

Banque inter-ENS BCPST - Session 2012

Épreuve écrite de biologie (6h00)

ENS : CACHAN, LYON, PARIS

Coefficients : CACHAN : 8 (total 63)
LYON : Option Biologie : 8 / Option Sciences de la Terre : 4 (total 58,5)
PARIS : Option Biologie : 7 / Option Géologie : 4 (total 142)

MEMBRES DU JURY : N. ALAZARD, A. BESSIS, S. BURY-MONE, D. BUSTI, C. DUBACQ, E. GUILLAUME, C. JOURNO, V. ORGOGOZO, P. RIALLAND-LE FEVRE

L'épreuve de biologie de la session 2012, d'une durée totale de 6h, comportait un sujet de synthèse (partie A) d'une durée conseillée de 2h30 ainsi que de 2 sujets d'analyse de documents (parties B et C) d'une durée conseillée de 1h45 chacun.

Le jury note avec satisfaction que dans la majorité des cas, les candidats ont abordé de manière conséquente chacun des 3 sujets, montrant que la recommandation formulée les années précédentes a porté ses fruits. Une bonne gestion du temps par le candidat au cours de l'épreuve est cruciale pour aborder l'ensemble des exercices proposés.

Le jury a été particulièrement sensible dans son évaluation aux points suivants :

- Pour la synthèse, la capacité du candidat à faire ressortir les points forts de l'exposé répondant à la problématique du sujet et à avoir un raisonnement logique et déductif. Il était particulièrement apprécié dans le sujet de cette année que le candidat énonce explicitement comment les contraintes du milieu imposent de trouver des solutions spécifiques, et qu'il montre à partir d'exemples concrets qu'il existe une grande diversité structurale des appareils respiratoires.
- Pour les analyses de documents, l'interprétation des données en prenant en compte les barres d'erreur et les témoins. Si certains candidats identifient bien les témoins en tant que tels et les décrivent, peu s'essayent à proposer une signification à ces témoins et à expliquer en quoi ces témoins sont importants pour l'interprétation des résultats.

Le jury déplore que les dernières questions des parties d'analyse de documents qui font le bilan de ces parties soient peu ou mal traitées par les candidats, y compris ceux qui ont correctement répondu au reste de l'exercice. Ces questions sont en effet importantes pour tester la capacité de synthèse des candidats à l'issue d'une démarche expérimentale fournie et sont à ce titre fortement valorisées dans le barème.

La dégradation de l'orthographe d'année en année donne lieu à de nombreux barbarismes et néologismes, certains amusants, mais consternants. Cette remarque importante n'est pas (seulement) due au fait que le jury est attaché à un Français littéraire ou académique. Les candidats doivent comprendre que dans une copie comportant de trop nombreuses fautes d'orthographe ou de grammaire, ou dont l'écriture est difficile à lire, les raisonnements sont plus difficiles à suivre et sont donc moins valorisés.

Enfin, le jury a noté que certaines confusions concernant des notions de bases de Biologie sont fréquentes au sein des réponses des candidats :

Transcription / traduction
Exon / séquence codante
Codon / triplet de nucléotides
Phénotype / génotype
Brin d'acide nucléique / fragment d'acide nucléique.

Partie A

L'intention du sujet de synthèse n'était pas que les candidats exposent une monographie sur « les appareils respiratoires des métazoaires » mais bien qu'ils réfléchissent à l'adaptation des métazoaires aux contraintes de leur milieu de vie, en prenant l'exemple de la respiration et en illustrant leur propos à partir d'appareils respiratoires décrits dans le programme (trachées des insectes, branchies filamenteuses ou lamelleuses, poumons septés, parenchymateux ou sacculaires). La plupart des candidats ont montré une connaissance assez étendue de la diversité structurale des appareils respiratoires et des adaptations vis-à-vis du milieu (ce que nous tenons à saluer). Certains candidats ont présenté des exemples non attendus (larve d'Aeschne, dytique,...) : lorsqu'ils étaient présentés de façon pertinente, ces exemples ont été valorisés.

L'introduction permet de justifier les choix faits par le candidat pour traiter son sujet. On attend notamment qu'y soit définie la problématique qui sera discutée. Dans le sujet tel qu'il était proposé, une problématique était explicitement énoncée puisqu'il s'agissait de discuter le fait que malgré la grande diversité structurale des appareils respiratoires des métazoaires, on pouvait trouver de nombreux exemples de convergences fonctionnelles. L'introduction pouvait par exemple rappeler qu'au-delà d'une certaine taille, les échanges gazeux ne peuvent plus être passifs et doivent être organisés par des appareils respiratoires dont la fonction est de conduire le fluide vecteur des gaz jusqu'à la surface d'échange et de favoriser la diffusion des gaz à travers cette surface d'échange. Ces gaz sont ensuite transportés entre les sites d'utilisation et la surface d'échange. Il était alors possible de noter qu'au cours de l'évolution, des solutions qui optimisent la convection des fluides, la diffusion et le transport des gaz avaient été développées en relation avec les contraintes environnementales et le mode de vie. La combinaison de ces solutions aboutit à une grande diversité structurale des appareils respiratoires mais des caractères communs adaptés aux mêmes changements de milieux peuvent exister. Il paraissait en effet évident de rappeler dès l'introduction que le problème discuté ici est un problème évolutif. Trop peu de candidats ont discuté ou même identifié l'aspect évolutif de la problématique. Aucun candidat n'a proposé d'hypothèse évolutive pertinente sur la sortie des eaux. Enfin, on attend à trouver dans l'introduction la définition des termes et des concepts énoncés dans le sujet (métazoaires, respiration, convergence fonctionnelle, contraintes des milieux de vie...).

Une possibilité était alors de définir d'abord plus précisément les contraintes physiques et chimiques liées au milieu de vie. La quasi-totalité des candidats a évoqué les problèmes de viscosité et densité de l'air et de l'eau mais peu de copies s'aventuraient à proposer des chiffres (qui d'ailleurs étaient souvent incorrects). Les problèmes de pressions partielles et de solubilités différentielles pour le CO₂ et l'O₂ dans l'air et dans l'eau ont été signalés, mais quasiment aucun candidat n'a évoqué le fait que l'osmolarité de l'eau pouvait poser un problème important. Enfin, les surfaces d'échanges sont au contact du milieu extérieur et doivent être protégées de risques inhérents à leur localisation : ces surfaces peuvent être desséchées, abîmées physiquement ou subir des contaminations bactériennes ou virales. Il faudra donc assurer une protection hydrique, mécanique et immunologique. Certains candidats ont évoqué la protection contre la dessiccation mais peu ont rappelé la nécessité de protéger l'invasion des poumons par l'eau. Si la protection mécanique a été rarement citée, la protection immunologique a été quasi-systématiquement omise.

Les candidats pouvaient alors traiter de l'optimisation de la convection du milieu extérieur. Cette partie était l'occasion de montrer que pour mettre en mouvement des fluides de natures différentes de nombreuses solutions avaient été adoptées. Le barème valorisait fortement les copies où les convergences et les divergences de ces solutions étaient mises en relation avec les contraintes environnementales (par exemple : viscosité des fluides et mouvements bidirectionnels ou unidirectionnels ; mouvements assurés par des cils pour les animaux aquatiques fixés ou peu mobiles).

Il était ensuite possible de discuter de l'optimisation de la diffusion des gaz respiratoires. Pour ce faire, la plupart des candidats ont opportunément choisi de discuter la loi de Fick. Beaucoup de candidats ont également noté que les surfaces d'échange ont une faible épaisseur et une large surface, mais peu de candidat ont explicité ce point de forte convergence. Là encore, ce type de remarques était fortement valorisée. Les solutions de protection de la surface d'échange pouvaient également être discutées en relation avec les contraintes de milieu (l'invagination des surfaces d'échanges aériennes diminue l'évaporation et protège mécaniquement, protection physique des surfaces d'échanges aquatiques, prévention des collapsus, présence quasi-systématique de macrophages dans l'épithélium respiratoire).

Une dernière partie pouvait enfin traiter du transport des gaz. Cette partie pouvait être l'occasion de noter la grande convergence des systèmes mis en place par les métazoaires (grande vascularisation des surfaces d'échange, utilisation quasi-universelle de l'hémoglobine, système de vaisseaux, contraction d'un cœur pour la convection du milieu intérieur). Ces aspects ont été oubliés dans de nombreuses copies.

La conclusion doit rappeler les points les plus importants et permet de montrer que le sujet qui vient d'être traité ouvre vers d'autres problématiques. Les points importants ont souvent été rappelés par les candidats. En revanche, rares sont les conclusions qui comportaient une vraie ouverture. On pouvait souligner par exemple qu'on trouvait une forte diversité et quelques convergences au niveau des organes mais qu'en revanche, au niveau moléculaire, l'utilisation de l'hémoglobine comme transporteur de gaz est quasiment universelle, suggérant que les convergences peuvent être plus fortes et plus claires au niveau moléculaire qu'au niveau anatomique. Il était aussi possible de remarquer que la divergence structurale des organes, associée à une forte conservation moléculaire et cellulaire, semblait se retrouver au niveau d'autres fonctions (détoxification du milieu intérieur, locomotion, système nerveux).

Une des difficultés du devoir était de présenter les solutions vis-à-vis des contraintes sans tomber dans un discours finaliste. Environ la moitié des copies adoptent ce type de discours, sans penser que face à une contrainte plusieurs solutions peuvent exister (par exemple, poumons et trachées en milieu aérien) et qu'il n'existe pas nécessairement de relation de cause à effet entre la contrainte et le type de structure observée dans un milieu donné. Le discours finaliste transparaît dans des phrases du type : « l'air est plus riche en dioxygène que l'eau, donc les animaux aquatiques doivent développer des systèmes respiratoires de plus grande surface » ou bien « les animaux doivent s'adapter au milieu extérieur pour pouvoir respirer et vivre » ou encore « pour que la diffusion soit efficace, il faut que la surface soit humidifiée, c'est pourquoi les animaux aériens ont développé... » Enfin, signalons que les adaptations des appareils respiratoires ne suppriment en rien les contraintes du milieu de vie, ces dernières exerçant une pression de sélection permanente sur les organismes (même adaptés).

La discussion devait s'appuyer sur des illustrations, choisies dans les exemples du programme. Le jury regrette que les candidats n'attachent pas plus de soin à ces illustrations, et particulièrement aux légendes et aux échelles. Quand les candidats ont présenté des courbes de saturation de l'hémoglobine, l'échelle des abscisses était souvent sans légende ; les variables et leurs unités étaient parfois inattendues (x, d, temps, surface) donc ininterprétables.

Le jury tient à souligner certains problèmes rencontrés dans beaucoup de copies :

- La position systématique des organismes et les critères de classification ne sont pas maîtrisés. Les métazoaires ne sont pas « caractérisés par l'utilisation du collagène », ils ne forment pas un « groupe rassemblant les amniotes et les anamniotes » ; les Batraciens ne sont pas inclus dans le groupe des Mammifères, et il est peu pertinent de signaler que « à l'exception notable des végétaux pluricellulaires, les métazoaires sont des êtres pluricellulaires »
- La circulation de l'air et du sang dans le poumon des Oiseaux s'effectue de manière croisée et non à contre-courant
- La Néréis ne possède pas de branchies. Chez cet organisme, les échanges gazeux s'effectuent au niveau des parapodes richement vascularisés
- On ne doit pas opposer les organismes pélagiques et les organismes mobiles. On oppose la vie fixée à la vie mobile; et la vie pélagique (en pleine eau) à la vie benthique (sur le fond). La moule n'est donc pas un organisme pélagique.
- Les trachéides (éléments conducteurs du xylème chez les plantes) ont parfois été confondues avec les trachées.

Partie B

Des trois parties, la partie B a été la plus largement abordée et la mieux traitée.

Bien que la plupart des candidats aient correctement conclu et justifié que la mutation était récessive, un grand nombre n'ont pas correctement justifié que la mutation était autosomale, voire ont conclu qu'elle était portée par l'X. Les raisonnements du genre "il y a un homme qui est porteur de la maladie donc la mutation ne peut pas être sur le chromosome X" sont incomplets et inexacts (il existe des maladies causées par une mutation sur le chromosome X qui affecte les individus de sexe masculin). Le jury a été surpris de remarquer que si peu de candidats réussissent à justifier correctement et entièrement leur raisonnement.

Un bonus a été attribué aux candidats qui précisaient qu'au moins un des deux grands parents portait la mutation pour chaque couple.

Il ne fallait pas oublier les génotypes et les fréquences des allèles dans le tableau de croisements. Alors que le calcul de la probabilité qu'un enfant soit malade ($\frac{1}{4}$) n'a pas posé de problème en général, peu de candidats ont pensé aux combinaisons de 3 éléments dans un ensemble à 4 éléments (coefficients binomiaux) et ont trouvé que la probabilité que trois enfants sur quatre soient malades était de $\frac{3}{64}$.

Le calcul de la taille de l'exome a posé des problèmes à certains, qui ont oublié qu'un acide aminé correspond à un codon de 3 nucléotides de long, ou qui ont voulu absolument utiliser le fait que le génome humain comprend 30% d'introns. Quelques rares candidats ont semblé décontenancés par cette question et ont incorrectement calculé le pourcentage du génome qui correspond à l'exome humain alors qu'ils avaient bien calculé la taille de celui-ci. La totalité des points a été attribuée aux candidats qui ont considéré que l'exome correspondait aux parties codantes (1% du génome) et à ceux qui ont considéré qu'il correspondait à tous les exons (2% du génome).

L'inconvénient principal de l'approche choisie (séquençage de l'exome uniquement) est que les mutations qui sont hors de l'exome ne sont pas analysées. Parmi les autres inconvénients qui ont été remarqués, citons le fait que cette méthode nécessite une étape supplémentaire d'extraction des ADN, ce qui peut augmenter le risque d'erreur ou de contamination. Malgré ces inconvénients, cette approche est utilisée par de nombreux groupes de recherche actuellement, car séquencer 1% du génome coûte moins cher que de séquencer la totalité. Notons en revanche que la différence de temps nécessaire pour

séquencer l'exome ou le génome entier est de l'ordre de la journée; c'est donc un facteur négligeable.

A priori, on s'attend à ce que la mutation causale soit dans la catégorie C. Cette question faisait réfléchir les candidats sur les autres cas éventuels. Environ la moitié des candidats ont correctement envisagé que si l'enfant sain 4 est hétérozygote M/S, alors la mutation pourrait être dans la catégorie B mais pas dans la C. On pouvait également envisager plusieurs cas où la mutation ne ferait pas partie de la catégorie B: trois cas majeurs (maladie causée par plusieurs mutations, mutation causale dans une région génomique hors de l'exome et mutation causale non ponctuelle – très peu de candidats ont envisagé cette dernière possibilité), et un cas mineur (non détection d'une partie de l'exome avec la technique employée).

Les divers types de mutations (synonyme, non synonyme, faux sens, non sens, dépurination, désamination, etc.) ont été cités. Il ne fallait pas mentionner ici les insertions ou délétions car le tableau 2 concerne uniquement les mutations ponctuelles.

En réponse à la question 8, la plupart des arguments ont été donnés dans l'ensemble, mais peu ont remarqué que la mutation touche un acide aminé de la protéine qui est conservé des poissons à l'homme et qu'il est donc potentiellement important.

Bien que les candidats ne soient pas habitués à ce genre de représentation graphique, ils ont dans l'ensemble interprété correctement les chromatogrammes de la figure 4.

Trop peu de candidats ont expliqué correctement l'importance des RT-PCR témoins sur le gène *PGM1* (ces RT-PCR servent à la fois à montrer que la RT-PCR fonctionne et à normaliser). Bien que tous les candidats aient écrit que le gène *DHDDS* est exprimé dans le cervelet, le cœur et la rétine, relativement peu ont noté que le gène *DHDDS* n'est pas exprimé dans la plupart des autres tissus testés, alors que cette observation constitue aussi un résultat en soi. Il fallait également noter explicitement le bruit de fond non spécifique de l'immunomarquage dans la couche épithéliale pigmentaire. Certains ont pensé que le tissu marqué par PNA est la couche épithéliale pigmentaire, probablement parce qu'ils n'ont pas vu la correspondance entre les panneaux A et B.

La réponse à la question 11 a souvent été mal rédigée ou est restée incomplète, et le maximum de points a rarement été attribué. En particulier, l'intérêt d'observer la réponse des poissons à une vibration n'a pas été parfaitement expliqué par certains, qui ont par exemple écrit simplement que cette expérience montrait que les poissons sont aptes à réagir à un stimulus.

Les diverses retombées (le rôle de *dhdds* dans la vision est validé, l'enfant 4 sain peut être rassuré car il ne transmettra pas la maladie à ses enfants, la découverte de la mutation permet d'envisager des pistes thérapeutiques, le dépistage de la maladie chez le fœtus est maintenant envisageable) ont été signalées mais rares sont les candidats qui les ont toutes mentionnées.

Certains candidats ont maladroitement remarqué que la famille de la figure 9 ne permet pas de savoir si la mutation touche un chromosome sexuel. Seuls les candidats qui avaient bien compris le raisonnement lié à l'analyse du tableau 2 ont pu répondre correctement à la question 13. Le nombre d'enfants malades dans la famille était le critère le plus important.

Dans le calcul de la question 14, il ne fallait pas oublier que chaque individu est porteur de deux allèles du gène.

Le jury a regretté que les candidats ne consacrent pas plus de temps à reconstituer toutes les étapes successives qui ont conduit à la rétinite pigmentaire dans la famille étudiée. Aucun candidat n'a réussi à reconstituer toutes les étapes successives. Beaucoup ont cité les phénomènes de dérive génétique ou de sélection sans expliciter concrètement ce que cela signifiait dans le cas étudié ici.

Partie C

Le sujet d'analyse de documents de la partie C s'intéressait à un syndrome de retard mental : le syndrome de l'X Fragile (FraX). Il était subdivisé en 3 sous-parties : C1) Origine génétique du Syndrome de l'X Fragile et mise au point de modèles murins, C2) Rôles moléculaires de la protéine FMRP, C3) Implication de la protéine FMRP dans le système nerveux.

Partie C1 :

Les questions 16 et 17 devaient permettre aux candidats de proposer que la mutation a un effet soit sur la transcription du gène *Fmr1*, soit sur la traduction de l'ARNm *Fmr1* (de très rares candidats ont proposé un effet sur la stabilité de l'ARNm). Un effet sur la fonctionnalité de la protéine était à écarter puisque la mutation se situe en amont de la séquence codante.

La question 18 confrontait ces hypothèses aux observations réalisées chez les patients FraX dont certains montrent un défaut de transcription et d'autres un défaut de traduction. En réponse à la question 19, on montre qu'il existe une relation entre la méthylation de l'ADN en 5' du gène *Fmr1* et l'absence de transcription observée chez certains patients, correspondant à un contrôle épigénétique de l'expression chez ces patients. Beaucoup de candidats n'ont pas interprété la différence de taille des fragments obtenus entre les personnes saines et FraX : cette différence est due à l'accumulation des répétitions chez les FraX. Très rares sont les candidats ayant remarqué la corrélation entre l'abondance des répétitions et l'intensité de méthylation en 5' du gène. Quelques candidats ont proposé à tort une mutation du site de restriction pour interpréter l'absence de coupure par l'enzyme BssHII chez les patients FraX-A : cependant, on avait précisé que 1) la mutation FraX consistait uniquement en une accumulation de répétitions CGG, 2) que l'enzyme BssHII était sensible à la méthylation des cytosines.

Les questions 20 et 21 ont été bien traitées en général. Le jury a jugé correctes de nombreuses réponses en évaluant essentiellement la qualité de l'argumentation, tant pour la défense du modèle murin, que pour la proposition d'autres modifications génétiques ou le choix de l'une ou l'autre des lignées transgéniques proposées. En question 22, la plupart des candidats ont proposé de regarder des phénotypes morphologiques/anatomiques des souris transgéniques (mâchoire, oreille). Il est dommage que le peu de candidats ayant pensé à observer des phénotypes comportementaux (retard mental, autisme) aient en parallèle exclu la possibilité de ce type d'études. On peut tout à fait tester les capacités cognitives de la souris ainsi que ses relations entre congénères ! On notera que le modèle transgénique du *Fmr1-KO1* n'est pas exactement comparable aux patients FraX-B, car dans ce modèle murin, l'ARNm présent est aberrant, suite à l'insertion d'une séquence NeoR, alors qu'il ne présente pas de séquences répétées.

Partie C2 :

Les questions 23 à 25 reposaient sur des expériences de liaison entre ARN et protéine qui ont souvent été mal interprétées. Les réponses à ces questions manquaient souvent d'argumentation et ont été fortement discriminantes. On pouvait proposer comme expériences témoins pour l'interprétation du tableau 6 : billes seules sans FMRP ; traitement à l'ARNase pour détruire les ARN ; test d'interaction avec de l'ADN au lieu d'ARN. Les candidats ont fréquemment confondu les ARN marqués et les ARN compétiteurs (figure 14), ce qui les a amenés à une conclusion inversée concernant la spécificité de liaison de FMRP aux ARN étudiés. FMRP est bien capable de se lier à divers types d'ARN mais présente une liaison plus forte à son propre ARNm *Fmr1* au niveau de la séquence codante. Beaucoup se sont contentés de dire, dans une formulation très imprécise, que les exons 15 à 17 étaient « impliqués » dans la liaison entre l'ARNm *Fmr1* et FMRP, alors que ces exons sont nécessaires et suffisants pour une interaction avec la protéine FMRP. Certains ont confondu

les domaines de l'ARN (exons 15 à 17) et les domaines de la protéine FMRP (domaines d'interaction avec les ARN KH1, KH2 et RGG, non étudiés en détail dans l'exercice).

Le principe et les témoins du test luciférase étaient souvent mal compris et mal exploités (figure 15 – question 27). Il s'agit d'un test concernant la stabilité et la traduction in vitro d'ARNm. On montrait ici un rôle d'inhibiteur de traduction de FMRP in vitro via la séquence FBS. Quelques rares candidats ont proposé avec raison que FMRP pourrait entraîner un défaut de stabilité de l'ARN.

Partie C3 :

Cette sous-partie (questions 28 à 32) visait à montrer le rôle de FMRP dans le contrôle de la traduction locale d'ARNm dans les dendrites des neurones corticaux en réponse à l'activité des neurones. En question 29, l'aspect local de l'étude a souvent été oublié : la préparation de synaptosomes permet de restreindre l'expérience aux phénomènes dendritiques. On pouvait proposer comme protocole de mise en évidence de synthèse protéique un marquage métabolique réalisé sur des synaptosomes. L'interprétation de la figure 17 a souvent posé problème. En effet, il fallait d'abord conclure que les ARNm PSD95 et GluR1 voient leur traduction locale dendritique augmenter en réponse à l'activité (permettant une plasticité de ces dendrites en termes de morphologie et d'équipement en récepteurs aux neurotransmetteurs). Dans les souris FMR1-KO, la traduction de ces ARNm est toujours à son niveau maximum. On devait en déduire que FMRP réprime la traduction locale de ses ARNm cibles en absence d'activation et que cette répression est levée après stimulation du neurone. En l'absence de FMRP, on n'observe donc pas de plasticité de ces dendrites, en relation avec le phénotype de retard mental observé chez les patients FraX.