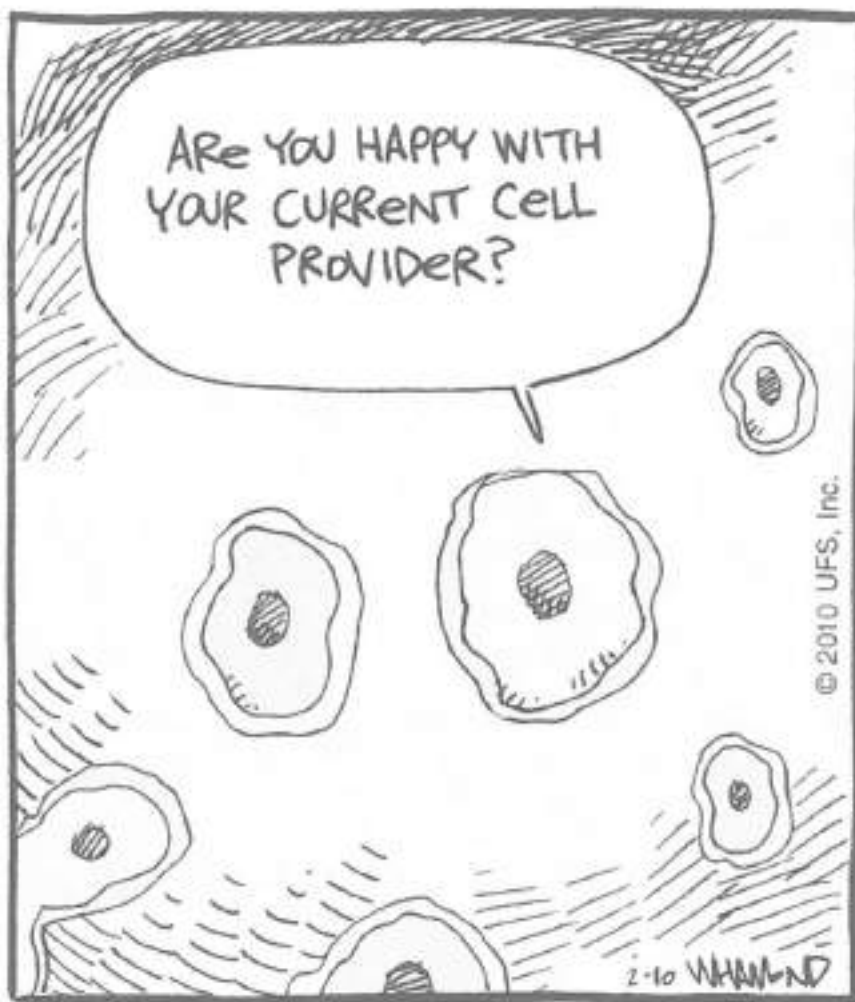


Physiologie Cellulaire



Numéro d'anonymat :

--	--	--	--	--	--	--

L'usage des téléphones portables est interdit pendant toute la durée des épreuves, y compris lors de la préparation des épreuves orales. Les appareils doivent impérativement être éteints pendant les épreuves. Ils ne peuvent donc pas être utilisés comme chronomètre ou calculatrice.

L'usage d'une calculatrice est limité à des appareils non programmables ne comportant ni écran graphique et ni de caractères alphanumériques. Le prêt d'une calculatrice à un autre candidat est strictement interdit.

I. Perméabilités ioniques membranaires (10 points)

A. Questions à choix multiple (6 points)

Cocher les cases correspondant aux propositions justes.

Les réponses fausses viennent en déduction des points acquis pour la question.

1) Si au repos la membrane d'un neurone est perméable à la fois aux ions Na^+ et K^+ :

- le flux net de Na^+ est nul
- le flux net de Na^+ n'est pas nul
- le flux net de K^+ est nul
- le flux net de K^+ n'est pas nul
- les ions Na^+ et K^+ se trouvent à leur potentiel d'équilibre

2) La période réfractaire absolue d'une fibre nerveuse :

- dépend de l'inactivation des canaux du potentiel de repos
- dépend de la vitesse de propagation des potentiel d'action
- dépend de l'inactivation des canaux Na^+ voltage-dépendants
- dépend de l'activation des canaux du potentiel de repos
- dépend de l'inactivation des canaux K^+ voltage-dépendants
- dépend des mitochondries
- dépend de l'inactivation des canaux Ca^{2+} -voltage-dépendants
- conditionne la fréquence de décharge de potentiels d'action le long de la fibre

3) Le segment initial du neurone:

- possède une forte densité de canaux K^+ voltage-dépendants
- joue un rôle important dans l'établissement et le maintien du potentiel de repos
- est la région du neurone où est généré le potentiel d'action
- est la région du neurone qui reçoit le plus de contacts synaptiques
- se situe à la jonction entre le corps cellulaire et l'axone

B. Application du cours (4 points)

On considère une cellule gliale dont la membrane est sélectivement perméable aux ions potassium.

A une température de 20°C , le potentiel de repos de la cellule est de -80 mV .

La membrane cellulaire a une capacité de 10^{-8} F et une constante de temps de 200 ms .

La composition du milieu extracellulaire est la suivante (en mM): $\text{NaCl } 114$; $\text{KCl } 1$; $\text{NaHCO}_3 \text{ } 26$; $\text{CaCl}_2 \text{ } 1$; $\text{K}_2\text{SO}_4 \text{ } 2$; $\text{MgCl}_2 \text{ } 1$.

N.B: *Constante des gaz parfaits: $8,314\text{ V.C.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$,*
Constante de Faraday: $9,648\text{ } 10^4\text{ C.mol}^{-1}$

1) Quelle est la surface de la membrane cellulaire ?

- 10^{-2} cm^2 10^{-2} mm^2 $10^{-2}\text{ }\mu\text{m}^2$ 10^{-3} cm^2 10^{-3} mm^2 $10^{-3}\text{ }\mu\text{m}^2$

2) Quelle est la valeur de la conductance de la membrane aux ions K^+ au potentiel de repos ?

- 10^{-8} S 10^{-7} S 5.10^{-8} S 5.10^{-7} S 10^{-9} S 5.10^{-9} S

3) Quelle est la concentration intracellulaire en ions potassium ?

- 100 mM 110 mM 120 mM 130 mM 140 mM 150 mM

2) Quelle est l'amplitude du courant aux ions potassium au potentiel de repos?

- $+10^{-9}\text{ A}$ $+10^{-10}\text{ A}$ -10^{-9} A -10^{-10} A 0 A -80 mV

II. Signalisation ou transduction du signal cellulaire (10 points)

A. Analyse comparative (7 pts)

Résumez dans un tableau, une analyse comparative des voies de signalisation AMPc et GMPc dépendantes. **Toutes les réponses non organisées sous la forme d'un tableau ne seront pas prises en compte.** Votre tableau doit être clair avec une écriture soignée, de taille suffisamment importante pour être facilement lisible. Ce tableau doit tenir dans l'espace ci-dessous.

B. Représentez ci-dessous un schéma récapitulatif de la signalisation phospholipase C dépendante (3 pts)

L'usage des téléphones portables est interdit pendant toute la durée des épreuves. Les appareils doivent être éteints pendant les épreuves. Ils ne peuvent donc pas être utilisés comme chronomètre ou calculatrice. L'usage d'une calculatrice est limité à des appareils non programmables ne comportant ni écran graphique et ni de caractères alphanumériques. Le prêt d'une calculatrice à un autre candidat est strictement interdit.

Numéro d'anonymat:

--	--	--	--	--	--	--

Rappel: Les réponses doivent tenir dans les espaces prévus en dessous des questions. Aucune feuille supplémentaire ne sera acceptée.

I. QUESTIONS A CHOIX MULTIPLE (5 points)

Les réponses fausses viennent en déduction des points acquis pour la question

Cocher uniquement les cases correspondant aux propositions justes.

- Le terme récepteur cellulaire désigne toute molécule appartenant à une cellule et capable de reconnaître des substances informatives spécifiques qui entraînent l'activation d'une chaîne de réactions dans la cellule.
- Certaines molécules sont capables de se lier spécifiquement à un récepteur sans produire d'effet physiologique.
- L'hypothèse du modèle simple relative aux mécanismes des interactions ligands-récepteurs stipule que dans une cellule cible le ligand interagit avec des récepteurs identiques exerçant une influence réciproque entre eux.
- Dans une cellule, les changements de conformation secondaires à l'interaction d'un ligand avec un récepteur n'affectent jamais les récepteurs voisins et ne peuvent donc pas modifier les caractères de leur interaction avec ce ligand.
- Un modulateur allostérique positif est une molécule informative qui stimule l'activité d'un récepteur en se fixant sur le même site que le principal ligand du récepteur.
- La protéine kinase A activée par l'AMPc phosphoryle des protéines cibles qui ont une séquence de reconnaissance constituée de deux acides aminés neutres suivis d'un acide aminé basique, puis d'une sérine ou d'une thréonine.
- A l'état inactif, la protéine kinase G (PKG) est constituée de 4 sous-unités à savoir 2 sous unités régulatrices et 2 sous unités catalytiques. L'activation de la PKG par le GMPc permet la dissociation des sous-unités régulatrices et catalytiques.
- Une fois activés par leurs ligands agonistes les récepteurs couplés aux protéines G interagissent avec des protéines G tétramériques constituées des sous unités alpha, beta, gamma et delta.
- La superfamille des récepteurs couplés aux protéines G est constituée de 3 familles de récepteurs à savoir les récepteurs canaux activables par les ligands, les récepteurs enzymes et les récepteurs nucléaires.
- Le monoxyde d'azote (NO) est une molécule informationnelle paracrine ou autocrine qui active l'adénylate cyclase cytoplasmique et permet ainsi l'augmentation du taux de GMPc dans les cellules réceptrices.

- () Dans certains types cellulaires comme les cellules du pancréas exocrine, il existe des canaux calciques sensibles à l'inositol triphosphate (IP3) et inhibés spécifiquement par la ryanodine (un alcaloïde végétal) d'où leur nom de récepteurs-ryanodine.
- () Le récepteur ryanodine est un récepteur couplé à une protéine G un peu particulier dans la mesure où ce récepteur est associé de manière permanente à son ligand qui est le 11-cis-rétinal. L'isomérisation du 11-cis-rétinal en tout-trans-rétinal entraîne l'activation du récepteur ryanodine.
- () La phospholipase C catalyse la réaction d'hydrolyse de l'inositol tétraphosphate en inositol triphosphate (IP3).
- () L'IP3 une fois libéré peut directement activer des canaux calciques de la membrane plasmique grâce à des récepteurs spécifiques localisés sur le domaine intracellulaire de ces canaux et permettre ainsi un influx d'ions calcium dans la cellule.
- () L'adénylate cyclase catalyse la synthèse d'AMPc à partir du guanosine triphosphate ou GTP.
- () Le terme neurotransmetteur désigne une large catégorie de polypeptides sériques ayant des propriétés régulatrices de nombreux paramètres de la vie cellulaire tels que la prolifération, la différenciation et la survie.
- () Un neurotransmetteur est une protéine de liaison à l'ADN, spécifique d'une séquence nucléotidique et dont la présence est nécessaire à l'initiation de la transcription d'ARN dans les neurones.
- () Un neurotransmetteur est une substance qui est sécrétée en faible quantité par un tissu glandulaire.
- () Le terme neuromédiateur a pour synonyme le terme neuromodulateur et désigne une substance qui stimule l'activité neuronale.
- () Un neurotransmetteur est une substance neurotrophique nécessaire à la survie neuronale et stimulant la croissance des neurites.
- () Un neurotransmetteur est une molécule informative de nature protéique synthétisée par des lymphocytes.
- () Pour qu'une substance soit considérée comme neurotrophique, elle doit répondre à un ensemble de critères parmi lesquels sa biosynthèse dans les neurones, sa sécrétion en quantités physiologiquement significatives suite à la stimulation du neurone et sa distribution régionale caractéristique dans le système nerveux central.
- () L'interaction ligand-récepteur implique une stéréocomplémentarité entre le ligand et son récepteur. Seule une molécule structurellement complémentaire d'un récepteur ou d'un site localisé sur un récepteur peut interagir avec ce récepteur.
- () La spécificité des sites de reconnaissance des récepteurs hormonaux est déterminée génétiquement car la structure d'une hormone peut varier d'une espèce animale à une autre.
- () Un neurotransmetteur est une substance localisée dans des neurones du système nerveux central avec une distribution régionale caractéristique.
- () Un neurotransmetteur est une substance dont la biosynthèse se réalise dans les neurones.
- () Un neurotransmetteur est une substance qui est libérée en quantités physiologiquement significatives suite à la stimulation d'un neurone.
- () Des récepteurs spécifiques reconnaissant le neurotransmetteur doivent être présents au voisinage de la structure présynaptique.

- () L'interaction d'un neurotransmetteur avec son récepteur doit induire des modifications du potentiel électrique et de la perméabilité de la membrane postsynaptique.
- () Des mécanismes d'inactivation doivent permettre le blocage de l'interaction entre le neurotransmetteur et son récepteur dans une échelle de temps physiologique.

II. MECANISMES DE TRANSDUCTION IMPLIQUANT LA PHOSPHOLIPASE C (6 pts)

II.1. Définition de la phospholipase C et description de son activité biologique (1 pts)

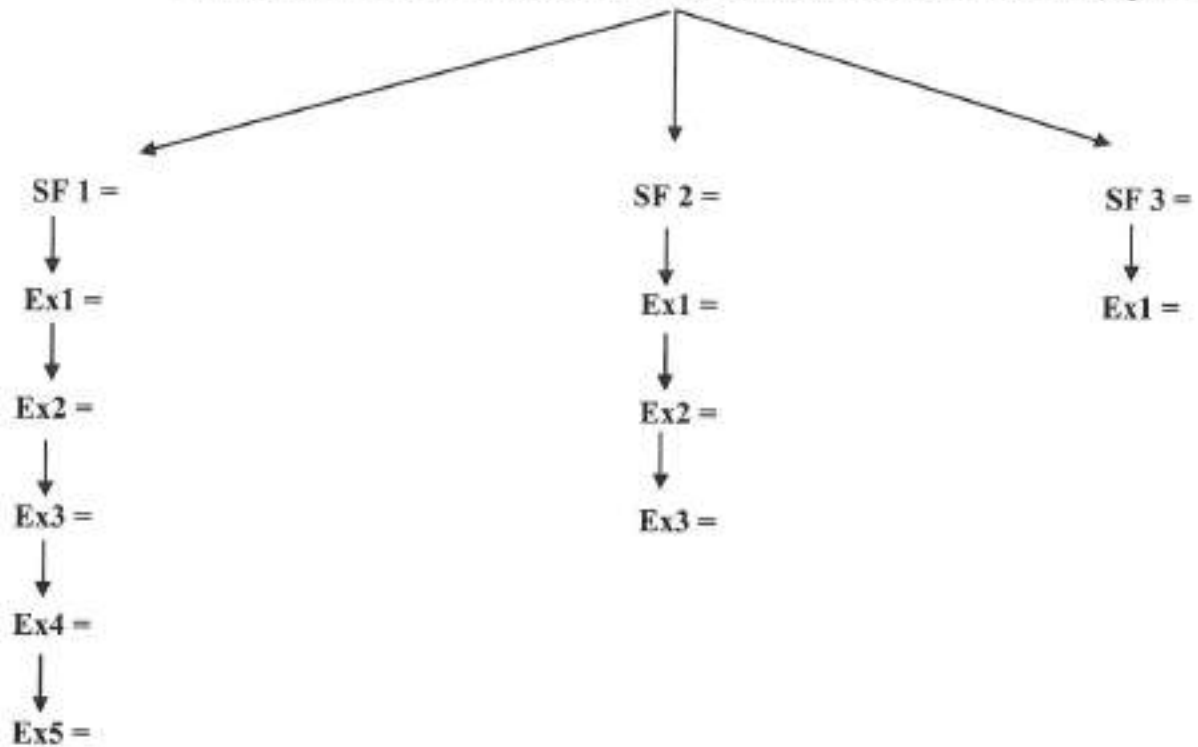
II.2. Schéma récapitulatif de la signalisation intracellulaire ou des mécanismes de transduction du signal impliquant la phospholipase C (5 pts)

. LES RECEPTEURS GABA (3 points)

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central:

Citez les différents types de récepteurs spécifiques du GABA et donnez **trois** caractéristiques essentielles permettant de distinguer ces récepteurs GABA.

IV. LES RECEPTEURS CANAUX ACTIVES PAR LES LIGANDS (6 points)



Sachant que SF et Ex signifient respectivement superfamille et exemple, veuillez compléter le tableau ci-dessus en indiquant en face des signes = les noms des superfamilles et les exemples précis de récepteurs qui appartiennent au grand ensemble des récepteurs canaux activés par les ligands.

NE RIEN ECRIRE EN DESSOUS DE CETTE LIGNE

L'usage des téléphones portables est interdit pendant toute la durée des épreuves. Les appareils doivent être éteints pendant les épreuves. Ils ne peuvent donc pas être utilisés comme chronomètre ou calculatrice. L'usage d'une calculatrice est limité à des appareils non programmables ne comportant ni écran graphique et ni de caractères alphanumériques. Le prêt d'une calculatrice à un autre candidat est strictement interdit.

Numéro d'anonymat:

--	--	--	--	--	--	--

SUJET

Rappel: Les réponses doivent tenir dans les espaces prévus en dessous des questions. Aucune feuille supplémentaire ne sera acceptée.

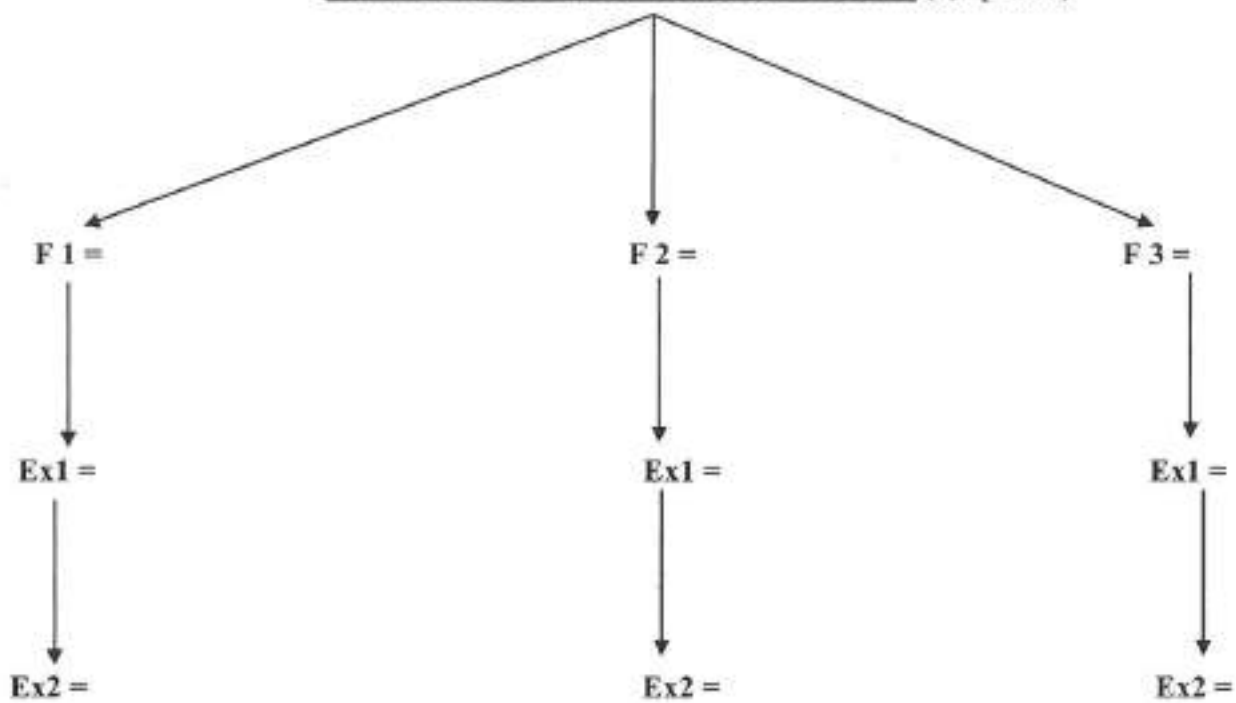
I. INTERACTIONS LIGANDS-RECEPTEURS (5,5 pts)

I-1°) Citez les principales caractéristiques ou paramètres essentiels qui déterminent les interactions ligand-récepteur? (2,5 pts)

I-2°) Un récepteur peut-il être activé par des molécules différentes? Justifiez votre réponse. (1,5 pt)

I-3°) Est-il possible qu'une même molécule puisse activer différents récepteurs? Justifiez votre réponse. (1,5 pt)

II. LES RECEPTEURS MEMBRANAIRES (4,5 points)



Sachant que F et Ex signifient respectivement famille et exemple, veuillez compléter le tableau ci-dessus en indiquant en face des signes = les noms des familles et de 2 exemples précis de récepteurs qui sont localisés sur la membrane plasmique des cellules.

III. RECEPTEURS ENZYMES (5 points)

III-1°) Définition d'un récepteur enzyme. (1 pt)

III-2°) Illustrez avec deux schémas distincts la différence entre un récepteur enzyme et un récepteur non-enzyme liant des protéines à activité enzymatique. (4 pts)

IV. QUESTIONS A CHOIX MULTIPLE (5 pts)

Les réponses fausses viennent en déduction des points acquis pour la question

Cocher uniquement les cases correspondant aux propositions justes.

- Le terme récepteur cellulaire désigne toute molécule appartenant à une cellule et capable de déclencher de façon non spécifique l'activation d'une chaîne de réactions dans la cellule.
- Un antagoniste pur est une molécule capable de se lier spécifiquement à un récepteur en produisant un effet physiologique inhibiteur de l'activité cellulaire
- L'hypothèse du modèle simple relative aux mécanismes des interactions ligands-récepteurs stipule que dans une cellule cible le ligand interagit avec des récepteurs identiques exerçant une influence réciproque entre eux.
- Dans une cellule, les changements de conformation secondaires à l'interaction d'un ligand avec un récepteur n'affectent jamais les récepteurs voisins et ne peuvent donc pas modifier les caractères de leur interaction avec ce ligand.
- Un modulateur allostérique positif est une molécule informative qui stimule l'activité d'un récepteur en se fixant sur le même site que le principal ligand du récepteur.
- La protéine kinase A activée par l'AMPc phosphoryle des protéines cibles qui ont une séquence de reconnaissance constituée de deux acides aminés basiques, d'un acide aminé neutre, puis d'une sérine ou d'une thréonine.
- A l'état inactif, la protéine kinase G (PKG) est constituée de 2 sous-unités à la fois régulatrices et catalytiques. La fixation du GMPc sur ces sous-unités permet d'activer la PKG.
- Une fois activés par leurs ligands agonistes les récepteurs couplés aux protéines G interagissent avec des protéines G trimériques constituées de sous unités alpha, beta et gamma.
- La superfamille des récepteurs couplés aux protéines G est constituée de 3 familles de récepteurs à savoir les récepteurs canaux activables par les ligands, les récepteurs enzymes et les récepteurs nucléaires.
- Le monoxyde d'azote (NO) est une molécule informationnelle paracrine ou autocrine qui active l'adénylate cyclase cytoplasmique et permet ainsi l'augmentation du taux de GMPc dans les cellules réceptrices.
- Dans certains types cellulaires comme les cellules du pancréas exocrine, il existe des canaux calciques sensibles à l'inositol triphosphate (IP3) et inhibés spécifiquement par la ryanodine (un alcaloïde végétal) d'où leur nom de récepteurs-ryanodine.
- Le récepteur ryanodine est un récepteur couplé à une protéine G un peu particulier dans la mesure où ce récepteur est associé de manière permanente à son ligand qui est le 11-cis-rétinal. L'isomérisation du 11-cis-rétinal en tout-trans-rétinal entraîne l'activation du récepteur ryanodine.
- La phospholipase C catalyse la réaction d'hydrolyse de l'inositol tétraphosphate en inositol triphosphate (IP3).
- L'IP3 une fois libéré peut directement activer des canaux calciques de la membrane plasmique grâce à des récepteurs spécifiques localisés sur le domaine intracellulaire de ces canaux et permettre ainsi un influx d'ions calcium dans la cellule.
- L'adénylyl cyclase catalyse la synthèse d'AMPc à partir de l'Adénosine triphosphate ou ATP.

- () Le terme neuromédiateur a pour synonyme le terme neurotransmetteur et désigne une substance qui assure la transmission du signal entre les neurones.
- () Le terme neurotransmetteur désigne une large catégorie de polypeptides sériques ayant des propriétés régulatrices de nombreux paramètres de la vie cellulaire tels que la prolifération, la différenciation et la survie.
- () Un neurotransmetteur est une protéine de liaison à l'ADN, spécifique d'une séquence nucléotidique et dont la présence est nécessaire à l'initiation de la transcription d'ARN dans les neurones.
- () Un neurotransmetteur est une substance qui est sécrétée en faible quantité par un tissu glandulaire.
- () Un neurotransmetteur est une substance neurotrophique nécessaire à la survie neuronale et stimulant la croissance des neurites.
- () Un neurotransmetteur est une molécule informative de nature protéique synthétisée par des lymphocytes.
- () Pour qu'une substance soit considérée comme neurotrophique, elle doit répondre à un ensemble de critères parmi lesquels sa biosynthèse dans les neurones, sa sécrétion en quantités physiologiquement significatives suite à la stimulation du neurone et sa distribution régionale caractéristique dans le système nerveux central.

NE RIEN ECRIRE EN DESSOUS DE CETTE LIGNE



Numéro d'anonymat :

--	--	--	--	--	--	--

L'usage des téléphones portables est interdit pendant toute la durée des épreuves, y compris lors de la préparation des épreuves orales. Les appareils doivent impérativement être éteints pendant les épreuves. Ils ne peuvent donc pas être utilisés comme chronomètre ou calculatrice.

L'usage d'une calculatrice est limité à des appareils non programmables ne comportant ni écran graphique et ni de caractères alphanumériques. Le prêt d'une calculatrice à un autre candidat est strictement interdit.

I. Perméabilités ioniques membranaires (10 points)

A. Questions à choix multiple (6 points)

Cocher les cases correspondant aux propositions justes.

Les réponses fausses viennent en déduction des points acquis pour la question.

1) Le potentiel d'équilibre d'une espèce ionique dépend :

- de la surface de la membrane plasmique
- de l'épaisseur de la membrane plasmique
- de la concentration extracellulaire de cette espèce ionique
- de la charge de l'ion
- de la température
- de la perméabilité de la membrane à cette espèce ionique
- de la valence de l'ion

2) La pompe sodium-potassium :

- est uniquement exprimée dans les neurones
- utilise les ions calcium intracellulaires comme cofacteur
- est un exemple de transport actif primaire
- utilise les ions chlorure intracellulaires comme cofacteur
- est un exemple de transport passif
- est spécifiquement exprimée par les cellules excitables
- utilise les ions manganèse intracellulaires comme cofacteur
- est présente dans les cellules excitables et non excitables
- utilise les ions sulfate intracellulaires comme cofacteur
- utilise les ions magnésium intracellulaires comme cofacteur
- est un exemple de transport actif secondaire

B. Application du cours (4 points)

Cocher les cas correspondant aux propositions justes.

Un neurone se trouve dans un milieu extracellulaire dont la composition est la suivante (en mM): NaCl 103,5 ; KCl 5 ; CaCl₂ 2,5 ; MgCl₂ 1,5 ; NaHCO₃ 25,5. Le milieu intracellulaire contient (en mM): NaCl 8 ; KCl 6 ; MgCl₂ 1; KA 114 ou « A » représente un anion non perméant. La concentration d'ions calcium libres à l'intérieur de la cellule est estimée à 10⁻⁷ M. Toutes les expériences sont effectuées à 20°C.

Au repos les conductances de la membrane aux ions sodium et potassium sont de 10⁻⁹S et 4.10⁻⁹S, respectivement.

N.B: Constante des gaz parfaits: 8,314 V.C.K⁻¹.mol⁻¹,
Constante de Faraday: 9,648 10⁴ C.mol⁻¹

1) Quelles sont les valeurs des potentiels d'équilibre des ions sodium et chlorure ?

Potentiel d'équilibre des ions sodium :

+90 mV +80 mV +70 mV +60 mV +50 mV
 -50 mV -60 mV -70 mV -80 mV -90 mV

Potentiel d'équilibre des ions chlorure :

+90 mV +80 mV +70 mV +60 mV +50 mV
 -50 mV -60 mV -70 mV -80 mV -90 mV

2) Quelle est la valeur du potentiel de repos de ce neurone?

-30 mV -40 mV -50 mV -60 mV -70 mV -80 mV -90 mV

3) Le neurone possède des récepteurs GABA_B qui sont des récepteurs du GABA couplés aux protéines G et dont l'activation conduit à l'ouverture de canaux potassium. Le neurone possède 400 canaux potassium qui sont la cible des récepteurs GABA_B. L'application d'un agoniste des récepteurs GABA_B induit un changement de conductance membranaire aux ions potassium qui est de 4 10⁻⁹S. A un potentiel de -60 mV, l'amplitude du courant qui passe à travers un canal potassium activé par les récepteurs GABA_B est de 4 10⁻¹²A.

3.1 Quelle est la valeur de la conductance d'un canal potassium sensible aux récepteurs GABA_B ?

10⁻⁹S 2 10⁻⁹S 3 10⁻⁹S 4 10⁻⁹S 5 10⁻⁹S
 10⁻¹⁰S 2 10⁻¹⁰S 3 10⁻¹⁰S 4 10⁻¹⁰S 5 10⁻¹⁰S
 10⁻¹¹S 2 10⁻¹¹S 3 10⁻¹¹S 4 10⁻¹¹S 5 10⁻¹¹S
 10⁻¹²S 2 10⁻¹²S 3 10⁻¹²S 4 10⁻¹²S 5 10⁻¹²S

3.2. Quelle est la probabilité d'ouverture d'un canal potassium sensible aux récepteurs GABA_B ?

0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9 1 2 3

II. Molécules informatives, récepteurs et signalisation cellulaire (10 points)

A. Analyse comparative (7 pts)

Présentez sous la forme d'un **tableau** une analyse comparative des récepteurs GABA_A et NMDA en vous appuyant **rigoureusement** sur les 6 critères suivants: (1) nom du principal ligand endogène, (2) catégorie de récepteurs membranaires, (3) superfamille d'appartenance du récepteur, (4) nombre de sous-unités constitutives, (5) nature/noms des ions auxquels le récepteur est perméable, (6) rôle physiologique du récepteur.

NB : Il vous est demandé de faire **un tableau** comparatif et non de rédiger un texte. Toute réponse non organisée sous la forme d'un **tableau** ne sera pas prise en compte. Votre tableau doit **obligatoirement** respecter l'ordre chronologique de présentation des 6 critères de comparaison (1, 2, 3, 4, 5, 6).

B. Sur **un schéma** récapitulatif du mécanisme d'action génomique de la progestérone, **vous préciserez par des flèches annotées** les 4 stratégies d'antagonisme possibles pour bloquer l'effet de la progestérone (3 pts)

NE RIEN ECRIRE SUR CETTE PAGE