

**BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE  
CELLULAIRES**

## **SUJETS D'EXAMEN DE L'UE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRES**

### **PREMIERE SESSION PHARMACIE L2 S1 - DECEMBRE 2011**

#### **QUESTION 1 :**

**Les conséquences du vieillissement cellulaire au niveau des membranes.**

#### **QUESTION 2 :**

**Après avoir défini un liposome, montrer son intérêt et ses limites comme forme innovante de vecteur médicamenteux.**

#### **QUESTION 3**

**A l'aide d'un exemple de votre choix, commentez cette proposition : le cytosquelette est une structure dynamique en équilibre plus ou moins stable associée à de nombreuses protéines modulant ses effets.**

#### **QUESTIONS 4**

**QUESTIONS QCM DE PHYSIOLOGIE CELLULAIRE (Cochez la ou les propositions valides)**

##### **1) Généralités sur le calcium intracellulaire**

- C'est S. Ringer qui a décrit en premier le rôle crucial du calcium dans la contraction.
- La concentration calcique intracellulaire de base dans une cellule est proche de 100 mM.
- Les organites comme la mitochondrie peuvent participer à la régulation de la concentration calcique intracellulaire.
- Les lysosomes sont un stock (réserve) de calcium dans la cellule
- Aucune proposition n'est exacte.

## **2) A propos des canaux calciques dépendants du potentiel (CCDP)**

- Les CCDP permettent un efflux de calcium de la cellule pour recharger les stocks intracellulaires.
- Il existe une large diversité de ces canaux CCDP.
- Les CCDP de type T s'activent pour des dépolarisations de faible amplitude.
- Les canaux CCDP de type L dans le muscle squelettique activent directement (lien physique) les canaux récepteurs à l'IP<sub>3</sub> du réticulum.
- Aucune proposition n'est exacte.

## **3) A propos de la contraction dans les cellules musculaires lisses (comme les vaisseaux)**

- Les CCDP de type L n'ont aucun rôle dans la contraction.
- On peut induire une contraction sans augmenter la concentration calcique intracellulaire.
- la liaison du calcium à la calmoduline peut induire une contraction.
- l'activation de la voie IP<sub>3</sub> est la seule pouvant conduire à une contraction.
- Aucune proposition n'est exacte.

## **4) A propos des canaux récepteurs à la ryanodine (RYR).**

- Les RYR peuvent être activés par d'autres molécules que le calcium.
- L'activité des RYR peut être inhibée par de forte concentration de calcium.
- Les RYR peuvent induire des oscillations de la concentration calcique intracellulaire.
- L'activation des RYR peut conduire à l'activation de l'échangeur sodium/calcium par exemple dans le cœur.
- Aucune proposition n'est exacte.

**SUJETS D'EXAMEN DE L'UE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRES  
DEUXIEME SESSION PHARMACIE L2 S1- MAI 2012**

**QUESTION Biologie cellulaire 1 :**

Les conséquences du vieillissement cellulaire au niveau des lipides et des protéines membranaires.

**QUESTION Biologie cellulaire 2 :**

Définition et importance biologique de la compartimentation cellulaire.

**QUESTION Biologie cellulaire 3 :**

Définition, classification des constituants et localisation intracellulaire du cytosquelette.

**QUESTION Physiologie cellulaire :**

A l'aide d'un schéma, décrivez les principaux compartiments intracellulaires et extracellulaires riches en calcium (stocks calciques), ainsi que les principaux canaux, qui permettent au calcium de sortir de ces compartiments (1 schéma et 20 lignes maximum d'explication).

**Les quatre questions ont la même importance.**

## **SUJETS D'EXAMEN DE L'UE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRES**

**PREMIERE SESSION PHARMACIE L2 S1 - JANVIER 2013**

### **QUESTION 1 (6 points) :**

**Montrer les conséquences du vieillissement cellulaire sur les changements des structures et des fonctions des biomembranes.**

### **QUESTION 2 (6 points) :**

**Montrer la position particulière et privilégiée de l'appareil de Golgi dans le flux endomembranaire.**

### **QUESTION 3 (5 points) :**

**A l'aide de deux exemples de votre choix pour chaque catégorie, montrer que certains constituants du cytosquelette sont, soit des polymères stables, soit des polymères instables.**

### **QUESTIONS 4 (3 points) :**

**TROIS QUESTIONS COURTES DE PHYSIOLOGIE CELLULAIRE**

- Indiquez les deux principaux canaux calciques du réticulum et leurs principaux stimuli (2 lignes, 1 pts).**
- Indiquez brièvement s'il existe une autre voie que celle de l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire, permettant d'induire une contraction dans le muscle lisse (3 lignes, 1 pts).**
- Décrivez brièvement comment le réticulum peut se recharger en calcium à partir du calcium extracellulaire (3 lignes, 1 pts).**

**SUJETS D'EXAMEN DE L'UE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRES  
DEUXIEME SESSION PHARMACIE L2 S1 - JUIN 2013**

**QUESTION 1 (2 points) :**

Parmi ces différentes formes simples du vivant, entourer les termes qui sont des cellules.

**Bactéries extrêmophiles, levures, mycoplasmes, plasmides, virus.**

**QUESTION 2 (4 points) :**

Montrer à l'aide seulement d'un schéma, comment la fusion de deux biomembranes nécessite un remaniement moléculaire.

**QUESTION 3 (6 points) :**

Montrer les conséquences du vieillissement cellulaire sur les changements des structures et des fonctions des biomembranes.

**QUESTIONS 4 (5 points) :**

Commentez cette affirmation : « les microtubules sont des polymères instables, qui contribuent à la formation du fuseau mitotique, mais dont la polymérisation peut être inhibée par des agents médicamenteux ».

**QUESTIONS 5 (3 points) :**

**TROIS QUESTIONS COURTES DE PHYSIOLOGIE CELLULAIRE**

- Indiquez les deux principaux canaux calciques du réticulum et leurs principaux stimuli (2 lignes, 1 pts).
- Indiquez brièvement s'il existe une autre voie que celle de l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire, permettant d'induire une contraction dans le muscle lisse (3 lignes, 1 pts).
- Décrivez brièvement comment le réticulum peut se recharger en calcium à partir du calcium extracellulaire (3 lignes, 1 pts).

**Examen de Biologie et Physiologie Cellulaires PL2.8 (Pharma 2ème année)**  
**Professeur Aksam Merched**  
**1ère session, 7 janvier 2014**  
**(4 questions, 20 points, 45 minutes)**

**Question 1 (6 points)**

Nommer les trois différentes organisations structurales des collagènes.

Pour chacune de ces structures:

- indiquer deux types de collagènes qui la composent.
- donner un exemple de pathologie qui affecte ses composants, avec quelques manifestations cliniques (2 lignes maximum par pathologie).

**Question 2 (5 points)**

Décrire brièvement les cinq étapes de transduction de signaux via les intégrines au niveau des cellules en culture, en commençant par l'établissement des contacts focaux jusqu'au début de la différenciation cellulaire.

**Question 3 (6 points)**

Citer brièvement six principes universels (3 lignes maximum, chacun) des cellules vivantes.

**Question 4 (3 points)**

**Physiologie**

Décrivez à l'aide d'un schéma un mécanisme qui peut conduire à des oscillations de la concentration calcique intracellulaire. Expliquez brièvement l'intérêt des oscillations calciques.

**Examen de Biologie et Physiologie Cellulaires PL2.8 (Pharma 2ème année)**

**Professeur Aksam Merched**

**2ème session, 23 mai 2014**

**(5 questions, 20 points, 45 minutes)**

**Question 1 (4 points)**

Citez brièvement quatre principes universels qui caractérisent les cellules vivantes (3 lignes maximum, chacun).

**Question 2 (4 points)**

Quels sont les faits qui supportent l'origine endosymbiotique des mitochondries et des plastes.

**Question 3 (3 points)**

Les maladies de surcharge sont caractérisées par des perturbations métaboliques :

- a. Au niveau de quel organite peuvent-elles se manifester?
- b. Donnez un exemple de ces maladies en précisant les anomalies biochimiques et les manifestations cliniques.

**Question 4 (6 points)**

Quelle est la composition de la lame basale et sa fonction ?

Donnez un exemple de maladies qui affectent la lame basale (cible moléculaire, symptômes cliniques)

**Question 5 (3 points)**

**Physiologie**

Décrivez les canaux calciques du réticulum



**Examen de Biologie et Physiologie Cellulaires PL2.8**  
**Professeur Aksam Merched**  
**1ère session, 6 janvier 2015**  
**(5 questions, 20 points, 45 minutes)**

**Question 1 (cytosquelette, 6 points)**

Quels sont les composants du cytosquelette ; pour chaque composant, définissez les sous-unités protéiques qui le composent et ses fonctions majeures.

**Question 2 (fibres élastiques, 3 points)**

Quelle est la composition moléculaire des fibres élastiques. Donnez un exemple de pathologie qui affecte ses composants, avec quelques manifestations cliniques (2-3 lignes maximum).

**Question 3 (jonctions cellulaires, 3 points)**

Donnez des exemples de facteurs endogènes et exogènes qui peuvent influencer l'état des jonctions serrées (ou étanches) et des jonctions communicantes (ou ouvertes).

**Question 4 (molécules d'adhésion et inflammation, 5 points)**

Molécules d'adhésion et inflammation;

Quelles sont les différentes étapes de la migration des leucocytes circulants du compartiment sanguin vers les foyers inflammatoires durant une réponse inflammatoire. Nommez les molécules impliquées dans chacune de ces étapes.

**Question 5 (physiologie, Pr Quignard, 3 points)**

Comparez les voies de signalisation calciques impliquées dans la contraction du muscle squelettique et cardiaque.

**Examen de Biologie et Physiologie Cellulaires PL2.8**  
**Professeur Aksam Merched**  
**2ème session, 28 mai 2015**  
**(6 questions, 20 points, 45 minutes)**

**Question 1 (3 points)**

Quels sont les différentes fonctions des protéines membranaires ?

**Question 2 (2 points)**

Quelles sont les facteurs et les molécules impliquées dans la fixation d'un ribosome au réticulum endoplasmique ?

**Question 3 (5 points)**

Nommez les différentes jonctions intercellulaires ainsi que les molécules qui les composent.

**Question 4 (2 points)**

Donnez deux exemples de pathologies associées aux jonctions cellulaires en précisant les cibles moléculaires affectées.

**Question 5 (5 points)**

Quels sont les composants de la matrice extracellulaire (en incluant des exemples de leurs constitutions moléculaires) ?

**Question 6 (physiologie, Pr Quignard, 3 points)**

Décrivez les canaux calciques du réticulum.

**Examen de Biologie et Physiologie Cellulaires PL2.8**

**Pr Aksam Merched**

**1ère session, 5 janvier 2016**

**(6 questions, 20 points, 45 minutes)**

**Question 1 (principes universels, 3 points)**

Citer brièvement six principes (ou caractéristiques) universels des cellules vivantes.

**Question 2 (adhérence et jonctions, 4 points)**

Quelles sont les différences entre une adhésion focale et un hémidesmosome (en terme de composition moléculaire et d'implication fonctionnelle)

**Question 3 (matrice cellulaire, 5 points)**

Quels sont les composants de la matrice extracellulaire (en incluant des exemples de leurs constitutions moléculaires) ?

**Question 4 (Maladie de Gaucher, 3 points)**

De quel type de pathologie s'agit-il?  
Décrire les anomalies liées à cette maladie.

**Question 5 (les tannosomes, 2 points)**

De quoi s'agit-il? *↳ hémophile et stérols des hommes*

**Question 6 (physiologie, Pr Quignard, 3 points)**

A quoi servent les protéines STIM et ORAI dans la signalisation calcique ?

**Examen de Biologie et Physiologie Cellulaires PL2.8**

**Pr Aksam Merched**

**2ème session, 25 mai 2016**

**(6 questions, 20 points, 45 minutes)**

**Question 1 (matrice extracellulaire, 2 points)**

Quel est le rôle de la lame basale; préciser sa composition moléculaire?

**Question 2 (cytosquelette, 5 points)**

Citer 4 fonctions des microfilaments ou filaments d'actine?

Donner 3 exemples de protéines pouvant interagir avec l'actine et qui assure chacune une fonction différente dans l'organisation des microfilaments?

**Question 3 (transport vésiculaire, 3 points)**

Quelles sont les protéines motrices impliquées dans le transport vésiculaire; expliquer leur spécificité (le type de cytosquelette emprunté) et l'orientation des déplacements qu'elles génèrent?

**Question 4 (maladies des jonctions intercellulaires, 2 points)**

Donner 2 exemples de pathologies liées aux composants des jonctions intercellulaires; préciser la nature de ces composants ainsi que les manifestations cliniques des pathologies?

**Question 5 (adhésion cellulaire, 5 points)**

Quelles sont les 5 étapes dans l'adhésion des polynucléaires neutrophiles sur l'endothélium activé?

Préciser les molécules impliquées dans chaque étape.

**Question 6 (physiologie, Pr Quignard, 3 points)**

Décrire les canaux calciques du réticulum.

## Examen de Biologie et Physiologie Cellulaires PL2.8

Pr Aksam Merched

1ère session, 5 janvier 2017

(6 questions sur 2 pages, 20 points, 45 minutes)

### Question 1 (organelles, 2 points)

Citez 4 fonctions du réticulum endoplasmique lisse.

### Question 2 (adhérence cellulaire, 5 points)

Quels sont les cinq classes de molécules d'adhérence; indiquez leurs ligands respectifs?

### Question 3 (maladies de surcharge, 4 points)

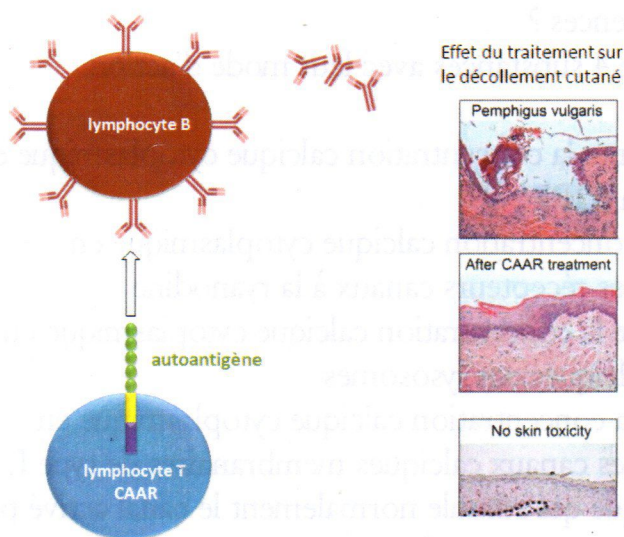
Donnez 2 exemples de maladies de surcharge avec les anomalies associées.

### Question 4 (protéines membranaires, 2 points)

Expliquez comment la connaissance du rôle de certains récepteurs membranaires a ouvert la voie à l'élaboration de stratégie d'immunothérapie contre le cancer.

### Question 5 (4 points)

Une équipe de chercheurs américains de l'université de Pennsylvanie a publié un article dans le journal Science (juillet 2016) décrivant une nouvelle approche expérimentale qui utilise les lymphocytes T chimériques (appelés "chimeric autoantibody receptor" ou CAAR T cells) pour le traitement du pemphigus vulgaire. Le principe de cette approche est illustré dans le schéma suivant :



- Précisez la nature de la cible (autoantigène) et les structures moléculaires affectées dans le pemphigus vulgaire ?
- Expliquez le principe de cette approche; comment peut-on l'utiliser de manière plus générale pour traiter le même type de pathologie?



**Question 6 (physiologie, Pr Quignard, 3 points)**

On mesure la concentration calcique cytoplasmique d'une cellule musculaire lisse à l'aide d'une sonde calcique fluorescente. On utilise différents milieux extracellulaires pour caractériser l'effet d'une substance X. les résultats sont exprimés sous la forme moyenne  $\pm$  écart type (pour  $n=5$ )

On applique la substance X (milieu extracellulaire standard avec 2 mM de calcium) et on observe une augmentation de la concentration calcique de  $250 \pm 10$  nM

On applique la substance X (milieu extracellulaire standard sans calcium et avec 0.1 mM d'EDTA) et on observe une augmentation de la concentration calcique de  $245 \pm 10$  nM

On applique la substance X (milieu extracellulaire sans calcium et avec 0.1 mM d'EDTA et un inhibiteur des récepteurs canaux à l'IP3) et on observe une augmentation de la concentration calcique de  $247 \pm 10$  nM

On applique la substance X (milieu extracellulaire sans calcium et avec 0.1 mM d'EDTA et un inhibiteur des récepteurs canaux à la ryanodine) et on observe une augmentation de la concentration calcique de  $15 \pm 5$  nM

On applique la substance X (milieu extracellulaire sans calcium et avec 0.1 mM d'EDTA et un inhibiteur des canaux calciques des lysosomes) et on observe une augmentation de la concentration calcique de  $250 \pm 10$  nM

- 1) Que déduisez-vous de ces expériences ?
- 2) Ci-dessous vous avez une liste de 4 substances avec leur mode d'action. Déduisez la substance X.
  - a) Noradrénaline : augmente la concentration calcique cytoplasmique en stimulant la production d'IP3
  - b) Caféine : augmente la concentration calcique cytoplasmique en stimulant directement les récepteurs canaux à la ryanodine
  - c) Endothéline : augmente la concentration calcique cytoplasmique en stimulant les canaux calciques des lysosomes
  - d) BayK 8644 augmente la concentration calcique cytoplasmique en stimulant directement les canaux calciques membranaires de type L
- 3) Indiquez la molécule physiologique qui stimule normalement le canal activé par la substance X.



**Examen de Biologie et Physiologie Cellulaires PL2.8**  
**(Pharmacie 2<sup>ème</sup> année)**  
**Pr Aksam Merched**  
**1ère session, 9 janvier 2018**  
**(5 questions sur 2 pages (voir verso), 20 points, 45 minutes)**

**Question 1 (jonctions, 4 points)**

Citez quatre pathologies/facteurs pathogènes qui affectent l'intégralité des jonctions cellulaires (avec les anomalies moléculaires et les conséquences cliniques).

**Question 2 (maladie de Gaucher, 4 points)**

De quoi s'agit-il ?

Quelles sont les approches thérapeutiques qui ont été utilisées/proposées contre cette pathologie ?

**Question 3 (3 points)**

Quelles sont les différents types de protéines fabriquées par les ribosomes libres et les ribosomes liés ?

**Question 4 (6 points)**

La FDA vient d'approuver une nouvelle approche de thérapie cellulaire CAR-T cell (Yescarta; Kite Pharma), contre certains lymphomes de type B (voir annexe, page 2).

Expliquer le principe de cette approche (avec les différentes étapes de la conception)

Quels sont les effets secondaires de ce type de traitement ?

**Question 5 (physiologie, Pr Quignard, 3 points)**

Pourquoi y a-t-il tant de canaux calciques différents au niveau de la membrane plasmique ?



Annexe : Extrait de la lettre de la FDA à Kite Pharma indiquant l'acceptation d'une nouvelle thérapie CAR-T : axicabtagene ciloleucel contre certains lymphomes



**FDA** U.S. FOOD & DRUG  
ADMINISTRATION

Our STN: BL 125643/0

**BLA APPROVAL**

October 18, 2017

Kite Pharma, Incorporated  
ATTENTION: Rizwana F. Sproule, Ph.D.  
Vice President, Regulatory Affairs  
2225 Colorado Avenue  
Santa Monica, CA 90404

Dear Dr. Sproule:

Please refer to your Biologics License Application (BLA) for axicabtagene ciloleucel dated March 31, 2017, received March 31, 2017, submitted under section 351(a) of the Public Health Service Act (PHS Act).

**LICENSING**

We are issuing Department of Health and Human Services U.S. License No. 2064 to Kite Pharma, Incorporated, Santa Monica, California, under the provisions of section 351(a) of the PHS Act controlling the manufacture and sale of biological products. The license authorizes you to introduce or deliver for introduction into interstate commerce, those products for which your company has demonstrated compliance with establishment and product standards.

Under this license, you are authorized to manufacture the product axicabtagene ciloleucel, which is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma. Axicabtagene ciloleucel is not indicated for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma.

The review of this product was associated with the following National Clinical Trial (NCT) number: NCT02348216

**MANUFACTURING LOCATIONS**

Under this license, you are approved to manufacture axicabtagene ciloleucel at your facility located at (b) (4) . The retroviral vector ((b) (4) ) will be manufactured at (b) (4) .

You may label your product with the proprietary name YESCARTA and market it in infusion bags containing a target dose of  $2 \times 10^6$  chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells per kg of body weight, with a maximum of  $2 \times 10^8$  CAR-positive viable T cells, in approximately 68 mL.

U.S. Food & Drug Administration  
10903 New Hampshire Avenue  
Silver Spring, MD 20993  
www.fda.gov



Examen de Biologie et Physiologie Cellulaires PL2.8  
(Pharmacie 2<sup>ème</sup> année)  
Pr Aksam Merched  
1ère session, 5 janvier 2021  
(6 questions sur 1 page, 20 points, durée : 45 minutes)

X **Question 1 (2 points)**

Quelles sont les fonctions du réticulum endoplasmique lisse ?

**Question 2 (3 points)**

Quelles sont les différences entre les hémidesmosomes et les contacts focaux en termes de compositions et de propriétés fonctionnelles ?

X **Question 3 (4 points)**

Décrire le système de contrôle de qualité des protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique après une N-glycosylation. Donner un exemple de maladies congénitales de glycosylation en précisant la nature de l'anomalie enzymatique et les manifestations cliniques.

X **Question 4 (4 points)**

Décrire la transformation cellulaire lors de la transition épithélio-mésenchymateuse sur le plan morphologique et fonctionnel. Donner des exemples de marqueurs spécifiques de chaque type cellulaire et de méthodes d'études qui permettent de quantifier ces marqueurs.

X **Question 5 (4 points)**

Quel est le rôle de PD1 et de CTLA4 au niveau de la réponse immunitaire ?  
A partir de ces connaissances, comment a-t-on pu développer des stratégies d'immunothérapie contre le cancer ?

X **Question 6 (physiologie, Pr Quignard, 3 points)**

Expliquer la participation du réticulum au signal calcique d'une cellule.

**Examen de Biologie et Physiologie Cellulaires PL2.8**  
**(Pharmacie 2<sup>ème</sup> année)**  
**Pr Aksam Merched**  
**1ère session, 4 janvier 2022**  
**(5 questions sur 2 pages R/V, 20 points, durée : 45 minutes)**

**Question 1 (1 point)**

Comment le REL est-il impliqué dans la régulation de la glycémie ?

**Question 2 (2 points)**

Décrire la réponse cellulaire aux protéines non repliées qui apparaissent dans le REG chez les mammifères.

**Question 3 (8 points):**

Le premier centre de production commerciale de thérapies CAR-T du groupe Gilead-Kite est implémenté désormais en Europe sur un site industriel à proximité d'Amsterdam après le feu vert de l'agence européenne du médicament. Ces CAR-T (Yescarta®) seront disponibles donc pour traiter les patients européens atteints de certains lymphomes.

- Expliquez d'abord le principe de fonctionnement de cette nouvelle technologie. -
- Quels ont les différents composants (les domaines fonctionnels) du récepteur impliqué ?
- Détailler le protocole de conception de ces cellules.
- Quels sont les effets secondaires de ce traitement ainsi que les moyens de les éviter ou les contrôler ?

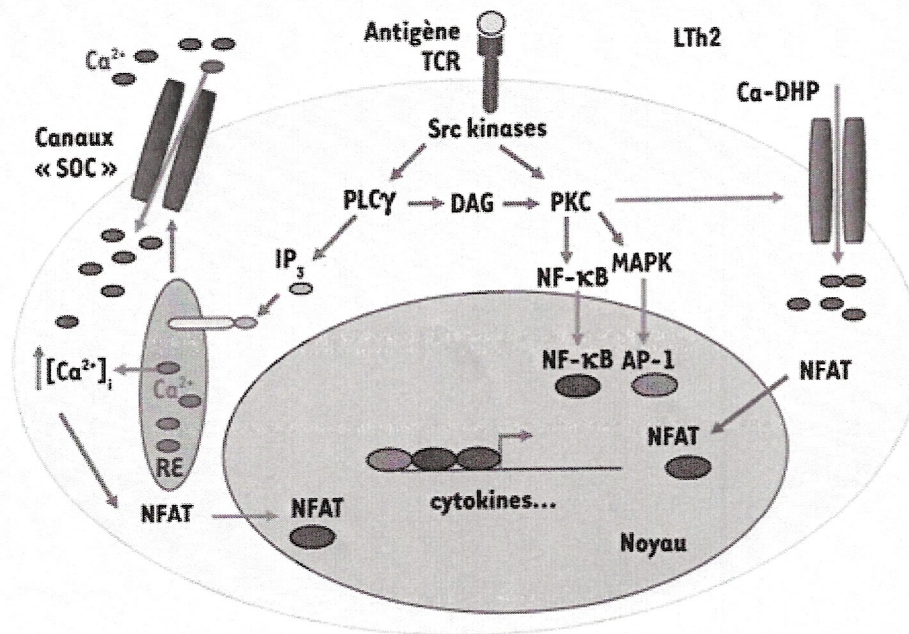
**Question 4 (6 points)**

Donner un exemple de pathologie (avec les cibles/facteurs moléculaires et les symptômes) qui affecte les structures ou mécanismes moléculaires et cellulaires suivants :

1. Un composant du cytosquelette → collagène scarlat
2. Les peroxysomes → vif m
3. La N-glycosylation → MCH 1b ou 1a
4. Les jonctions cellulaires → desmosomes
5. La lame basale → épiderme bulbeuse
6. Une protéine membranaire → trouble mine etc...

Question 5 (signalisation calcique, Pr Quignard, 3 points)

Expliciter le schéma ci-dessous :



*Abréviations :*

*Ca-DHP : canal calcique dépendant du potentiel*

*SOC store operated channel: canal du système STIM-ORAI*

*NFAT, NFκB, AP-1 : facteurs de transcription*