.340 T>C p.Glu110Glu** est susceptible d'avoir le même effet fonctionnel que la mutation référencée **ivs1 c.340+1 G>A**.
- C. La mutation codifiée **ivs10 g.8346-2 A>T** est une mutation de site accepteur
- D. La plupart des mutations de site accepteur induisent la rétention anormale dans la séquence de l'ARN messager muté d'une partie significative des séquences de l'intron situé juste en amont.
- E. La mutation référencée **ivs5 g.2670-550 A>T** pourrait affecter l'épissage par altération du site de branchement du lariat (début du lasso épisomique).

● Question n°14

A propos des SNP (Single Nucleotide Polymorphism)

- A. L'altération génomique référencée **c.250 T>C p.Leu80Leu** est un SNP.
- B. L'analyse des SNP peut se faire en pangénomique ou ciblée sur une région chromosomique spécifique.
- C. L'étude des SNP se réalise par une mesure de la variation de taille de l'amplicon PCR autour de la substitution nucléotidique étudiée.
- D. L'altération génomique codifiée **g.2500_2501 del GC** rentre dans le cadre des polymorphismes SNP.
- E. On estime à près de 10 millions le nombre des SNP susceptibles de différencier les génomes de deux individus dans la même espèce, notamment chez *Homo Sapiens*.

● Question n°15

Dans les études d'association utilisant les SNP

- A. Il est nécessaire d'utiliser un maximum de SNP si on ne connaît pas *a priori* la localisation chromosomique du gène recherché (approche pangénomique)
- B. Pour un même locus et deux SNP 'A' et 'B' situés dans ce locus, dont la fréquence des allèles dits rares est respectivement $q(a) = 0,10$ et $q(b) = 0,001$, il semble que le nombre de patients et témoins appariés à étudier sera supérieur avec le SNP 'A' que si on utilisait le SNP 'B'
- C. La majorité des SNP sont extra géniques et donc les études d'association n'ont que peu d'intérêt en médecine
- D. L'étude pangénomique des SNP, actuellement basée sur près de 2 millions de polymorphismes, nécessite une approche automatisée utilisant les biopuces (micro arrays)
- E. Un SNP référencé **c.568 T>A p.Ile170Phe** peut se révéler pathogène par effet dominant négatif

● Question n°16

Parmi les maladies que vous avez abordé dans le cours de génétique, laquelle (lesquelles) serait (seraient) susceptibles d'être abordée(s) préférentiellement par la technique d'association SNP, si le gène responsable n'était pas encore identifié :

- A. La Chorée de HUNTINGTON
- B. Le cancer de la prostate
- C. Le cancer du poumon lié au tabagisme
- D. La Myopathie de Duchenne
- E. Le diabète insulino-dépendant

● Question n°17

A propos des anomalies chromosomiques

- A. Les translocations réciproques équilibrées s'accompagnent de vastes délétions de séquences géniques.
- B. Une inversion péricentrique peut ne pas être détectée en cytogénétique conventionnelle.
- C. Les translocations robertsoniennes concernent principalement les chromosomes acrocentriques.
- D. Une coloration simple des chromosomes du caryotype par le 'Giemsa' après dénaturation douce de la préparation permet de cerner environ 300 bandes (sombres ou claires) sur l'ensemble du caryotype.
- E. Le caryotype haute résolution résulte d'une préparation chromosomique faite en fin de télophase.

● Question n°18

Les microsatellites

- A. Sont des séquences contenant une répétition de motifs intégrant chacun de 2 à 4 nucléotides
- B. Sont des séquences contenant une répétition de motifs intégrant chacun de 20 à 100 nucléotides.
- C. Sont amplifiés en PCR grâce à des amorces complémentaires en 5' et 3' de la région répétée.
- D. Donnent après amplification PCR et analyse en électrophorèse une multitude de bandes en 'code barre' résultant de leur position multiples loci sur le génome
- E. Sont nombreux dans le génome, les (CA)_n, estimés à plus de 50 000 étant les plus connus

● Question n°19

A propos des séquences satellites

- A. Les minisatellites sont actuellement couramment utilisés en génomique d'identification dans la police scientifique.
- B. Les séquences 'Alu', considérées comme des minisatellites, sont également des rétrotransposons.
- C. La mobilité des séquences 'Alu' et d'autres rétrotransposons a été démontrée comme l'un des facteurs majeurs de l'évolution des génomes, et des différences de caryotype entre espèces voisines.
- D. Les motifs répétés, présents dans la catégorie des ADN dénommés satellites ont une richesse relative en G/C supérieure à celle de l'euchromatine active
- E. Les télomères et centromères sont dénués de toute séquence satellite

● Question n°20

La (les) technique(s) la (les) plus utile(s) pour détecter une mutation de type c.1201_1210 del ACTCTTCCCATTG dans un gène de 60 exons est (sont) :

- A. Une PCR suivie d'une digestion du fragment amplifié par une enzyme de restriction.
- B. L'analyse en chromatographie liquide haute performance (dHPLC) suivie du séquençage de la région détectée comme anormale.
- C. L'analyse en HRM (High Resolution Melting) suivie du séquençage de la région détectée comme anormale.
- D. Le séquençage systématique base par base du gène
- E. Une analyse en caryotype haute résolution suivie d'une technique d'hybridation de sonde fluorescente ou FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).

● Question n°21

Une altération faux sens dans l'exon d'un gène peut être :

- A. Isosémantique.
- B. Neutre.
- C. Délétère quant au niveau d'expression de la protéine.
- D. Délétère par l'apparition d'un codon STOP prématuré, avec une protéine tronquée.
- E. A l'origine d'une sélection positive de l'allèle muté correspondant.

● Question n°22

L'association d'un retard mental et d'une dysmorphie faciale chez un enfant de 6 ans nécessite pour la recherche de la cause éventuellement génétique, un ou plusieurs des examens suivants :

- A. Une radiographie des poumons
- B. Une tomodensitométrie de la face
- C. Un caryotype éventuellement en haute résolution
- D. Une analyse des gènes connus associés à ce type de tableau clinique, tel FMR-1 (Fragile X Mental Retardation 1)
- E. Une anamnèse de l'histoire familiale, à la recherche d'autres cas

● Question n°23

Devant une altération génomique pour laquelle un doute subsiste sur son caractère pathogène, la ou les analyse(s) ou étude(s) suivante(s) est (sont) susceptible(s) de donner rapidement des informations majeures :

- A. L'étude du même gène chez la Levure
- B. L'étude de banque de données de mutations sur le même gène et pour la même pathologie
- C. Les éventuelles études ayant permis l'inactivation 'knock out' de ce gène dans un modèle murin
- D. L'étude *in vitro* de l'expression de ce gène dans sa version normale et mutée après transfection dans des lignées cellulaires n'ayant pas la même origine histologique que celle de la lésion naturelle
- E. La comparaison de la séquence génomique contenant la mutation dans des espèces voisines ou de Mammifères



Cas clinique

Enoncé :

Un homme (**P**) vient consulter pour des atteintes cutanées isolées évoquant une maladie de Recklinghausen, ou NeuroFibromatose de type 1 (**NF1**), maladie associant des taches café au lait, des tumeurs multiples dans nombre d'organes dont le système nerveux, et des fibromes sous cutanés pouvant être disgracieux. Ce patient dit 'index' relate qu'il a eu **un frère (F) présentant un retard mental profond**, actuellement en institution spécialisée, et que leur mère (**M**) était profondément dépressive car elle n'a pu avoir ces deux enfants que très tardivement, à l'âge de 38 et 41 ans, ceci malgré qu'elle fut mariée avec le même homme depuis près de 20 ans. A noter que la maladie de Recklinghausen est liée à des mutations un gène dénommé **NFI** (chromosome 17), de 60 exons, présentant **un taux de néomutations élevé** (environ 50%). Ce patient index (**P**) a un projet parental avec une nouvelle conjointe et s'inquiète pour sa descendance, à venir puisque cette dite conjointe est déjà enceinte de dix semaines d'aménorrhée.

Conseil : tracez un petit arbre généalogique au brouillon qui vous aidera à la réflexion, mais qu'il est bien sûr inutile de rendre en fin d'examen

Les questions 24 et 25 sont sur la page 8, suivante →

Devant une telle situation :

● Question n°24

- A. Vous séquencez immédiatement, exon par exon, le gène NF1 chez le patient index **P** sans vous enquérir de l'histoire familiale
- B. Vous évoquez une autre cause de retard mental dans cette famille, tel le syndrome X fragile, et vous analysez donc le gène correspondant, FMR-1, pour la mutation typique par expansion CGG
- C. Vous tentez d'obtenir plus d'informations cliniques sur le frère du patient index **F**
- D. La dépression de la mère **M** peut être liée à une mutation du gène NF1 ou d'un autre gène associé à un retard mental, sans que la causalité en soit réellement prouvée, et un caryotype sanguin serait utile en ce qui la concerne afin d'éliminer également une possible translocation chromosomique.
- E. Il est possible que les parents de '**P**' soient exempts de toute anomalie génétique dans le gène NF1

● Question n°25

- A. Une attitude intelligente serait de rechercher les lésions associées de la maladie de Recklinghausen ou NF1 chez le patient index '**P**'.
- B. Si un échantillon sanguin du frère de '**P**' était disponible, il serait utile de réaliser un caryotype et éventuellement une analyse du gène FMR-1, associé à l'une des causes fréquentes de retard mental, le syndrome X fragile.
- C. Il est urgent de prélever les spermatozoïdes et un échantillon du stock ovocytaire, respectivement du père et de la mère de '**P**' afin de rechercher un mosaïcisme germinale pour une mutation du gène NF1.
- D. Si vous deviez aborder l'analyse du gène NF1, il serait important de faire un 'screening' ou analyse préalable par technique d'HPLC ou HRM
- E. Si l'enfant à venir du nouveau couple constitué par '**P**' et sa conjointe est une fille, l'identification d'une mutation dans le gène NF1 n'a pas d'intérêt puisque cette future enfant, de sexe féminin, a une probabilité nulle de développer la maladie et un éventuel retard mental associé.

FIN DE L'EPREUVE

PREMIERE ANNEE DU PCEM
Faculté de Médecine Lyon Grange Blanche
Année Universitaire 2008-2009

EXAMEN PARTIEL DE BIOPHYSIQUE

8 janvier 2009

Ce fascicule contient 14 pages, pages de gardes , brouillons et formulaire compris.
Seule la feuille de réponse est remise à la fin de l'épreuve.

Durée de l'examen : 60 minutes
Nombre de questions : 25

Pour tous les QCMs il faut cocher la ou les propositions justes.

Attention il peut y avoir zéro proposition juste.

Usage du formulaire, des constantes et des données :

C'est vous qui devez penser à rechercher dans cette page une information dont vous avez besoin. Dans la liste il peut y en avoir qui ne servent pas.

Attention certains QCMs peuvent ne pas être en SI quand une autre unité (comme la calorie) est toujours utilisée en biologie ou en médecine.

Difficultés des QCMs : (*) = facile (**) = moyenne (***) = difficile ou long
Les QCms (***) valent 2 fois les (**) ou les (*)

PCEM-1
Faculté de Médecine LYON GRANGE BLANCHE
Année Universitaire 2008-2009

EPREUVE DE GENETIQUE

Jeudi 8 janvier 2009

Ce fascicule contient **huit (8) pages** de questions d'examen et **trois (3) pages** utilisables en brouillon

L'examen est constitué de 25 questions à choix multiples, chacune d'entre elles contenant 5 items **A à E**. Veuillez cocher sur vos grilles **LA ou LES réponses JUSTES**. Pour chaque question, **une ou plusieurs réponses exactes sont possibles**. Il n'existe aucun piège verbal, orthographique ou grammatical. Merci de vérifier que vous disposez bien de l'ensemble des questions et pages de ce formulaire d'examen avant de débiter l'épreuve, soit **25 questions sur 8 (HUIT) pages**.

Les questions **24 et 25** sont liées à un cas clinique.
Lisez attentivement l'énoncé, *situé page 7*

Examen Terminal Anticipé de Génétique Médicale et Moléculaire
Enseignements du Professeur Alain CALENDER
PCEM-1 - UFR Médecine Lyon Grange Blanche - Année 2008-2009
Examen du jeudi 8 janvier 2009

Note : 'pb' = paire de base - 'Kb' = kilobases ou 1000 bases

● Question n°1

A propos des nucléosomes :

- A. Ils ont une structure en octamère de protéines dénommées histones, organisé en quatre dimères de chacune des unités protéiques suivantes : H2A, H2B, H3 et H4.
- B. L'acétylation, la méthylation et la phosphorylation des histones, notamment H3 et H4, sont des processus essentiels du code des histones.
- C. Ils sont des éléments de régulation de l'expression des gènes en intervenant sur l'ouverture et la fermeture de la chromatine en regard des zones promotrices et de régulation des gènes.
- D. Les ARN messagers des histones n'ont pas d'extrémité 'PolyA' en 3', ce qui explique leur très faible niveau d'expression.
- E. La fibre nucléosomique est visible en microscopie photonique.

● Question n°2

A propos de l'épissage des ARN nouvellement transcrits,

- A. Il fait intervenir un complexe multiprotéique, le 'spliceosome', dont la cible fonctionnelle est l'élimination des séquences introniques.
- B. Deux groupes moléculaires sont essentiels à l'épissage, les ARNsn (small nuclear) et les protéines de type S/R (Splicing Regulation).
- C. Dans sa version alternative, l'épissage peut faire intervenir des sites cryptiques donneur ou accepteur respectivement centrés autour d'un GC et d'un AT.
- D. L'utilisation de promoteurs différents pour la transcription dans un même gène a pour effet des ARN messagers également différents, conséquence de l'épissage alternatif.
- E. Le site de branchement dans l'intron, orienté autour d'une base 'A', est le premier site sectionné lors de l'initiation de l'épissage.

● Question n°3

A propos de la structure des gènes

- A. Un gène est une région pouvant coder plusieurs protéines distinctes et intégrant des régions régulatrices en 5' et en 3'.
- B. La majorité des séquences d'un gène est constituée par les exons, exprimés *via* le code génétique dans les protéines.
- C. Le site dénommé '+1' dans un gène est la zone de fixation initiale du complexe de transcription avec l'ARN polymérase et ses facteurs TF (Transcription Factor) de régulation.
- D. Les gènes situés sur l'ADN mitochondrial ne contiennent pas de séquences introniques.
- E. L'ensemble des protéines enzymatiques des complexes de la chaîne respiratoire est codé génétiquement par les séquences de l'ADN mitochondrial.

● Question n°4

Dans les maladies à transmission autosomique dominante

- A. La pénétrance définit le risque pour un sujet non porteur de la mutation d'être malgré tout atteint par la maladie concernée.
- B. L'expressivité variable et la pénétrance expliquent dans leur combinatoire la variation des signes cliniques chez les sujets porteurs de la mutation dans une même famille.
- C. Certaines maladies autosomiques dominantes ne s'expriment que dans un des deux sexes, homme ou femme, compte tenu de paramètres dits épigénétiques ou liés à l'environnement.
- D. La méthylation du ou des promoteur(s) d'un gène peut expliquer la différence du 'sex ratio' dans l'expression clinique d'une maladie autosomique dominante.
- E. Les mosaïcismes somatiques sont la résultante de mutations survenues pendant l'embryogenèse, au-delà du stade du zygote.

● Question n°5

Une néo mutation

- A. Est une altération génique à l'origine, lorsqu'elle est germinale, du premier cas affecté par une maladie héréditaire dans une famille.
- B. Peut survenir dans les cellules somatiques, et induire dans ce cas une maladie sporadique tel par exemple un cancer thyroïdien radio-induit.
- C. Lorsqu'elle survient dans une lignée germinale, elle n'entraîne aucun risque de récurrence dans la descendance du sujet porteur.
- D. Peut tout à fait être à l'origine d'une translocation chromosomique réciproque équilibrée.
- E. Peut se surajouter à une mutation constitutionnelle héritée de génération en génération dans une famille, générant une double mutation soit sur le même allèle, soit en configuration hétérozygote composite, ceci même dans une maladie autosomique dominante.

● Question n°6

Dans les maladies autosomiques récessives

- A. Les deux parents d'un enfant atteint par exemple de la mucoviscidose, apportent chacun un allèle muté du gène associé, le *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*).
- B. L'hétérozygotie composite est très fréquente dans ces maladies, la mutation des deux allèles du gène étant dans ce cas différentes tant sur le plan de la structure que souvent de l'effet fonctionnel.
- C. Le risque de récurrence pour un couple d'avoir un second enfant atteint de mucoviscidose si le premier était déjà affecté, est de 50%.
- D. Le trait hétérozygote définit dans les maladies dites récessives, l'existence de signes infra-cliniques de la maladie chez les parents transmetteurs, telle par exemple une anémie dans les thalassémies.
- E. Pour que les maladies récessives rares se maintiennent dans une population, il semble nécessaire que les sujets sains transmetteurs, porteurs donc d'une mutation, subissent un processus de sélection négative à l'échelon de la génétique des populations.

● Question n°7

Pour une maladie métabolique rare de fréquence observée 1 pour 1 million ($1/10^6$), la valeur de 'q' ou fréquence allélique de la mutation peut être estimée à :

- A. $q = 1/10000$
- B. $q = 1/1000$
- C. $q = 1/1000000$
- D. $q = 1/100$
- E. $q =$ valeur trop petite pour être estimée

● Question n°8

Dans les maladies liées au chromosome X, telle l'hémophilie A (déficit en facteur VIII)

- A. Les parents transmetteurs sains d'un enfant hémophile peuvent avoir un abaissement de leur taux plasmatique en facteur VIII.
- B. Un père hémophile peut avoir des filles dont le taux plasmatique en facteur VIII n'est pas tout à fait dans la normalité.
- C. L'inactivation du chromosome X explique que les femmes transmettrices ne sont jamais hémophiles
- D. Une femme atteinte d'un syndrome de Turner en mosaïque (46 XX ; 45 X0) peut présenter des signes hémorragiques liés à ce type d'hémophilie.
- E. Dans une famille présentant des cas d'hémophilie A liée au chromosome X, il n'est pas impossible d'observer des filles hémophiles A en raison de mutations sur les deux allèles du gène codant le facteur VIII.

● Question n°9

A propos des maladies liées aux mutations de l'ADN mitochondrial

- A. Une mutation ponctuelle parmi un seul des 37 gènes peut se révéler mortelle par dysfonctionnement de la chaîne respiratoire (redox)
- B. Dans 1% des cas environ, les sujets atteints par ces maladies héritent de la mutation par leur père
- C. La transmission maternelle des mitochondries mutées concerne en général 100% des mitochondries et des ADN épisomiques de chaque mitochondrie dans le stock ovocytaire.
- D. Le seuil pathogène dans une situation d'hétéroplasmie (mitochondries mutées *versus* mitochondries normales) est indéfinissable dans les maladies de l'ADN mitochondrial.
- E. Le diagnostic prénatal est une technique efficace de prédiction de la maladie, en analysant les mitochondries des amniocytes de l'embryon, vers la 12 - 15^{ème} semaine d'aménorrhée.

● Question n°10

L'hémochromatose est une maladie fréquente dans certaines régions françaises, touchant près de 'une personne sur 50'. Cela signifie que la fréquence des transmetteurs (hétérozygotes) sains dans ces mêmes populations est voisine de :

- A. Environ une personne sur 50
- B. Environ une personne sur 100
- C. Environ une personne sur 4
- D. Environ une personne sur 10
- E. On ne peut savoir exactement, sauf à réaliser un dépistage systématique et obligatoire des hétérozygotes sains dans cette même population.

● Question n°11

A propos des mutations par délétion ou insertion

- A. La mutation référencée **c.345_347 del ATG** (ATG = codon méthionine) est une délétion en phase susceptible de conduire à un défaut de production total de la protéine codée par le gène muté
- B. La mutation référencée **g.2345_2354 del TTCTATATTG** induit un codon STOP prématuré de la traduction de l'ARN messager muté.
- C. Si le 100^{ème} nucléotide de l'ARN messager d'un gène est aussi le dernier nucléotide de l'exon 3 de ce gène, la mutation référencée **c.99_100 insT** est susceptible d'induire un défaut d'épissage de l'ARN messager muté correspondant.
- D. Les mutations codifiées **c.254_257 del ATTG**, associée à **c.258_259 insG** dans le même gène et sur le même allèle sont susceptibles de régénérer le cadre de lecture.
- E. La mutation référencée **g.251_20250 del 20 000 pb** est détectable sur un caryotype haute résolution assorti d'une analyse en fluorescence *in situ* avec une sonde moléculaire de 10 Kb (10 000 pb) complémentaire de la séquence interne de cette délétion.

● Question n°12

A propos des mutations faux sens

- A. La mutation référencée **c.340 G>A p.Ala110Pro** transforme une 'alanine' en 'proline' au codon 110, la substitution survenant au 340^{ème} nucléotide à partir du premier nucléotide du codon d'initiation de la traduction.
- B. La mutation référencée **c.21 A>G p.Met1His** va modifier simplement la structure en acide aminé de la protéine codée par ce gène muté
- C. La majorité des mutations faux sens conduisent à l'activation du processus NMD (Nonsense Mediated Decay) et à une dégradation rapide de l'ARN messager dans sa version mutée
- D. L'effet dominant négatif généré par une mutation faux sens conduit la protéine mutée à perturber parfois lourdement les voies physiologiques dans lesquelles cette protéine s'engage en conditions normales.
- E. La mutation référencée **c.640 G>T p.Ala205Ala** est une mutation faux sens de type neutre.

● Question n°13

A propos des mutations susceptibles d'affecter la maturation ou l'épissage des ARN

- A. La mutation codifiée **ivs4 g.2350+2 T>A** va probablement entraîner une délétion au moins partielle de l'exon 4 de ce gène.
- B. Si le 340^{ème} nucléotide d'un gène (en version ARN messager) est situé à l'extrémité de l'exon 1, donc dernier nucléotide de cet exon, la mutation référencée **c.340 T>C p.Glu110Glu** est susceptible d'avoir le même effet fonctionnel que la mutation référencée **ivs1 c.340+1 G>A**.
- C. La mutation codifiée **ivs10 g.8346-2 A>T** est une mutation de site accepteur
- D. La plupart des mutations de site accepteur induisent la rétention anormale dans la séquence de l'ARN messager muté d'une partie significative des séquences de l'intron situé juste en amont.
- E. La mutation référencée **ivs5 g.2670-550 A>T** pourrait affecter l'épissage par altération du site de branchement du lariat (début du lasso épisomique).

● Question n°14

A propos des SNP (Single Nucleotide Polymorphism)

- A. L'altération génomique référencée **c.250 T>C p.Leu80Leu** est un SNP.
- B. L'analyse des SNP peut se faire en pangénomique ou ciblée sur une région chromosomique spécifique.
- C. L'étude des SNP se réalise par une mesure de la variation de taille de l'amplicon PCR autour de la substitution nucléotidique étudiée.
- D. L'altération génomique codifiée **g.2500_2501 del GC** rentre dans le cadre des polymorphismes SNP.
- E. On estime à près de 10 millions le nombre des SNP susceptibles de différencier les génomes de deux individus dans la même espèce, notamment chez *Homo Sapiens*.

● Question n°15

Dans les études d'association utilisant les SNP

- A. Il est nécessaire d'utiliser un maximum de SNP si on ne connaît pas *a priori* la localisation chromosomique du gène recherché (approche pangénomique)
- B. Pour un même locus et deux SNP 'A' et 'B' situés dans ce locus, dont la fréquence des allèles dits rares est respectivement $q(a) = 0,10$ et $q(b) = 0,001$, il semble que le nombre de patients et témoins appariés à étudier sera supérieur avec le SNP 'A' que si on utilisait le SNP 'B'
- C. La majorité des SNP sont extra géniques et donc les études d'association n'ont que peu d'intérêt en médecine
- D. L'étude pangénomique des SNP, actuellement basée sur près de 2 millions de polymorphismes, nécessite une approche automatisée utilisant les biopuces (micro arrays)
- E. Un SNP référencé **c.568 T>A p.Ile170Phe** peut se révéler pathogène par effet dominant négatif

● Question n°16

Parmi les maladies que vous avez abordé dans le cours de génétique, laquelle (lesquelles) serait (seraient) susceptibles d'être abordée(s) préférentiellement par la technique d'association SNP, si le gène responsable n'était pas encore identifié :

- A. La Chorée de HUNTINGTON
- B. Le cancer de la prostate
- C. Le cancer du poumon lié au tabagisme
- D. La Myopathie de Duchenne
- E. Le diabète insulino-dépendant

● Question n°17

A propos des anomalies chromosomiques

- A. Les translocations réciproques équilibrées s'accompagnent de vastes délétions de séquences géniques.
- B. Une inversion péricentrique peut ne pas être détectée en cytogénétique conventionnelle.
- C. Les translocations robertsoniennes concernent principalement les chromosomes acrocentriques.
- D. Une coloration simple des chromosomes du caryotype par le 'Giemsa' après dénaturation douce de la préparation permet de cerner environ 300 bandes (sombres ou claires) sur l'ensemble du caryotype.
- E. Le caryotype haute résolution résulte d'une préparation chromosomique faite en fin de télophase.

● Question n°18

Les microsatellites

- A. Sont des séquences contenant une répétition de motifs intégrant chacun de 2 à 4 nucléotides
- B. Sont des séquences contenant une répétition de motifs intégrant chacun de 20 à 100 nucléotides.
- C. Sont amplifiés en PCR grâce à des amorces complémentaires en 5' et 3' de la région répétée.
- D. Donnent après amplification PCR et analyse en électrophorèse une multitude de bandes en 'code barre' résultant de leur position multiples loci sur le génome
- E. Sont nombreux dans le génome, les (CA)_n, estimés à plus de 50 000 étant les plus connus

● Question n°19

A propos des séquences satellites

- A. Les minisatellites sont actuellement couramment utilisés en génomique d'identification dans la police scientifique.
- B. Les séquences 'Alu', considérées comme des minisatellites, sont également des rétrotransposons.
- C. La mobilité des séquences 'Alu' et d'autres rétrotransposons a été démontrée comme l'un des facteurs majeurs de l'évolution des génomes, et des différences de caryotype entre espèces voisines.
- D. Les motifs répétés, présents dans la catégorie des ADN dénommés satellites ont une richesse relative en G/C supérieure à celle de l'euchromatine active
- E. Les télomères et centromères sont dénués de toute séquence satellite

● Question n°20

La (les) technique(s) la (les) plus utile(s) pour détecter une mutation de type c.1201_1210 del ACTCTTCCCATTG dans un gène de 60 exons est (sont) :

- A. Une PCR suivie d'une digestion du fragment amplifié par une enzyme de restriction.
- B. L'analyse en chromatographie liquide haute performance (dHPLC) suivie du séquençage de la région détectée comme anormale.
- C. L'analyse en HRM (High Resolution Melting) suivie du séquençage de la région détectée comme anormale.
- D. Le séquençage systématique base par base du gène
- E. Une analyse en caryotype haute résolution suivie d'une technique d'hybridation de sonde fluorescente ou FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).

● Question n°21

Une altération faux sens dans l'exon d'un gène peut être :

- A. Isosémantique.
- B. Neutre.
- C. Délétère quant au niveau d'expression de la protéine.
- D. Délétère par l'apparition d'un codon STOP prématuré, avec une protéine tronquée.
- E. A l'origine d'une sélection positive de l'allèle muté correspondant.

● Question n°22

L'association d'un retard mental et d'une dysmorphie faciale chez un enfant de 6 ans nécessite pour la recherche de la cause éventuellement génétique, un ou plusieurs des examens suivants :

- A. Une radiographie des poumons
- B. Une tomodensitométrie de la face
- C. Un caryotype éventuellement en haute résolution
- D. Une analyse des gènes connus associés à ce type de tableau clinique, tel FMR-1 (Fragile X Mental Retardation 1)
- E. Une anamnèse de l'histoire familiale, à la recherche d'autres cas

● Question n°23

Devant une altération génomique pour laquelle un doute subsiste sur son caractère pathogène, la ou les analyse(s) ou étude(s) suivante(s) est (sont) susceptible(s) de donner rapidement des informations majeures :

- A. L'étude du même gène chez la Levure
- B. L'étude de banque de données de mutations sur le même gène et pour la même pathologie
- C. Les éventuelles études ayant permis l'inactivation 'knock out' de ce gène dans un modèle murin
- D. L'étude *in vitro* de l'expression de ce gène dans sa version normale et mutée après transfection dans des lignées cellulaires n'ayant pas la même origine histologique que celle de la lésion naturelle
- E. La comparaison de la séquence génomique contenant la mutation dans des espèces voisines ou de Mammifères



Cas clinique

Enoncé :

Un homme (**P**) vient consulter pour des atteintes cutanées isolées évoquant une maladie de Recklinghausen, ou NeuroFibromatose de type 1 (**NF1**), maladie associant des taches café au lait, des tumeurs multiples dans nombre d'organes dont le système nerveux, et des fibromes sous cutanés pouvant être disgracieux. Ce patient dit 'index' relate qu'il a eu **un frère (F) présentant un retard mental profond**, actuellement en institution spécialisée, et que leur mère (**M**) était profondément dépressive car elle n'a pu avoir ces deux enfants que très tardivement, à l'âge de 38 et 41 ans, ceci malgré qu'elle fut mariée avec le même homme depuis près de 20 ans. A noter que la maladie de Recklinghausen est liée à des mutations un gène dénommé **NFI** (chromosome 17), de 60 exons, présentant **un taux de néomutations élevé** (environ 50%). Ce patient index (**P**) a un projet parental avec une nouvelle conjointe et s'inquiète pour sa descendance, à venir puisque cette dite conjointe est déjà enceinte de dix semaines d'aménorrhée.

Conseil : tracez un petit arbre généalogique au brouillon qui vous aidera à la réflexion, mais qu'il est bien sûr inutile de rendre en fin d'examen

Les questions 24 et 25 sont sur la page 8, suivante →

Devant une telle situation :

● Question n°24

- A. Vous séquencez immédiatement, exon par exon, le gène NF1 chez le patient index **P** sans vous enquérir de l'histoire familiale
- B. Vous évoquez une autre cause de retard mental dans cette famille, tel le syndrome X fragile, et vous analysez donc le gène correspondant, FMR-1, pour la mutation typique par expansion CGG
- C. Vous tentez d'obtenir plus d'informations cliniques sur le frère du patient index **F**
- D. La dépression de la mère **M** peut être liée à une mutation du gène NF1 ou d'un autre gène associé à un retard mental, sans que la causalité en soit réellement prouvée, et un caryotype sanguin serait utile en ce qui la concerne afin d'éliminer également une possible translocation chromosomique.
- E. Il est possible que les parents de '**P**' soient exempts de toute anomalie génétique dans le gène NF1

● Question n°25

- A. Une attitude intelligente serait de rechercher les lésions associées de la maladie de Recklinghausen ou NF1 chez le patient index '**P**'.
- B. Si un échantillon sanguin du frère de '**P**' était disponible, il serait utile de réaliser un caryotype et éventuellement une analyse du gène FMR-1, associé à l'une des causes fréquentes de retard mental, le syndrome X fragile.
- C. Il est urgent de prélever les spermatozoïdes et un échantillon du stock ovocytaire, respectivement du père et de la mère de '**P**' afin de rechercher un mosaïcisme germinale pour une mutation du gène NF1.
- D. Si vous deviez aborder l'analyse du gène NF1, il serait important de faire un 'screening' ou analyse préalable par technique d'HPLC ou HRM
- E. Si l'enfant à venir du nouveau couple constitué par '**P**' et sa conjointe est une fille, l'identification d'une mutation dans le gène NF1 n'a pas d'intérêt puisque cette future enfant, de sexe féminin, a une probabilité nulle de développer la maladie et un éventuel retard mental associé.

FIN DE L'ÉPREUVE

Les formules et constantes suivantes pourraient être utilisées avec ces approximations

$$Q = m c \Delta T \quad U = 3/2 nRT \quad Q_f = mL_f \quad \gamma = r \cdot \omega^2 = m \cdot r^2 \quad L = I \cdot \omega \quad x(t) = -1/2ft^2$$

$$e^{\epsilon} \cong 1 + \epsilon \quad \frac{\Delta n}{\Delta t} = -PS \Delta C \quad J_D = -BRT \frac{dC_i}{dx} = -D \frac{dC_i}{dx} \quad D = \frac{kT}{f} \quad \begin{matrix} \bar{f}_{sphère} = 6\pi\eta r \\ \bar{f}_{cylindre} = 8\pi\eta l \end{matrix}$$

$$E = E_0 + \frac{RT}{zF} \ln \frac{[ox]}{[red]} \quad \frac{d^2y}{dt^2} + 2\gamma \frac{dy}{dt} + \omega_0 y = 0 \quad \omega_0 = \sqrt{\frac{k}{m}}$$

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q}{r} \quad \vec{E} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q}{r^2} \vec{u} = -\overrightarrow{grad} V = - \begin{matrix} \frac{\partial V}{\partial r} \\ \frac{\partial V}{\partial \theta} \\ r \frac{\partial V}{\partial \theta} \end{matrix} \quad K_c = \frac{RT_{cong}^2}{L_f} = 1,86^\circ C \cdot kg \cdot Osmol^{-1}$$

$$\Delta P = \rho gh \quad \Delta P = \sigma(1/R_1 + 1/R_2) \quad P + \rho gz + \frac{\rho v^2}{2} = Cte \quad Q = vS$$

$$R_c = \rho \frac{vd}{\eta} \quad Q = \frac{\pi (P_A - P_B)}{8\eta L} a^4 \quad h = \frac{2\sigma \cos \theta}{\rho g R}$$

Ln	2	3	10	Log	2	2,2	3,2
	0,69	1,1	2,3		0,3	0,34	0,5

c	cst Planck	Cst Boltzman	cst gaz parfaits	Faraday	calorie (cal)	charge de e ⁻
3.10 ⁸ ms ⁻¹	6,6.10 ⁻³⁴ J.s	1,38.10 ⁻²³ J.K ⁻¹	8 J.K ⁻¹ .mole ⁻¹	10 ⁵ C	4,2 J	-1,6.10 ⁻¹⁹ C

Air %	N ₂	O ₂	autres	pression	Pa	atm.	bar	mm Hg	Torr	Vol molaire
0°C	78	21	1	atm. normale	10 ⁵	1	1	760	760	22,4 L

Masse molaire / atomique (g)	H	He	C	O	Na	Cl	K	Ar	Ca	urée	CuSO ₄	C ₆ H ₁₂ O ₆
NA = 6.10 ²³	1	4	12	16	23	35	39	40	40	60	160	180

ρ _{eau}	ρ _{glace}	chaleur latente de fusion de l'eau (0 °C, Patm)	chaleur latente de vaporisation de l'eau (100 °C, Patm)	capacité calorifique massique eau	viscosité de l'eau (η)
10 ³ kg.m ⁻³	9.10 ² kg.m ⁻³	L _f =333 kJ.kg ⁻¹	L _v =2255 kJ.kg ⁻¹	1cal g ⁻¹ .K ⁻¹	10 ⁻³ Pa.s

Conductivité Equival. limite	HCl	NaCl	KCl	NaOH	Pot. Normal Electrode	Osmolarité Plasmatique Physiologique (Normale)
à 25°C	42,6 10 ⁻³	12,6 10 ⁻³	15 10 ⁻³	24,8 10 ⁻³	Cu ⁺⁺ /Cu = + 0,34V	300 mOsmol.L ⁻¹

1 (*) Grandeurs vectorielles

Quelles grandeurs parmi les suivantes sont des grandeurs vectorielles :

- A la force
- B le potentiel électrique
- C le travail
- D l'énergie
- E l'accélération

2 (*) Les dimensions des grandeurs suivantes sont :

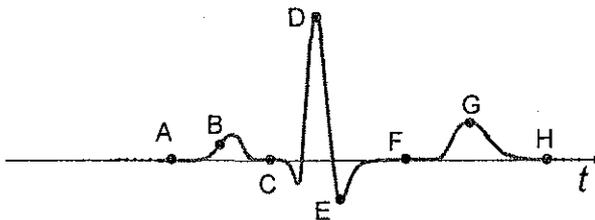
- A énergie : $M L^2 T^{-2}$
- B pression statique : $M L^{-1} T^{-2}$
- C nombre de Reynolds : $M L^{-1} T^{-1}$
- D tension superficielle : $M L^{-1} T^{-1}$
- E moment d'inertie : $M L^2$

3 (*) Choc inélastique

Au cours d'un choc inélastique entre deux corps :

- A la quantité de mouvement de chaque corps est conservée
- B la quantité de mouvement totale est conservée
- C l'énergie cinétique de chaque corps est conservée
- D l'énergie cinétique totale est conservée
- E la vitesse des deux corps diminue

4(*) ECG (Electrocardiogramme)



Soit un tracé physiologique d'ECG en dérivation DII ci-dessus.

- A la dérivation DII est une dérivation bipolaire
- B la dérivation DII est une dérivation qui explore le cœur dans un plan transversal
- C lors d'un trouble de repolarisation ventriculaire, les points B et D seraient vraisemblablement plus proches l'un de l'autre
- D le point B est contemporain de la dépolarisation auriculaire
- E le point G est contemporain de la repolarisation auriculaire

5 (*) Pression osmotique

La pression osmotique

- A résulte d'un gradient de potentiel électrique
- B est proportionnelle à l'osmolarité des ions diffusibles
- C dépend d'un transport actif de soluté
- D résulte d'une diffusion sélective du solvant
- E dépend de la température

6 (*) Cycle de Carnot

Dans un cycle de Carnot de machine frigorifique,

- A une détente isotherme est caractérisée par le fait qu'aucun échange de chaleur n'a lieu avec l'extérieur
- B une compression adiabatique est caractérisée par une variation d'énergie interne du système
- C le coefficient de performance ne peut dépasser 100%
- D la variation d'entropie est non nulle sur le cycle
- E la chaleur échangée est non nulle sur le cycle

7 (*) Entropie

A la variation d'entropie d'un système lors d'une transformation réversible

infinitésimale s'écrit toujours $dS = \frac{\delta Q}{T}$

- B l'entropie d'un système isolé ne peut que croître
- C une réaction chimique sera spontanée si elle permet de maximiser l'entropie
- D à T=0 K, l'entropie d'un corps pur est nulle
- E la variation d'entropie lors d'une transformation ne dépend pas du chemin suivi

8 (*) Hydrodynamique

Soit un tuyau horizontal de section S variable dans lequel circule un fluide parfait.

- A la vitesse V du fluide varie perpendiculairement à l'axe du tuyau
- B la vitesse V du fluide varie le long de l'axe du tuyau
- C le débit est constant le long de l'axe du tuyau
- D la pression augmente le long de l'axe du tuyau si la vitesse augmente
- E un fluide parfait ne subit pas de forces tangentielles aux parois qui le contient

9 (**) Analyse Dimensionnelle

On cherche à établir une équation donnant la période de vibration T d'un objet en fonction de sa taille L , de la vitesse du son à l'intérieur v et de sa masse volumique ρ . L'analyse dimensionnelle permet de proposer:

- A $T = \rho v$
- B $T = \rho v / L$
- C $T = \rho L / v$
- D $T = L / v$
- E Aucune des formules précédentes n'est dimensionnellement correcte

10 (**) Cellules cancéreuses

10^6 cellules cancéreuses sont présentes chez un patient au jour « 0 ». Ces cellules ont un temps de doublement de 10 jours. Le seuil critique est 10^{15} cellules. On utilisera $2^{10} \approx 1000$

- A après 20 jours, il y a 2 millions de cellules cancéreuses.
- B après 20 jours, il y a 4 millions de cellules cancéreuses.
- C le seuil critique est atteint après environ 200 jours
- D le seuil critique est atteint après environ 300 jours
- E le seuil critique est atteint au même moment pour un second patient ayant $2 \cdot 10^6$ cellules cancéreuses au jour « 0 » avec un temps de doublement de 5 jours

11 (**) Energie élastique d'un ressort

Un ressort de raideur $k = (200 \pm 10) \text{ N.m}^{-1}$ est écarté de sa position d'équilibre de $x = (20 \pm 2) \text{ cm}$. L'énergie élastique $E = 1/2 kx^2$ de ce ressort est :

- A $(4 \pm 1) \text{ J}$
- B $(4 \pm 2) \text{ J}$
- C $(4 \pm 3) \text{ J}$
- D $(4 \pm 2) \cdot 10^6 \text{ J}$
- E $(4 \pm 3) \cdot 10^6 \text{ J}$

12 (**) Electrostatique

Les 2 sommets A et D d'un carré ABCD de côté a sont occupés chacun par une charge ponctuelle $q_A = q_D = q$ (les deux autres n'ont pas de charge $q_B = q_C = 0$).

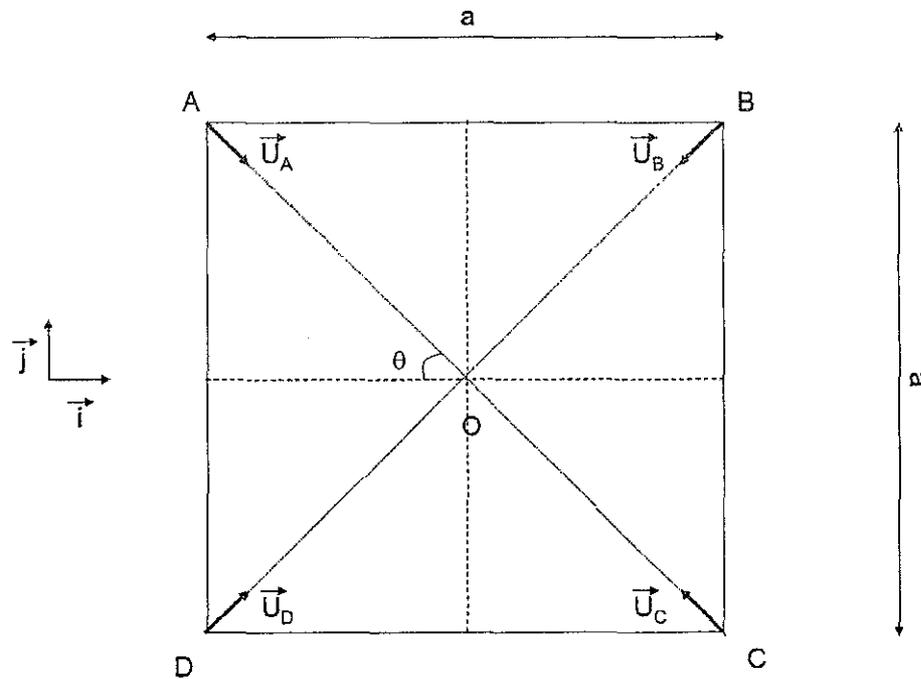
A le champ électrique en O est dirigé suivant le vecteur unitaire \vec{i}

B l'amplitude du champ en O vaut $E = \frac{1}{\pi\epsilon_0} \frac{q}{a^2} \sqrt{2}$

C le potentiel en O vaut $V = \frac{q}{2\pi a\epsilon_0}$

D le potentiel en O est non nul

E si on place une charge $q' = 2\sqrt{2}q$ en M tel que $\overline{OM} = a\vec{i}$, alors $E=0$ en O



13 (**) Mélanges

On mélange les liquides suivants : 2 kg d'eau à 100°C , 1 kg d'eau à 0°C et 1 kg d'eau à 20°C . Quelle est la température d'équilibre du mélange (on suppose qu'il n'y a pas de perte de chaleur)

A 44°C

B 55°C

C 66°C

D 77°C

E 88°C

14(*) & 15 (**) Oscillateurs

Soit un oscillateur de constante de raideur k , de longueur à vide L_{repos} fixé au plafond auquel on accroche une masse m . Soit $x=L-L_{repos}$ où L représente la longueur du ressort. On étire le ressort d'une longueur x_0 et on lâche la masse sans vitesse initiale.

14 (*) Dans un premier temps on néglige l'amortissement L'évolution de x en fonction de temps peut s'écrire sous la forme :

A $x = x_0 \cos(\omega_0 t)$ avec $\omega_0 = \sqrt{\frac{k}{m}}$

B $x = x_0 \sin(\omega_0 t)$ avec $\omega_0 = \sqrt{\frac{k}{m}}$

C $x = x_0 \sin(\omega_0 t)$ avec $\omega_0 = 2\pi \sqrt{\frac{m}{k}}$

D $x = x_0 \cos(\omega_0 t)$ avec $\omega_0 = 2\pi \sqrt{\frac{m}{k}}$

E $x = x_0 \sin(\omega_0 t + \frac{\pi}{2})$ avec $\omega_0 = \sqrt{\frac{k}{m}}$

15 (**) On suppose maintenant que l'oscillateur est amorti

On note γ le coefficient d'amortissement. L'amortissement est faible $\gamma^2 < \omega_0^2$.

L'oscillateur continue d'osciller :

A avec la même période que celle obtenue précédemment

B avec une période plus faible

C avec une période plus grande

D l'amplitude des oscillations est décrite par $x = x_0 \exp(-\gamma t) \cos(\omega t)$ avec $\omega < \omega_0$

E faux, il s'arrête sans osciller

16 (**) Capillarité

On considère un capillaire ouvert de rayon $R=1,4$ mm plongé dans un bac d'eau. L'eau de tension de surface $\sigma=70$ mN/m remonte d'une hauteur h dans le capillaire par rapport à la surface de l'eau dans le bac. Elle mouille parfaitement le capillaire. Le sommet de la colonne d'eau dans le capillaire constitue donc une hémisphère de rayon R . L'extérieur est à la pression atmosphérique P_0 . On prendra $g=10$ m.s⁻²

A l'eau va monter de $h=1$ mm dans le capillaire

B l'eau va monter de $h=1$ cm dans le capillaire

C la pression dans l'eau au sommet de la colonne d'eau h est $P_0 + \rho gh$

D la pression dans l'eau au sommet de la colonne d'eau h est $P_0 - \rho gh$

E la pression dans l'eau au sommet de la colonne d'eau h est $P_0 - 2\sigma/R$

17 (**) Effet Donnan

De part et d'autre d'une membrane de dialyse, on a, à 27°C, 2 solutions à l'équilibre avec :

	P^{10^-} (mmol. L ⁻¹)	HCO ₃ ⁻ (mmol. L ⁻¹)	Na ⁺ (mmol. L ⁻¹)
Solution 1	1,5	?	16
Solution 2	0	?	?

P désigne une protéine négativement chargée

Données: $(RT/F) \ln(x) = 0,06 \log(x)$; $\log(2) = 0,3$

A $[Na^+]_2 = 10 \text{ mmol.L}^{-1}$

B $[Na^+]_2 = 4 \text{ mmol.L}^{-1}$

C la ddp $V_1 - V_2 = -36 \text{ mV}$

D la ddp $V_1 - V_2 = -24 \text{ mV}$

E la ddp $V_1 - V_2 = -18 \text{ mV}$

18 (**) Piles

On réalise une pile à l'aide des deux demi-piles suivantes:

-demi-pile 1: électrode de cuivre plongeant dans une solution de sulfate de cuivre CuSO₄ de concentration 0,03 mol.L⁻¹;

-demi-pile 2: électrode de plomb plongeant dans une solution de nitrate de plomb Pb(NO₃)₂ de concentration 0,03 mol.L⁻¹

On note par E₁ le potentiel rédox de la demi-pile 1 et E₂ celui de la demi-pile 2.

Données: $E^0(\text{Pb}^{2+}/\text{Pb}) = -0,13 \text{ V}$; $(RT/F) \ln(x) = 0,06 \log(x)$; $\log(3) = 0,48$

On peut affirmer que:

A E₁ est inférieur à E₂

B E₂ = -315 mV

C la fem de la pile en début de fonctionnement est 470 mV

D le volume de l'électrode de plomb a augmenté

E l'électrode en Pb est l'anode

19 (**) Transformation thermodynamique isobare

Soit un système constitué d'un récipient fermé par un piston mobile de masse négligeable qui peut bouger sans frottement le long des parois. Il contient une mole de gaz monoatomique parfait dans un volume de 1 L et se trouve à la pression $P=1$ bar. On chauffe le récipient jusqu'à ce que le volume atteigne 2 L

A- le travail reçu par le système vaut 200 J

B $\Delta U=150$ J

C la transformation est adiabatique

D $\delta Q = 250$ J

E si le poids du piston n'est pas nul et qu'il est positionné sur la face supérieure du récipient la pression à l'intérieur du récipient est différente de celle à l'extérieur

20 (**) Evaporation- ébullition

On enferme de l'eau liquide en quantité suffisante pour qu'il en reste toujours à l'état liquide dans un réservoir étanche contenant de l'air. Soit P_{vap} la pression partielle de l'eau en phase vapeur, P_{sat} la pression de vapeur saturante de l'eau et P_{tot} la pression totale régnant dans le réservoir

A à l'équilibre, on a $P_{vap} = P_{tot}$

B si $P_{sat} > P_{tot} > P_{vap}$, on obtient une ébullition

C si $P_{tot} > P_{sat} > P_{vap}$, on obtient une évaporation

D si $P_{tot} > P_{vap} > P_{sat}$, on obtient une condensation en eau de la vapeur

E si $P_{sat} > P_{vap} > P_{tot}$, on obtient une ébullition jusqu'à ce que $P_{vap} = P_{tot}$

21 (***) Mélange de deux isotopes

On considère un échantillon contenant initialement 10^{20} noyaux d'iode 125, dont la demi-vie est 60 jours, et 10^{24} noyaux d'iode 131, dont la demi-vie est elle 8 jours. On donne $2^{15} \approx 30000$

Au total, combien reste-t-il de noyaux après 120 jours ?

A environ $6 \cdot 10^{17}$

B environ $3 \cdot 10^{18}$

C environ $3 \cdot 10^{19}$

D environ $6 \cdot 10^{19}$

E environ $3 \cdot 10^{20}$

22 (***) et 23 (***) Osmoticité et Tonicité

On étudie le comportement des hématies du rat en présence de solutions d'osmolarités différentes. On rappelle qu'une solution à 1‰ correspond à 1 g de soluté pour 1000 mL d'eau. On prépare dans différents tubes à essai les solutions suivantes:

- Solution 1: NaCl à 2,9 ‰
- Solution 2: NaCl à 8,7 ‰
- Solution 3: urée à 1,8%
- Solution 4: glucose à 5,4%

22 (***) Osmoticité

En ce qui concerne l'osmolarité des différentes solutions par rapport au plasma dans des conditions physiologiques, on peut affirmer que:

- A la solution 1 est isoosmotique
- B la solution 2 est hyperosmotique
- C la solution 3 est hypoosmotique
- D la solution 4 est isoosmotique
- E aucune bonne réponse

23 (***) Tonicité

Dans chacun des tubes à essai, on rajoute deux gouttes de suspension d'hématie. La membrane des hématies est perméable à l'eau et à l'urée et imperméable aux ions et au glucose. On peut dire que :

- A la solution 1 est isotonique
- B la solution 2 est hypertonique
- C la solution 3 est hypotonique
- D la solution 4 est isotonique
- E aucune bonne réponse

24 (***) la sphère creuse

Une sphère creuse, de rayon intérieur R , porte une charge superficielle interne uniforme, de densité surfacique σ . Pour des raisons de symétrie, le champ électrique est nul en tout point situé à l'intérieur de la sphère.

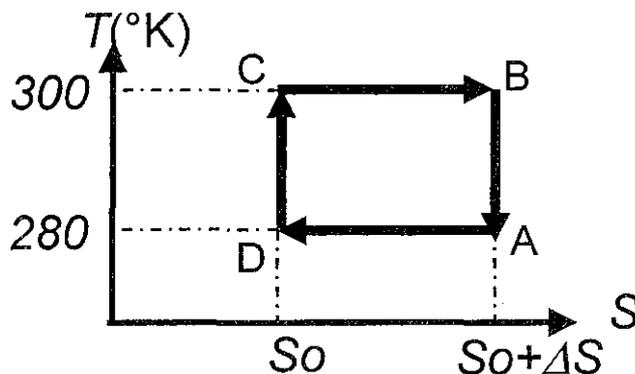
L'expression du potentiel électrique V_0 au centre O de la sphère et $V(r)$ en un point situé à la distance r du centre O telle que $0 < r < R$ valent parmi les 5 valeurs ci-dessous :

$$1 \quad \frac{\sigma R}{\epsilon_0} \quad 2 \quad \frac{\sigma R^2}{\epsilon_0} \quad 3 \quad \frac{\sigma 2 R}{\epsilon_0} \quad 4 \quad \frac{\sigma}{\epsilon_0 R} \quad 5 \quad \frac{\sigma}{\epsilon_0 \pi R^2}$$

- A $V_0 = 1$; $V(r) = 1$
- B $V_0 = 2$; $V(r) = 2$
- C $V_0 = 1$; $V(r) = 3$
- D $V_0 = 2$; $V(r) = 4$
- E $V_0 = 3$; $V(r) = 5$

25 (***) Thermodynamique : Travail

Un gaz parfait enfermé dans une enceinte étanche subit un cycle de compressions-détentes réversibles ADCBA représenté sur la figure ci-dessous dans le diagramme TS. On donne $T(A) = T(D) = 280$ K, $S(C) = S(D) = S_0$, $T(B) = T(C) = 300$ K, $S(A) = S(B) = S_0 + \Delta S$, $V(C) = 100$ L, $V(B) = 200$ L, $P(B) = 1$ bar, $R = 8$



- A la transformation BA est adiabatique
- B la pression $P(C)$ est égale à 2 bar
- C le travail échangé lors de la transformation CB par le gaz avec l'extérieur est $W(CB) = +6900$ J
- D le nombre de mole de gaz parfait est compris entre 7 et 9 moles
- E la variation d'entropie ΔS lors de la transformation CB est comprise entre 10 et 15 $J \cdot K^{-1}$

Faculté de Médecine Lyon Grange-Blanche

Mercredi 8 janvier 2009

Epreuve de Biologie Cellulaire de PCEM 1

Durée de l'épreuve : 60 minutes

Le fascicule comprend 20 QCM et 12 pages, y compris celle-ci, numérotées de 1 à 12 + 3 feuilles de brouillon

Vérifiez dès le début de l'épreuve que votre fascicule est complet

Chaque QCM comporte 5 propositions.

Il peut y avoir de **1 à 5 propositions justes** pour chaque question.

Une proposition n'est juste que si elle ne comporte aucune erreur : lisez et relisez les questions attentivement

Un schéma est souvent utile pour assister le raisonnement

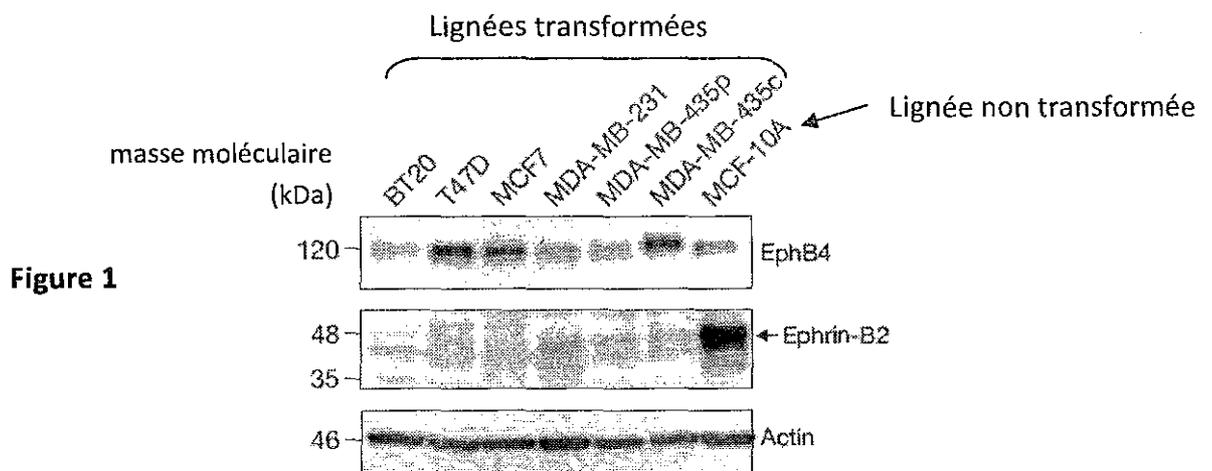
Les questions ont toutes la même valeur

Bon travail !

Les récepteurs à Ephrins (EphR) représentent une famille de protéines membranaires impliquées dans la migration des cellules pendant le développement, qui stimulent des réponses d'attraction ou de répulsion entre les cellules. Les EphR sont regroupés en deux sous-familles en fonction d'homologie de séquence : les EphA et les EphB. Les Ephrins sont les ligands membranaires de ces récepteurs, également regroupés en 2 catégories, les Ephrin-A, liés à la membrane par un groupe glycérophosphatidylinositol (GPI) et les Ephrin-B, qui possèdent un domaine transmembranaire. Des observations récentes ont suggéré que le système EphR/Ephrins jouait un rôle important dans le développement des tumeurs, et en particulier dans l'invasion tumorale, la formation de métastases et la néo-angiogenèse.

Dans un premier travail, les chercheurs ont étudié les rôles du système EphR/Ephrins dans le cancer du sein.

Ils ont analysé l'expression de EphB4 et de son ligand, l'Ephrin-B2 dans des lignées de cellules épithéliales du sein immortalisées transformées ou non. Les lysats de ces lignées cellulaires ont été traités avec le DTT puis analysés par électrophorèse en gel d'acrylamide en présence de SDS suivi de Western Blot (DTT/SDS-PAGE/WB). Les membranes ont été analysées avec les anticorps indiqués sur la **figure 1**.



Question 1. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés sur la **figure 1** vous pouvez conclure que :

- La région codante du gène de EphB4 comporte au moins 4500 nucléotides.
- Le couple EphB4-Ephrin-B2 pourrait exercer une signalisation paracrine dans les cellules MCF-10A.
- La différence de masse moléculaire apparente de Eph4B dans les cellules MDA-MB-435c pourrait s'expliquer par une différence de glycosylation de cette protéine dans cette lignée.
- EphB4 est associé à l'actine dans toutes les lignées cellulaires analysées.
- La protéine Ephrin-B2 est rapidement détruite par le protéasome dans les lignées de cellules transformées analysées.

Question 2. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés sur la **figure 1** vous pouvez conclure que :

- EphB4 est exprimé à la surface des cellules des lignées transformées, mais retenu dans un compartiment intracellulaire dans les cellules MCF-10A.
- Le traitement des cellules MCF-10A avec la phospholipase D entrainerait la libération d'Ephrin-B2 soluble.
- L'injection en sous-cutané de cellules de la lignée MCF-10A dans des souris immunodéficientes entrainerait l'apparition de tumeurs.
- La fonction kinase de EphB4 est vraisemblablement activée dans les cellules MCF-10A.
- La transduction de signal par Eph4B dépend vraisemblablement d'un changement de conformation du domaine intracellulaire du récepteur après liaison avec Ephrin-B2.

Pour étudier la voie de signalisation en aval de EphB4, les chercheurs ont produit une molécule recombinante soluble où le domaine extracellulaire de Ephrin-B2 a été couplé à la région Fc d'un anticorps IgG humain (**Figure 2A**). Ils ont immunoprécipité (IP) avec un anticorps anti-EphB4 les lysats traités des cellules MDA-MB-435c (435) et MCF7 avant et après culture pendant 15 min en présence de la protéine Ephrin-B2 Fc. Les précipités ont été analysés par DTT/SDS-PAGE/WB révélés avec un anticorps anti-EphB4 ou un anticorps anti-phosphotyrosine (PTyr) (**figure 2B**).

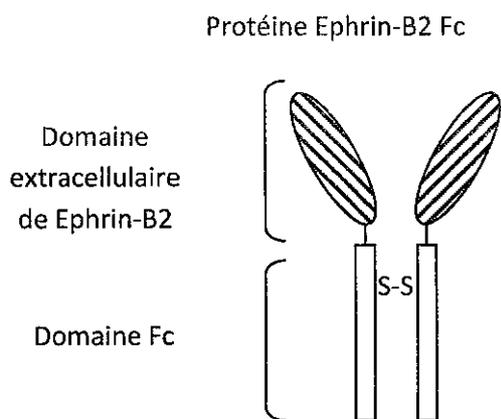


Figure 2A

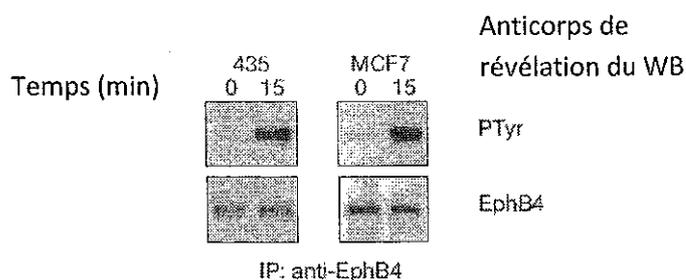
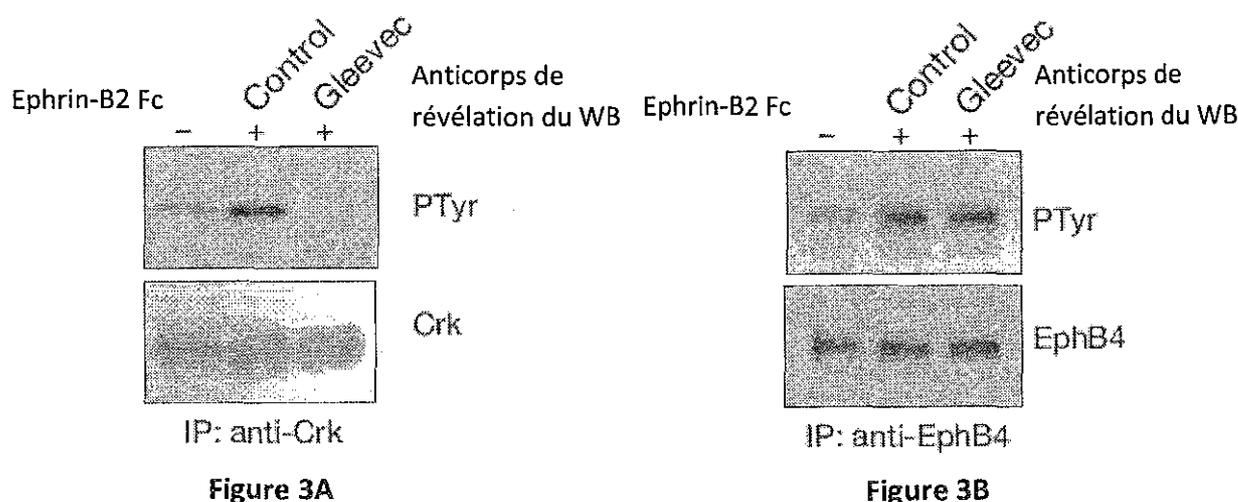


Figure 2B

Question 3. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés sur la **figure 2** vous pouvez conclure que :

- La protéine Ephrin-B2 Fc est phagocytée par les lignées de cancer du sein.
- La protéine Ephrin-B2 Fc augmente l'expression de EphB4 dans les 2 lignées de cancer du sein.
- La protéine Ephrin-B2 Fc entraine vraisemblablement la dimérisation de EphB4.
- La signalisation de EphB4 commence vraisemblablement par l'activation d'une protéine G trimérique.
- EphB4 possède au moins une tyrosine pouvant être phosphorylée dans son domaine intracellulaire.

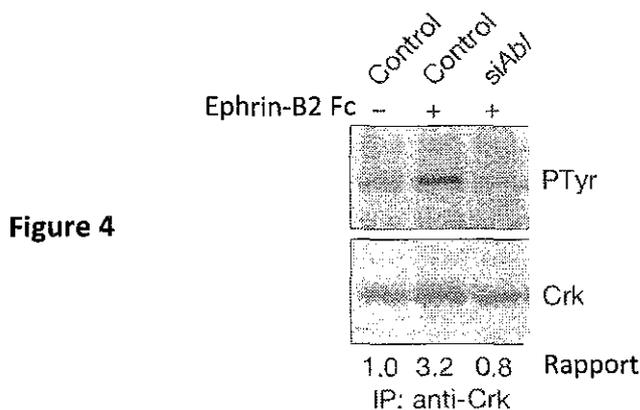
Les chercheurs ont observé que le traitement des cellules MDA-MB-435c et MCF7 entraînait la phosphorylation de l'adaptateur Crk qui possède un domaine SH2 et un domaine SH3 et qui représente une cible des kinases solubles de la famille Abl. S'interrogeant sur le rôle de Abl dans la phosphorylation de Crk après activation de EphB4, ils ont prétraité ou non (control) les cellules MDA-MB-435c avec la molécule Gleevec, un inhibiteur de la tyrosine kinase Abl. Ils ont ensuite exposé (+) ou non (-) pendant 15 min les cellules à la protéine Ephrin-B2 Fc. Ils ont immunoprécipité avec un anticorps anti-Crk (**Figure 3A**) ou anti-EphB4 (**Figure 3B**) les lysats des cellules MDA-MB-435c. Les précipités ont été analysés par DTT/SDS-PAGE/WB révélés avec les anticorps indiqués.



Question 4. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés sur la **figure 3** vous pouvez conclure que dans les cellules MDA-MB-435c cultivées en présence de la protéine Ephrin-B2 Fc:

- L'activation de EphB4 s'accompagne d'une phosphorylation de l'adaptateur Crk.
- La kinase Abl phosphoryle le récepteur de EphB4.
- L'adaptateur Crk s'associe à EphB4.
- La phosphorylation de EphB4 dépend de l'activité de Abl.
- Le récepteur EphB4 pourrait s'auto-phosphoryler.

Pour préciser le rôle de Abl dans la transduction de signal par EphB4, les chercheurs ont transfecté les cellules MDA-MB-435c avec un siRNA contrôle (control) ou un siRNA spécifique de Abl. Ils ont ensuite exposé (+) ou non (-) pendant 15 min les cellules à la protéine Ephrin-B2 Fc. Ils ont immunoprécipité avec un anticorps anti-Crk les lysats cellulaires. Les précipités ont été analysés par DTT/SDS-PAGE/WB révélés avec les anticorps indiqués (**Figure 4**). Les valeurs indiquées en bas du gel correspondent au rapport entre l'intensité du signal PTyr et du signal Crk, après normalisation dans les conditions de cellules non activée (piste de gauche : rapport défini comme = 1)



Question 5. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés sur la **figure 4** vous pouvez conclure que :

- A. Le siRNA contrôle augmente l'expression de Abl.
- B. Le siRNA Abl agit comme inhibiteur compétitif du site catalytique de Abl.
- C. Le siRNA Abl agit principalement en réduisant la transcription de Abl.
- D. La séquence du siRNA Abl est complémentaire de celle d'un intron de Abl.
- E. La phosphorylation de Crk dépend de l'ATP.

Les chercheurs ont étudié les conséquences de la modification de Eph4B. Les lysats des cellules MDA-MB-435c récoltées avant et après 30 min de culture en présence de la protéine Ephrin-B2 Fc ont été purifiés par chromatographie d'affinité sur une colonne de sépharose liée de manière covalente au domaine SH2 de Abl (Abl-SH2) ou de Crk (Crk-SH2). Les protéines purifiées ont été analysées par DTT/SDS-PAGE/WB révélé avec un anticorps anti-Eph4B (**Figure 5A**). Des lysats de ces mêmes cellules ont été immunoprécipités avec un anticorps anti-Abl, puis incubés en présence d'ATP et de la protéine Crk recombinante purifiée. Les produits de cette réaction ont été analysés par DTT/SDS-PAGE/WB révélé avec les anticorps indiqués sur la **figure 5B**.

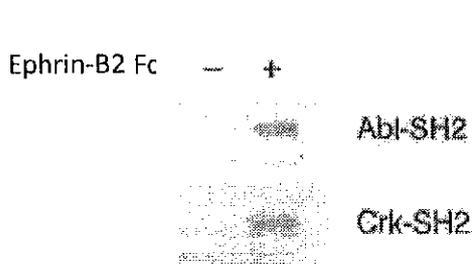


Figure 5A

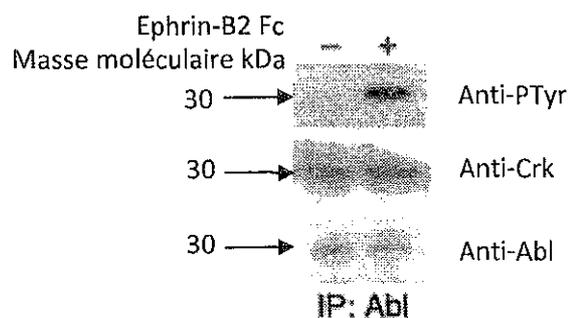


Figure 5B

Question 6. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés sur la **figure 5** vous pouvez conclure que dans les cellules MDA-MB-435c cultivées en présence de la protéine Ephrin-B2 Fc:

- A. Crk se lie à Abl par son domaine SH2.
- B. EphB4 pourrait recruter Abl par son domaine SH2.
- C. La seule protéine pouvant se lier au domaine SH2 de Crk est EphB4.
- D. Abl s'auto-phosphoryle.
- E. L'activité kinase d'Abl augmente.

La protéine Cas est une protéine d'assemblage, possédant un domaine SH2, qui participe aux voies de signalisation, de survie et de migration cellulaire activées par les intégrines. Les chercheurs ont étudié l'interaction Crk-Cas dans les cellules MDA-MB-435c cultivées pendant 15, 30 ou 45 min sur la fibronectine, seules ou en présence de la protéine Ephrin-B2 Fc. Les cellules ont été traitées comme décrit pour la figure 2B, en utilisant un anticorps anti-Cas pour l'IP, et un anticorps anti-Cas ou anti-Crk pour la révélation (**figure 6**).

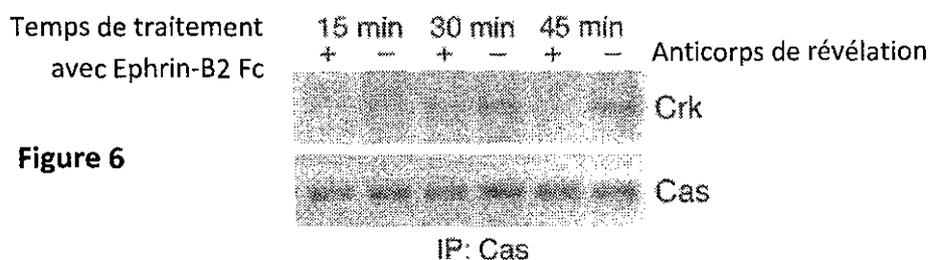


Figure 6

Question 7. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure que dans les cellules MDA-MB-435c:

- A. L'activation de EphB4 favorise l'association de Cas avec Crk.
- B. L'activation de EphB4 favorise la dégradation de Crk.
- C. La phosphorylation par Abl de Crk secondaire à l'activation de EphB4 diminue l'association de Crk avec Cas.
- D. L'association de Cas avec Crk pourrait se faire par le domaine SH2 de Cas.
- E. L'activation de EphB4 pourrait interférer avec la signalisation de survie déclenchée par les intégrines.

Pour analyser l'effet biologique de l'activation de EphB4, 1.10^4 cellules MDA-MB-435c ont été cultivées seules ou en présence de la protéine Ephrin-B2 Fc pendant 3 jours. Les cellules ont été comptées (**Figure 7A**), et le pourcentage de cellules marquées par l'Annexine-V-FITC a été déterminé par cytométrie de flux (**Figure 7B**).

Figure 7A

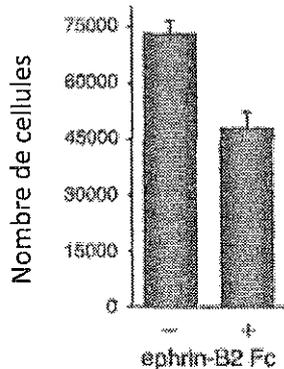
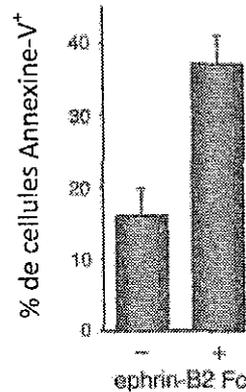


Figure 7B



Question 8. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure que dans les cellules MDA-MB-435c, l'activation de EphB4 :

- A. Allonge la phase G1 du cycle cellulaire.
- B. Entraîne l'apoptose.
- C. Active d'abord la caspase 8.
- D. Accélère l'augmentation de taille mais pas la division.
- E. Entraîne une augmentation de l'expression de la phosphatidylserine à la surface des cellules.

Les chercheurs ont ensuite synchronisé le cycle des cellules MDA-MB-435c en les cultivant en milieu pauvre en sérum, puis en les cultivant seules ou avec la protéine Ephrin-B2 Fc en présence de 10% de sérum et de Bromo-déoxyuridine (BrdU). Le pourcentage de cellules BrdU+ après 20h de culture a été déterminé par cytométrie de flux en utilisant un anticorps anti-BrdU-FITC (**Figure 8**).

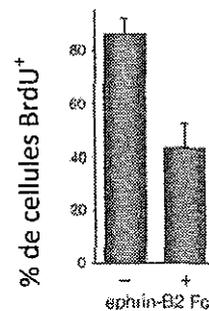
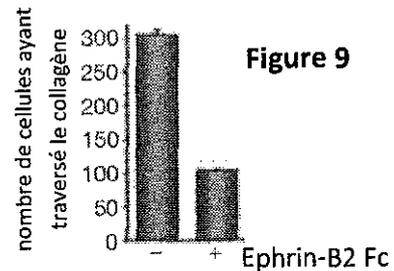


Figure 8

Question 9. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure que dans les cellules MDA-MB-435c:

- A. Le temps de doublement des cellules est <15h.
- B. L'activation de EphB4 entraîne un ralentissement de la synthèse d'ARN
- C. L'activation de EphB4 augmente la durée du cycle cellulaire.
- D. L'activation de EphB4 entraîne l'activation du point de contrôle du cycle G2/M.
- E. Le % de cellules entrant en phase S en 20h est réduit de moitié.

Considérant le rôle suggéré du système EphR/Ephrins dans l'invasion et les métastase tumorale, les chercheurs ont déposé 1.10^3 cellules MDA-MB-435c seules ou en présence de $3\mu\text{g/ml}$ de protéine Ephrin-B2 Fc, sur une couche de collagène. Ils ont compté 24h plus tard le nombre de cellules qui avaient traversé la couche de collagène (**Figure 9**).



Question 10. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure que, pour ce qui concerne les cellules MDA-MB-435c:

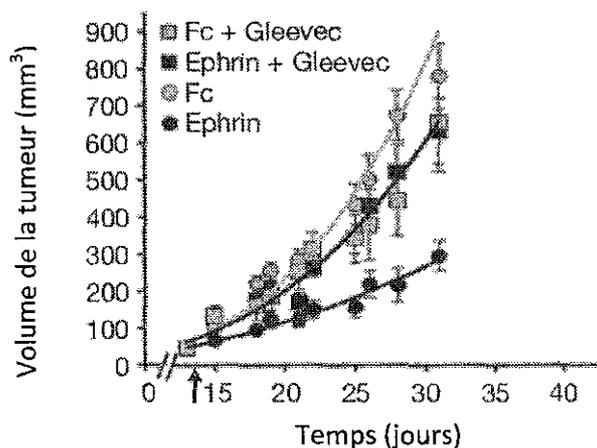
- A. L'activation de EphB4 augmente l'instabilité dynamique des microtubules.
- B. La toxine pertussique supprimerait l'effet d'Ephrin-B2 sur l'invasion du collagène.
- C. L'activation de EphB4 inhibe la migration des cellules au travers du collagène.
- D. L'effet de Ephrin-B2 pourrait être expliqué par une inhibition de la production de métalloprotéases de la matrice.
- E. Le Gleevec pourrait supprimer l'effet de Ephrin-B2 sur l'invasion du collagène.

Pour conclure leur étude, les chercheurs ont injecté 1.10^5 cellules MDA-MB-435c en sous-cutané dans des souris immunodéficientes. Après 14 jours, une petite tumeur était palpée chez toutes les souris, qui ont alors reçu en injection intraveineuse tous les 2 jours :

- Groupe 1 : la protéine Ephrin-B2 Fc (Ephrin)
- Groupe 2 : la protéine recombinante contrôle correspondant à la région constante d'une IgG humaine (Fc)
- Groupe 3 : la protéine Ephrin-B2 Fc + le Gleevec ((Ephrin + Gleevec)
- Groupe 4 : la protéine contrôle + le Gleevec (Fc + Gleevec)

La taille des tumeurs a été mesurée jusqu'au jour 32 (**Figure 10**)

Figure 10



Question 11. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure que:

- A. L'activation de EphB4 ralentit la croissance des tumeurs formées dans le souris par les cellules MDA-MB-435c.
- B. La protéine Fc facilite la phagocytose des cellules tumorales par les macrophages.
- C. La kinase Abl est vraisemblablement impliquée dans l'effet de EphB4 sur la croissance tumorale.
- D. Le Gleevec favorise la croissance des tumeurs.
- E. L'injection de la protéine Ephrin-B2 Fc pourrait favoriser l'apoptose des cellules MDA-MB-435c *in vivo*.

Un deuxième groupe de chercheurs a prolongé ces travaux pour comprendre le rôle du système EphR/Ephrin et de la kinase Abl dans l'adhérence des cellules à la matrice extracellulaire

Lorsqu'elle est localisée dans le cytoplasme, cette kinase favorise la polymérisation des filaments d'actine, mais inhibe la migration cellulaire. Ces scientifiques ont construit un plasmide contenant la séquence codante d'une forme constitutivement active de la kinase Abl associée à une étiquette HA et placée sous le contrôle d'un promoteur régulé par la doxycycline (Doxy). Ils ont transfecté les cellules humaines épithéliales de rein HEK293 (= HEK293-Abl⁺) qui, par ailleurs, expriment Eph4B. Les lysats des cellules traitées pendant le temps indiqué (**Figure 11**) avec 2 µg/ml de Doxycycline, en présence ou non d'un second inhibiteur de Abl (Imatimib) ont été analysés par DTT/SDS-PAGE/WB révélés avec les anticorps indiqués.

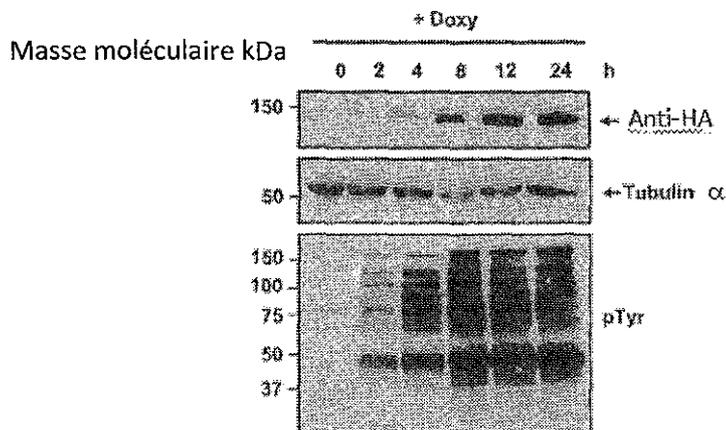


Figure 11

Question 12. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure que:

- A. La doxycycline agit en bloquant la dégradation de Abl par le protéasome.
- B. Crk est l'unique substrat de Abl.
- C. Les microtubules sont phosphorylés et dépolymérisés par Abl.
- D. Les cellules HEK293 non transfectées n'expriment pas Abl.
- E. La révélation avec l'anticorps anti-tubuline est un contrôle de charge du gel.

Les cellules HEK293-Abl⁺ ont été cultivées dans des puits couverts de fibronectine pendant 12h à 37°C. Ces cellules ont ensuite été traitées pendant 2h avec la Doxycycline, en présence ou non d'Imatinib comme indiqué. Les cellules ont alors été fixées, perméabilisées et marquées avec la phalloïdine-FITC, puis analysées en microscopie à fluorescence. L'image de droite correspond à un agrandissement de la zone encadrée sur l'image de gauche (**Figure 12**).

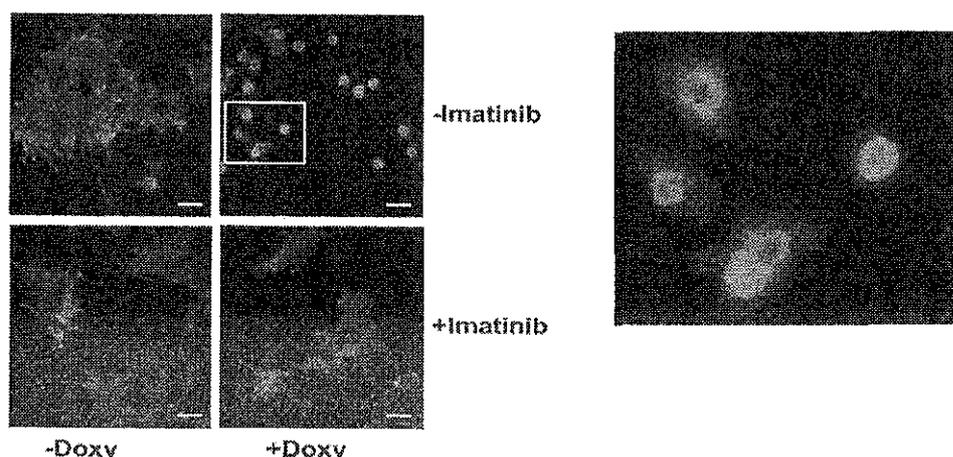


Figure 12

Question 13. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure à propos des cellules HEK293-Abl⁺ que:

- L'échelle de taille sur les images de gauche correspond à 100 nm.
- L'activité de Abl modifie le rapport actine monomère/actine polymérisée.
- Le Gleevec aurait vraisemblablement le même effet que l'Imatinib dans cette expérience.
- Les images de la figure 12 ont été obtenues en microscopie confocale.
- L'augmentation de l'activité kinase de Abl s'accompagne d'une diminution de l'adhésion des cellules à la fibronectine.

Pour préciser ces résultats, les chercheurs ont mesuré l'adhérence des cellules HEK293-Abl⁺ à la fibronectine avant et après traitement à la Doxycycline. La **figure 13** indique le pourcentage de cellules adhérentes en fonction de la concentration en fibronectine présente sur le fond des puits de culture.

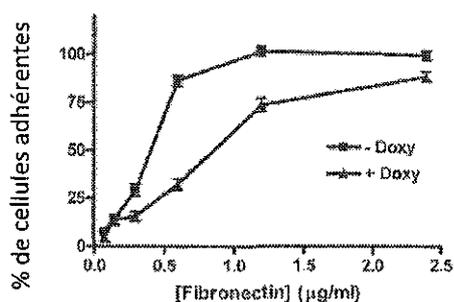
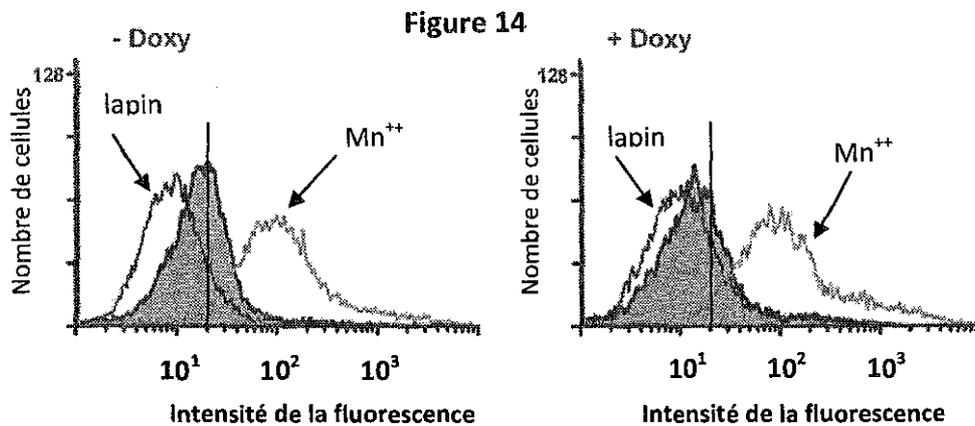


Figure 13

Question 14. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure à propos de l'adhérence à la fibronectine des cellules HEK293-Abl⁺:

- A. L'activation de Abl s'accompagne d'une diminution de l'adhérence.
- B. Le traitement à la Doxycycline favorise l'activation des points d'adhésion focale.
- C. Le traitement avec la protéine Ephrin-B2 Fc augmenterait vraisemblablement l'adhésion des cellules.
- D. Le Gleevec inhiberait vraisemblablement l'effet de la Doxycycline.
- E. L'adhérence dépend vraisemblablement des intégrines exprimées par les cellules.

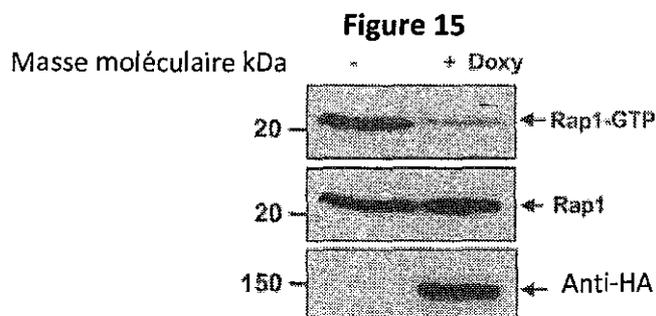
Cherchant à comprendre ces observations, les chercheurs ont analysé en cytométrie de flux les cellules HEK293-Abl⁺ traitées ou non à la Doxycycline, puis fixées et marquées avec un anticorps monoclonal de souris reconnaissant spécifiquement la conformation active de l'intégrine $\beta 1$ qui se lie à la fibronectine. Un anticorps de lapin spécifique des immunoglobulines de souris et couplé au FITC a été utilisé comme anticorps secondaire. Les résultats sont présentés sur la **figure 14**. La surface grise est située sous la courbe de marquage avec l'anticorps anti-intégrine $\beta 1$. La courbe Mn⁺⁺ correspond au marquage avec cet anticorps des cellules exposées à 200 μ M de Mn⁺⁺. La courbe « lapin » correspond aux cellules marquées seulement avec l'anticorps de lapin-FITC.



Question 15. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure en ce qui concerne les cellules HEK293-Abl⁺ que:

- A. La courbe obtenue avec l'anticorps de lapin seul sert de contrôle négatif pour l'analyse.
- B. Le traitement à la Doxycycline diminue l'expression intracellulaire de l'intégrine $\beta 1$.
- C. Le traitement à la Doxycycline diminue l'expression en surface de l'intégrine $\beta 1$.
- D. l'activation de EphB4 s'accompagnerait vraisemblablement d'une diminution de l'adhérence des cellules HEK293 à la fibronectine.
- E. La Doxycycline se lie à l'intégrine $\beta 1$ et empêche sa transition en conformation active.

Considérant ces résultats, les chercheurs ont voulu connaître le rôle éventuel de la petite GTPase monomérique Rap1 qui peut se lier à la membrane et qui est impliquée dans la signalisation d'activation des intégrines de l'intérieur vers l'extérieur (« inside-out »). Ils ont traité ou non les cellules HEK293-Abl⁺ pendant 2 heures avec la Doxycycline. Les lysats cellulaires ont été analysés par DTT/SDS-PAGE/WB révélés avec un anticorps anti-Rap1, ou un anticorps reconnaissant spécifiquement Rap1-GTP, comme indiqué sur la **figure 15**.



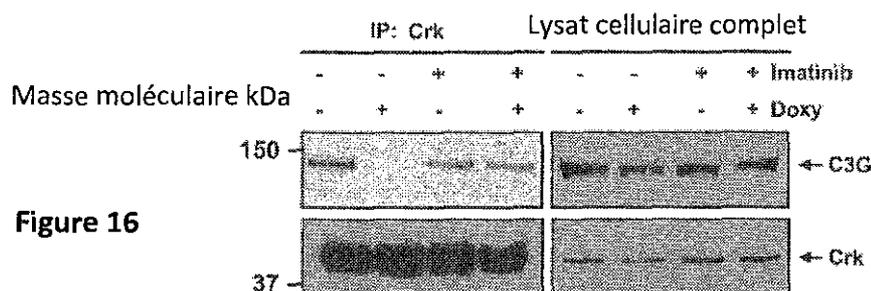
Question 16. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure en ce qui concerne les cellules HEK293-Abl⁺ que:

- La doxycycline augmente l'expression de la protéine Abl recombinante.
- La doxycycline augmente l'activité kinase de Abl dans les cellules.
- La phosphorylation de Rap1 par Abl entraîne sa dégradation rapide par le protéasome.
- L'augmentation de l'activité kinase de Abl s'accompagne d'une augmentation du rapport Rap1-GDP/Rap1-GTP.
- La protéine Rap1 possède une activité GTPase.

Question 17. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure que:

- La protéine Rap1 se fixe sur le feuillet extracellulaire de la membrane plasmique.
- La protéine Rap1 se fixe à la membrane par une attache lipidique.
- La protéine Rap1 doit se dissocier d'une sous-unité β/γ pour être active.
- La protéine Rap1 est inactivée par l'action d'une protéine GAP.
- La protéine Rap1 est synthétisée dans le réticulum endoplasmique.

La protéine C3G se lie au domaine SH3 de l'adaptateur Crk, et le complexe C3G/Crk fonctionne comme un facteur d'échange de guanine (GEF) pour Rap1. Considérant l'action de Abl sur Crk décrite plus haut, les chercheurs ont traité les cellules HEK293-Abl⁺ pendant 2 heures avec la doxycycline, en présence ou non d'Imatinib. Une partie des lysats cellulaires a été analysé par DTT/SDS-PAGE/WB révélé avec les anticorps indiqués (**Figure 16A**). L'autre partie a été d'abord immunoprécipité avec un anticorps anti-Crk, puis analysé par DTT/SDS-PAGE/WB révélé avec les anticorps indiqués (**Figure 16B**).



Question 18. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure que:

- A. La protéine Crk possède un domaine riche en proline.
- B. L'activation de la kinase Abl s'accompagne d'une diminution de l'expression de la protéine C3G.
- C. La phosphorylation de Crk diminue son association avec C3G.
- D. Abl phosphoryle la protéine C3G.
- E. L'activation de la kinase Abl s'accompagne d'une diminution de l'activation de l'intégrine $\beta 1$.

Question 19. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure que:

- A. La plupart des intégrines relie la matrice extracellulaire aux filaments de kératine.
- B. La phosphorylation par Abl pourrait conduire à la création d'une liaison intramoléculaire covalente entre une tyrosine phosphorylée et le domaine SH2 de Crk.
- C. Eph4B est transporté depuis le trans-Golgi jusqu'à la membrane plasmique par des vésicules couvertes d'un manteau de protéines CopII.
- D. Le transport vésiculaire de EphB4 est contrôlé par le récepteur au mannose-6P.
- E. Les glycosylations des Ephrin A exprimées à la membrane plasmique sont résistantes à l'activité de l'enzyme EndoH.

Question 20. En fonction de vos connaissances générales en biologie cellulaire et des résultats présentés, vous pouvez conclure que:

- A. Le système EphR/Ephrin n'a pas d'effet sur le développement des cancers du sein.
- B. L'expression d'EphB4 par certaines cellules cancéreuses pourrait favoriser leur apoptose.
- C. EphB4 joue vraisemblablement le rôle d'oncogène dans le cancer du sein.
- D. Le traitement des patientes porteuses de cancer du sein avec le Gleevec pourrait augmenter le risque de métastases.
- E. Après leur liaison aux EphR, certains Ephrins stimulent des voies de signalisation dans les cellules qui expriment les Ephrins.

FACULTE DE MEDECINE LYON GRANGE-BLANCHE

PCEM 1 - Sciences humaines et sociales

Jeudi 14 mai 2009

----- 0 -----

Faculté de médecine Lyon Grange Blanche

PCEM1 - SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

Jeudi 14 mai 2009

Dissertation

Note sur 40 - 1 heure 30 de réflexion

1 heure de rédaction

Le techniquement possible est-il éthiquement acceptable ?

ANATOMIE

PCEM 1

2008-2009

le 27.4.09
Bon à faire
17

CONCOURS de PCEM 1 EPREUVE D'ANATOMIE

14 mai 2009

Fascicule de QCM

- Ce fascicule comporte :
 - 60 QCM numérotés de 1 à 60
 - 18 pages dont 3 pages de brouillon
- Chaque question comporte 5 items (A, B, C, D, E)

Recommandations :

- 1. Vérifier que votre nom figure sur la grille de réponses**
- 2. Vérifier que le sujet contient bien le nombre annoncé de questions et de pages**

**Cocher pour chacune des 60 questions suivantes,
la ou les réponses justes.**

Bon travail !

Question 1 :

Terminologie anatomique

- A. Les pays francophones et le Collège médical français des Professeurs d'anatomie ont adopté la traduction française littérale de la nomenclature internationale.
- B. Les termes choisis dans la nomenclature internationale constituent un repère pour la mémoire, mettant en valeur une notion informative et descriptive.
- C. La nomenclature internationale a supprimé tous les éponymes ou noms propres.
- D. La nomenclature internationale a supprimé les homonymes.
- E. La nomenclature internationale veille à harmoniser les termes intéressant une même région.

Question 2 :

Termes et localisations

- A. Un élément est axial s'il est situé dans l'axe du corps.
- B. Une partie est crâniale lorsqu'elle est en avant du tronc.
- C. Une partie est distale lorsqu'elle est proche de l'extrémité inférieure du tronc.
- D. Un élément est médial lorsqu'il est proche du plan sagittal médian.
- E. Un élément est supérieur lorsqu'il est placé au-dessus d'un autre.

Question 3

Les os

- A. Un os est long lorsque l'une de ses dimensions est très supérieure aux deux autres.
- B. La croissance en longueur d'un os long se fait au niveau du cartilage de conjugaison.
- C. Le cartilage de conjugaison est situé à la jonction diaphyso-épiphyse ou métaphyse.
- D. Tous les cartilages de conjugaison dans l'organisme ont le même potentiel de croissance.
- E. La croissance en largeur d'un os long se fait à partir du périoste.

Question 4

La clavicule

- A. La clavicule est un os long de la ceinture scapulaire.
- B. Sur la face inférieure de la clavicule s'insère le muscle deltoïde.
- C. Sur la face inférieure de la clavicule s'insèrent les ligaments trapézoïde et conoïde, assurant la stabilité de l'articulation acromio-claviculaire.
- D. Sur le bord antérieur de la clavicule s'insère le muscle trapèze.
- E. La clavicule s'articule avec le sternum.

Question 5

La scapula

- A. La scapula est un os plat.
- B. La scapula présente une face costale ou fosse sub-scapulaire.
- C. La face postérieure de la scapula est divisée en deux par l'acromion.
- D. Le bord latéral de la scapula s'appelle le bord spinal.
- E. L'acromion est la continuité de l'épine de la scapula. C'est un processus au-dessus de la tête humérale.

Question 6

La scapula

- A. A la face postérieure, au-dessus de l'épine de la scapula s'insère le muscle supra-épineux.
- B. Sur le bord supérieur de la scapula se trouve l'incisure scapulaire au pied du processus coracoïde.
- C. ~~Dans l'incisure scapulaire cheminent l'artère et le nerf supra-scapulaire.~~
- D. Le processus coracoïde de la scapula a la forme d'un doigt demi-fléchi qui se dirige en haut et en arrière.
- E. Sur le tubercule infra-glénoïdal de la scapula s'insère la courte portion du biceps.

Question 7

Les os de la main

- A. La rangée proximale du carpe est constituée, de dehors en dedans par : l'os scaphoïde, l'os lunatum, l'os trichetrum et l'os pisiforme.
- B. Le scaphoïde s'articule avec l'os capitatum.
- C. L'os hamatum s'articule avec le scaphoïde.
- D. L'os hamatum s'articule avec le 4^{ème} métacarpien.
- E. Le trapézoïde s'articule avec le 1er métacarpien.

Question 8

Les articulations de la ceinture du membre supérieur

- A. L'articulation acromio-claviculaire est une articulation de type synoviale.
- B. Le ligament conoïde est un ligament tendu entre le processus coracoïde et la face inférieure de la clavicule.
- C. Le ligament trapézoïde est un ligament tendu entre le processus coracoïde et le processus acromial.
- D. L'articulation scapulo-humérale est une articulation synoviale sphéroïde à trois degrés de liberté.
- E. Il existe un plan de glissement entre le plan de la scapula et le squelette thoracique, réalisant une véritable articulation scapulo-thoracique.

Question 9

Articulation du coude

- A. L'articulation huméro-ulnaire est une ginglyme.
- B. L'articulation huméro-radiale est une articulation de type sphéroïde.
- C. L'articulation radio-ulnaire proximale est une articulation de type sphéroïde.
- D. Le capitulum est une saillie antérieure et arrondie de l'humérus qui constitue la partie latérale de la trochlée humérale.
- E. Le capitulum s'articule avec le pourtour de la tête radiale.

Question 10

Anatomie fonctionnelle du coude

- A. L'articulation huméro-ulnaire est une articulation à un seul degré de liberté.
- B. Le coude permet une flexion active d'environ 140°.
- C. Lorsque le coude est tendu, c'est-à-dire en extension, l'axe du bras n'est pas aligné avec l'axe de l'avant-bras. Il existe un cubitus valgus physiologique.
- D. La pronation est le mouvement de rotation qui amène le pouce en dedans, plaçant la paume de la main en arrière, en position anatomique.
- E. La supination est le mouvement de rotation qui place le pouce en dedans, la paume de la main regardant en arrière, en position anatomique.

Question 11

Les muscles de l'épaule

- A. Le muscle infra-épineux est un muscle rotateur latéral.
- B. Le muscle sub-scapulaire est un muscle rotateur latéral.
- C. Le muscle grand pectoral est un muscle rotateur médial.
- D. Le muscle grand rond est un muscle rotateur médial.
- E. Le muscle petit rond est un muscle rotateur latéral.

Question 12

Les muscles de l'épaule

- A. Le muscle grand dorsal se termine sur la crête du tubercule majeur de l'humérus.
- B. Le muscle petit pectoral se termine sur la crête du tubercule mineur de l'humérus.
- C. Le muscle dentelé antérieur se termine sur le bord axillaire de la scapula.
- D. Le muscle deltoïde s'insère sur le tiers latéral de la clavicule, sur le processus acromial et sur l'épine de la scapula.
- E. Le muscle infra-épineux se termine sur la facette supérieure du tubercule majeur de l'humérus (trochiter).

Question 13

Les muscles de l'épaule

- A. Le muscle petit rond prend son insertion d'origine dans la fosse infra-épineuse, le long du bord latéral ou axillaire de la scapula.
- B. Le muscle petit rond est innervé par le nerf axillaire.
- C. Le muscle grand rond se termine sur la crête du tubercule majeur de l'humérus.
- D. Le muscle sub-scapulaire se termine sur le tubercule mineur de l'humérus ou trochin.
- E. Le muscle deltoïde est abducteur du bras.

Question 14

Les muscles de l'épaule

- A. Le muscle grand dorsal se termine sur la crête du tubercule majeur de l'humérus.
- B. Le muscle grand dorsal est innervé par le nerf thoraco-dorsal.
- C. Le muscle dentelé antérieur s'insère sur le bord latéral du grill costal.
- D. Le muscle petit pectoral se trouve en arrière du plexus brachial.
- E. Le muscle grand dorsal est adducteur du bras et rotateur latéral.

Question 15

Les muscles de l'épaule

- A. Le muscle grand pectoral se termine sur la crête du tubercule majeur de l'humérus avec le muscle sub-scapulaire.
- B. Le muscle petit pectoral se termine sur le processus acromial de la scapula.
- C. Le muscle grand pectoral est adducteur du bras et rotateur médial du bras.
- D. Le muscle petit pectoral est innervé par le nerf axillaire.
- E. Le muscle petit pectoral est abducteur du bras.

Question 16

Les muscles de l'épaule

- A. Le muscle supra-épineux se termine sur le tubercule majeur de l'humérus.
- B. Le muscle infra-épineux se termine sur le tubercule mineur de l'humérus.
- C. Le muscle grand rond se termine sur la crête du tubercule mineur de l'humérus.
- D. Le muscle sub-scapulaire est abducteur du bras.
- E. Le muscle sub scapulaire est innervé par le nerf axillaire.

Question 17

Les muscles de l'épaule

Parmi les muscles suivants, lesquels sont rotateur latéral du bras ?

- A. Le muscle supra-épineux.
- B. Le muscle infra-épineux.
- C. Le muscle petit rond.
- D. Le muscle grand rond.
- E. Le muscle sub-scapulaire.

Question 18

L'espace axillaire latéral

- A. L'espace axillaire latéral est limité médialement par le chef long du biceps.
- B. L'espace axillaire latéral est limité en bas par le muscle grand rond.
- C. L'espace axillaire latéral est limité en haut par le muscle petit rond.
- D. L'espace axillaire latéral est limité latéralement par le muscle deltoïde.
- E. L'espace axillaire latéral livre passage au nerf radial.

Question 19

Les muscles du bras

- A. Le chef long du biceps brachial prend son insertion d'origine sur le tubercule supra-glénoïdal.
- B. Le chef court du biceps brachial prend son insertion d'origine sur le processus acromial.
- C. Le muscle biceps brachial se termine sur la tubérosité ulnaire.
- D. Le muscle biceps brachial est innervé par le nerf médian.
- E. Le muscle biceps brachial est fléchisseur de l'avant-bras ; il est supinateur lorsque l'avant-bras est en pronation.

Question 20

Les muscles du bras

- A. Le muscle coraco-brachial est innervé par le nerf musculo-cutané.
- B. Le muscle brachial se termine sur la moitié postérieure de la tubérosité du radius.
- C. Le chef latéral du muscle triceps brachial s'insère à la face postérieure de l'humérus, au-dessus du sillon du nerf radial.
- D. Le chef médial du muscle triceps brachial s'insère à la face postérieure de l'humérus au-dessus du sillon du nerf radial.
- E. Le muscle triceps brachial est innervé par le nerf musculo-cutané.

Question 21

Les muscles de l'avant-bras

- A. Le muscle brachio-radial s'insère sur le tiers inférieur du bord latéral de l'humérus.
- B. Le muscle brachio-radial se termine sur le tiers moyen de la face latérale du radius.
- C. Le muscle brachio-radial est innervé par le nerf médian.
- D. Le muscle brachio-radial est fléchisseur de l'avant-bras lorsque l'avant-bras est en position de fonction.
- E. Le muscle brachio-radial a une action de supination lorsque la main est en pronation forcée.

Question 22

Les muscles de l'avant-bras

- A. Le muscle rond pronateur se termine sur la face latérale de la base du processus styloïde du radius.
- B. Le muscle rond pronateur est innervé par le nerf médian.
- C. Le muscle fléchisseur radial du carpe prend son insertion d'origine sur l'épicondyle latéral de l'humérus.
- D. Le muscle fléchisseur radial du carpe se termine sur la base du 2^{ème} métacarpien.
- E. Le muscle fléchisseur radial du carpe est innervé par le nerf médian.

Question 23

Les muscles de l'avant-bras

- A. Le muscle long palmaire est innervé par le nerf médian.
- B. Le muscle carré pronateur est innervé par le nerf radial.
- C. Le muscle extenseur ulnaire du carpe est innervé par le nerf radial.
- D. Le muscle supinateur est innervé par le nerf radial.
- E. Le muscle long fléchisseur du pouce est innervé par le nerf médian.

Question 24

Les muscles de la main

- A. Le muscle opposant du pouce est innervé par le nerf ulnaire.
- B. Le muscle premier lombrical est innervé par le nerf ulnaire.
- C. Le muscle premier interosseux dorsal est innervé par le nerf médian.
- D. Le muscle premier interosseux palmaire est innervé par le nerf ulnaire.
- E. Le muscle adducteur du pouce est innervé par le nerf médian.

Question 25

Les muscles de la colonne du pouce

- A. Le muscle long abducteur du pouce se termine sur la base du 1^{er} métacarpien.
- B. Le muscle long extenseur du pouce se termine à la face dorsale de la base de la phalange distale du pouce.
- C. ~~Le tendon du muscle court extenseur du pouce longe le tendon du muscle long extenseur du pouce et forme la limite médiale de la tabatière anatomique.~~
- D. Le muscle long abducteur du pouce est innervé par le nerf radial.
- E. Le muscle court abducteur du pouce est innervé par le nerf radial.

Question 26

Le plexus brachial

- A. Le tronc supérieur du plexus brachial est formé par l'union des rameaux ventraux des racines C5-C6-C7.
- B. Le tronc moyen du plexus brachial est constitué par le rameau ventral de C7.
- C. Le tronc inférieur du plexus brachial est formé par l'union des rameaux ventraux de C7-C8 et Th1.
- D. Les troncs du plexus brachial se trouvent dans la partie supra-claviculaire, dans l'espace inter-scalénique, limité en arrière par le muscle scalène antérieur.
- E. Dans l'espace inter-scalénique, dans la partie supra-claviculaire, les troncs du plexus brachial se trouvent en avant de l'artère axillaire.

Question 27

Le plexus brachial

- A. Le faisceau latéral du plexus brachial est constitué par les divisions postérieures des trois troncs.
- B. Le faisceau médial du plexus brachial est constitué par la division antérieure du tronc inférieur.
- C. Le faisceau médial du plexus brachial longe le bord médial de la veine axillaire.
- D. Dans la fosse axillaire, l'artère axillaire se trouve en position latérale par rapport à la veine axillaire.
- E. Le nerf médian est en avant de l'artère axillaire dans la fosse axillaire.

Question 28

Les branches du plexus brachial

- A. Le nerf musculo-cutané est une branche terminale du faisceau latéral du plexus brachial.
- B. Le nerf ulnaire est une branche terminale du faisceau médial du plexus brachial.
- C. Le faisceau postérieur du plexus brachial donne deux branches terminales : le nerf radial et le nerf axillaire.
- D. Le nerf thoraco-dorsal est une branche du faisceau latéral du plexus brachial.
- E. Le nerf cutané médial du bras est une branche du faisceau latéral du plexus brachial.

Question 29

Innervation du membre supérieur

La sensibilité de la pulpe du 2^{ème} doigt de la main est assurée par :

- A. Nerf médian.
- B. Nerf radial.
- C. Nerf ulnaire.
- D. Nerf musculo-cutané.
- E. Autre.

Question 30

Innervation du membre supérieur

La sensibilité de la peau en regard de la face dorsale du 2^{ème} métacarpien est assurée par :

- A. Nerf médian.
- B. Nerf radial.
- C. Nerf ulnaire.
- D. Nerf musculo-cutané.
- E. Autre.

Question 31

Innervation du membre supérieur

La sensibilité cutanée de la région postéro-médiale du bras est assurée par :

- A. Nerf médian.
- B. Nerf radial.
- C. Nerf ulnaire.
- D. Nerf musculo-cutané.
- E. Autre.

Question 32

Innervation du membre supérieur

L'innervation sensitive de la pulpe du bord médial du 3^{ème} doigt est assurée par :

- A. Nerf médian.
- B. Nerf radial.
- C. Nerf ulnaire.
- D. Nerf musculo-cutané.
- E. Autre.

Question 33

Innervation du membre supérieur

L'innervation sensitive de la peau en regard de la face dorsale du 5^{ème} métacarpien est assurée par :

- A. Nerf médian.
- B. Nerf radial.
- C. Nerf ulnaire.
- D. Nerf musculo-cutané.
- E. Autre.

Question 34

Innervation motrice du membre supérieur

Le muscle biceps brachial est innervé par :

- A. Nerf médian.
- B. Nerf ulnaire.
- C. Nerf axillaire.
- D. Nerf radial.
- E. Autre.

Question 35

Innervation motrice du membre supérieur

Le muscle triceps brachial est innervé par :

- A. Nerf médian.
- B. Nerf ulnaire.
- C. Nerf axillaire.
- D. Nerf radial.
- E. Autre.

Question 36

Innervation motrice du membre supérieur

Le muscle brachio-radial est innervé par :

- A. Nerf médian.
- B. Nerf ulnaire.
- C. Nerf axillaire.
- D. Nerf radial.
- E. Autre.

Question 37

Innervation motrice du membre supérieur

Le muscle fléchisseur ulnaire du carpe est innervé par :

- A. Nerf médian.
- B. Nerf ulnaire.
- C. Nerf axillaire.
- D. Nerf radial.
- E. Autre.

Question 38

Innervation motrice du membre supérieur

Le muscle fléchisseur superficiel des doigts est innervé par :

- A. Nerf médian.
- B. Nerf ulnaire.
- C. Nerf axillaire.
- D. Nerf radial.
- E. Autre.

Question 39

Le muscle grand fessier

- A. Le muscle grand fessier s'insère sur le 5^{ème} postérieur de la crête iliaque ou crête de l'os coxal.
- B. Le muscle grand fessier s'insère sur la face externe de l'ilium, en avant de la ligne glutéale postérieure.
- C. Le muscle grand fessier s'insère à la face antérieure du sacrum.
- D. Le muscle grand fessier se termine sur le bord postérieur du tractus ilio-tibial.
- E. Le muscle grand fessier est innervé par le nerf glutéal supérieur.

Question 40

Le muscle tenseur du fascia lata

- A. Le muscle tenseur du fascia lata s'insère sur la crête iliaque (crête de l'os coxal).
- B. Le fascia muscle tenseur du lata s'insère sur l'épine iliaque antérieure et inférieure.
- C. Le muscle tenseur du fascia lata se termine sur le bord antérieur du tractus ilio-tibial.
- D. Le muscle tenseur du fascia lata est innervé par le nerf glutéal supérieur.
- E. Le muscle tenseur du fascia lata est rotateur latéral de la cuisse.

Question 41

Le muscle moyen fessier

- A. Le muscle moyen fessier s'insère sur la face externe de l'ilium, entre la crête iliaque ou crête de l'os coxal et les lignes glutéales antérieure et inférieure.
- B. Le muscle moyen fessier s'insère sur la face latérale du grand trochanter.
- C. Le muscle moyen fessier, dans la région glutéale, se trouve sous le plan des muscles grand fessier et tenseur du fascia lata.
- D. Le muscle moyen fessier est innervé par le nerf glutéal supérieur.
- E. Le muscle moyen fessier est abducteur de la cuisse et rotateur médial, par ses fibres antérieures.

Question 42

Le muscle petit fessier

- A. Le muscle petit fessier s'insère sur la face externe de l'ilium en arrière de la ligne glutéale antérieure.
- B. Le muscle petit fessier s'insère sur la face latérale du grand trochanter.
- C. Le muscle petit fessier est innervé par le nerf glutéal inférieur.
- D. Le muscle petit fessier est un muscle superficiel de la région fessière.
- E. Le muscle petit fessier est abducteur de la cuisse.

Question 43

Le muscle piriforme

- A. Le muscle piriforme est un muscle pelvi-trochantérien.
- B. Le muscle piriforme s'insère sur la face pelvienne du sacrum.
- C. Le muscle piriforme traverse la grande incisure ischiatique (grande échancrure sciatique), pour gagner la région fessière.
- D. Le muscle piriforme se termine dans la fossette trochantérique.
- E. Le muscle piriforme est rotateur latéral de la cuisse.

Question 44

Le muscle obturateur externe

- A. Le muscle obturateur externe est un muscle ischio-jambier.
- B. Le muscle obturateur externe s'insère sur la face externe de la membrane obturatrice et sur le pourtour externe du foramen obturé.
- C. Le muscle obturateur externe se termine dans la fossette trochantérique.
- D. Le muscle obturateur externe est innervé par le nerf fémoral.
- E. Le muscle obturateur externe est rotateur latéral de la cuisse.

Question 45

Les muscles pelvi-trochantériens

- A. Le muscle jumeau supérieur s'insère sur l'épine ischiatique.
- B. Le muscle jumeau supérieur se termine sur le tendon du muscle obturateur externe.
- C. Le muscle jumeau inférieur s'insère sur la partie supérieure de la tubérosité ischiatique.
- D. Le muscle jumeau inférieur se termine sur le tendon du muscle obturateur interne.
- E. Les muscles pelvi-trochantériens permettent la rotation latérale de la cuisse.

Question 46

Le muscle sartorius

- A. Le muscle sartorius s'insère sur l'épine iliaque antérieure et inférieure.
- B. Le muscle sartorius se termine sur la face médiale du tibia, au-dessous de la tubérosité tibiale.
- C. Le muscle sartorius est un muscle de la patte d'oie avec le muscle long adducteur et le muscle droit interne ou muscle gracile.
- D. Le muscle sartorius est innervé par le nerf obturateur.
- E. Le muscle sartorius est fléchisseur de la cuisse et de la jambe.

Question 47

Le muscle quadriceps fémoral

- A. Le muscle droit fémoral s'insère sur l'épine iliaque antérieure et inférieure par un tendon direct.
- B. Le muscle droit fémoral se termine sur la base de la patella.
- C. Le muscle vaste latéral s'insère sur la lèvre latérale de la ligne âpre.
- D. Le muscle quadriceps est innervé par le nerf fémoral.
- E. Le muscle quadriceps est extenseur de la jambe.

Question 48

Le muscle biceps fémoral

- A. Le chef long du muscle biceps fémoral s'insère sur la tubérosité ischiatique.
- B. Le chef court du muscle biceps fémoral s'insère sur la face antérieure du fémur.
- C. Le muscle biceps fémoral se termine sur la face médiale du tibia, en arrière du sartorius.
- D. Le muscle biceps fémoral est innervé par le nerf sciatique.
- E. Le muscle biceps fémoral est un muscle ischio-jambier fléchisseur de la jambe et extenseur de la cuisse.

Question 49

Les muscles de la patte d'oie

- A. Tous les muscles de la patte d'oie s'insèrent sur le pubis.
- B. Tous les muscles de la patte d'oie se terminent sur la face médiale du tibia, à sa partie supérieure.
- C. Tous les muscles de la patte d'oie sont innervés par le nerf obturateur.
- D. ~~Le muscle semi-tendineux est un muscle de la patte d'oie.~~
- E. Tous les muscles de la patte d'oie sont fléchisseurs du genou.

Question 50

Le muscle triceps sural

- A. Le muscle triceps sural est constitué de deux parties : le muscle gastrocnémien et le muscle soléaire qui se terminent sur un tendon commun : le tendon calcanéen ou tendon d'Achille.
- B. Le muscle gastrocnémien est constitué de deux chefs latéral et médial qui s'insèrent respectivement à la face postérieure du fémur, au-dessus des condyles latéral et médial.
- C. Le muscle soléaire s'insère sur la face postérieure de la tête de la fibula, sur la ligne du muscle soléaire à la face postérieure du tibia et sur l'arcade tendineuse du muscle soléaire entre ces deux insertions.
- D. Le tendon calcanéen se termine sur la tubérosité du calcaneus.
- E. Le muscle triceps sural est innervé par le nerf fibulaire profond.

Question 51

Le muscle long fibulaire

- A. Le muscle long fibulaire est un muscle de la loge latérale de la jambe.
- B. Le muscle long fibulaire est constitué de trois chefs musculaires : supérieur, antérieur et postérieur.
- C. Le tendon du muscle long fibulaire chemine dans le sillon malléolaire médial.
- D. Le muscle long fibulaire se termine sur la base du 5^{ème} métatarsien.
- E. Le muscle long fibulaire est innervé par le nerf fibulaire profond.

Question 52

Vascularisation du membre inférieur

- A. La veine grande saphène est une veine superficielle du membre inférieur qui naît en avant de la malléole latérale.
- B. La veine grande saphène longe la face médiale de la cuisse. Elle est accompagnée à ce niveau par le nerf saphène, branche du nerf fémoral.
- C. La veine grande saphène se termine dans le triangle fémoral de Scarpa, en décrivant une crosse qui traverse le fascia criblé avant de se jeter dans la veine fémorale.
- D. La veine petite saphène est une veine superficielle qui remonte verticalement à la face postérieure du mollet ; elle est accompagnée par le nerf saphène.
- E. La veine petite saphène se termine dans la fosse poplitée où elle dessine une crosse avant de se jeter dans la veine poplitée.

Question 53

Le plexus lombaire

- A. Le nerf génito-fémoral est constitué par l'union des rameaux ventraux des nerfs spinaux lombaires L2-L3.
- B. Le nerf cutané latéral de la cuisse est constitué par l'union des rameaux ventraux des nerfs spinaux lombaires L2-L3.
- C. Le nerf ilio-inguinal est un nerf sensitif provenant de L1.
- D. Le nerf fémoral est un nerf mixte, sensitif et moteur, constitué par l'union des rameaux ventraux des nerfs spinaux lombaires L2-L3-L4.
- E. Le nerf obturateur est un nerf mixte, sensitif et moteur, constitué par l'union des rameaux ventraux des nerfs spinaux lombaires L2-L3-L4.

Question 54

Innervation sensitive du membre inférieur

- A. La sensibilité de la face antéro-latérale de la jambe est assurée par le nerf fémoral, par l'intermédiaire du nerf saphène.
- B. L'innervation sensitive de la peau à la face postérieure du genou est assurée par le nerf cutané postérieur de la cuisse.
- C. L'innervation sensitive de la peau de la face antérieure de la cuisse est assurée par le nerf fémoral.
- D. L'innervation sensitive de la peau de la face postérieure de la cuisse est assurée par le nerf fémoral.
- E. L'innervation sensitive d'une partie de la peau de la face médiale de la cuisse est assurée par le nerf obturateur.

Question 55

Innervation sensitive du pied

L'innervation sensitive de la peau du talon, dans sa partie médiale, est assurée par :

- A. Nerf tibial.
- B. Nerf fibulaire profond.
- C. Nerf fibulaire superficiel.
- D. Nerf sural.
- E. Autre.

Question 56

Innervation sensitive du pied

L'innervation sensitive de la peau du talon, sur son bord latéral, est assurée par :

- A. Nerf tibial.
- B. Nerf fibulaire profond.
- C. Nerf fibulaire superficiel.
- D. Nerf sural.
- E. Autre.

Question 57**Innervation sensitive du pied**

L'innervation sensitive de la peau, sur la face dorsale du pied en regard du 3^{ème} métatarsien, est assurée par :

- A. Nerf tibial.
- B. Nerf fibulaire profond.
- C. Nerf fibulaire superficiel.
- D. Nerf sural.
- E. Autre.

Question 58**Innervation sensitive du pied**

L'innervation sensitive de la peau du bord dorsal du premier espace inter-digital du pied est assurée par :

- A. Nerf tibial.
- B. Nerf fibulaire profond.
- C. Nerf fibulaire superficiel.
- D. Nerf sural.
- E. Autre.

Question 59**Le crâne osseux**

- A. L'os frontal est un os impair et symétrique qui participe à la constitution de la partie antérieure de la voûte du crâne.
- B. L'os ethmoïde est un os impair non symétrique de la voûte du crâne.
- C. L'os pariétal est un os pair qui participe à la constitution de la voûte du crâne.
- D. L'os temporal est un os pair qui participe à la constitution de la voûte du crâne, par l'intermédiaire de l'écaille temporale et de la base du crâne par l'intermédiaire de la pyramide pétreuse.
- E. L'os sphénoïde est un os impair qui participe à la constitution de la voûte du crâne par l'intermédiaire de sa grande aile.

Question 60**L'orbite osseux**

Parmi tous ces os, citez ceux qui participent à la constitution de l'orbite osseux :

- A. L'os maxillaire.
- B. L'os zygomatique.
- C. L'os nasal.
- D. L'os frontal.
- E. L'os sphénoïde.

QCM ... FIN

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD LYON I

Faculté de Médecine Lyon Grange-Blanche
Année Universitaire 2008 – 2009
Jeudi 14 Mai 2009

EPREUVE D'HISTOLOGIE – EMBRYOLOGIE

Ce fascicule comporte 19 pages + 10 pages de brouillon

Responsables :

Pr J.F. Guérin, Dr E. Piaton, Dr P.P. Bringuier

EMBRYOLOGIE : Questions 1 à 30

HISTOLOGIE : Questions 31 à 58

DUREE TOTALE DE L'EPREUVE : 60 minutes

EPREUVE D'EMBRYOLOGIE

Responsable : Professeur J.F. GUERIN

Questions 1 à 30

Recommandations :

- 1) Vérifier que votre nom figure sur la grille de réponses.
- 2) Vérifier que le sujet contient bien le nombre annoncé de questions.

Guide pour répondre aux questions :

- 1) Pour chacune des questions, **choisissez la ou les réponses** que vous considérez comme justes parmi les items proposés.
- 2) Exprimez votre choix sur la grille de réponses en noircissant complètement la ou les cases qui correspondent à votre choix.
- 3) Sauf précision contraire, les questions relatives au développement embryonnaire se rapportent à l'espèce humaine.

Mode de correction :

Les questions seront notées par score.

Question n° 1

Concernant la prophase de 1^{ère} division de méiose :

- A - La constitution de la vésicule sexuelle se justifie par le fait que les chromosomes X et Y ont divergé l'un de l'autre au cours de l'évolution.
- B - La position des chiasmas est conditionnée par celle des nodules de recombinaison.
- C - ~~L'activité transcriptionnelle est maximale en diacinèse.~~
- D - Il n'y a aucune possibilité de « crossing over » entre les chromosomes X et Y chez les mammifères.
- E - C'est la phase où le brassage intrachromosomique s'initie.

Question n° 2

Concernant la spermatogenèse dans l'espèce humaine :

- A - Seules les spermatogonies sont au contact de la membrane propre du tube séminifère.
- B - Les cellules germinales primordiales n'apparaissent dans l'embryon qu'une fois le testicule formé.
- C - A partir du moment où une cellule Ad rentre en mitose, le rendement de la phase de multiplication est de 4.
- D - Le cycle spermatogénétique se met en place dès que le testicule fœtal est formé.
- E - A partir du moment où une cellule de la lignée germinale est rentrée en méiose, elle se trouve entourée par la membrane de plusieurs cellules de Sertoli.

Question n° 3

Le spermatozoïde humain :

- A - Représente l'évolution de la spermatide allongée une fois la gouttelette cytoplasmique phagocytée par la cellule de Sertoli.
- B - Est pourvu d'une tête dont la longueur représente environ le dixième de la longueur totale.
- C - Est capable de progresser à une vitesse de plusieurs millimètres par seconde.
- D - A un mouvement flagellaire initié par une onde, elle-même due à un glissement des structures péri-axonémales.
- E - Renferme au niveau de la tête des enzymes contenues dans l'acrosome et la cape post-acrosomique.

Question n° 4

Les gonades males et femelles ont en commun les caractéristiques suivantes :

- A - La meilleure technique pour les étudier est la biopsie.
- B - Elles sont en situation intra péritonéale.
- C - Elles sont soumises à l'action de 2 hormones hypophysaires, FSH et LH.
- D - Elles ne peuvent produire des gamètes qu'à partir de la puberté.
- E - Elles sont le siège d'une dégénérescence massive des cellules de la lignée germinale dès la fin de la période fœtale.

Question n° 5

Concernant la maturation ovocytaire :

- A - La "compétence méiotique" correspond à la possibilité pour un ovocyte de reprendre la méiose à partir du moment où le follicule a atteint une certaine taille.
- B - La reprise de méiose dans le follicule mûr, nécessite le passage de molécules activatrices au niveau des prolongements des cellules de la *corona radiata*, à travers la zone pellucide.
- C - La reprise de méiose a lieu moins de 24 heures après le sommet du pic des hormones gonadotropes.
- D - L'émission du 1^{er} globule polaire et l'accumulation des granules corticaux à proximité de la membrane ovocytaire, constituent 2 témoins respectifs de la maturation nucléaire et cytoplasmique de l'ovocyte.
- E - Cette maturation concerne environ 400 000 ovocytes présents à la puberté dans les ovaires.

Question n° 6

Entre la puberté et la ménopause, il existe en permanence dans les ovaires :

- A - Des ovogonies.
- B - Des ovocytes ayant un contenu « 4C » en ADN.
- C - Des ovocytes ayant achevé leur 1^{ère} division de méiose.
- D - Des folliculaires primordiaux.
- E - Des follicules cavitaires.

Question n° 7

Concernant la folliculogénèse :

- A - La membrane de Slavjanski se constitue avant la thèque interne.
- B - Au fur et à mesure de la croissance du follicule, la taille relative de l'ovocyte par rapport à la taille globale va en diminuant.
- C - On peut observer une thèque interne et une thèque externe dans un follicule secondaire.
- D - Entre un jeune follicule cavitaire et un follicule préovulatoire, le diamètre est multiplié par un facteur 10.
- E - Tous les follicules primordiaux rentrent à un moment ou à un autre dans une phase de croissance.

Question n° 8

Concernant la migration des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines :

- A - Les spermatozoïdes doivent exprimer un mouvement hyperactivé pour traverser le mucus cervical.
- B - La capacitation proprement dite s'effectue sous l'action des sécrétions utéro-tubaires.
- C - La capacitation (réversible) représente un préalable nécessaire à la réaction acrosomique (irréversible).
- D - La capacitation correspond à une stabilisation de la membrane cellulaire qui s'enrichit en molécules de cholestérol.
- E - La majeure partie des spermatozoïdes contenus dans un éjaculat n'ira pas au-delà du canal cervical.

Question n° 9

Concernant l'ovulation et l'interaction gamétique :

- A - La rupture folliculaire est principalement sous l'influence de la FSH.
- B - La rupture folliculaire est due d'abord à une fragilisation de l'apex, puis secondairement à une déstabilisation générale de la thèque externe.
- C - Du liquide folliculaire est généralement capté par le pavillon tubaire en même temps que le complexe cumulo-ovocytaire.
- D - La traversée du cumulus oophorus par les spermatozoïdes est rendue possible par la sécrétion préalable d'acide hyaluronique, qui permet un étalement et un déploiement des cellules du cumulus.
- E - Le nombre de spermatozoïdes présents *in vivo* autour de l'ovocyte est suffisant pour disperser le cumulus grâce à leur hyaluronidase.

Question n° 10

La zone pellucide :

- A - Est visible dès le stade "follicule primaire".
- B - Comprend une glycoprotéine (ZP3), qui se comporte comme un ligand vis-à-vis de la membrane plasmique du spermatozoïde.
- C - Ne peut être traversée que si le spermatozoïde a été préalablement capacité.
- D - Ne peut pas être traversée par un spermatozoïde qui a effectué spontanément sa réaction acrosomique au cours de sa migration dans les voies génitales.
- E - Implique une liaison secondaire entre la glycoprotéine ZP2 et la membrane acrosomique externe.

Question n° 11

L'activation de l'œuf :

- A - Est caractérisée par une série d'élévations de la teneur en calcium intracytosolique, encore appelées « oscillations calciques ».
- B - Est déclenchée par une phospholipase zeta, qui est une protéine membranaire de l'ovocyte.
- C - Implique la synthèse d'inositol-tris-phosphate, qui trouve un récepteur au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique lisse.
- D - Peut être déclenchée expérimentalement sans l'intervention d'un spermatozoïde.
- E - Déclenche la synthèse de granules corticaux.

Question n° 12

La fusion gamétique dans l'espèce humaine présente les caractéristiques ou les conséquences suivantes :

- A - Seules la tête et la pièce intermédiaire du flagelle sont intégrées dans l'ovocyte.
- B - Les mitochondries du spermatozoïde sont entièrement dégradées.
- C - Le gonflement du noyau du spermatozoïde est dû au remplacement des protamines par des histones originaires du spermatozoïde.
- D - La migration des deux pronucléi vers le centre de l'œuf s'effectue sous le contrôle d'un centrosome originaire du spermatozoïde.
- E - La phase S et la prophase de la 1^{ère} division du zygote n'ont lieu qu'après la disparition des enveloppes des pronucléi.

Question n° 13

Concernant la segmentation de l'œuf fécondé :

- A - La plus grande partie se déroule dans la trompe.
- B - On ne peut observer que des nombres pairs de blastomères.
- C - Elle se termine avec la compaction.
- D - La zone pellucide s'amenuise progressivement au cours de la 1ère semaine.
- E - Les 3 types de jonctions (desmosomes, jonctions serrées et "gap") apparaissent en même temps.

Question n° 14

Concernant les aspects génétiques de la 1ère semaine :

- A - La constitution d'androgénotes et de gynogénotes expérimentaux a permis d'ériger le concept d'« empreinte génomique parentale ».
- B - Les blastomères perdent leur totipotence au moment où le génome propre à l'embryon s'active.
- C - Les cellules d'un blastocyste sont toutes pluripotentes.
- D - Un embryon androgénote présente une hypertrophie du placenta.
- E - La constitution d'anomalies chromosomiques est exclusivement due à une anomalie concernant l'un des gamètes impliqués dans la fécondation.

Question n° 15

Au cours de la 2ème semaine de développement :

- A - On observe la formation du coelome intra-embryonnaire.
- B - Les annexes embryonnaires atteignent un développement relatif maximal.
- C - Les agents tératogènes aboutissent à des anomalies très graves à la naissance.
- D - La cavité amniotique se forme avant les 2 feuillets du disque dermique.
- E - La membrane de Heuser ferme le lécithocèle primaire.

Question n° 16

Au 8^{ème} jour du développement embryonnaire :

- A - La cavité amniotique est visible.
- B - Du mésenchyme extra-embryonnaire commence à proliférer à l'extérieur du disque.
- C - L'œuf a entièrement envahi l'endomètre.
- D - La réaction déciduale vient de s'effectuer au niveau de l'endomètre.
- E - Un test primaire de grossesse sera toujours positif.

Question n° 17

Concernant le placenta et son évolution :

- A - Les villosités secondaires correspondent à la constitution d'un axe mésenchymateux.
- B - On peut retrouver dans le sang circulant maternel, à partir d'une certaine étape de la gestation, des cellules originaires du placenta.
- C - A l'inverse du syncytiotrophoblaste, le cytotrophoblaste se maintient jusqu'à la fin de la gestation.
- D - Les villosités définitives qui se constituent au cours du 2^{ème} semestre de gestation, sont plus nombreuses que les villosités du placenta diffus.
- E - Au cours du 3ème mois, le placenta devient capable de synthétiser de l'œstradiol et de la progestérone de manière autonome et indépendante.

Question n° 18

Concernant la ligne primitive :

- A - Elle s'observe uniquement chez les mammifères.
- B - Elle va induire la migration de cellules épiblastiques qui exprimeront des molécules d'adhésion différentes.
- C - Elle va subir une diminution de taille en valeur absolue.
- D - Un dédoublement total rend en théorie possible la constitution de jumeaux mono choriaux mono amniotiques.
- E - Chez les mammifères, des mutations génétiques peuvent entraîner des défauts de migration des cellules épiblastiques à son niveau.

Question n° 19

Concernant l'implantation dans l'espèce humaine :

- A - Elle est plus invasive que chez certains mammifères.
- B - La phase réceptive n'excède pas 24 heures.
- C - Elle est limitée à la fin de la 2^{ème} semaine par le développement d'une coque cytotrophoblastique.
- D - La 1^{ère} structure détruite par des enzymes d'origine trophoblastique, est la matrice extracellulaire qui contient de la fibronectine.
- E - La reconstitution de l'épithélium utérin marque la fin de l'implantation.

Question n° 20

Concernant la gastrulation :

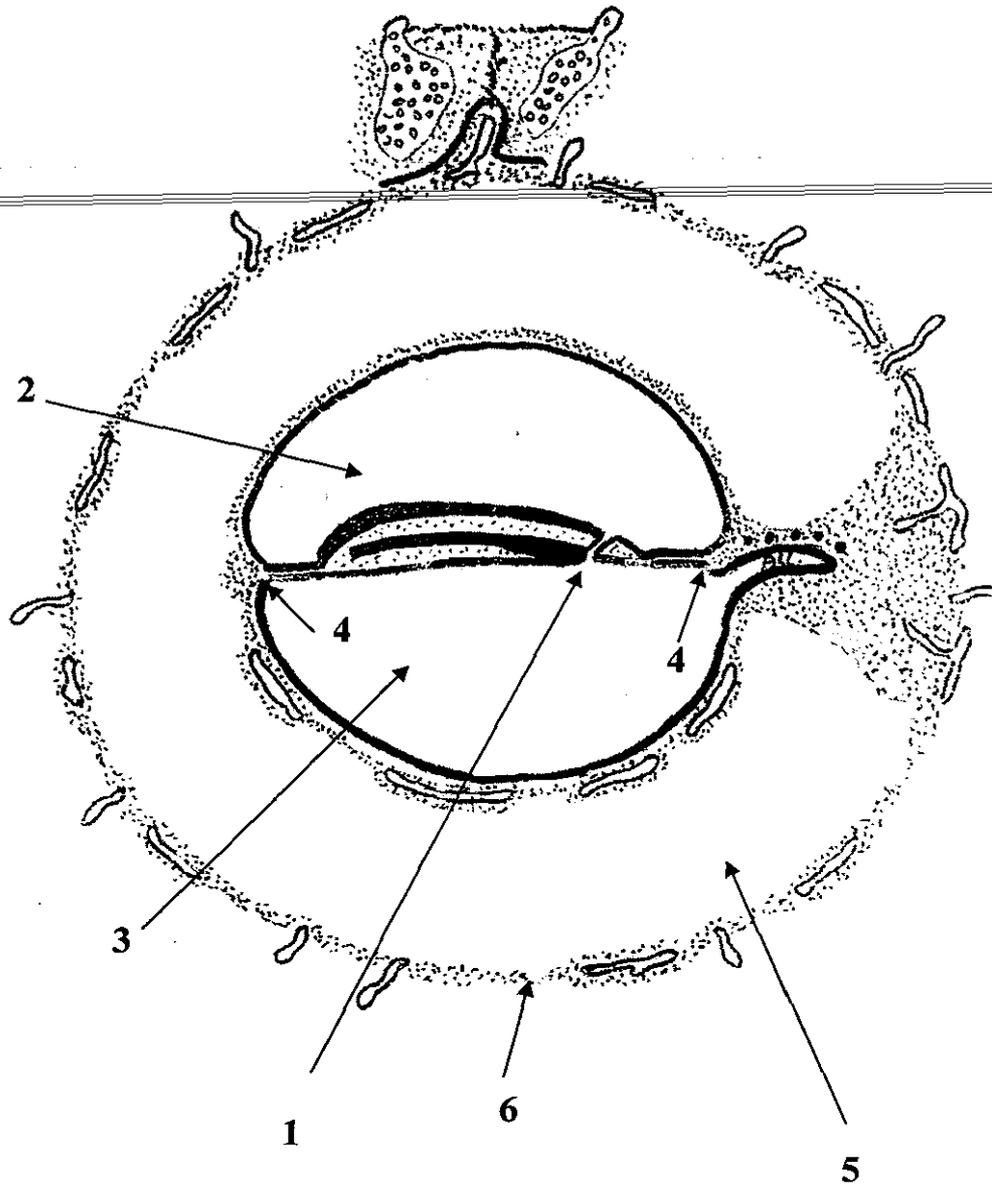
- A - Les cellules épiblastiques qui s'infiltrèrent entre les 2 feuillets du disque didermique exprimeront de la vimentine.
- B - La plaque préchordale apparaît le même jour que l'allantoïde.
- C - La formation du canal neurentérique précède celle du canal chordal.
- D - L'espace entre les 2 feuillets initiaux est entièrement colonisé par les cellules mésoblastiques.
- E - Elle entraîne un remaniement de l'hypoblaste qui incorpore des cellules mésoblastiques.

Question n° 21

Concernant la plicature de l'embryon au cours de la 4^{ème} semaine :

- A - Le tube neural subit un allongement passif.
- B - La cavité amniotique s'étend dans toutes les directions.
- C - Le détachement de la corde de l'entoblaste, est la conséquence directe de la plicature.
- D - Elle a pour conséquence l'intégration de certaines annexes à l'embryon proprement dit.
- E - Elle entraîne une réduction des coelomes interne et externe.

Les questions n° 22 et 23 se rapportent au schéma ci-dessous



Question n° 22

- A - Il s'agit d'un embryon au tout début de la 4^{ème} semaine de développement.
- B - Le diamètre total de l'œuf fait environ 1,5 mm.
- C - Le schéma permet de visualiser l'ensemble des phénomènes post gastrulaires.
- D - Le schéma permet de visualiser l'ébauche des 2 circulations extra-embryonnaires.
- E - Le schéma permet de visualiser l'ensemble des annexes embryonnaires.

Question n° 23

- A - (1) représente le canal chordal.
- B - (2) et (3) sont des annexes qui seront toutes deux intégrées à l'embryon au cours de la 4^{ème} semaine.
- C - (4) représente les axes de bascule virtuels des membranes pharyngienne et cloacale au cours de la 4^{ème} semaine.
- D - (5) représente le cœlome extra-embryonnaire.
- E - (6) représente la lame ombilicale.

Question n° 24

Concernant l'évolution du neurectoblaste :

- A - Il conditionne la formation des corps vertébraux.
- B - Il est à l'origine de cellules dont certaines ne seront plus considérées comme appartenant au tissu nerveux.
- C - La gouttière neurale se ferme d'avant en arrière.
- D - Le neuropore postérieur correspond à l'extrémité de la future moelle épinière.
- E - Des 3 vésicules initiales du cerveau primitif, seule la vésicule médiane ne se dédoublera pas.

Question n° 25

Concernant l'évolution de l'entoblaste :

- A - Il va donner un dérivé qui sera à l'origine du futur diaphragme : le *septum transversum*.
- B - La vascularisation artérielle de l'intestin primitif est assurée principalement par des vaisseaux originaires du système vitellin.
- C - La totalité de l'intestin grêle dérive de la branche pré-vitelline.
- D - La totalité du colon fait partie de l'intestin postérieur.
- E - La membrane cloacale se résorbe quelques jours après la membrane pharyngienne.

Question n° 26

On peut observer de manière simultanée les structures suivantes :

- A - Gouttière neurale et somitomères.
- B - Pronephros et canal neurentérique.
- C - Lécithocèle primaire et villosités placentaires primaires.
- D - Membrane pharyngienne et 4^{ème} arc branchial.
- E - Cœlome interne et cœlome externe.

Question n° 27

Les structures suivantes dérivent du mésenchyme du 2^{ème} arc branchial :

- A - Muscles de l'expression du visage.
- B - Caisse du tympan.
- C - Une partie de l'os hyoïde.
- D - Etrier (osselet de l'oreille moyenne).
- E - Tympan et conduit auditif externe.

Question n° 28

Concernant la cavité bucco-pharyngienne, la formation de la face et du palais :

- A - Les formations musculaires de la langue dérivent de cellules issues des somites occipitaux, qui ont colonisé le mésenchyme des arcs branchiaux.
- B - Le canal cervical se constitue entre le 1^{er} et le 2^{ème} arc branchial.
- C - La fusion de l'ensemble des bourgeons formant la face s'effectue au cours de la 7^{ème} semaine.
- D - Les parathyroïdes supérieures et les ébauches thymiques sont originaires de la même poche entobranchiale.
- E - Une anomalie intervenant dans la formation des processus palatins conduira à la constitution d'une fente labiale.

Question n° 29

Concernant le cloisonnement du cœur :

- A - Le *septum secundum* induit la formation de l'*ostium secundum*.
- B - Le sinus veineux est totalement latéralisé à droite avant la fermeture complète du *foramen* interventriculaire.
- C - Un défaut de migration des crêtes neurales peut être à l'origine d'une malposition des gros vaisseaux.
- D - A la naissance, l'inversion des pressions dans les oreillettes fait que le *septum secundum* vient se plaquer contre le *septum primum*.
- E - Les anomalies cardiaques représentent environ 20% de l'ensemble des malformations observées à la naissance.

Question n° 30

Concernant la méiose :

- A - Les kinétochores des chromatides homologues exercent une traction dans le même sens au début de l'anaphase 1.
- B - Le rendement de la méiose est le même chez tous les mâles de mammifères.
- C - Chez l'Homme, le brassage inter-chromosomique est à l'origine de plus de 8 Millions de combinaisons génétiques différentes.
- D - La prophase 1 dure environ 3 semaines dans la méiose masculine.
- E - Le syndrome de Klinefelter a souvent pour origine une anomalie de la méiose 2 paternelle.

Date : Jeudi 14 Mai 2009

EPREUVE D'HISTOLOGIE

Responsables : Dr P.P. BRINGUIER, Dr E. PIATON

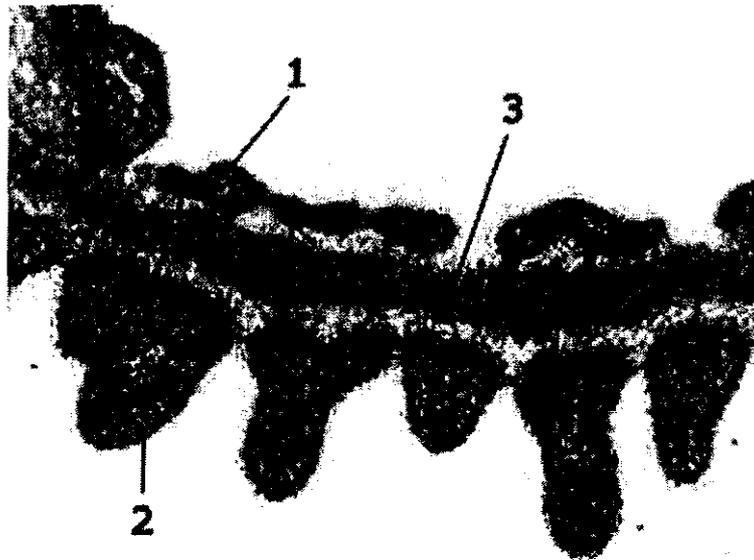
Questions 31 à 58

Pour chaque question indiquer la ou les réponses justes s'il y en a

Question 31 : Concernant les glycosaminoglycane (GAGs)

- A - Les groupements SO_3^- sont présents à la fois dans le N-acétylglucosamine et l'acide glucuronique de l'héparane-sulfate
- B - Les groupements SO_3^- sont absents du N-acétylglucosamine de l'acide hyaluronique
- C - Les groupements SO_3^- sont responsables avec les groupements COO^- de l'attraction de Na^+ et d'eau
- D - Les GAGs renferment tous environ 25000 répétitions disaccharidiques
- E - Les GAGs non sulfatés sont responsables de l'éosinophilie de la matrice osseuse

Question 32 : Concernant la barrière de filtration glomérulaire représentée ci-dessous en ME



- A - Si les structures notées en 1 sont endothéliales, alors celles notées en 2 sont des pneumocytes I
- B - Les globules rouges traversent normalement la structure notée en 3, de même que l'albumine
- C - En 3, on trouve une lamina lucida de part et d'autre de la bande sombre centrale
- D - Les structures notées en 1 et 2 sont des structures purement épithéliales
- E - La filtration s'effectue entre le sang circulant et l'urine primitive, soit du haut vers le bas de l'illustration compte tenu de la morphologie des éléments représentés

Question 33 : Concernant les protéoglycane

- A - Ils sont tous formés de glycosaminoglycane sulfatés attachés à des glycoprotéines
- B - Ils sont reliés à l'acide hyaluronique par des tétrasaccharides de liaison pour former des complexes macromoléculaires
- C - Ils répondent à la formule générale Gly-Pro-X
- D - Ils sont hétérogènes à cause des GAGs mais aussi à cause de leur partie glycoprotéique
- E - Ils sont synthétisés pour partie dans l'ergastoplasme, et pour partie dans le REL et l'appareil de Golgi

Question 34 : A propos de l'illustration ci-dessous (ME)



- A - La cellule représentée à droite fait partie d'un épithélium de revêtement
- B - En effet, elle repose sur une membrane basale dont on voit bien la lamina fibroreticularis et les fibrilles de collagène de type III
- C - Compte tenu de son environnement, il pourrait s'agir d'une cellule mésenchymateuse à un stade précoce du développement embryonnaire
- D - Des macromolécules fibrillaires semblant l'entourer de part et d'autre, il s'agit plus vraisemblablement d'un fibroblaste
- E - Il s'agit plus vraisemblablement d'une cellule musculaire lisse dont on voit les vésicules de pinocytose sous le sarcolemme

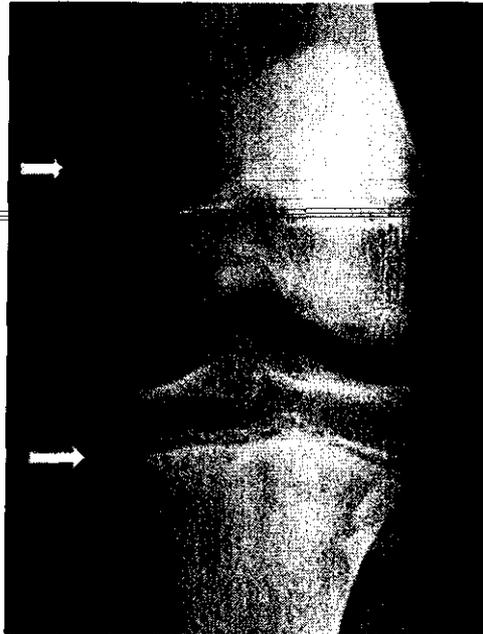
Question 35 : Concernant l'élastine

- A - Elle est composée de molécules de tropoélastine reliées par des liaisons covalentes, formant des fibres recouvertes de fibrilline
- B - Elle est tout particulièrement abondante dans les artères musculaires encore appelées artères viscérales
- C - Elle est hautement hydrophobe, non glycosylée et riche en Proline et en Glycine
- D - Elle est synthétisée sous l'action d'un gène situé sur le chromosome 15 appelé FBN 1
- E - Elle constitue environ 50% du poids sec de l'aorte (notamment de l'aorte thoracique)

Question 36 : Dans le syndrome de Marfan

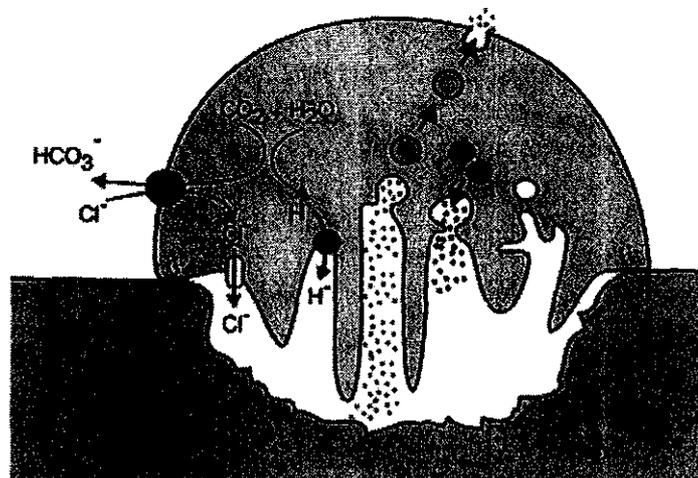
- A - On observe des anomalies touchant le tissu conjonctif de nombreux organes, notamment le cœur, les yeux, les articulations et la peau
- B - On note un retard de croissance et une hyperlaxité ligamentaire
- C - On note un excès de croissance et une relative maigreur
- D - La dilatation aortique peut entraîner un anévrisme et un risque de rupture de l'aorte
- E - Il n'y a pas de protéine défectueuse mais une absence totale d'élastine dans les tissus atteints

Question 37 : A propos de l'illustration ci-dessous (radiographie de face du genou) les zones représentées par les flèches peuvent correspondre à



- A - La limite entre le cartilage articulaire et l'os sous-chondral
- B - La zone non encore ossifiée du cartilage de croissance chez un adolescent
- C - Des ostéophytes ou « becs de perroquet » chez un sujet arthrosique
- D - Des dépôts de pyrophosphate de calcium dans un cas de chondrocalcinose articulaire
- E - De l'ostéoïde (constituée de matrice osseuse non minéralisée) à la face profonde ostéogène du périoste

Question 38 : Concernant l'illustration ci-dessous



- A - La cellule représentée est sensible à l'action stimulante de la parathormone
- B - Les ions H^+ et Cl^- participent à l'environnement acide responsable de la solubilisation des sels de calcium de la matrice osseuse
- C - On note également une libération d'enzymes protéolytiques responsable de la destruction de la matrice organique de l'os, et notamment des fibres de collagène
- D - La zone appelée « lacune de Howship » est isolée de l'environnement par des systèmes jonctionnels développés entre l'ostéoclaste et le pourtour de la lacune
- E - La cellule représentée est d'origine hématopoïétique

Question 39 : Les adipocytes de la graisse blanche

- A - Dérivent de cellules mésenchymateuses puis de fibroblastes, sous la dépendance des protéines des gènes régulateurs CEBP et PPAR
- B - Sont sensibles à l'action des hormones lipolytiques et du système nerveux autonome
- C - Augmentent à la fois en taille et en nombre dans l'obésité importante
- D - Produisent de la leptine dont l'excès de taux circulant provoque une faim chronique
- E - Sont abondants au niveau du tissu adipeux sous-cutané chez le nouveau né

Question 40 : Concernant l'illustration ci-dessous (fibres musculaires vues en MO)



- A - Il peut s'agir de fibres musculaires striées squelettiques ou viscérales
- B - Il peut s'agir de fibres musculaires striées squelettiques ou myocardiques
- C - L'alternance des bandes claires et sombres présente la même périodicité que celle des collagènes fibrillaires comme le collagène de type I
- D - Les noyaux, très foncés, sont apparemment situés en périphérie du sarcoplasme, sous le sarcolemme (même si ce n'est pas visible *stricto sensu*)
- E - On voit de l'endomysium entre les fibres musculaires

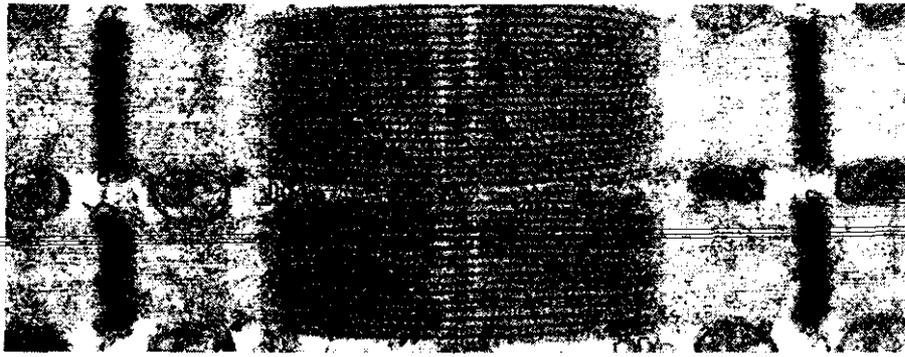
Question 41 : On trouve une lame basale au niveau des cellules suivantes

- A - Adipocytes de la graisse brune
- B - Fibroblastes et fibrocytes
- C - Cellules musculaires lisses et striées
- D - Cellules de Schwann et cellules mésenchymateuses
- E - Ostéoblastes et ostéocytes

Question 42 : Le cartilage articulaire au niveau du genou

- A - Est soumis à de fortes pressions mécaniques et renferme de nombreuses fibres de Sharpey
- B - Est revêtu de périchondre, contrairement à celui de l'articulation de la hanche
- C - N'est pas vascularisé directement mais reçoit de l'oxygène à partir du tissu osseux sous-chondral
- D - A une hydratation et une concentration en glycosaminoglycanes qui diminuent avec l'âge
- E - A une matrice organique qui représente 25% du poids sec, dont 90% de collagène

Question 43 : Concernant l'illustration ci-dessous



- A - Les deux bandes les plus sombres sont les zones les plus riches en myoméline
- B - La bande étroite au centre est la ligne M. Elle se trouve au centre de la bande H, elle-même au centre de la bande I
- C - On voit la totalité de la bande A, constituée par les filaments fins d'actine reliés par l'alpha-actinine
- D - On voit un sarcomère entier
- E - La régularité est liée à la disposition ordonnée des myofilaments au sein des myofibrilles

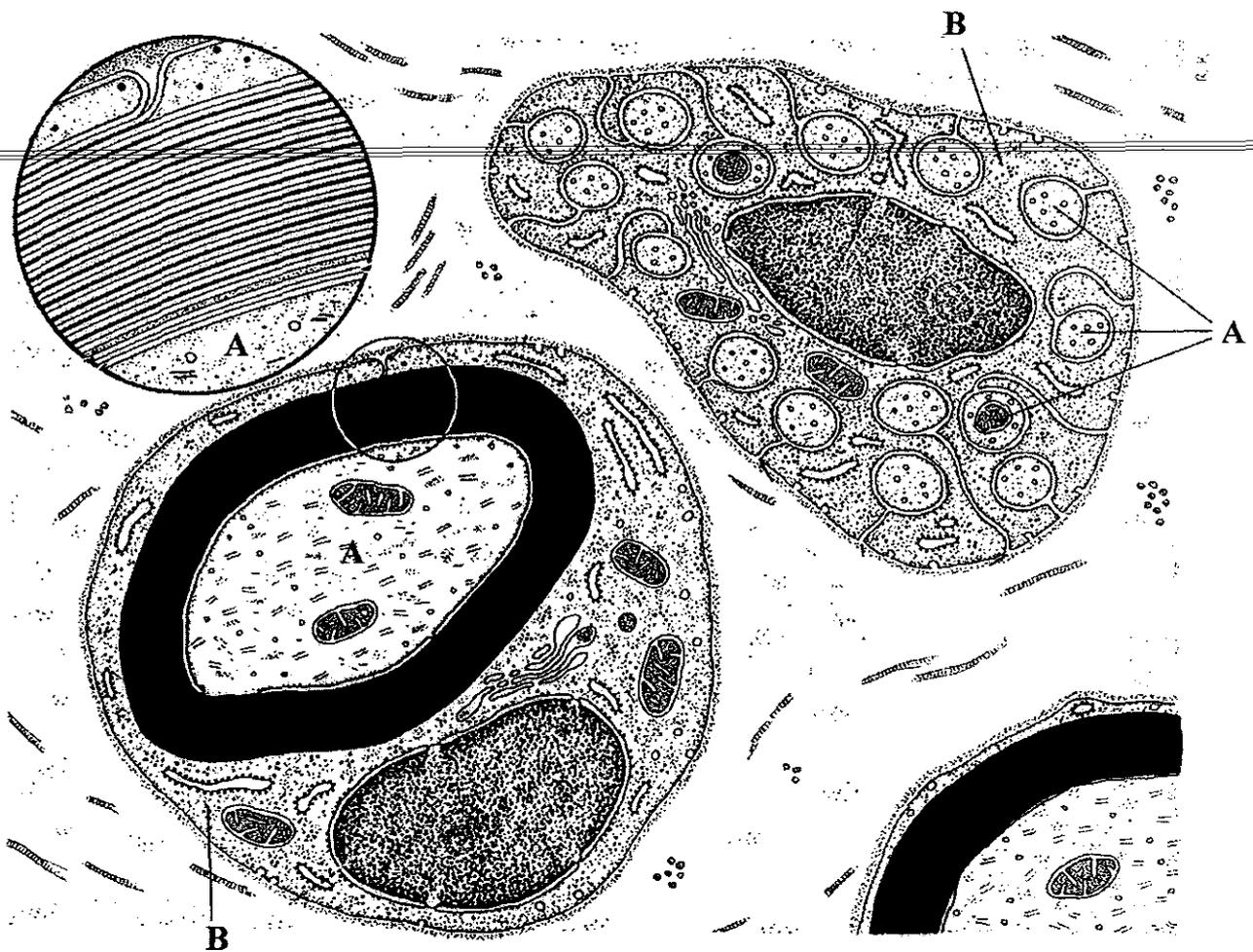
Question 44 : La molécule de laminine

- A - Est formée de trois chaînes polypeptidiques reliées par des liaisons covalentes
- B - Comporte au niveau C terminal un site de liaison avec le dystroglycane et avec le perlécan
- C - Peut former un réseau in vitro grâce aux interactions entre les têtes moléculaires
- D - A une longueur d'environ 70 nm, tout comme la molécule native de collagène
- E - A notamment comme récepteur cellulaire une intégrine de formule $\alpha 4\beta 6$

Question 45 : Les éléments suivants appartiennent exclusivement à l'os secondaire haversien

- A - L'ostéïde
- B - Le canal de Volkman
- C - La résorption ostéoclastique
- D - Les ostéocytes englobés dans la matrice osseuse minéralisée
- E - Les canalicules faisant communiquer les ostéocytes entre eux

L'illustration ci-dessous concerne les questions 46 à 48. C'est un schéma d'une coupe histologique en microscopie électronique à faible grossissement. La structure cerclée est également schématisée à fort grossissement.



Question 46 : Sur ce schéma on peut reconnaître

- A - Du tissu épithélial
- B - Du tissu nerveux (substance blanche) du système nerveux central
- C - Du tissu adipeux brun
- D - Des lames basales
- E - Des cellules gliales

Question 47 : Les structures A

- A - Sont forcément des neurites
- B - Sont forcément des mésaxones
- C - Sont forcément des dendrites
- D - Ne sont jamais des mésaxones
- E - Ne sont jamais des dendrites

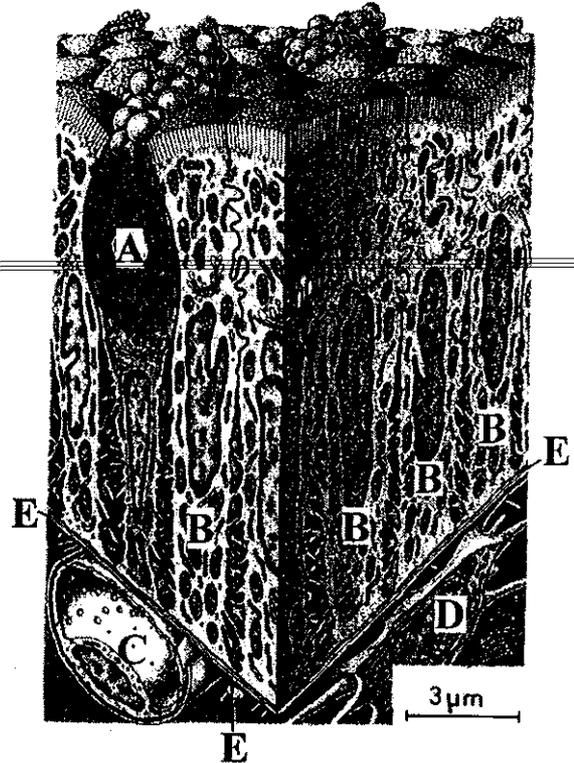
Question 48 : Les cellules B

- A - Sont d'origine neuroectodermique
- B - Dérivent des crêtes neurales
- C - Peuvent se diviser par mitose
- D - Se différencient si les structures A dégénèrent
- E - Ont eu leur différenciation influencée par des phénomènes de signalisation avec les structures A

L'illustration et le texte ci dessous concernent les questions 49 à 52.

Les grains de sécrétion de la cellule A sont positifs après coloration PAS. On a utilisé les anticorps suivants pour réaliser des immunomarquages :

- anticorps produits chez le lapin reconnaissant spécifiquement la vimentine
- anticorps produits chez la souris reconnaissant l'ensemble des cytokératines
- anticorps produits chez le rat reconnaissant l'actine
- anticorps reconnaissant les immunoglobulines de lapin, marqués avec un fluorochrome vert
- anticorps reconnaissant les immunoglobulines de souris, marqués avec un fluorochrome rouge
- anticorps reconnaissant les immunoglobulines de rat couplés à une enzyme, la peroxydase (On peut détecter la peroxydase par une réaction d'histoenzymologie).



L'observation de ces immunomarquages avec un microscope optique à transmission révèle un marquage particulièrement intense au pôle apical des cellules B.

Question 49 : L'observation des immunomarquages avec un microscope à épifluorescence révèle une fluorescence rouge

- A - Dans la cellule A
- B - Dans les cellules B
- C - Dans la cellule C
- D - Dans la cellule D
- E - Au niveau de la structure E

Question 50 : L'observation des immunomarquages avec un microscope à épifluorescence révèle une fluorescence verte

- A - Dans la cellule A
- B - Dans les cellules B
- C - Dans la cellule C
- D - Dans la cellule D
- E - Au niveau de la structure E

Question 51 : Sur cette illustration

- A - Les cellules A, B et C sont des cellules épithéliales
- B - Les cellules A, B et C ont la même origine embryologique
- C - La cellule A est d'origine ectodermique
- D - Les cellules B sont d'origine endodermique
- E - La cellule C est d'origine mésodermique

Question 52 : Les cellules B

- A - Expriment à la fois des intégrines et des cadhérines
- B - Expriment des claudines
- C - Etablissent entre elles des interactions homophiles et homotypiques
- D - Ont une durée de vie de 3 à 5 jours
- E - Sont des cellules amplifiantes

Question 53 : Un neurone multipolaire

- A - Exprime rarement des neurotrophines au niveau de sa membrane somato-dendritique
- B - Exprime rarement des neurotrophines au niveau de sa membrane somato-dendritique
- C - Peut propager un potentiel d'action au niveau de dendrites qui sont alors myélinisées
- D - Présente un seul axone qui est toujours myélinisé
- E - A des ribosomes qui se localisent uniquement dans le péricaryon où ils participent à la formation de corps de Nissl

Question 54 : Les astrocytes

- A - Ne peuvent plus se diviser chez l'adulte
- B - Peuvent se renouveler à partir de progéniteurs
- C - Peuvent établir des synapses avec des neurones
- D - Peuvent moduler la transmission synaptique entre deux neurones
- E - Peuvent moduler la transmission synaptique entre un neurone et une cellule effectrice

Le texte ci-dessous concerne les questions 55 à 58. La salive est constituée de protéines et glycoprotéines en solution dans un fluide (eau + électrolytes). La portion sécrétrice des glandes salivaires est constituée d'une seule couche de cellules qui présentent des jonctions serrées perméables uniquement aux ions Na. On trouve, sur la membrane baso-latérale de ces cellules, des pompes à Na/K, des canaux potassiques ouverts en permanence, des aquaporines 3 et un symport Na/K/2Cl qui fonctionne grâce au gradient de Na. Sur la membrane apicale, on trouve un canal perméable aux chlorures qui ne s'ouvre qu'après stimulation des glandes par le système nerveux neurovégétatif qui libère de l'acétylcholine. Ces cellules expriment aussi des aquaporines 5. En l'absence de stimulation, les aquaporines 5 se trouvent au niveau de vésicules intracytoplasmiques. Après stimulation par l'acétylcholine ces vésicules fusionnent avec la membrane apicale.

Question 55 : Les glandes salivaires

- A - Se développent par condensation
- B - Se développent par bourgeonnement
- C - Sont des glandes acineuses
- D - Sont des glandes alvéolaires
- E - Libèrent des protéines et glycoprotéines par exocytose

Question 56 : D'après ces données, dans une glande non stimulée

- A - La membrane baso-latérale est perméable à l'eau
- B - La membrane apicale est perméable à l'eau
- C - Il y a passage d'eau du liquide interstitiel vers la salive
- D - Il y a réabsorption d'eau de la salive vers le liquide interstitiel
- E - Les échanges d'eau se font par voie transcellulaire

Question 57 : D'après ces données, dans une glande stimulée par l'acétylcholine

- A - Il y a passage de chlorure du liquide interstitiel vers la salive par voie transcellulaire
- B - Le gradient de concentration de Na entraîne un passage de Na par voie transcellulaire
- C - Le gradient de charge entraîne un passage de Na vers la salive
- D - Il y a réabsorption d'eau de la salive vers le liquide interstitiel
- E - Les échanges d'eau se font par voie transcellulaire

Question 58 : Ces données laissent penser

- A - Que les glandes salivaires sont innervées par le système orthosympathique
- B - Que le système orthosympathique augmente la production de salive
- C - Que le système orthosympathique diminue la production de salive
- D - Que les glandes salivaires sont innervées par le système parasymphatique
- E - Que le système parasymphatique augmente la production de salive

FACULTE DE MEDECINE LYON GRANGE BLANCHE

PCEM1

**EPREUVE DE CHIMIE-BIOCHIMIE
BIOLOGIE MOLECULAIRE**

Vendredi 15 mai 2009

**Ce fascicule comporte les questionnaires respectifs, dans l'ordre,
de Messieurs A.MARTIN ; A.FRANCINA et J. SAMARUT
ainsi qu'une liasse de feuilles de brouillon**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

**FACULTE DE MEDECINE GRANGE
BLANCHE**

**Premier Cycle des Études médicales - Première année
PCEM 1**

EPREUVE DE BIOCHIMIE

Mai 2009

Professeur Ambroise MARTIN

Cette épreuve comporte 16 pages et **45 questions de même valeur, numérotées de 1 à 45.**

Vous aurez à répondre à trois types de question :

- questions avec une seule réponse juste
- questions avec une seule réponse fausse
- questions recherchant un lien de causalité (relation de cause à effet)

Pour les deux premiers types de question, cochez la case correspondant à votre choix.

Pour les relations de cause à effet, cochez selon le barème suivant :

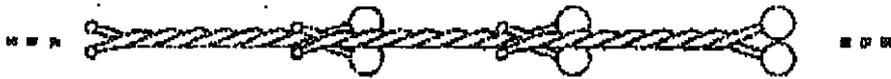
- A. Si les deux propositions sont justes et présentent un lien de cause à effet
- B. Si les deux propositions sont justes sans lien de cause à effet
- C. Si la première proposition est juste et la deuxième fausse
- D. Si la première proposition est fausse et la deuxième juste
- E. Si les deux propositions sont fausses

Attention : les questions ne sont pas regroupées par type mais par thème.

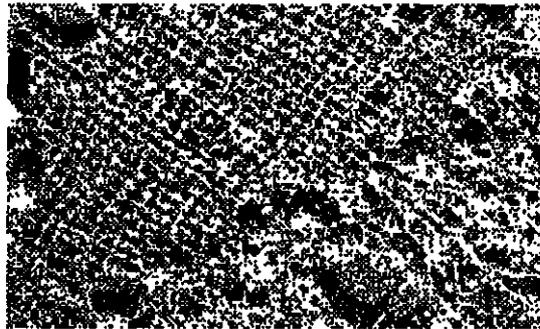
Pensez à découper la page de schéma : vous en aurez besoin tout au long du questionnaire

Les laminopathies

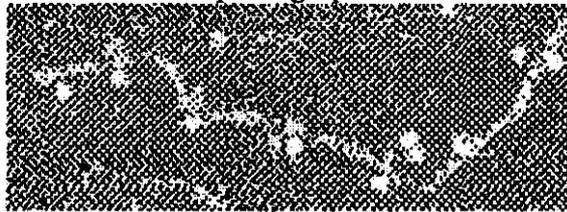
Les laminopathies, décrites pour la première fois en 1999, regroupent un ensemble très hétéroclite de pathologies résultant d'altérations génétiques concernant une seule molécule, la lamine. Cette diversité des maladies humaines est expliquée par la diversité des rôles de la lamine et la complexité de sa maturation (différents épissages et modifications post-traductionnelles). La lamine A, la seule étudiée dans cette épreuve, appartient à la famille des filaments intermédiaires qui structurent le contenu nucléaire et cytoplasmique et participent à la constitution de la membrane interne du noyau. La lamine mature à l'état libre dans le noyau participe également à la régulation de l'expression des gènes et à la réparation de l'ADN. La maturation post-traductionnelle de la lamine est représentée sur la page suivante. Un des symptômes fréquents des laminopathies est l'insulino-résistance (résistance à l'action de l'insuline), qui soulève la question de l'implication de la lamine dans d'autres maladies plus fréquentes.



L'assemblage des molécules de lamine (6 molécules sur le schéma) permet de former le réseau de la membrane interne du noyau, visible ci-dessous en microscopie électronique à balayage.



De même, la lamine purifiée peut être observée au microscope électronique, comme le montre la microphotographie ci-dessous



Adapté de Stuurman et al. Nuclear lamins : their structure, assembly and interactions. *Journal of Structural Biology* 1998, 122: 42-66.

C. Vigouroux et al. Une brève histoire des laminopathies. *Médecine des maladies métaboliques* 2008, 2 : 382-387.

Certaines données concernant les lamines ont été adaptées pour les besoins de l'épreuve.

domaine Ig-like

Prélamine A

partie fibrillaire
extrémité C-terminale

c Ser-Tyr-Leu-Leu-Gly-Asn-Ser-Ser-Pro-Arg-Thr-Gln-Ser-Pro-Gln-Asn-Cys-Ser-Ile-Met

farnésyltransférase

$\Delta G_0 = + 24 \text{ kJ/mole}$

Ser-Tyr-Leu-Leu-Gly-Asn-Ser-Ser-Pro-Arg-Thr-Gln-Ser-Pro-Gln-Asn-Cys-Ser-Ile-Met

protéolyse

Protéase

Ser-Tyr-Leu-Leu-Gly-Asn-Ser-Ser-Pro-Arg-Thr-Gln-Ser-Pro-Gln-Asn-Cys

méthylation

S-Adénosylméthionine

Ser-Tyr-Leu-Leu-Gly-Asn-Ser-Ser-Pro-Arg-Thr-Gln-Ser-Pro-Gln-Asn-Cys-O-CH₃

Zmpste24

protéolyse

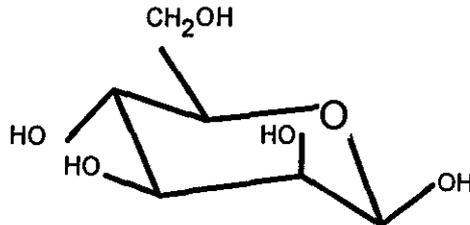
monomère de lamine mature

1

2

3

CH₂OH



Question 1 - Une réponse fausse

Concernant la molécule de farnésyle fixée sur la lamine

- A. c'est un composé issu de la voie isoprénique comportant trois unités isopréniques
- B. sa synthèse par l'organisme a nécessité 9 molécules d'acétyl-coenzyme A
- C. c'est une molécule plane du fait des doubles liaisons conjuguées
- D. elle peut être décrite comme une chaîne hydrocarbonée aliphatique ramifiée
- E. elle est très hydrophobe

Question 2 - Une réponse fausse

La synthèse de la molécule de farnésyle

- A. est entièrement réalisable chez l'Homme à partir de molécules issues du catabolisme
- B. fait intervenir la condensation non linéaire de molécules d'acétyl-coenzyme A
- C. est régulée au niveau de l'hydroxyméthyl-glutaryl coenzyme A réductase
- D. fait intervenir comme intermédiaire métabolique de l'acétoacétyl-coenzyme A
- E. dans cette synthèse, trois molécules d'acétyl-coenzyme A se combinent pour former un acide tricarboxylique, appelé citrate, dont la décarboxylation conduit à l'acide mévalonique

Question 3 - Une réponse juste

La voie isoprénique chez l'Homme peut conduire à la synthèse de

- A. rétinol
- B. lycopène
- C. dolichol
- D. menthol
- E. vitamine K ou phylloquinone

Question 4 - Une réponse juste

L'enzyme Zmpste 24 coupant la prélamine est une métalloprotéinase comportant du zinc (Zmp = Zinc metalloproteinase).

- A. le zinc est facilement dissociable de l'enzyme
- B. l'influence du zinc sur l'activité de l'enzyme peut être étudiée comme si le zinc était un deuxième substrat, selon un mécanisme de type Bi-Bi
- C. le zinc ne peut pas être purifié avec l'enzyme
- D. le zinc permet vraisemblablement le maintien d'une conformation correcte du substrat de l'enzyme
- E. le site catalytique de la Zmpste24 est globalement hydrophobe, car situé dans la zone hydrophobe interne de la protéine enzymatique

Question 5 - Une réponse fausse

La métalloprotéinase Zmpste24 comporte une séquence His – Glu – X – X – His (X pouvant être n'importe quel acide aminé), retrouvée dans de nombreuses protéines comportant du zinc, par exemple les protéines à doigt de zinc se fixant à l'ADN

- A. la séquence His-glu-X-X-His peut être définie comme une séquence consensus
- B. ce sont vraisemblablement les azotes doublement liés des noyaux imidazoles des deux histidines qui fournissent des doublets électroniques comblant les orbitales vides du zinc
- C. on ne peut exclure que la charge positive à pH physiologique de la chaîne latérale de l'acide glutamique participe aussi à la fixation du zinc sur la protéine enzymatique
- D. la liaison de coordinance entre le zinc et l'histidine est une liaison forte
- E. le doublet électronique de l'azote possédant trois liaisons simples du noyau imidazole participe à un phénomène de conjugaison avec des orbitales π voisines

Question 6 - Une réponse fausse

La séquence de reconnaissance pour l'action de la Zmpste24 est Arg-Ser-Tyr↑Leu-Leu-Gly (la flèche ↑ représentant le site de coupure). Dans la progeria, maladie génétique grave dans laquelle on observe des signes importants de vieillissement accéléré, une séquence de 50 acides aminés incluant cet hexapeptide est absente, empêchant la maturation correcte de la prélamine qui conserve son extrémité C-terminale et porte alors le nom de progérine.

- A. dans la progeria, la progérine peut rester fixée aux membranes par l'insertion de la chaîne farnésyle dans la double couche phospholipidique
- B. la prélamine des malades atteints de progeria peut-être distinguée de la prélamine normale par électrophorèse en gel de polyacrylamide en présence de SDS
- C. la masse moléculaire de la progérine diffère d'au moins 5 kDa de celle de la prélamine normale
- D. la progérine est éluée plus rapidement que la prélamine normale en chromatographie d'exclusion - diffusion
- E. le site de coupure par la Zmpste24 de la prélamine se situe entre un acide aminé aromatique et un acide aminé neutre à chaîne latérale apolaire

Question 7 – Une réponse juste

Dans une maladie particulière rare, la dysplasie acromandibulaire, la mutation responsable de l'absence de coupure de la prélamine farnésylée concerne le tryptophane 340 de la Zmpste24, qui est remplacé par une arginine

- A. la forme mutée de la Zmpste24 peut être détectée par un décalage horizontal de la molécule repérée grâce à un anticorps spécifique sur un « western blot » après électrophorèse bidimensionnelle, par comparaison avec la forme non mutée
- B. la mutation n'affecte pas le point isoélectrique de la Zmpste24
- C. la forme mutée de l'enzyme peut être séparée de la forme dite « sauvage » (non mutée) par électrophorèse en gel de polyacrylamide en présence de SDS
- D. l'acide aminé 340 n'a qu'une importance mineure pour l'activité de la Zmpste24
- E. le pHi de la Zmpste24 mutée est plus acide que celui de l'enzyme sauvage

Question 8 - Une réponse juste

Le peptide méthylé et farnésylé libéré par l'action de la Zmpste24 présente les caractéristiques suivantes

- A. il peut facilement se mettre entièrement sous forme d'hélice alpha
- B. c'est un octadécapeptide, donc appartenant au groupe des oligopeptides
- C. il ne comporte que des acides aminés à chaîne latérale polaire
- D. ~~il aurait pu avoir fixé un N-glycane du fait qu'il comporte la séquence consensus Asn-X-Ser~~
- E. la leucine est un acide aminé hydrophobe qui constitue son extrémité C-terminale

Question 9 - Une réponse fausse

L'extrémité C-terminale de la lamine comporte un domaine « Ig-like » représenté à gauche sur le schéma, c'est-à-dire un domaine de structure similaire à celle des domaines observés dans les immunoglobulines. Ce domaine présente les caractéristiques suivantes

- A. une proportion importante des acides aminés de ce domaine appartient à des structures secondaires de type feuillet plissé
- B. ce domaine est responsable de la structure fibrillaire de la molécule de lamine
- C. les feuillets bêta de ce domaine sont antiparallèles
- D. la structure tridimensionnelle du domaine semble être stabilisée par un pont disulfure entre deux feuillets β des deux plans du domaine
- E. le taux d'hélicité de ce domaine est vraisemblablement nul

Question 10 - Une réponse fausse

Le peptide C-terminal de la lamine Cys-Ser-Ile-Met est le site de reconnaissance de la farnésyltransférase

- A. selon le schéma, la liaison réalisée par la farnésyltransférase est une liaison thio-ester
- B. le substrat probable de la farnésyltransférase est le farnésylpyrophosphate, forme activée du farnésyle
- C. la farnésyltransférase appartient vraisemblablement à la classe 2 de la nomenclature internationale des enzymes
- D. la réaction de la farnésyltransférase est vraisemblablement physiologiquement irréversible
- E. la réaction de farnésylation est une réaction endothermique

Question 11 - Une réponse juste

La S-adénylméthionine est nécessaire à la méthylation de la prélamine et constitue un des plus importants donneurs de méthyle de l'organisme

- A. après avoir donné son groupement méthyle, elle se transforme en S-adénylcystéine, qui peut libérer ensuite de la cystéine
- B. la S-adénylméthionine peut être régénérée dans l'organisme même en cas de carence en acide folique
- C. du fait de cette régénération possible, la méthionine n'est pas considérée comme un acide aminé indispensable
- D. la S-adénylméthionine est également la forme activée de la méthionine permettant l'incorporation de méthionine dans les protéines lors de leur synthèse
- E. la S-adénylméthionine intervient également dans la synthèse des lécithines et de la créatine

Question 12 - Une réponse fausse

La S-adosylméthionine est également indispensable pour la synthèse des polyamines

- A. la polyamine la plus simple est la putrescine, résultant de la décarboxylation de l'isoleucine
- B. la spermidine résulte de l'allongement de la putrescine par l'addition d'une molécule fournie par la S-adosyl-décarboxyméthionine
- C. ~~la spermine est la plus chargée des polyamines~~
- D. les polyamines peuvent interagir avec l'ADN du fait de la présence de plusieurs groupements ammoniums quaternaires
- E. après coupure par l'arginase, l'arginine donne de l'ornithine dont la décarboxylation est nécessaire pour la synthèse de l'ensemble des polyamines

Question 13 – Une réponse juste

Le séquençage du peptide farnésylé libéré par la Zmpste24 par la méthode de récurrence d'Edman après sa purification par HPLC et adsorption sur une membrane

- A. est impossible car l'extrémité N-terminale du peptide n'est pas libre
- B. nécessite une fixation de phénylisothiocyanate en milieu alcalin
- C. le passage en milieu acide fournit un dérivé amino-acyl-nynhydrine qu'on peut identifier par HPLC
- D. est impossible car la méthode nécessite plusieurs milligrammes de peptide en solution
- E. est impossible car ce peptide est trop long

Question 14 - Une réponse fausse

Différentes méthodes ont été appliquées sur la lamine purifiée, dont l'ensemble des résultats a permis de proposer un modèle de la structure tertiaire de la lamine

- A. la microscopie électronique de la lamine purifiée
- B. la diffraction des rayons X sur la lamine cristallisée
- C. la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase gazeuse
- D. la modélisation informatique à partir de la séquence primaire
- E. la considération des homologues de séquence avec des protéines de structure tertiaire connue, telles que les immunoglobulines

Question 15 - Une réponse fausse

Les parties fibrillaires de deux monomères de lamine peuvent s'organiser en une double hélice. Cet assemblage est contrôlé par des phénomènes de phosphorylation: les monomères phosphorylés ne peuvent plus s'assembler en double hélice.

- A. les réactions de phosphorylation des protéines sont généralement faites par des protéines kinases ou phosphotransférases
- B. la réaction catalysée par la protéine kinase est généralement réversible
- C. la phosphorylation des protéines est une modification post-traductionnelle le plus souvent réversible
- D. le donneur de groupement phosphate est généralement l'adénosine triphosphate
- E. les sites de phosphorylation sont fréquemment les fonctions alcool des chaînes latérales de sérine ou de thréonine incluses dans des séquences consensus

Question 16 - Une réponse juste

Les médicaments inhibiteurs compétitifs des protéases du VIH, utilisés chez les patients atteints du SIDA, conduisent à des syndromes lipodystrophiques (anomalies de répartition du tissu adipeux), qui sont en partie liés à l'accumulation de prélamine A

- A. on peut mesurer la constante d'affinité K_i de la Zmpste24 pour ces inhibiteurs en mesurant la vitesse d'hydrolyse à différentes concentrations de prélamine et différentes concentrations d'inhibiteur
- B. ces médicaments diminuent le K_M apparent de la Zmpste24 pour la prélamine farnésylée et méthylée
- C. ces médicaments agissent vraisemblablement sur un site effecteur de type allostérique des 2 protéases impliquées dans la maturation de la prélamine
- D. l'étude des cinétiques de protéolyse à différentes concentrations de ces inhibiteur en coordonnées inverses de Lineweaver et Burke fournit des droites qui se coupent sur l'axe des abscisses
- E. il est vraisemblable que les inhibiteurs de protéase utilisés dans le SIDA inhibent sélectivement la farnésyltransférase

Question 17 - Une réponse fausse

Le repérage immunologique de la lamine dans un homogénat de noyaux purifiés peut être réalisé après une électrophorèse bidimensionnelle. La méthodologie fait intervenir les étapes suivantes

- A. électrofocalisation des protéines de l'homogénat dans un gradient de pH, réalisée dans un capillaire rempli de gel d'acrylamide et d'un mélange approprié d'acides aminés synthétiques nécessaires pour former le gradient de pH
- B. transfert du gel d'électrofocalisation au dessus d'un gel de polyacrylamide imprégné de dodécylsulfate de sodium
- C. transfert électrophorétique des protéines du gel d'électrophorèse SDS sur une membrane
- D. révélation de la lamine par une méthode double sandwich après traitement de la membrane par du lait écrémé dilué
- E. les deux premières étapes ci-dessus se réalisent en pratique dans l'ordre inverse, d'abord SDS-PAGE puis électrofocalisation

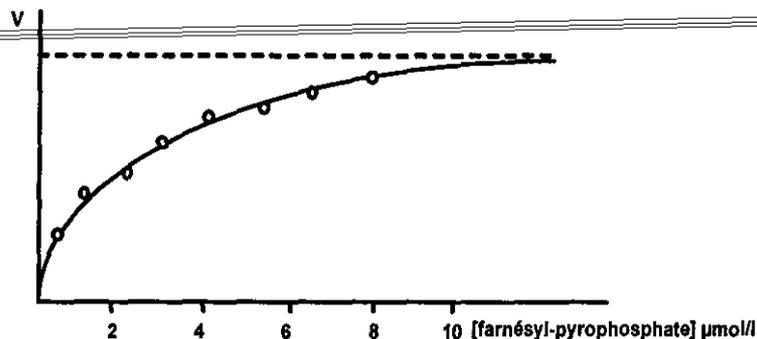
Question 18 - Une réponse fausse

Concernant la farnésyltransférase

- A. la réaction de farnésylation s'accompagne d'une importante augmentation de l'entropie du système
- B. la constante d'équilibre de la réaction est déterminée en mesurant à l'équilibre le rapport $\frac{[\text{farnésyl-prélamine}]}{[\text{prélamine}][\text{farnésyl-pyrophosphate}]}$ dans des conditions standard
- C. la valeur de la constante d'équilibre de la réaction catalysée par la farnésyltransférase dépend de la température
- D. la constante d'équilibre de la réaction qu'elle catalyse est inférieure à 1
- E. dans la réaction de farnésylation, l'énergie totale du système à l'état final est supérieure à celle de l'état initial

Question 19 - Une réponse fausse

A partir des données expérimentales obtenues avec la farnésyltransférase, l'observatrice a construit la courbe suivante



- A. il s'agit d'une représentation en coordonnées dite en « coordonnées directes »
- B. il s'agit vraisemblablement d'une enzyme Michaelienne
- C. il est nécessaire d'utiliser la représentation de Hill pour vérifier qu'il ne s'agit pas d'une enzyme allostérique présentant une coopérativité positive
- D. en utilisant une concentration de 12 µmol/l de farnésyle pyrophosphate, on se place en conditions d'ordre zéro, permettant de déterminer la quantité de farnésyltransférase
- E. le K_M de la farnésyl-transférase pour le farnésyl-pyrophosphate est de l'ordre de 2 µM

Question 20 - Relation de cause à effet

La chaîne farnésylée s'insère plus facilement dans une membrane riche en acides gras polyinsaturés que dans une membrane riche en acides gras saturés

Parce que

Les glycérophospholipides membranaires riches en acides gras saturés peuvent s'organiser de façon très compacte, donnant une membrane rigide

Question 21 - Une réponse fausse

Dans les modèles expérimentaux chez l'animal, certains symptômes des laminopathies sont améliorées par des inhibiteurs de farnésylation qui évitent que toute la prélamine produite ne reste insérée dans les membranes du fait de la farnésylation.

- A. on peut concevoir des inhibiteurs de type non compétitifs en modifiant légèrement la structure chimique de la chaîne de farnésyle
- B. des inhibiteurs incompétitifs se fixeraient seulement sur le complexe farnésyltransférase-substrats
- C. la connaissance de la structure du site actif de la farnésyltransférase serait utile pour concevoir des inhibiteurs compétitifs
- D. un inhibiteur suicide conduirait à une inhibition irréversible de la farnésyltransférase
- E. il est plus facile de concevoir a priori la structure des inhibiteurs compétitifs que des inhibiteurs non compétitifs

Question 22 - Une réponse fausse

Le dosage du peptide farnésylé libéré lors de la maturation de la lamine fait appel à une technique immunologique de type sandwich. Dans cette technique

- A. on doit disposer de deux anticorps reconnaissant des épitopes différents du peptide
- B. l'un des anticorps doit être marqué, par exemple par fixation d'une enzyme
- C. l'autre anticorps doit être fixé sur une phase hétérogène, par exemple la paroi du tube de réaction
- D. la vitesse de l'activité enzymatique mesurée à la fin est proportionnelle à la quantité de peptide à doser
- E. le nombre de molécules d'anticorps fixé sur la phase hétérogène doit être plus faible que le nombre de molécules de peptide à doser

Question 23 – Une réponse fausse

Les acides aminés du peptide farnésylé ont d'autres destinées métaboliques que l'incorporation dans les protéines. Les composés suivants peuvent être obtenus à partir de l'un ou l'autre de ces acides aminés

- A. urée
- B. les mélanines de la peau
- C. cystéamine
- D. α -cétoglutarate
- E. acide γ -aminobutyrique ou GABA

Question 24 - Une réponse juste

La méthionine

- A. est l'acide aminé N-terminal de la prélamine
- B. est un acide aminé indispensable limitant dans la qualité nutritionnelle des protéines végétales
- C. comporte un groupe thiol libre sur sa chaîne latérale
- D. est impliquée dans la formation des ponts disulfures stabilisant la structure tertiaire du domaine Ig-like de la lamine
- E. a vraisemblablement un point isoélectrique autour de pH 2-3

Question 25 - Une réponse fausse

Une hypertriglycéridémie (augmentation au-delà de 1,5 mmole/litre de la concentration des triacylglycérols dans le sang) est très fréquente dans les laminopathies. Un triacylglycérol est représenté en bas du schéma.

- A. tel que représenté, il est possible de numéroter les carbones du glycérol selon la nomenclature systématique sn
- B. la représentation proposée correspond à un triacylglycérol vraisemblablement au dessus de son point de fusion
- C. le point de fusion de ce triacylglycérol est inférieur à celui du tri-octadécanyol-glycérol
- D. le carbone β du glycérol de ce triacylglycérol est asymétrique
- E. ce triacylglycérol comporte un représentant de chacune des trois familles d'acides gras insaturés oméga 3 (ou n-3), oméga 6 et oméga 9

Question 26 - Une réponse juste

Concernant le triacylglycérol de la figure

- A. il doit être peu abondant chez l'homme, puisque tous les acides gras représentés sont de configuration trans
- B. l'acide gras portant le numéro 3 est l'acide élaïdique résultant de l'isomérisation de l'acide oléique
- C. l'Homme est capable de synthétiser l'acide gras portant le numéro 1 si celui portant le numéro 2 est présent dans son alimentation, grâce à une désaturase spécifique
- D. l'acide gras portant le numéro 1 peut être écrit de façon conventionnelle C18 :3 n-3 $\Delta^9c,12c,15c$
- E. l'acide gras de l'item D est le précurseur de l'acide arachidonique C20 :4 n-6

Question 27 - Une réponse fausse

Concernant le triacylglycérol de la figure

- A. il peut être complètement métabolisé en CO₂ et H₂O
- B. sa dégradation dans le tissu adipeux nécessite l'intervention d'une lipase dont l'activité est plus faible lorsque l'insuline peut agir sur l'adipocyte
- C. bien qu'il comporte des hétéroatomes électronégatifs, il est totalement hydrophobe
- D. les deux acides gras indispensables de ce triacylglycérol nécessitent l'intervention d'isomérases pour pouvoir subir une β -oxydation complète dans l'hélice de Lynen
- E. La coupure de l'acide gras en position centrale grâce à la phospholipase A2 conduira à un eicosanoïde de série 1

Question 28 - Une réponse juste

La synthèse de l'acide gras numéro 3 du triacylglycérol de la figure

- A. fait intervenir la Δ^6 désaturase
- B. nécessite 6 molécules d'acétyl-coenzyme A
- C. nécessite du NADPH fourni en partie par l'oxydation du glucose 6 phosphate en 6 phosphogluconolactone
- D. fait apparaître comme intermédiaires métaboliques indifféremment des D et L β -hydroxyacyl-coenzyme A
- E. nécessite une seule enzyme, l'acide gras synthétase, qui peut entièrement le synthétiser à partir de l'acétyl-coenzyme A

Question 29 - Une réponse fausse

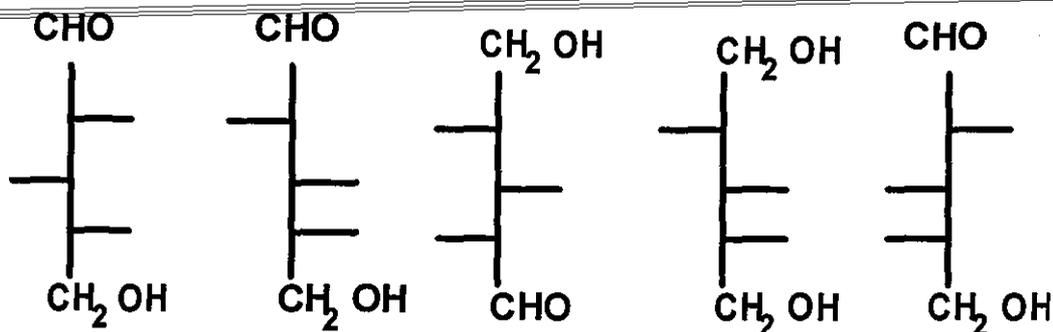
Si on dresse le bilan énergétique de la dégradation complète de l'acide gras numéro 2 du triacylglycérol représenté sur la figure, on peut mettre en avant les éléments suivants

- A. 9 acétyl-coenzyme A rentrent dans le cycle de Krebs conduisant à la production de 9 molécules d'ATP directement liée à une réaction du cycle
- B. l'équivalent de 1 molécule d'ATP est nécessaire pour activer l'acide gras sous forme de linoléyl-coenzyme A
- C. 6 molécules de FADH₂ sont produites au cours de la β -oxydation
- D. 8 molécules de NADH ont été produites par l'hélice de Lynen, correspondant aux réactions de β -oxydation des 8 tours d'hélice nécessaires à la libération des 9 acétyl-coenzyme A
- E. la réoxydation dans la chaîne respiratoire de chaque FADH₂ produit deux molécules d'ATP

Question 33 - Une réponse juste

Le mannose peut être obtenu par la méthode de Kiliani-Fischer, en utilisant la fixation de l'acide cyanhydrique suivi d'hydrolyse, à partir d'un seul des pentoses suivants

A B C D E

**Question 34 - Une réponse fausse**

Concernant les pentoses de la question précédente

- les aldopentoses A, B et C sont de la série D
- le pentose A peut être synthétisé à partir de l'érythrose (tétrose comportant deux alcools secondaires en configuration relative D) par la méthode de Kiliani-Fischer
- le pentose E est l'énantiomère du pentose B
- la représentation du pentose C n'obéit pas à la convention de Fisher permettant de définir la configuration relative des oses
- le pentose D est en fait un polyol qui peut être obtenu par réduction du pentose B

Question 35 - Une réponse juste

Les réactions chimiques suivantes sont possibles sur le mannose de la figure

- la réduction en mannitol par la liqueur de Fehling, solution de couleur rouge contenant du sulfate de cuivre
- l'oxydation en mannuronolactone par la glucose oxydase
- l'oxydation directe en acide mannuronique par voie chimique grâce à une réaction d'oxydation douce après protection de la fonction pseudoaldéhydrique
- la fixation d'un groupement cyanure sur la fonction alcool secondaire en position 5
- la formation d'un ester 1,2,3,4,6 pentaméthyle en utilisant l'iodure de méthyle

Question 36 - Relation de cause à effet

Pour des études métaboliques chez l'homme, le mannose de la figure a été marqué au carbone 13 sur la position 1. Le carbone 13 peut être suivi dans les molécules par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse isotopique, qui permet de mesurer l'enrichissement en carbone 13 des molécules.

Le carbone 13 se retrouve dans le groupe hydroxyméthyle phosphorylé du phosphodihydroxyacétone

Parce que

À l'équilibre substrat/produits de l'ensemble aldolase/isomérase, le glycéraldéhyde 3 phosphate est le composé le moins abondant marqué au carbone 13

Question 37 – Relation de cause à effet

Le marquage spécifique du mannose au carbone 13 sur la position 1 est facile à réaliser en utilisant du cyanure ^{13}C sur le pentose approprié

Parce que

La réaction de Kiliani-Fischer sur le xylose avec le H^{13}CN suivi d'une hydrolyse produit du ^{13}C -mannose directement à l'état pur

Question 38 - Une réponse fausse

Dans le vieillissement accéléré de la progeria, l'expression génétique de certaines enzymes participant à la défense anti-oxydante de la cellule est diminuée. Parmi ces enzymes, on étudiera plus particulièrement

- A. la glutathion peroxydase
- B. la catalase
- C. la superoxyde dismutase
- D. la glutathion réductase
- E. la cyclooxygénase Cox1

Question 39 - Une réponse juste

Ainsi dans la progeria, s'ajoutant aux autres anomalies, des réactions de peroxydation lipidique vont contribuer au vieillissement accéléré des cellules. Les réactions de peroxydation appliquées au triacylglycérol de la figure peuvent conduire aux composés suivants

- A. des composés absorbant la lumière ultraviolette, alors que le triacylglycérol représenté ne l'absorbe pas
- B. de l'acide malonique, utilisable dans la synthèse des acides gras
- C. du butane, hydrocarbure volatil
- D. du pentane, métabolisable par β -oxydation
- E. de l'alcool linoléique

Question 40 - Une réponse fausse

Le zinc est un oligoélément indispensable du fait de sa participation à la structure et à l'activité d'enzymes importantes telles que la Zmpste24. Le zinc peut être caractérisé par un potentiel redox du couple redox Zn^{++}/Zn de +0,28 V, alors que le potentiel redox du couple redox $\text{Fe}^{+++}/\text{Fe}^{++}$ est de + 0,44 V

- A. dans les conditions standard, les électrons vont spontanément passer du couple redox du zinc à celui du fer
- B. Fe^{+++} est la forme réduite du couple redox du fer étudié dans cette question
- C. la mesure du potentiel redox du couple redox du zinc peut faire appel à une demi-pile constituée simplement d'un fil de zinc trempant dans une solution molaire de chlorure de zinc ZnCl_2
- D. la réaction spontanée entre les deux couples redox est exothermique
- E. en conditions standard, dans la réaction entre les deux couples redox, les électrons passent du zinc métal vers le fer ferrique

Question 41 - Une réponse juste

L'insulinorésistance observée dans les laminopathies entraîne, du fait d'une mauvaise utilisation du glucose par la cellule, une augmentation de la production hépatique des corps cétoniques

- A. l'acétoacétate est un des principaux corps cétoniques, produit par dérivation de la voie isoprénique
- B. la réduction réversible de l'acétoacétate conduit au β -hydroxybutyrate
- C. l'acétone est un des trois corps cétoniques, qui sont tous facilement interconvertibles grâce à des enzymes spécifiques
- D. l'acétoacétate est retransformé en acétoacétylcoenzyme A pour la production d'énergie grâce à une thiokinase cytoplasmique spécifique
- E. la production des corps cétoniques contribue à alcaliniser le plasma sanguin

Question 42 - Une réponse fausse

L'insulinorésistance se traduit, quelle que soit son origine, par une hyperglycémie

- A. le dosage de l'hémoglobine glyquée fournira une estimation de la glycémie moyenne des dernières 24 heures
- B. la fixation du glucose sur l'hémoglobine correspond chimiquement à la formation d'une imine ou base de Schiff
- C. la fixation non enzymatique du glucose sur les protéines est la première étape d'un ensemble de réactions regroupées sous le nom de réaction de Maillard
- D. l'équation de vitesse de fixation du glucose sur l'hémoglobine peut s'écrire

$$v = k [\text{hémoglobine}][\text{glucose}]$$
- E. la fixation du glucose sur l'hémoglobine abaisse son point électrique, ce qui permet de mesurer la quantité d'hémoglobine glyquée par chromatographie d'échange d'ions

Question 43 - Une réponse fausse

Dans l'insulinorésistance, la formation du glycogène est perturbée ; en effet

- A. la glycogène synthétase est régulée par un mécanisme de phosphorylation – déphosphorylation en partie contrôlé par l'insuline
- B. la forme phosphorylée présente une activité catalytique dépendant de la concentration cellulaire en glucose 6 phosphate
- C. la forme I est non phosphorylée est présente toujours une activité maximale non régulée par la concentration de glucose 6 phosphate
- D. c'est la protéine kinase A, AMPc dépendante, qui permet le passage de la forme non phosphorylée à la forme phosphorylée
- E. la glycogène synthétase réalise des liaisons $\alpha(1-6)$ entre les monomères de glucose

Question 44 - Une réponse fausse

La peroxydation lipidique présente les caractéristiques suivantes

- A. elle est plus facile sur les acides gras polyinsaturés naturels, du fait de la position malonique des doubles liaisons
- B. elle consiste en des réactions radicalaires auto-entretenues
- C. elle peut être initiée par un radical hydroxyle OH° ou un radical peroxyde R-OO°
- D. elle est favorisée par des métaux tels que le fer ou le cuivre
- E. elle peut conduire à des acides gras polyinsaturés présentant des doubles liaisons en position succinique, stabilisant la molécule par un phénomène de mésomérie

Question 45 - Une réponse fausse

Du fait du regroupement des facultés de médecine lyonnaises, c'est la dernière fois aujourd'hui que mon épreuve couvre l'ensemble du programme de biochimie de P1. Cet évènement triste ne mérite pas qu'on le fête avec la traditionnelle question sur l'alcool (qu'il faut continuer à ne consommer qu'avec modération, seulement si vous en consommez, ~~et ne pas commencer à en consommer si vous n'en consommez pas~~ habituellement). Aussi cette question sera centrée sur l'anté-antépénultième acide aminé C-terminal de la prélamine, qui est évidemment la cystéine

- A. la cystéine joue un rôle important dans la structure des protéines par la formation des ponts disulfures
- B. la cystéine est le précurseur de la taurine, composé abondant dans les boissons dites à tort énergisantes (qui sont simplement excitantes et qu'il ne faut pas consommer en mélange avec de l'alcool)
- C. la cystéine est l'acide aminé central du glutathion, expliquant les propriétés d'oxydoréduction de cette molécule
- D. la cystéine permet la formation de la séléno-cystéine, indispensable à l'activité des glutathion peroxydases
- E. dans une protéine, la chaîne latérale de la cystéine peut former un thio-ester avec une molécule d'acide gras

FACULTÉ DE MÉDECINE LYON GRANGE-BLANCHE

PCEM 1

QUESTIONS DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

COURS DU Dr. A. FRANCINA

CES QUESTIONS SONT NUMÉROTÉES DE 46 À 58

CHAQUE QUESTION COMPORTE UNE INDICATION :

RECHERCHER LA PROPOSITION VRAIE

OU

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE.

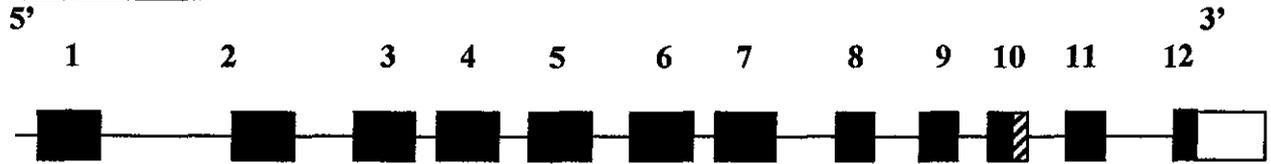
REMARQUE IMPORTANTE :

**VÉRIFIER BIEN LA PRÉSENCE DANS VOTRE FASCICULE
DU TABLEAU DU CODE GÉNÉTIQUE UNIVERSEL**

QUELQUES EXPLICATIONS :

Les lamines A et C font partie de la famille des filaments intermédiaires. Les deux principaux produits du gène *LMNA* localisé sur le chromosome 1q21.2-q21.3 sont la lamine A et la lamine C. Le gène comporte 12 exons. Les ARN messagers codant pour les lamines A et C sont représentés ci-dessous. La lamine A résulte d'un épissage alternatif qui ajoute les exons 11 et 12 et élimine la partie spécifique de la lamine C située dans l'exon 10.

Gène *LMNA* :



Représentation des parties codantes de l'ARN messager codant pour la lamine A :



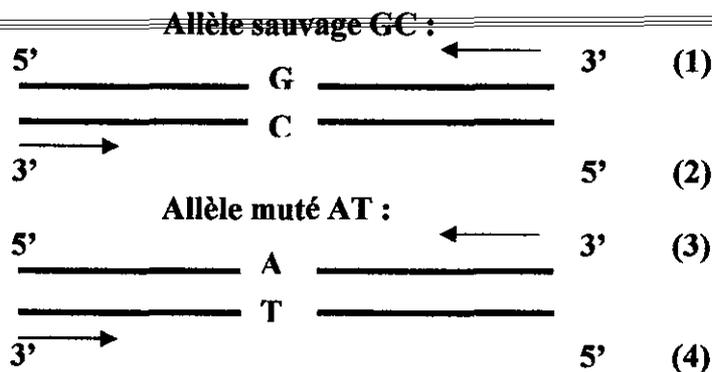
Représentation des parties codantes de l'ARN messager codant pour la lamine C :



Exons spécifiques du gène *LMNA* pour la lamine C :

Région 3'-UTR gène *LMNA* lamine A :

46. On analyse par chromatographie liquide dans des conditions dénaturantes (dHPLC) les produits PCR d'un patient et d'un sujet normal (contrôle). L'allèle sauvage est GC, alors que l'allèle muté correspond à AT sur la même position du gène. Les flèches correspondent aux amorces pour réaliser les amplifications PCR correspondantes. La mutation AT à l'état hétérozygote est schématisée ci-dessous :



Les brins 5'→3' et 3'→5' sont numérotés comme il est indiqué sur le schéma. Parmi les propositions suivantes, quelle est la proposition fautive ?

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE

- A. Chez un hétérozygote, le produit PCR 1-4 peut constituer un hétéroduplex.
- B. Chez un hétérozygote, le produit PCR 2-3 peut constituer un hétéroduplex.
- C. Chez l'homozygote muté (AT), le produit PCR sera de type 3-4 et constituera un homoduplex.
- D. Chez l'homozygote normal, le produit PCR sera de type 1-2 et constituera également un homoduplex.
- E. Chez l'hétérozygote, on obtiendra soit un produit PCR 1-4, soit un produit PCR 2-3.

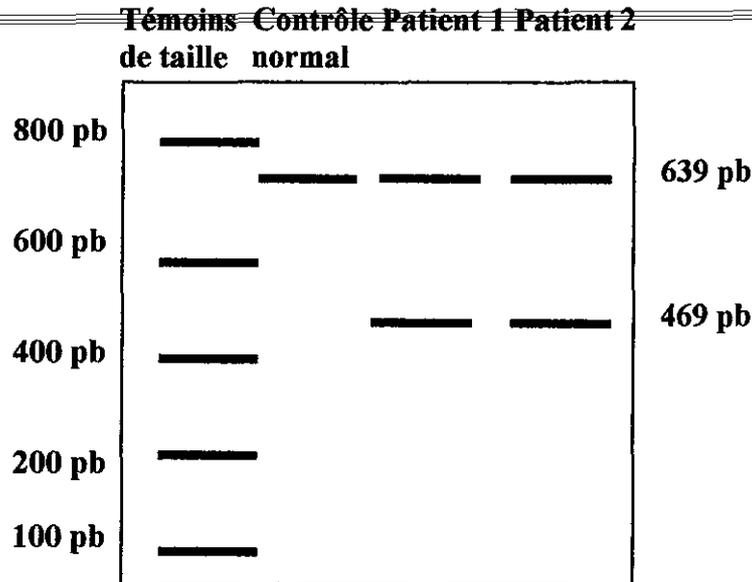
47. Le gène *LMNA A/C* avec le promoteur proximal et le premier exon est schématisé ci-dessous :



RECHERCHER LA PROPOSITION VRAIE

- A. La boîte TATTA permet la fixation du composant TBP du facteur d'initiation de la transcription TFIIB.
- B. La portion de séquence comprise entre la base +1 d'origine de la transcription et le codon d'initiation inclus correspond à la séquence 5'-UTR, transcrite mais non traduite.
- C. Le facteur général de transcription TFIID s'associe avec la boîte CCAAT lors de l'initiation de la transcription.
- D. La boîte CCAAT constitue une séquence stimulatrice de la transcription et fixe le facteur C/EBP mais aussi d'autres facteurs trans-régulateurs de la transcription.
- E. Chez les eucaryotes, les bases (+1) d'origine de la transcription les plus fréquemment rencontrées sont : C ou T (bases pyrimidiques).

48. On réalise une amplification RT-PCR d'une partie de l'ARN messager du gène *LMNA* lamines A/C chez deux patients 1 et 2. Les amorces choisies permettent seulement une amplification complète des exons 11 et 12 de l'ARN messager, correspondants à la lamine A (voir schémas en page d'explications). L'exon 12 est le dernier exon du gène *LMNA*. Les contrôles électrophorétiques sont présentés ci-dessous :



Parmi les propositions suivantes :

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE

- A. Les patients 1 et 2 présentent deux ARN messagers de même taille.
- B. Une diminution de la taille d'un des deux ARNs messagers peut avoir pour origine l'activation d'un site cryptique d'excision-épissage dans les exons 11 ou 12.
- C. Une diminution de la taille d'un des deux ARNs messagers peut avoir pour origine la présence d'un site alternatif de polyadénylation dans l'exon 11.
- D. L'activation d'un site donneur dans l'exon 11 peut expliquer la présence de mARN de taille plus faible que le mARN normal.
- E. L'activation d'un site accepteur dans l'exon 12 ne permet pas d'expliquer les tracés électrophorétiques des patients 1 et 2.

49. Dans la séquence du gène *LMNA* lamines A/C, on désire réaliser une amplification RT-PCR comprenant les exons 9 à 12. Les amorces sont localisées dans l'exon 9 (amorce d'amont) et dans la région 3'-UTR (amorce d'aval). Les séquences ADN dans les exons correspondantes sont schématisées ci-dessous :

5' 3'
 GTGGAAGGCACAGAACACCT.....//.....TTCCTGCGTCCTCCTCAC
 (exon 9) (3'-UTR)

On a sélectionné la séquence d'amont : GTGGAAGGCACAGAACACCT, quelle sera la séquence d'aval utilisée (orientation 5'→3' des séquences proposées des amorces) ?

RECHERCHER LA PROPOSITION VRAIE

- A. GTGAGGAGGACGCAGGAA.

- B. GTGAGGACGACGCAGGAA.
 C. GTGAGGAGGAGGCAGGAT
 D. GTGAGGACCAGGCAGGAT
 E. GTGAGGAGGTCGCAGGAA.

50. La séquence partielle d'ADN du gène *LMNA* lamines A/C dans l'exon 10 est la suivante :

5'	Codons lamine C (567 à 573)								3'
565	566	567	568	569	570	571	572	573	
CAC	CAC	GTG	AGT	GGT	AGC	CGC	CGC	TGA	...//..CATTAA

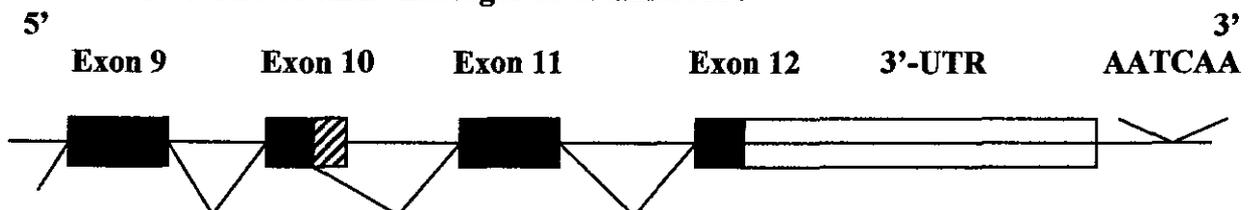
On précise également que les séquences en acides aminés des lamines A et C ne divergent qu'après le résidu d'acide aminé 566. On s'intéresse à l'extrémité C-terminale de la lamine C et à la séquence d'ADN correspondante présentée ci-dessus.

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE

Parmi les propositions suivantes :

- A. Le codon 573 est un codon non-sens (codon-stop).
 B. La séquence ATTAAA pourrait être un site de polyadénylation pour l'ARN messager de la lamine C.
 C. La séquence d'ADN des codons 567-568 : GTG AGT correspond à une séquence consensus située en 5' des introns de nombreux gènes eucaryotes.
 D. Si la séquence ATTAAA peut constituer un site de polyadénylation, le transcrit primaire sera clivé une vingtaine de bases en aval de cette séquence.
 E. La séquence consensus en 3' des introns de nombreux gènes eucaryotes comporte un brin d'une dizaine de bases puriques (Pu = A ou G) et se termine par la séquence invariante AG.

51. On s'intéresse à l'ARN messager de la lamine A :



NB : voir également les schémas en page d'explications.

On s'intéresse particulièrement à l'excision-épissage conduisant la production de l'ARN messager de la lamine A. On rappelle (question 50) que les séquences en acides aminés divergent entre les deux lamines après l'acide aminé 566 (situé dans l'exon 10). Pour la lamine A, le premier codon de l'exon 11 est le codon GGC (codon 567 ; lamine A). La séquence d'ADN immédiatement en 5' de l'exon 11 est cccag (séquence intronique).

Parmi les propositions suivantes :

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE

- A. La mise en évidence d'un épissage alternatif pour les lamines A et C pourrait être démontrée par des analyses Northern Blot sur les transcrits correspondants en utilisant des sondes oligonucléotidiques dérivées des séquences en acides aminés respectives des lamines A et C.

- B. La séquence comprenant le codon 567 de la lamine A: cccag GGC pourrait être un site accepteur d'excision-épissage.
- C. La comparaison des produits d'amplification des lamines A et C est possible au cours d'une même RT-PCR avec des amorces localisées à l'extrémité 3' de l'exon 10 et dans la région 3'-UTR.
- D. Dans les introns des gènes eucaryotes, le site de branchement est localisé entre 20 et 50 nucléotides en amont du site 3' d'épissage.
- E. Le site AATCAA présent sur la séquence d'ADN pourrait être un site de polyadénylation pour la production du mARN de la lamine A.

52. On étudie la présence de mutations dans l'exon 11 du gène de la lamine A (schéma représenté partiellement question 51). L'étude est centrée sur le codon 608 car plusieurs patients présentent la mutation C→T sur le codon 608. Les séquences d'ADN sont les suivantes :

5' 3'

604	605	606	607	608	609	610	611
GGA	GCC	CAG	GTG	GGC	GGA	CCC	ATC

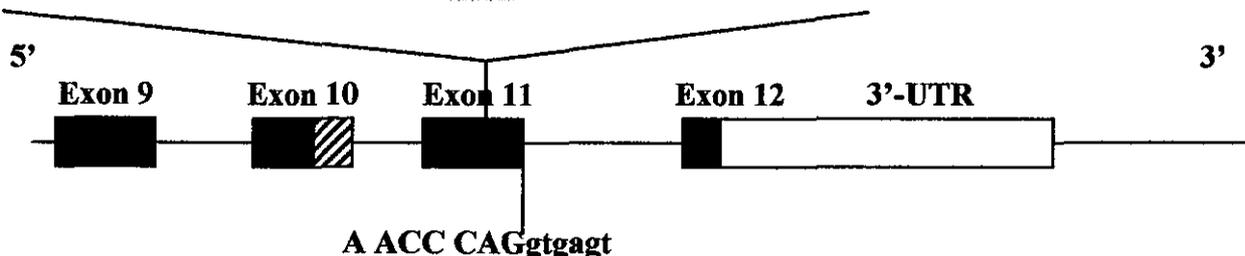
Parmi les propositions suivantes concernant les mutations liées à la transformation de bases puriques et pyrimidiques :

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE

- A. La cytosine du codon 608 peut être transformée en 5-méthyl-cytosine.
- B. La désamination oxydative de la 5-méthyl-cytosine conduit à la thymine.
- C. Les guanines du codon 608 pourraient être transformées en 6-méthyl-guanine.
- D. La 6-méthyl-guanine s'apparie préférentiellement avec la cytosine.
- E. La présence d'une mutation préférentielle GGC→GGT sur le codon 608 pourrait suggérer l'existence d'un point chaud de mutation sur le doublet CpG (codons 608 et 609).

53. Au niveau du codon 608 (question 52), chez des patients, on a mis en évidence par séquençage la présence à l'état hétérozygote, soit d'une mutation GGC→GGT, ou d'une mutation GGC→AGC :

604	605	606	607	608	609	610	611
GGA	GCC	CAG	GTG	GGC	GGA	CCC	ATC



La séquence de jonction exon 11 et de l'intron suivant est présentée ci-dessus (séquence exonique en lettres majuscules et séquence intronique en lettres minuscules).

Parmi les propositions suivantes concernant les conséquences possibles de ces mutations sur le codon 608 :

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE

- A. La mutation codon 608 GGC→GGT ne change pas la signification de l'acide aminé correspondant.
- B. La RT-PCR est la technique de choix pour vérifier l'activation ou non d'un nouveau site d'excision-épissage.
- C. La comparaison des séquences centrées sur l'exon 608 et la jonction exon 11-intron suggère la présence d'un nouveau site cryptique d'épissage avec une séquence ~~dinucléotidique consensus GT dans le codon 608 muté.~~
- D. La mutation codon 608 GGC→AGC change la signification de l'acide aminé (Gly→Ser).
- E. Pour vérifier si le cadre de lecture est modifié par les mutations, une étude par la technique RT-PCR est suffisante et ne nécessite pas une analyse protéique de type «Western-Blot».

54. On étudie les interactions possibles entre les lamines A/C et la structure chromatinienne et particulièrement avec les histones. Des modifications post-traductionnelles des histones sont impliquées dans ces interactions. Parmi les propositions suivantes concernant les modifications post-traductionnelles des histones :

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE

- A. L'ajout de groupes acétyles sur des résidus lysine met en jeu des histones acétylases.
- B. L'ajout de groupes phosphates (phosphorylation) sur des résidus sérine en particulier est en principe réversible.
- C. L'ajout de groupes méthyles (méthylations) est en principe irréversible sur les résidus lysine ou arginine.
- D. Les modifications post-traductionnelles des histones peuvent affecter l'activité transcriptionnelle des certains gènes ou locus.
- E. L'ajout d'ubiquitine ou du peptide SUMO constitue une modification post-traductionnelle des histones.

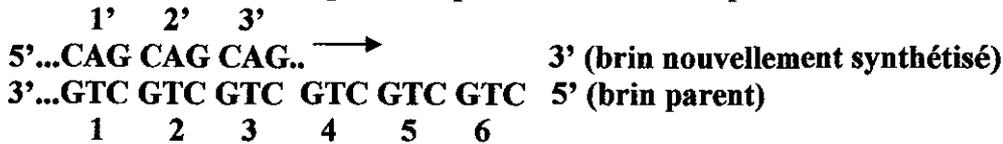
55. On a mis en évidence en 5' du gène *LMNA* A/C la présence de la séquence répétitive 5' CAG 3' / 3' GTC 5'. On recherche des changements du nombre de répétitions dans des familles comportant au moins trois générations. Le nombre n de répétitions peut varier de 5 à 8 dans les familles étudiées.

Parmi les propositions suivantes :

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE

- A. Ces séquences répétitives courtes constituent des microsattellites.
- B. La mise en évidence de ces séquences répétitives peut être réalisée par amplification PCR et séquençages.
- C. Des erreurs au cours de la réplication de l'ADN sont possibles au niveau des microsattellites.
- D. Comme avec les minisattellites, pour chaque individu, on peut généralement distinguer l'allèle paternel et l'allèle maternel.
- E. Les microsattellites comme les minisattellites peuvent être facilement mis en évidence par la technique de Southern.

56. On étudie le nombre de répétitions dans les familles décrites dans la question 55. On a le motif suivant de séquence répétitive lors de la réplication de l'ADN :



La flèche au niveau du brin nouvellement synthétisé indique la direction de la réplication. Parmi les propositions suivantes :

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE

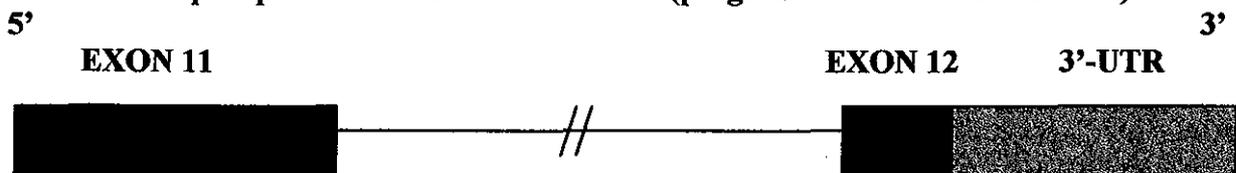
- A. Une réplication équilibrée ne doit pas entraîner un changement du nombre de répétitions entre le brin parent et le brin nouvellement synthétisé.
- B. Si le brin nouveau subit un glissement en cours de synthèse mais de sens opposé à la réplication, une insertion de CAG est possible sur le brin nouvellement synthétisé.
- C. Si le brin parent présente une boucle entre les séquences 3 et 5 empêchant la réplication de la séquence 4, ceci peut entraîner une délétion d'une séquence CAG au niveau du brin nouvellement synthétisé.
- D. Ces anomalies de réplication peuvent être corrigées par des enzymes spécifiques décelant les erreurs d'appariement.
- E. La fonction exonucléasique d'édition 5'→3' des ADN polymérase permet de pallier à ces erreurs au cours de la réplication.

57. Sur la structure de l'extrémité 5' des ARN messagers des eucaryotes et de la coiffe : Parmi les propositions suivantes :

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE

- A. La première base transcrite est généralement une base purique.
- B. Le transcrit primaire commence par un nucléotide qui comporte un groupement triphosphate en 5'.
- C. Le monophosphate de guanosine provenant du GTP est condensé au premier nucléotide du transcrit primaire par une liaison 5'→5' entre les deux groupes phosphates.
- D. Une méthylation sur l'atome d'azote en 6 de la guanosine terminale est réalisée par une ARN méthyltransférase en présence de S-adenosyl-méthionine.
- E. Des méthylations additionnelles en 2' des riboses des deux premiers nucléotides du transcrit primaire sont observées.

58. On étudie des mutations dans l'exon 11 du gène *LMNA A/C* qui conduit à une maladie marquée par un vieillissement accéléré (progéria de Hutchinson-Gilford) :



La séquence normale au niveau du trait vertical dans l'exon 11 (en noir sur le schéma) est la suivante : CAG GTG GGC (GGC : codon 608). Chez des patients, on a mis en évidence par séquençages les mutations suivantes : G GTG GGT ou G GTG AGC :

RECHERCHER LA PROPOSITION FAUSSE

- A. Il serait nécessaire de rechercher une possible anomalie d'excision-épissage en utilisant la technique RT-PCR.
- B. Il serait nécessaire de rechercher la présence d'une protéine anormale en utilisant la technique du Western blot avec des anticorps monoclonaux reconnaissant les lamines A et C.
- C. La modification d'un site d'excision-épissage correspondant à la partie C-terminale des lamines ne doit pas avoir de conséquences sur les modifications post-traductionnelles de celles-ci.
- D. Les modifications post-traductionnelles d'une protéine peuvent se faire par clivage protéolytique avec des endoprotéases.
- E. La phosphorylation au niveau de résidus sérine, thréonine ou tyrosine est catalysée par des protéines kinases et constitue généralement une modification post-traductionnelle transitoire.

LE CODE GÉNÉTIQUE UNIVERSEL

<u>Première lettre extrémité 5'</u>	<u>Deuxième lettre</u>				<u>Troisième lettre extrémité 3'</u>
	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr Stop Stop	Cys Cys Stop Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

Faculté de Médecine Lyon Grange Blanche

Examen de 1ere année de 1^{er} cycle

Mai 2009

Epreuve de Biochimie-Biologie Moléculaire

Professeur Jacques Samarut

Ce fascicule comporte 12 questions numérotées de 59 à 70 et 6 figures.

Chaque question comporte 5 propositions de réponses parmi lesquelles une seule est valide.

Toutes les questions peuvent être traitées indépendamment les unes des autres.

Le gène *LMNA* code pour les lamines A et C par production de deux transcrits respectifs produits par épissage alternatif. La structure du gène et des ARNm respectifs de la lamine A et de la lamine C sont présentés sur la figure 1. L'épissage alternatif qui fournit les deux ARNm a lieu à partir d'un site d'épissage alternatif situé l'intérieur de l'exon 10 qui se trouve de ce fait identifié en deux parties 10a et 10b respectivement.

Question N° 59 : Vous souhaitez cloner le gène *LMNA* humain en construisant une banque génomique. Quel élément de base indispensable utiliserez vous?

- A. Un phage développant uniquement un cycle lysogène
- B. Un plasmide de bactérie Hfr
- C. Un vecteur dérivé de l'adénovirus
- D. Un phage développant uniquement un cycle lytique
- E. Un phage développant uniquement la transduction spécialisée

Question N° 60 : On estime chez l'homme que le gène *LMNA* a une taille d'environ 24 kpb. Pour construire une banque génomique humaine en bactériophage vous souhaitez cloner les fragments d'ADN obtenus après coupure de l'ADN génomique par une enzyme de restriction qui reconnaît un site de 8 nucléotides. Sachant que la taille du génome humain est de $3,0 \times 10^9$ pb quel sera le nombre théorique minimum de phages que vous devrez tester pour espérer en trouver un contenant le gène *LMNA* ?

(pour mémoire $2^8 = 256$; $3^8 = 6561$; $4^8 = 65536$).

- A. 5 000
- B. 10 000
- C. 50 000
- D. 200 000
- E. 500 000

Question N° 61 : Pour isoler l'ADNc codant pour la Lamine A vous sondez, avec un anticorps spécifique, une banque d'ADNc construite dans des phages permettant l'expression des protéines. Dans ces phages, les ADNc isolés de tissu humain sont insérés de façon aléatoire en fusion avec le début de la séquence codante de la β -galactosidase. Sachant que les ARNm Lamine A représentent environ 1,2 % des ARNm des tissus et si l'on considère que tous les ARNm ont la même efficacité de clonage dans le phage, quelle sera la proportion attendue de phages recombinants révélés par l'anticorps ?

- A. 1,2 %
- B. 0,3 %
- C. 0,2 %
- D. 0,05 %
- E. 0,025 %

Question N° 62 : Vous souhaitez produire une sonde nucléotidique spécifique de la séquence de la lamine A. Pour cela vous sous-clonez la région du gène couvrant les exons 8 à 12 inclus sous forme de fragments de coupure par l'enzyme PstI en créant une banque de plasmides. Le clonage est effectué dans un plasmide de 5,2 kpb qui ne comporte ni site XhoI ni site XbaI. Vous digérez les divers plasmides recombinants obtenus par le mélange d'enzymes XhoI et XbaI. ~~A partir des cartes de restriction des différents plasmides obtenus et des sites de restriction du gène LMNA présentés sur la figure 2, identifiez quel plasmide contient un fragment spécifique de la séquence codante de la lamine A.~~

- A. Plasmide A
- B. Plasmide B
- C. Plasmide C
- D. Plasmide D
- E. Plasmide E

Question N° 63 : Pour construire un vecteur d'expression eucaryote de la lamine A, un fragment de l'ADNc *LMNA* est cloné dans un plasmide d'expression en aval d'un promoteur eucaryote afin de produire la protéine dans des cellules animales après transfection du plasmide recombinant. (Ce promoteur est la seule séquence eucaryote contenue dans le plasmide). À partir de la structure de l'ADNc présentée sur la figure 3, quel est le fragment de restriction que vous allez cloner dans le plasmide d'expression pour garantir la production de l'ARNm et de la protéine, en faisant en sorte que ce fragment soit le plus petit possible ?

- A. Fragment B-E
- B. Fragment E-P
- C. Fragment B-P
- D. Fragment E-B
- E. Fragment P-P

Question N° 64 : Vous souhaitez cloner un fragment de l'ADNc *LMNA* dans un plasmide comportant trois gènes de résistance à des antibiotiques. Pour cela vous cloner des fragments du gène dans trois sites de restriction différents du plasmide.. Vous sélectionnez ensuite les bactéries hébergeant ces plasmides par formation de colonies sur des milieux contenant les diverses combinaisons d'antibiotiques mentionnées, par le test de la réplique. A partir des boîtes de culture présentées sur la figure 4 déterminez quelle est la colonie bactérienne qui renferme le plasmide recombinant qui a intégré un fragment dans le site BamHI ?

- A. Colonie N° 3
- B. Colonie N° 12
- C. Colonie N° 7
- D. Colonie N° 8
- E. Colonie N° 1

Question N° 65 : La Lamine A est une protéine nucléaire et à ce titre vous imaginez qu'elle peut influencer la transcription des gènes. Pour vérifier cela vous testez les effets de la Lamine A sur l'activité transcriptionnelle d'un gène rapporteur en induisant la liaison de la lamine A à l'ADN en l'associant au domaine de liaison à l'ADN de la protéine Gal-4. Dans la figure 5A on présente la structure de la Lamine A en trois domaines. Dans la figure 5B on décrit la structure du gène rapporteur constitué de la séquence codante de la luciférase associée à un promoteur fort et à une séquence nucléotidique de liaison de la protéine Gal-4. Dans la figure 5C on analyse l'effet de différentes parties de la Lamine A sur l'activité du gène rapporteur. A partir des données de la figure 5C vous concluez que :

- A. La Lamine A n'a pas d'effet sur la transcription du gène rapporteur
- B. Le domaine globulaire de la Lamine A active fortement la transcription du gène rapporteur
- C. Le domaine globulaire et une partie du domaine en bâtonnet exercent une activité répressive de la transcription
- D. La queue C-terminale de la Lamine A possède une activité répressive de la transcription
- E. La queue C-terminale associée au domaine globulaire de la Lamine A exerce une activation transcriptionnelle

Question N° 66 : La Lamine A s'associe à de très nombreuses protéines dans le noyau des cellules. Afin d'identifier le maximum de ces protéines vous souhaitez utiliser le test de double hybride en levure. Quels sont les systèmes biologiques que vous utiliserez pour mettre en œuvre cette approche ?

- A. Une souche de levure exprimant une protéine cellulaire fusionnée au domaine activateur de Gal-4 comme appât et un plasmide exprimant la Lamine A, elle aussi fusionnée au domaine activateur de Gal-4
- B. Une souche de levure exprimant la protéine Gal-4 et un phage contenant le gène *LMNA*
- C. Une souche de levure exprimant la Lamine A fusionnée au domaine activateur de Gal-4 et une banque d'ADNc en phages préparée à partir de cellules de souris dépourvues du gène *LMNA*
- D. Une souche de levure exprimant la Lamine A fusionnée au domaine activateur de Gal-4 et une banque de plasmides exprimant l'ensemble des protéines nucléaires de cellules animales
- E. Une souche de levure exprimant la Lamine A fusionnée au domaine de liaison à l'ADN Gal-4 et une banque de plasmides de levure exprimant l'ensemble des protéines nucléaires fusionnées au domaine activateur de Gal-4

Question N° 67 : Vous souhaitez développer une stratégie de thérapie génique pour traiter des laminopathies. Pour cela vous travaillez sur des cellules en cultures dérivées de patient atteint d'une déficience en lamine A et souhaitez restaurer la production d'une lamine A normale. Quelle stratégie utiliserez vous ?

- A. Infection par un adénovirus vecteur portant les exons 11 et 12
- B. Transfection avec un ADN contenant les exons 10 et 11
- C. Infection par un rétrovirus portant l'ensemble du gène *LMNA*
- D. Infection par un rétrovirus portant l'ADNc codant pour la lamine A
- E. Transfection du promoteur du gène *LMNA*

Question N° 68 : Pour produire, chez la souris, un anticorps contre la Lamine A humaine, vous souhaitez utiliser une stratégie utilisant le génie génétique. Parmi les différentes stratégies proposées, laquelle choisirez vous ?

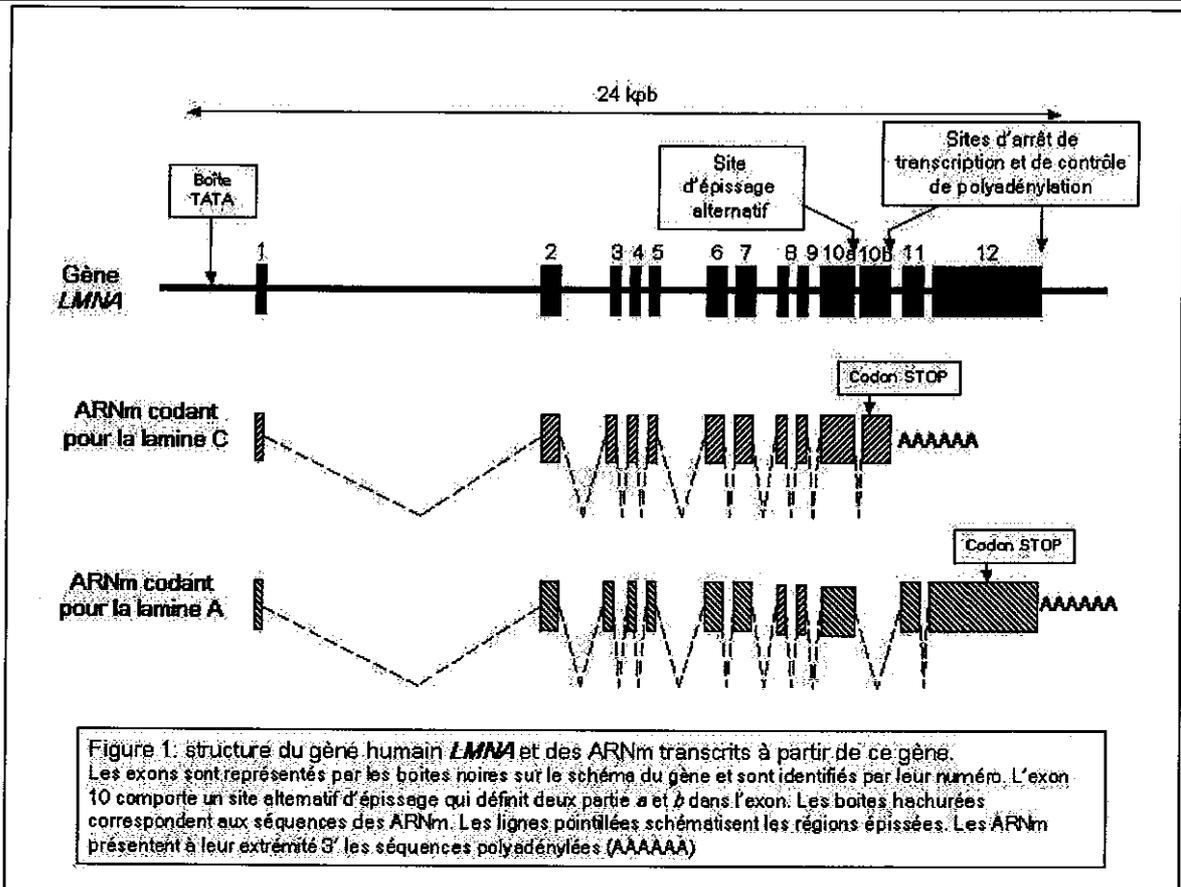
- A. Produire une souris transgénique exprimant la Lamine A humaine dans tous les tissus
- ~~B. Produire une souris transgénique exprimant la Lamine A humaine uniquement dans les lymphocytes~~
- C. Produire des souris chimères à partir de cellules ES dans lesquelles vous avez intégré le gène *LMNA* humain
- D. Infecter une souris adulte avec un adénovirus vecteur contenant l'ADNc *LMNA* situé en aval d'un promoteur précoce
- E. Immuniser des souris avec des bactéries contenant un plasmide porteur d'un fragment du gène *LMNA*

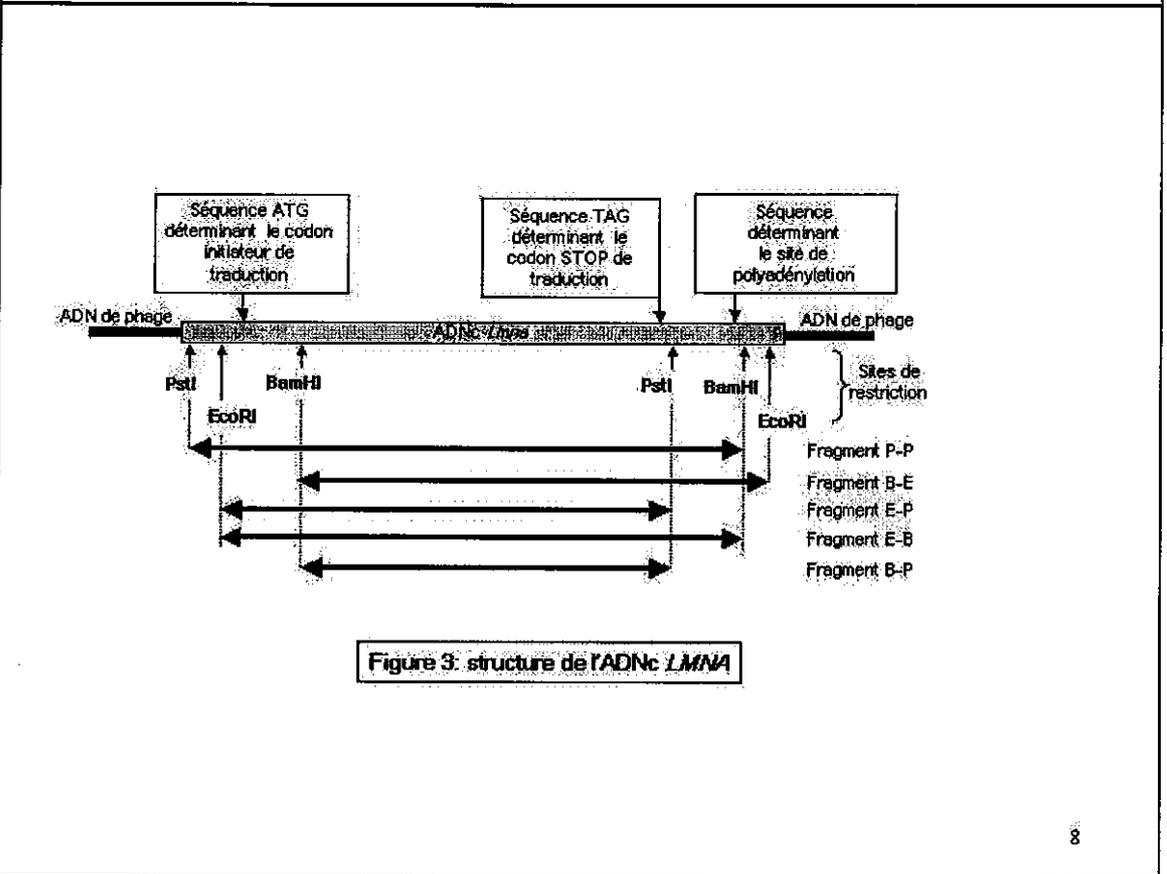
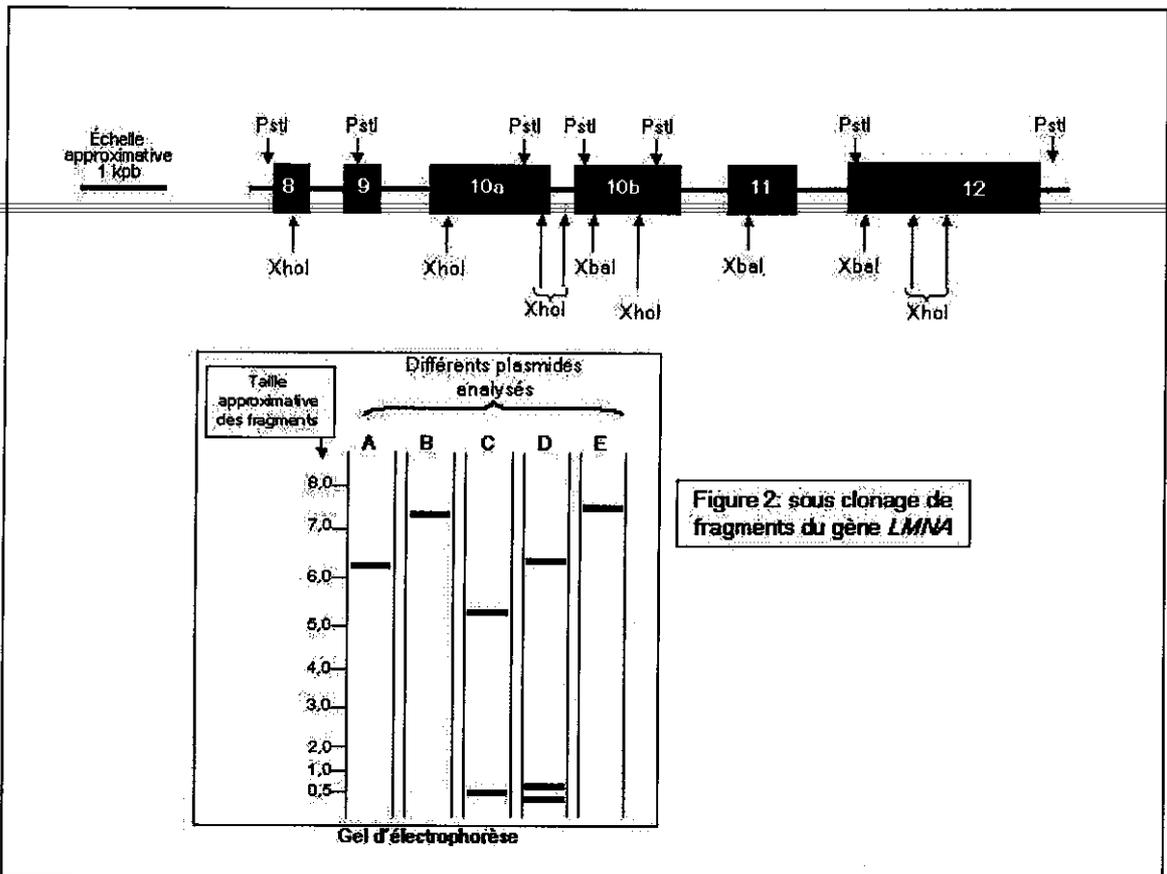
Question N° 69 : Pour analyser les conséquences de l'absence de Lamine A sur la production de protéines dans des cellules vous souhaitez comparer les inventaires de protéines entre cellules de souris normales et cellules issues de souris dépourvues du gène *LMNA*. Quelle stratégie utiliserez vous ?

- A. Analyse comparée de toutes les protéines identifiables des deux types de cellules par électrophorèse mono-dimensionnelle
- B. Analyse comparée de tous les ARN des deux types de cellules par la technique de Northern
- C. Analyse comparée du transcriptome des cellules au moyen de puces à ADN
- D. Analyse comparée du protéome des deux types de cellules par spectrométrie de masse haut débit
- E. Analyse comparée des ARNm des deux types de cellules par spectrométrie de masse

Question N° 70 : Afin de créer des souris dépourvues de Lamine A mais produisant encore la lamine C, vous voulez inactiver la transcription de l'ARNm codant spécifiquement pour la lamine A. Pour cela vous utilisez la stratégie de recombinaison homologue dans les cellules ES. Pour créer les cellules ES appropriées vous utilisez un plasmide de recombinaison spécifique. Parmi les différents plasmides présentés dans la figure 6 quel est celui que vous choisirez ?

- A. Plasmide pR1
- B. Plasmide pR2
- C. Plasmide pR3
- D. Plasmide pR4
- E. Plasmide pR5





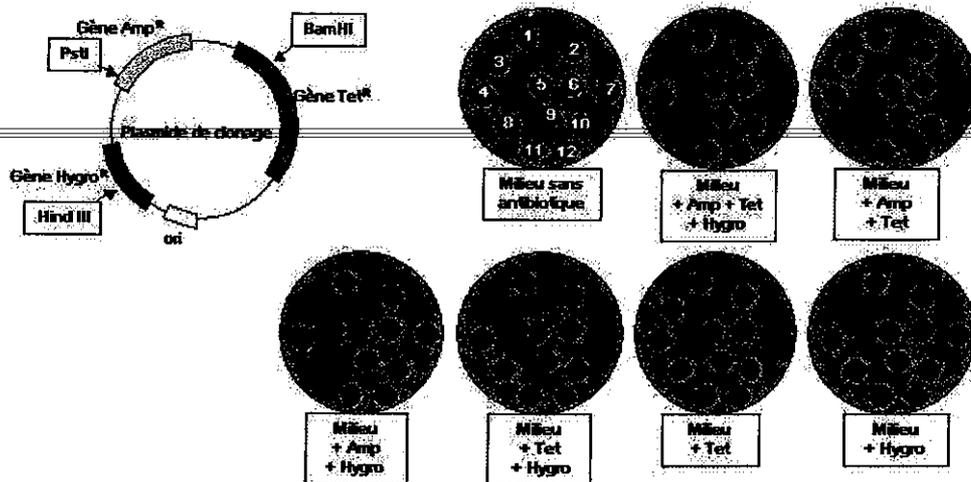


Figure 4: clonage d'un fragment d'ADNc de *LINA* dans un plasmide
 Le plasmide de clonage comporte trois gènes induisant la résistance respectivement à la tétracycline (gène Tet^R), à l'ampicilline (gène Amp^R) et à l'hygromycine (gène Hygro^R).

Les disques grisés schématisent des boîtes de culture portant des colonies bactériennes. Sur la boîte en milieu sans antibiotique sont identifiées les colonies par un numéro. Les autres boîtes sont les répliques sur divers milieux contenant les combinaisons des antibiotiques Ampicilline (Amp), Tétracycline (Tet) et Hygromycine (Hygro).

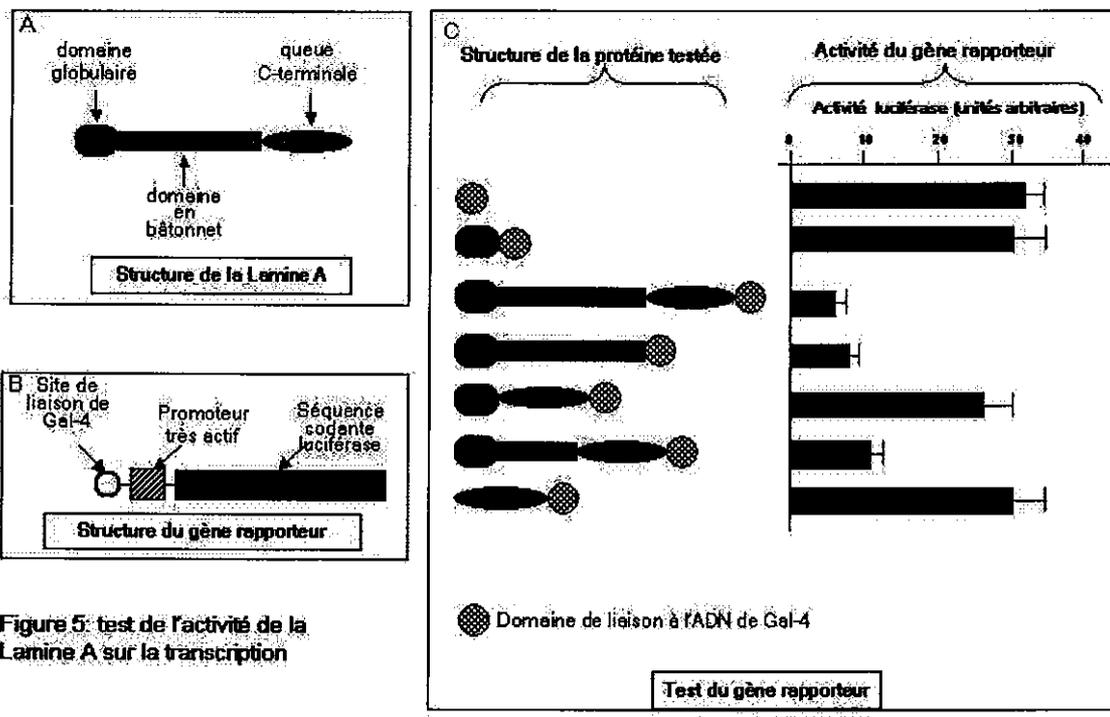


Figure 5: test de l'activité de la Lamine A sur la transcription

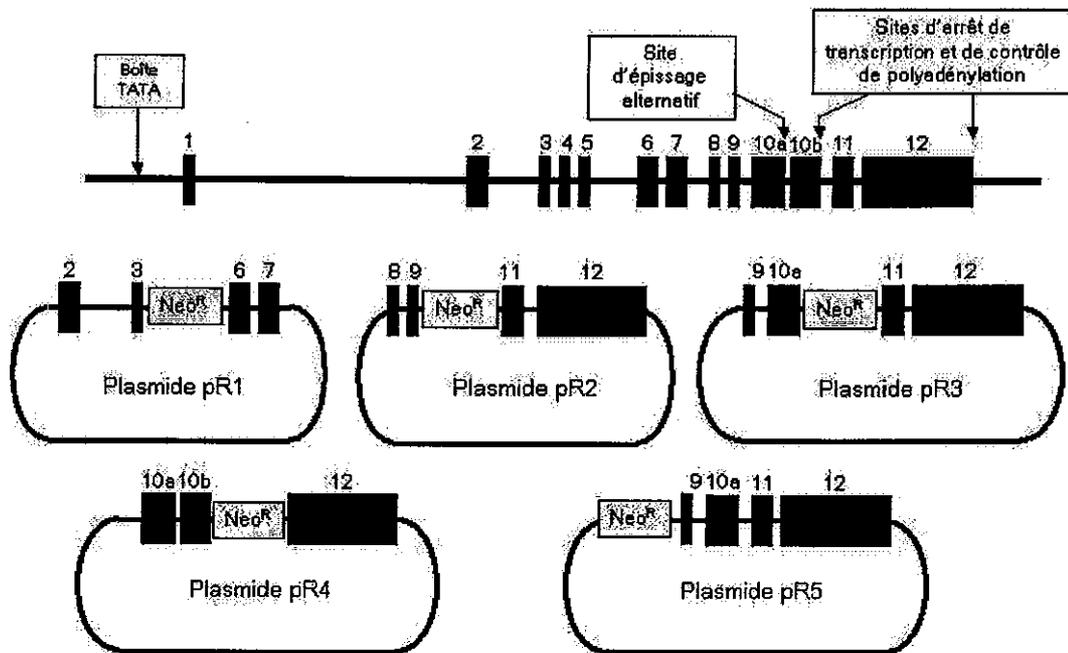


Figure 6: recombinaison homologue du gène *LMNA*
 L'objectif est d'inhiber sélectivement la transcription de l'ARNm qui codé pour le lamine A

Année Universitaire 2008-2009

Université Claude Bernard Lyon 1
Faculté de Médecine Lyon Grange-Blanche

Epreuve de PHYSIOLOGIE

EXAMEN DE PREMIERE ANNEE DE MEDECINE

FASCICULE DE QUESTIONS

Vendredi 15 Mai 2009

Durée de l'épreuve : 1 H 30

Nombre de questions : 80

Ce fascicule comprend 18 pages + 3 pages de brouillons

Vérifier au début de l'épreuve que le fascicule est complet

QCM sans patron de réponse (choix libre)

Pour chacune des questions, vous devez exprimer votre réponse par le choix d'une ou plusieurs lettres en noircissant bien complètement l'alvéole ou les alvéoles correspondants.

Question n° 1

L'administration d'atropine peut provoquer :

- A) une bradycardie
- B) une bronchoconstriction
- C) une mydriase
- D) la contraction du détroite vésical
- E) aucun des effets précédents

Question n° 2

On peut observer un myosis lors :

- A) de la section, au niveau cervical, des neurones parasympathiques qui se rendent à l'iris
- B) de la stimulation expérimentale des neurones orthosympathiques qui se rendent à l'iris
- C) de l'administration d'acétylcholine sous forme de collyre
- D) du passage d'un local très éclairé à un local peu éclairé
- E) de la section expérimentale du nerf moteur oculaire commun (III)

Question n° 3

L'activation du système nerveux orthosympathique peut provoquer :

- A) une augmentation de la glycémie
- B) une augmentation de la glycogénolyse
- C) une bronchodilatation
- D) une vasoconstriction au niveau cutané
- E) une vasoconstriction au niveau viscéral

Question n° 4

A propos du système nerveux parasympathique :

- A) il participe au contrôle inconscient de certaines grandes fonctions glandulaires
- B) sa mise en jeu est toujours indépendante de celle du système moteur somatique
- C) une lésion de la moelle épinière au niveau sacré peut perturber certaines fonctions parasympathiques
- D) c'est dans la corne postérieure de la moelle épinière que se trouvent les corps cellulaires des neurones parasympathiques à destinée vésicale
- E) c'est dans la chaîne ganglionnaire latéro-vertébrale que se trouvent les corps cellulaires des neurones post-ganglionnaires parasympathiques

Question n° 5

A propos de la synapse ganglionnaire orthosympathique :

- A) son organisation, en terme de médiateur et de récepteurs, est entièrement la même que celle de la synapse neuro-effectrice parasympathique
- B) son activité peut être interrompue par l'administration locale d'atropine
- C) son activité peut être stimulée par l'administration locale de cholinestérase
- D) les récepteurs post-synaptiques mis en jeu sont de type cholinergique nicotinique
- E) les récepteurs post-synaptiques mis en jeu sont de type ionotrope

Question n° 6

A propos du système nerveux chez l'Homme :

- A) les nerfs rachidiens sont issus du tronc cérébral
- B) la racine rachidienne postérieure contient des neurones sensitifs
- C) les nerfs crâniens sont tous issus du tronc cérébral
- D) les nerfs rachidiens appartiennent au système nerveux périphérique
- E) la corne antérieure de la moelle épinière contient des corps cellulaires de neurones moteurs

Question n° 7

Parmi les faits suivants, quels sont ceux qui permettent de penser (ou quel est celui qui permet de penser) que l'ion potassium participe de façon essentielle à la valeur du potentiel de repos du neurone ?

- A) l'ion potassium est plus concentré à l'intérieur qu'à l'extérieur du neurone
- B) une différence de potentiel transmembranaire de -75 mV peut être considérée comme normale pour un neurone isolé, au repos
- C) le potentiel d'équilibre de l'ion sodium est voisin de +60 mV
- D) dans les conditions expérimentales, la valeur du potentiel de repos d'un neurone s'accroît si on augmente celle du gradient de concentration transmembranaire de potassium
- E) la valeur du potentiel de repos d'un neurone est proche de celle du potentiel d'équilibre de l'ion potassium

Question n° 8

Quand on applique à un neurone une stimulation électrique infraliminaire, on peut observer les phénomènes suivants en regard de la zone stimulée :

- A) le potentiel transmembranaire ne varie pas
- B) l'excitabilité ne varie pas
- C) la réponse est la même quelle que soit l'intensité du stimulus
- D) il se crée un potentiel décrementiel
- E) le potentiel transmembranaire atteint la valeur du potentiel seuil

Question n° 9

Quand on applique à un neurone une stimulation électrique unique supraliminaire, on peut observer :

- A) un phénomène caractérisé par une dépolarisation d'abord lente, puis rapide
- B) un phénomène caractérisé par une dépolarisation suivie d'une repolarisation
- C) que l'excitabilité du neurone en regard de la zone stimulée diminue transitoirement
- D) un phénomène caractérisé par l'ouverture de canaux voltage-dépendants potassiques suivie de l'ouverture de canaux voltage-dépendants sodiques
- E) aucun des effets précédents

Question n° 10

A propos de la propagation du potentiel d'action le long de l'axone :

- A) la vitesse de propagation s'accroît avec le diamètre de l'axone
- B) la vitesse de propagation s'accroît avec la myélinisation de l'axone
- C) la propagation peut être bidirectionnelle dans les conditions expérimentales
- D) la propagation peut être qualifiée de saltatoire, lorsque l'axone est myélinisé
- E) toutes les propositions précédentes sont justes

Question n° 11

A propos de la stimulation des neurones dans les conditions physiologiques :

- A) la mise en jeu des neurones sensitifs requiert obligatoirement l'intervention d'une cellule réceptrice spécialisée
- B) le "potentiel de récepteur" d'un neurone sensitif est l'équivalent d'un potentiel gradué
- C) le potentiel d'action d'un neurone sensitif apparaît à l'extrémité périphérique du neurone
- D) le potentiel d'action d'un neurone moteur apparaît à la jonction soma-axone
- E) les neurones "pace maker" se caractérisent par l'instabilité de leur potentiel seuil

Question n° 12

Soient les 5 événements suivants qui caractérisent le passage du potentiel de repos du neurone à son potentiel d'action :

- 1 : entrée de sodium dans la cellule
- 2 : sortie de potassium hors de la cellule
- 3 : création d'un potentiel gradué
- 4 : inactivation de canaux sodiques voltage-dépendants
- 5 : activation locale de la "pompe Na/K"

Dans les conditions physiologiques, ils se produisent selon l'ordre suivant :

- A) 2, 3, 1, 5, 4
- B) 1, 3, 4, 2, 5
- C) 3, 1, 4, 2, 5
- D) 1, 2, 4, 5, 3
- E) aucune des propositions précédentes

Question n° 13

A propos des synapses neuro-neurales de nature "chimique" :

- A) elles sont plus rapides que les synapses de nature "électrique"
- B) un même neurone peut libérer plusieurs types de neurotransmetteurs
- C) dans les conditions physiologiques, toutes sont bi-directionnelles
- D) certaines synapses peuvent être axo-axoniques
- E) ~~au niveau de l'extrémité synaptique, l'arrivée des potentiels d'action pré-synaptiques~~ provoque la fermeture de canaux calciques voltage-dépendants

Question n° 14

Peuvent être considérées comme des neurotransmetteurs synaptiques les substances suivantes :

- A) l'histamine
- B) la clonidine
- C) le glutamate
- D) l'atropine
- E) le calcium

Question n° 15

A propos des synapses « métabotropes » :

- A) le récepteur post-synaptique est fixé sur un canal ionique
- B) l'activation du récepteur post-synaptique a pour effet d'activer localement des "protéines G"
- C) leur fonctionnement est nettement plus rapide que celui des synapses de type "ionotrope"
- D) elles sont nettement plus nombreuses que les synapses "ionotropes"
- E) leur mise en jeu provoque, dans tous les cas, l'ouverture de canaux ioniques ligand-dépendants

Question n° 16

A propos de la mécanique ventilatoire :

- A) l'aplatissement du diaphragme augmente l'efficacité de sa contraction
- B) l'expiration forcée sollicite la contraction des muscles intercostaux externes
- C) l'inspiration courante sollicite la contraction des muscles abdominaux
- D) en ventilation courante, l'expiration est plus brève que l'inspiration
- E) toutes les propositions précédentes sont fausses

Question n° 17

A la fin d'une expiration courante, voies aériennes ouvertes :

- A) la pression alvéolaire est égale à la pression atmosphérique
- B) la pression pleurale est inférieure à la pression atmosphérique
- C) la pression trans-thoraco-pulmonaire est nulle
- D) la pression trans-thoracique est nulle
- E) le volume d'air contenu dans les poumons est égal au volume de réserve expiratoire

Question n° 18

A propos de la compliance :

- A) la compliance du poumon est égale à celle de l'ensemble thoraco-pulmonaire
- B) la compliance se définit comme un rapport volume / pression
- C) en absence de surfactant alvéolaire, la compliance du poumon devient anormalement élevée
- ~~D) les caractéristiques du surfactant alvéolaire permettent la coexistence d'alvéoles de calibres variables~~
- E) la mesure de la compliance du poumon nécessite celle de la pression pleurale

Question n° 19

A propos de la résistance opposée au passage de l'air dans les voies aériennes :

- A) la résistance s'exprime sous forme d'un rapport entre pression et volume
- B) la résistance est augmentée en cas de bronchoconstriction
- C) à même débit ventilatoire, la résistance est plus élevée thorax horizontal que thorax vertical
- D) l'examen de la courbe débit-volume au cours de l'épreuve d'expiration forcée permet une bonne évaluation de la résistance des petites voies aériennes
- E) un rapport VEMS / CV inférieur à 0,75 témoigne d'une augmentation de la résistance des voies aériennes

Question n° 20

Chez un sujet adulte ventilant au repos au niveau de la mer, on peut considérer comme normales les valeurs suivantes :

- A) $PaO_2 = 12,7$ KPa
- B) $PaCO_2 = 7,4$ KPa
- C) $SaO_2 = 99$ %
- D) $CaO_2 = 19,8$ ml / 100 ml
- E) $S\bar{v}O_2 = 63$ %

Question n° 21

A propos du passage de l'oxygène de l'air alvéolaire vers le sang capillaire alvéolaire, dans les conditions physiologiques :

- A) la plus grande partie de l'oxygène qui migre d'un milieu vers l'autre se fixe sur l'hémoglobine
- B) seule une petite partie de l'oxygène qui migre reste sous forme dissoute
- C) le temps de transit est normalement nettement plus long que le temps d'équilibration
- D) le transfert de l'oxygène ne s'arrête que lorsque la PO_2 capillaire atteint la valeur de la PAO_2
- E) le contenu en oxygène du sang veineux mêlé est normalement voisin de 19 ml / 100 ml, chez un sujet au repos

Question n° 22

A propos du gradient de PO₂ entre air alvéolaire et sang artériel :

- A) sa valeur est la même si on considère deux échantillons de sang artériel, prélevés l'un dans une veinule alvéolaire, l'autre dans l'artère radiale
- B) sa valeur est la même si on considère deux échantillons de sang artériel, prélevés l'un dans l'aorte, l'autre dans l'artère fémorale
- C) c'est l'existence d'un "shunt vrai", ou "shunt anatomique" qui contribue le plus à sa valeur
- D) c'est la participation de territoires pulmonaires à rapports VA / Q élevés qui contribue le plus à sa valeur
- E) sa valeur, chez l'adulte au repos, est normalement voisine de 1,2 KPa

Question n° 23

A propos de la courbe de Barcroft :

- A) la valeur de la "P50" est normalement voisine de 5 KPa
- B) elle exprime la relation unissant saturation en oxygène et contenu en oxygène d'un échantillon de sang
- C) le point représentant le sang veineux mêlé est situé sur une partie presque horizontale de la courbe
- D) une augmentation de la "P50" témoigne d'une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène
- E) son examen permet de comprendre que la valeur du contenu en oxygène du sang augmente peu chez un sujet sain ventilant en oxygène pur

Question n° 24

A propos du contrôle de la ventilation pulmonaire :

- A) la ventilation pulmonaire s'arrête après section expérimentale de la jonction entre moelle épinière et bulbe rachidien
- B) la ventilation pulmonaire augmente quand on inspire de l'air dont la FIO₂ est de 18 %
- C) la ventilation pulmonaire augmente si on abaisse expérimentalement le pH du liquide céphalorachidien
- D) la ventilation pulmonaire augmente si on abaisse expérimentalement le pH du sang artériel
- E) toutes les propositions précédentes sont justes

Question n° 25

A propos de l'appareil contractile du cœur :

- A) les filaments minces sont composés de myosine
- B) les filaments épais sont composés de tropomyosine
- C) les protéines contractiles sont organisées en sarcomères
- D) la contraction du muscle est assurée par le glissement des filaments minces sur les filaments épais
- E) aucune de ces propositions n'est exacte

Question n° 26

A propos du couplage excitation-contraction :

- A) l'augmentation du calcium intra-cytoplasmique en est l'événement initiateur
- B) l'augmentation du calcium intra-cytoplasmique est essentiellement liée à l'ouverture des canaux calciques du reticulum sarcoplasmique
- C) la fixation du calcium sur la troponine C lève l'inhibition actine/myosine
- D) le calcium active l'ATPase de la myosine
- E) toutes ces propositions sont exactes

Question n° 27

A propos du nœud auriculo-ventriculaire :

- A) il est situé dans l'oreillette droite en regard de l'abouchement de la veine cave supérieure
- B) il se prolonge dans le septum inter-auriculaire par le faisceau de His
- C) il n'autorise la propagation de l'excitation que des oreillettes vers les ventricules
- D) il constitue le seul point de passage de l'influx électrique entre oreillettes et ventricules
- E) toutes ces propositions sont exactes

Question n° 28

La fermeture de la valve mitrale marque :

- A) le début de la relaxation isovolumique ventriculaire
- B) la fin de la phase d'éjection ventriculaire
- C) le début du remplissage ventriculaire gauche
- D) la fin de l'éjection auriculaire
- E) le début de la contraction isovolumique du ventricule

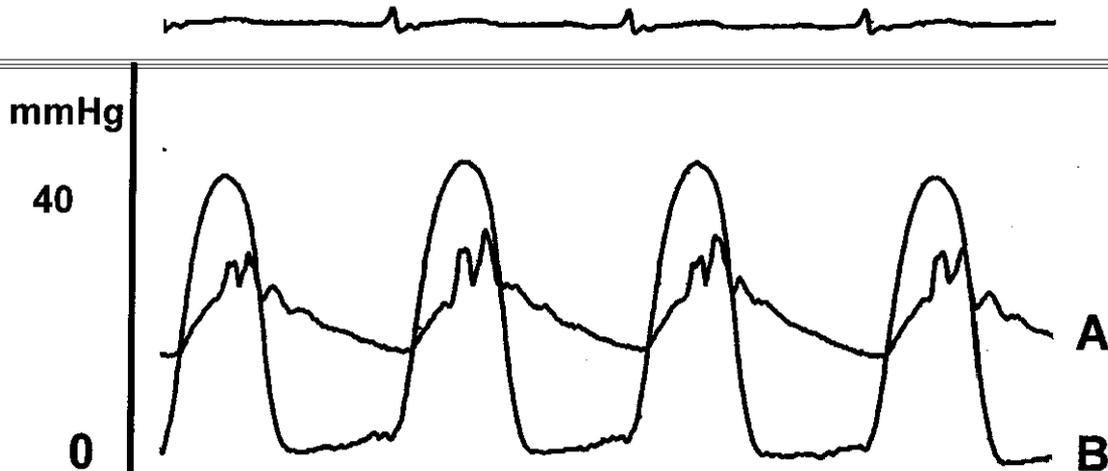
Question n° 29

A propos des pressions du ventricule gauche :

- A) la pression systolique du ventricule gauche est égale à la pression systolique aortique
- B) la pression diastolique du ventricule gauche est supérieure à la pression systolique de l'artère pulmonaire
- C) la pression diastolique du ventricule gauche est égale à la pression diastolique aortique
- D) la pression diastolique du ventricule gauche est inférieure à la pression diastolique aortique
- E) aucune de ces propositions n'est exacte

Question n° 30

Voici des courbes de pressions enregistrées pendant le cycle cardiaque chez un patient.
A quelles cavités cardiaques correspondent-elles ?



- A) la courbe A est enregistrée dans le ventricule gauche
- B) la courbe A est enregistrée dans le ventricule droit
- C) la courbe A est enregistrée dans l'aorte
- D) la courbe B est enregistrée dans le ventricule droit
- E) la courbe B est enregistrée dans le ventricule gauche

Question n° 31

En cas de rétrécissement sur la valve mitrale :

- A) la pression moyenne de l'oreillette gauche est supérieure à la pression diastolique du ventricule gauche
- B) la pression moyenne de l'oreillette gauche est supérieure à la pression systolique du ventricule gauche
- C) l'auscultation cardiaque retrouve des anomalies au temps systolique
- D) l'auscultation cardiaque retrouve des anomalies au temps diastolique
- E) la pression pulmonaire systolique est supérieure à la pression aortique systolique

Question n° 32

Concernant le nœud sinusal :

- A) il est situé dans l'oreillette droite près de l'abouchement de la veine cave supérieure
- B) sa fréquence de dépolarisation est plus élevée que celle des autres parties du tissu nodal
- C) ses cellules présentent un potentiel d'action lent
- D) la pente de dépolarisation de ses cellules est sous la dépendance des canaux I_f
- E) toutes ces propositions sont exactes

Question n° 33

Concernant l'électrocardiogramme :

- A) l'onde P traduit la dépolarisation des oreillettes
 - B) le complexe QRS traduit la dépolarisation des ventricules
 - C) la durée normale de l'intervalle PQ est de 0,10s
 - D) la durée de l'intervalle QT dépend de la fréquence cardiaque
 - E) toutes ces propositions sont exactes
-

Question n° 34

Concernant le potentiel d'action rapide :

- A) il est observé dans les cellules myocardiques
- B) il est absent des cellules du nœud auriculo-ventriculaires
- C) il caractérise les cellules de Purkinje
- D) il est principalement lié à l'entrée du calcium dans la cellule
- E) toutes ces propositions sont exactes

Question n° 35

Durant la phase de contraction isovolumique :

- A) la pression ventriculaire est supérieure à la pression aortique
- B) la valve aortique est ouverte
- C) la valve pulmonaire est fermée
- D) la valve tricuspide est fermée
- E) le volume ventriculaire est identique au volume ventriculaire en télédiastole

Question n° 36

A propos du potentiel d'action lent :

- A) il est caractérisé par une lente dépolarisation
- B) l'entrée du sodium joue un rôle secondaire dans son déclenchement
- C) il est caractérisé par un long plateau lié à l'entrée du calcium extracellulaire dans le cytosol
- D) le retour à la repolarisation cellulaire est rapide
- E) aucune de ces propositions n'est exacte

Question n° 37

Concernant le cycle cardiaque :

- A) pendant la contraction isovolumique, la pression ventriculaire augmente sans variation de volume intra ventriculaire
 - B) pendant l'éjection, le volume ventriculaire diminue
 - C) pendant l'éjection, la pression auriculaire est inférieure à la pression ventriculaire
 - D) lors de la fermeture des valves ventriculo-artérielles, la pression ventriculaire est supérieure à la pression artérielle
 - E) toutes les propositions sont exactes
-

Question n° 38

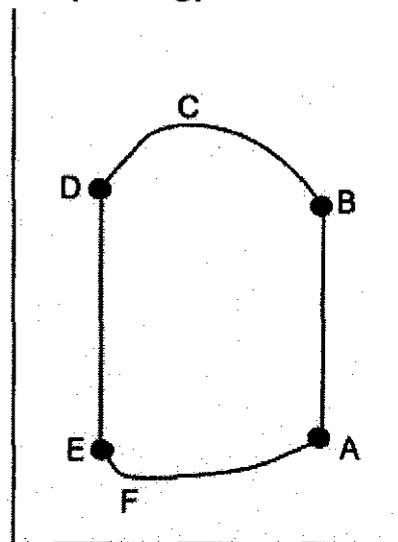
A propos de la circulation coronaire :

- A) le débit coronaire gauche est maximal en diastole
- B) la zone sous-endocardique est la plus vulnérable à l'ischémie
- C) la consommation d'oxygène basale du myocarde est très élevée
- D) la régulation de la vasomotricité coronaire est uniquement nerveuse
- E) ~~la réserve coronaire est calculée après injection d'adénosine par le rapport entre débit coronaire maximal et débit coronaire basal~~

Question n° 39

Voici la représentation d'une courbe pression/volume enregistrée dans le ventricule gauche :

Pression (mmHg)



Volume (ml)

- A) le point A représente la pré-charge du ventricule gauche
- B) le point B représente la post-charge du ventricule gauche
- C) le point C marque le début du couplage excitation-contraction du ventricule gauche
- D) le point D marque l'augmentation du débit coronaire gauche
- E) au point E, l'électrocardiogramme inscrit l'onde P

Question n° 40

A propos de la vitesse de sédimentation :

- A) son unité de mesure est le mm/seconde
- B) elle est liée au rayon des particules en suspension dans le plasma
- C) elle dépend uniquement de la viscosité du plasma
- D) elle varie avec l'osmolarité
- E) aucune de ces propositions n'est exacte

Question n° 41

A propos du volume sanguin total :

- A) il est proportionnel à l'hématocrite
- B) il est relativement constant
- C) il diminue en cas de déshydratation sévère
- D) il diminue en cas d'hémorragie
- E) toutes ces propositions sont exactes

Question n° 42

A propos des globules rouges :

- A) leur fonction principale est le transport de l'oxygène
- B) leur durée de vie est de 120 jours
- C) grâce à leur morphologie falciforme, ils peuvent facilement se déformer dans les capillaires
- D) leur lieu de production exclusif est la moelle osseuse
- E) leur destruction dans la rate entraîne la formation d'hémosidérine

Question n° 43

En cas d'anémie mégaloblastique :

- A) il faut immédiatement suspecter une perte sanguine
- B) la maturation des hématies est altérée
- C) un défaut d'absorption gastrique de la vitamine B12 peut être en cause
- D) une malabsorption intestinale de l'acide folique peut être en cause
- E) toutes ces propositions sont exactes

Question n° 44

La sécrétion acide gastrique :

- A) est sous la dépendance des cellules principales des glandes du fundus
- B) inhibe la sécrétion de facteur intrinsèque
- C) active la sécrétion de sécrétine
- D) inhibe l'activité enzymatique de la gastrine
- E) est indispensable à la digestion des lipides

Question n° 45

La gastrine :

- A) stimule la sécrétion enzymatique du pancréas
- B) est libérée par les cellules G de l'antrum
- C) stimule la sécrétion acide des cellules pariétales
- D) a une activité trophique sur les différentes cellules de la muqueuse gastrique
- E) a une activité lipolytique

Question n° 46

A propos de l'absorption des nutriments au niveau de l'intestin grêle :

- A) elle dépend principalement de la longueur de l'intestin grêle
- B) les villosités ont un rôle essentiel
- C) au sein de l'épithélium des villosités, seuls les entérocytes ont en charge l'absorption des nutriments
- D) l'absorption des glucides s'effectue par diffusion passive au pôle apical des entérocytes
- E) la bordure en brosse des entérocytes contient des peptidases qui terminent la digestion des peptides

Question n° 47

La bile contient :

- A) des sels biliaires conjugués essentiels à la digestion des lipides
- B) des phospholipides qui assurent la solubilisation des sels biliaires
- C) du cholestérol
- D) de la bilirubine
- E) toutes les propositions sont exactes

Question n° 48

A propos du cycle entéro-hépatique des sels biliaires:

- A) le foie synthétise quotidiennement des sels biliaires primaires afin de compenser les pertes fécales
- B) les sels biliaires sont apportés par la bile dans l'intestin grêle
- C) le rôle des sels biliaires est de permettre l'émulsion des lipides et l'action de la lipase pancréatique
- D) les sels biliaires sont réabsorbés de façon majoritaire au niveau de l'iléon
- E) toutes les propositions sont exactes

Question n° 49

A propos des fonctions hépatiques :

- A) la glycogénogénèse permet le stockage des glucides
- B) la néoglucogénèse produit du glucose à partir de précurseurs non glucidiques
- C) le fer est stocké au niveau hépatique
- D) les transaminases hépatiques permettent la modification des acides aminés
- E) toutes les propositions sont exactes

Question n° 50

A propos des chylomicrons :

- A) ils sont formés dans l'iléon
- B) ils sont formés uniquement de triglycérides
- C) ils ne contiennent pas de cholestérol
- D) les apolipoprotéines sont indispensables à leur transport
- E) ils rejoignent la circulation générale par le canal thoracique

Question n° 51

Parmi les ions suivants, lesquels ont une concentration intracellulaire inférieure à la concentration extracellulaire ?

- A) sodium
- B) potassium
- C) chlore
- D) bicarbonates
- E) magnésium

Question n° 52

Une solution contenant 200 milli osmoles par litres :

- A) est isotonique par rapport au plasma
- B) entraîne une réduction du volume cytoplasmique des globules rouges
- C) entraîne un mouvement net d'eau de la solution vers le milieu intracellulaire des globules rouges au contact desquels elle se trouve
- D) a une osmolarité de 0,2 Osm/L
- E) contient plus de solutés que le milieu intracellulaire des globules rouges

Question n° 53

Quelles sont les cellules sanguines impliquées dans les réactions allergiques ?

- A) lymphocytes
- B) monocytes
- C) érythrocytes
- D) polynucléaires éosinophiles
- E) polynucléaires basophiles

Question n° 54

A propos de l'équilibre acido-basique, le rôle du rein est de :

- A) participer à la correction d'une acidose métabolique en sécrétant dans l'urine des ions H^+
- B) réabsorber les ions HCO_3^- filtrés par le glomérule
- C) régénérer les ions HCO_3^- en excréant de l'ammoniaque
- D) favoriser la déshydratation du CO_2 par l'anhydrase carbonique dans les cellules tubulaires
- E) compenser une acidose respiratoire en éliminant le CO_2

A partir de ces questions, vous ne devez noircir qu'un seul alvéole, selon la règle suivante :

- A) si les deux propositions sont vraies et ont une relation de cause à effet
- B) si les deux propositions sont vraies mais n'ont pas de relation de cause à effet
- C) si la première proposition est vraie, mais si la seconde est fausse
- D) si la première proposition est fausse, mais si la seconde est vraie
- E) si les deux propositions sont fausses

Question n° 55

Lorsque la "pompe sodium-potassium" du neurone s'arrête, la valeur du potentiel de repos de ce dernier s'accroît

parce que

la "pompe sodium-potassium" de la membrane du neurone agit en expulsant des ions sodium hors de la cellule et en récupérant des ions potassium vers l'intérieur de la cellule.

Question n° 56

La quantité de neurotransmetteur libérée au niveau de la synapse neuro-neuronale est proportionnelle à l'amplitude des potentiels d'action parvenant à l'extrémité de l'axone pré-synaptique

parce que

le nombre de vésicules synaptiques qui s'ouvrent dans la fente synaptique est d'autant plus grand que l'amplitude des potentiels pré-synaptiques est elle-même plus grande.

Question n° 57

Dans les conditions expérimentales, l'administration d'une substance ganglioplégique a pour effet de réduire globalement l'activité du système nerveux végétatif

parce que

la synapse neuro-effectrice orthosympathique est de nature nor-adrénergique, alors que la synapse neuro-effectrice parasympathique est de nature parasympathique.

Question n° 58

La stimulation des récepteurs alpha-2 pré-synaptiques par la clonidine provoque une augmentation de la fréquence cardiaque

parce que

la stimulation des récepteurs alpha-2 pré-synaptiques entraîne une baisse du niveau d'activité du système nerveux orthosympathique.

Question n° 59

Les systèmes parasympathique et orthosympathique exercent sur la fréquence cardiaque des effets opposés

parce que

les effets des systèmes orthosympathique et parasympathique sont parfois synergiques.

Question n° 60

Le neurone répond à des stimulations infraliminaires d'intensité croissante sous la forme d'une "modulation d'amplitude"

parce que

le neurone répond à des stimulations supraliminaires d'intensité croissante sous la forme d'une "modulation de fréquence".

Question n° 61

Le potentiel post-synaptique peut être qualifié de "phénomène répondant à la loi du tout ou rien"

parce que

le potentiel post-synaptique est l'équivalent d'un potentiel gradué.

Question n° 62

L'acétylcholine peut se lier à des récepteurs ionotropes ou à des récepteurs métabotropes

parce que

l'acétylcholine est capable de se lier à des récepteurs nicotiques.

Question n° 63

L'excitabilité d'un neurone s'accroît lorsque son potentiel de repos se rapproche de son potentiel seuil

parce que

l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants est facilitée lorsque le potentiel de repos du neurone se rapproche de son potentiel seuil.

Question n° 64

La valeur de la capacité résiduelle fonctionnelle d'un sujet est toujours plus élevée que celle de son volume résiduel

parce que

la capacité résiduelle fonctionnelle est définie comme la somme du volume résiduel et du volume courant.

Question n° 65

La résistance opposée au passage de l'air est nettement plus grande dans les voies aériennes "centrales" que dans les voies aériennes "périphériques"

parce que

la "section équivalente" des voies aériennes "centrales" est nettement plus basse que celle des voies aériennes "périphériques".

Question n° 66

Le rapport VEMS / CV est normal en cas de trouble ventilatoire restrictif pur

parce que

le rapport VEMS / CV est augmenté en cas de trouble ventilatoire obstructif pur.

Question n° 67

Par comparaison avec le niveau de la mer, à 3000 mètres d'altitude, la valeur de PIO_2 est abaissée

parce que

par comparaison avec le niveau de la mer, à 3000 mètres d'altitude, la valeur de FIO_2 est inchangée.

Question n° 68

Thorax vertical, les sommets pulmonaires se caractérisent par des valeurs basses du rapport ventilation / perfusion

parce que

thorax vertical, la ventilation augmente des sommets vers les bases.

Question n° 69

Le sang capillaire alvéolaire issu des zones inférieures du poumon, thorax vertical, a une PO_2 plus élevée que celui issu des zones supérieures du poumon

parce que

les zones inférieures du poumon, thorax vertical, sont nettement mieux perfusées que les zones supérieures du poumon.

Question n° 70

En cas d'hypoventilation alvéolaire, la valeur de $PaCO_2$ s'élève, mais celle du gradient alvéolo-artériel d'oxygène demeure pratiquement normale

parce que

en cas d'hypoventilation alvéolaire, PAO_2 et PaO_2 sont abaissés dans les mêmes proportions.

Question n° 71

Le couplage entre l'excitation et la contraction du myocarde est sous la dépendance de l'augmentation de la concentration en calcium intra-cellulaire

parce que

le calcium en se fixant sur les protéines contractiles active l'ATPase de la troponine.

Question n° 72

L'inhibition du canal I_f du nœud sinusal est responsable d'une bradycardie

parce que

l'inhibition du canal I_f induit une diminution de la pente de dépolarisation des cellules du nœud sinusal.

Question n° 73

En cas d'altération de l'endothélium coronaire, la vasoconstriction coronaire induite par l'acétylcholine est supprimée

parce que

la vasoconstriction coronaire induite par l'acétylcholine est médiée par la sécrétion d'endothéline dépendante de l'intégrité de l'endothélium.

Question n° 74

Au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, l'influx électrique provenant du nœud sinusal est ralenti

parce que

le ralentissement de l'influx permet aux ventricules de se remplir efficacement avant l'éjection ventriculaire.

Question n° 75

En cas d'obstruction brutale de l'artère pulmonaire, la pression systolique du ventricule gauche augmente

parce que

l'obstruction de l'artère pulmonaire augmente la post-charge du ventricule droit

Question n° 76

En cas de vagotomie bilatérale, la vidange gastrique est ralentie

parce que

la vagotomie est responsable d'une sécrétion accrue d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales

Question n° 77

En cas de tumeur pancréatique sécrétant de la gastrine, il en résulte une sécrétion d'acide chlorhydrique considérable déclenchant des ulcérations gastriques

parce que

la baisse du pH intragastrique ne peut pas inhiber cette production tumorale de gastrine.

Question n° 78

Les besoins quotidiens en fer sont plus élevés chez la femme que chez l'homme

parce que

le fer se lie à l'hème de l'hémoglobine et de la myoglobine.

Question n° 79

La pression oncotique des protéines représente une faible fraction de l'osmolarité totale du plasma

parce que

la pression oncotique des protéines règle les échanges d'eau entre les secteurs extra- et intra-vasculaires.

Question n° 80

La pulpe rouge de la rate joue un rôle important dans la destruction des globules rouges

parce que

la destruction des globules rouges libère l'hémoglobine qui est immédiatement dissociée dans les macrophages en fer et globine.