

**Ecole Normale Supérieure de Lyon**  
**Second Concours - Filière Universitaire**  
**Session 2021**

**Rapport sur l'épreuve écrite de biologie-biochimie**

MEMBRE DE JURY : Nathalie ALAZARD-DANY

Le sujet portait sur différents aspects du système CRISPR/Cas, méthode d'édition des génomes pour laquelle le prix Nobel de chimie a été attribué en 2020 à E. Charpentier et J. Doudna.

En introduction, une question de synthèse permettait de tester la capacité des candidats à présenter de manière organisée leurs connaissances. La question portait sur des notions basiques en biologie cellulaire, à savoir les principales caractéristiques des cellules bactériennes et eucaryotes, et invitait les candidats à les comparer en mettant en évidence leurs différences au niveau cellulaire en général et génétique en particulier. La taille de la réponse avait été limitée volontairement à une ou deux pages pour inciter les candidats à la concision. Il était aussi demandé de répondre de manière illustrée, les schémas permettant de présenter des notions qu'il n'y a pas forcément besoin de répéter dans le texte. Les candidats avaient tous des connaissances sur le sujet, mais certaines copies comprenaient de très grosses erreurs et une notion aussi élémentaire que la différence de taille entre les cellules eucaryotes et bactériennes a parfois été mentionnée, mais jamais quantifiée de manière satisfaisante. A l'exception d'une excellente copie et de quelques copies moyennes, il est regrettable que cette question ait été plutôt mal traitée par les candidats alors que les notions attendues étaient basiques.

La première partie sur documents portait sur la caractérisation du fonctionnement du système bactérien CRISPR/Cas au niveau moléculaire et la seconde sur son utilisation dans des cellules eucaryotes.

La première sous-partie (questions 2 à 10) étudiait un mécanisme CRISPR/Cas dans la bactérie *S. Thermophilus*, similaire à celui à partir duquel le système d'édition du génome CRISPR/Cas9 a été mis au point. Les candidats y découvraient la relation entre l'apparition au niveau du locus CRISPR de courtes séquences d'ADN de phages et la résistance des bactéries à des phages présentant ces séquences et l'implication de protéines Cas dans le phénomène. Dans cette partie, les candidats étaient très guidés dans l'interprétation pas à pas des figures. Elle a été extrêmement bien traitée par une grande majorité des candidats.

La deuxième sous-partie (questions 11 à 15) portait sur l'étude de l'article de Science de J. Doudna et E. Charpentier présentant la caractérisation moléculaire et la mise au point du système d'édition CRISPR/Cas9 à partir de la bactérie *S. pyogenes*. Il s'agissait de comprendre les rôles respectifs de la protéine Cas9, des séquences spacers, des ARN crRNA et tracrRNA dans le mécanisme et la façon dont les ARN guides ont été mis au point. Cette partie était la plus difficile de l'énoncé et les candidats étaient moins guidés que dans la précédente, un certain nombre d'entre eux ont cependant très bien décrits et interprétés les résultats présentés.

Deux questions de synthèse concluaient cette première partie, l'une demandant aux candidats de schématiser le mécanisme étudié et l'autre de comparer ce « système immunitaire » bactérien à celui de l'Homme. Peu de candidats ont réussi à prendre suffisamment de recul pour traiter ce point, même si certains ont donné des éléments de réponses attendus.

La deuxième partie (questions 18 à 23) portait sur l'étude d'un exemple simple d'utilisation du système CRISPR/Cas9 pour modifier le génome de cellules eucaryotes de type macrophage. Elle avait notamment pour objectif de tester la capacité des candidats à interpréter des expériences avec lesquelles ils ne sont pas familiers (cytométrie en flux et test à l'endonucléase T7). La question 23 testait leur esprit critique : cette expérience démontrait que les macrophages modifiés synthétisaient des cytokines dans les proportions similaires à des cellules non modifiées, mais certains candidats ont à tout prix voulu y voir des différences (alors que les barres d'erreurs étaient chevauchantes). La dernière question portait sur l'utilisation possible de ce système chez l'Homme, certains candidats, et c'est un point positif, avaient clairement connaissance des actualités récentes à ce sujet.

Le sujet était relativement long, les deux meilleures copies correspondent à des candidats ayant traité l'ensemble du sujet de manière satisfaisante, les suivantes à des candidats ayant traité de manière très satisfaisante une partie des questions et ayant fait l'impasse sur certaines autres. Les meilleures copies avaient toutes plus que la moyenne à la question de synthèse.

Les principales recommandations pour réussir les sujets sur documents sont de bien lire l'énoncé, qui comprend l'ensemble des informations nécessaires à l'interprétation des figures et de bien répondre à l'ensemble des questions et/ou sous-questions posées pour obtenir un maximum de points. Les résultats présentés peuvent dans un premier temps être décrits, en prêtant attention aux contrôles réalisés et en étant si possible quantitatif. Cependant, cette description ne suffit pas, il est indispensable ensuite de bien les interpréter, et de conclure sur ce que chaque donnée présentée apporte, en quoi elle permet de répondre aux questions posées. Dans tous les cas, la concision est recommandée, car les sujets sont en général longs, il convient donc d'aller à l'essentiel sans paraphraser inutilement l'énoncé ou sur-interpréter les données et de répondre précisément aux questions posées. Si certaines parties ou questions peuvent être traitées de manière indépendante, les questions suivent en général une progression logique, il est donc recommandé de prendre en compte les réponses aux questions précédentes et de ne pas se contredire d'une question à l'autre. Les questions de conclusion/synthèse de chaque partie ne sont pas à négliger : elles permettent d'apprécier le recul que les candidats arrivent à prendre par rapport au sujet et leur capacité à synthétiser les informations vues dans les différentes questions. Il peut être utile d'avoir parcouru l'ensemble du sujet en début d'épreuve, et de construire au brouillon la réponse à ce type de questions au fur et à mesure de la progression dans les questions.