

RAPPORT RELATIF A L'ÉPREUVE ÉCRITE DE BIOLOGIE

Écoles partageant cette épreuve : ENS (Paris), ENS de Lyon, ENS Paris-Saclay, ENPC, Ecole des Mines, Ecoles Centrale

Coefficients (en pourcentage du total d'admissibilité/ d'admission) :

ENS Paris-Saclay : BCPST : 42% / 12,3% ; TB : 33,3% / 15,8%

ENS de Lyon : Option biologie : 40% / 13,2%, Option ST : 20% / 6,6%

ENS : Option biologie : 46,7% / 4,8% ; Option ST : 26,7% / 2,7%

ENPC/ Mines/ Centrale : 17,6% / 3,75%

Membres du jury :

Samson Acoca-Pidolle, Guillaume Barthole, María Castro-Scherianz, Léo Caulat, Lucas Courgeon, Maud Lagier, Anne-Charlotte Marsollier, Thomas Prévitali, Déborah Prévôt, Stéphane Rety et Noëmi Rousseaux.

L'épreuve écrite de biologie de la session 2025, d'une durée totale de 6h, proposait aux candidates et aux candidats¹ de s'intéresser aux relations existant entre les acides nucléiques. Le sujet de synthèse (partie S) d'une durée conseillée de 2h traitait de ces relations dans leur ensemble tandis que l'étude de documents (parties A et B) présentait deux exemples d'interactions ADN/ADN et ADN/ARN et leurs conséquences, à l'échelle moléculaire, cellulaire, et même de l'organisme.

Contrairement à de précédentes sessions, la thématique du sujet n'explorait donc que certains pans du programme de BCPST, ce que le jury se réserve le droit de réitérer ou non pour les futures sessions du concours.

Le jury salue la très grande qualité de certaines copies qui ont su faire preuve de synthèse, de rigueur et d'une grande réflexion dans leur appréhension des différentes thématiques.

Partie S (synthèse) : Les relations entre les acides nucléiques (Le terme « relations » sera compris comme l'ensemble des liens, physiques ou non, qui peuvent exister entre deux molécules différentes).

1. Attendus et contenu

Délimitation du sujet

La plupart des candidats ont su définir clairement les objets de cette étude, c'est à dire les molécules d'ADN et d'ARN, qui sont des polymères de nucléotides. En règle générale, les molécules d'ARN sont monocaténares alors que celles d'ADN sont bicaténares. Étant donné que l'énoncé précisait bien qu'il fallait s'intéresser uniquement aux relations entre molécules différentes, la description des interactions entre les deux brins d'une même molécule d'ADN (ou au sein d'un même ARN) n'était pas attendue. De même, une molécule d'ADN étant définie comme un polymère séquencé de nucléotides, deux molécules d'ADN différant uniquement par leur état de méthylation ne pouvaient être considérées comme différentes, donc les références aux modifications épigénétiques n'étaient pas attendues.

En revanche, tous types d'acides nucléiques pouvaient être envisagés, même si peu de copies ont mentionnés les ADN mitochondriaux ou bactériens. Le jury félicite les candidats qui ont fait preuve d'une bonne connaissance de la diversité de ces molécules et de leurs relations.

De façon surprenante, certains candidats ont confondu acides nucléiques et nucléotides, voire même bases azotées, et se sont égarés dans la description des propriétés énergétiques de l'ATP ou des enzymes d'oxydo-réduction.

Bien que l'énoncé spécifiait clairement que le terme de « relations » devait être compris dans son sens le plus large, la plupart des candidats se sont limités à la description des interactions physiques entre acides nucléiques, sans s'interroger sur les différents aspects que pouvait revêtir le terme de « relations » (physiques, fonctionnelles, temporelles...), et sans se demander pourquoi ce terme avait été choisi, et non celui

¹ Ce rapport s'adresse à toutes et à tous mais afin d'en alléger l'écriture, nous emploierons par la suite le masculin.

d'« interactions ». Certaines copies, au contraire, se sont intéressées également aux relations pouvant exister entre acides nucléiques à l'échelle des générations, et entre les espèces, et ont été fortement valorisées.

Notions attendues

Le jury attendait une véritable réflexion sur les différents types de relations pouvant exister entre deux molécules d'acides nucléiques : identiques, voisines ou plus éloignées. Un balayage de ces différentes relations pouvait permettre de présenter les points suivants :

I. Les acides nucléiques sont synthétisés les uns à partir des autres : relation de filiation

Il s'agissait de présenter la réplication semi-conservative de l'ADN, ou bien la réplication des génomes viraux à ARN, mais également la transcription de l'ADN en ARN.

II. Les acides nucléiques peuvent interagir par reconnaissance de séquences de nucléotides : relation d'interaction physique

Ces interactions physiques sont particulièrement importantes lors de l'expression génétique (traduction des ARNm) et son contrôle (mécanisme d'interférence ARN), mais aussi dans le maintien de l'intégrité du génome (CRISPR-Cas9), pour ne citer que les exemples présents dans le programme de BCPST.

III. Les acides nucléiques peuvent être modifiés, réarrangés, conduisant à de nouveaux acides nucléiques : relation de transformation

Ces transformations peuvent être de différentes ampleurs : impliquer un seul nucléotide (mutation ponctuelle de l'ADN, édition des ARN), ou des portions plus larges de molécules, par remaniement sans apport extérieur (transposons, réparation par recombinaison, crossing-over, remaniements chromosomiques pour l'ADN, épissage pour les ARN), ou encore permettre d'incorporer des molécules exogènes (fragments d'acides nucléiques insérés lors de transferts génétiques horizontaux).

IV. Les relations entre acides nucléiques sont le témoin de l'évolution des espèces

Les transformations des molécules d'ADN citées ci-dessus sont à la base de l'évolution des génomes et des espèces (polyploïdisation, duplication de gènes conduisant à des familles multigéniques...). La comparaison de molécules d'ADN d'espèces différentes permet alors de proposer des scénarios évolutifs et de construire des arbres phylogénétiques.

Autres notions attendues, pouvant apparaître à différents moments de l'exposé :

- le génome d'un individu peut comporter plusieurs molécules d'acides nucléiques, qui peuvent interagir fonctionnellement (complémentation, hétérozygotie)
- la complémentarité des bases azotées (à décrire) est impliquée dans tous les types de relations entre acides nucléiques
- les liens entre acides nucléiques peuvent être étudiés expérimentalement (séquençage, hybridation, ...)
- chez les Eucaryotes, la compartimentation peut faciliter (au sein du noyau) ou au contraire contrôler (entre noyau et cytosol, mitochondries) les interactions.

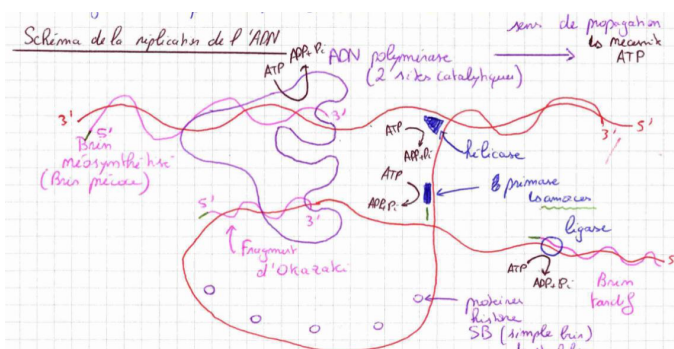
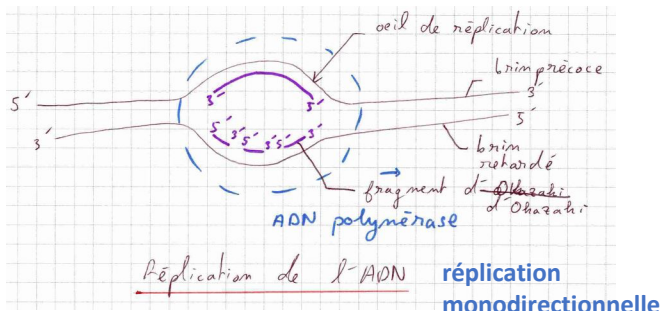
Points fréquemment développés et bien traités par les candidats

- La complémentarité des bases azotées, dans son principe et son implication dans les interactions, est bien comprise et présentée par la majorité des candidats
- Les mécanismes de la transcription (qui concerne tous les ARN et pas seulement les ARNm), de la traduction (notamment les propriétés de ribozyme de l'ARNr 23S) et de l'épissage sont généralement bien connus des candidats.
- Les mécanismes d'ARN interférence, et d'interaction physique en général, sont également bien compris et traités.

Quelques problèmes récurrents présents dans les copies

- Le mécanisme le moins bien maîtrisé par les candidats est celui de la réplication semi-conservative de l'ADN. Le problème semble venir au moins en partie du fait que de nombreux candidats veulent présenter des détails moléculaires très pointus, alors qu'ils n'ont pas compris le principe de la réplication bi-directionnelle au niveau de l'œil de réplication, ni du sens de polymérisation 5'-3' adopté par toutes les polymérases d'acides nucléiques. Le jury tient à rappeler qu'une présentation simple d'un mécanisme bien compris est beaucoup plus valorisée qu'une présentation complexe d'un mécanisme erroné, et qu'un schéma

Voici quelques exemples de figures inexactes rencontrées dans les copies :



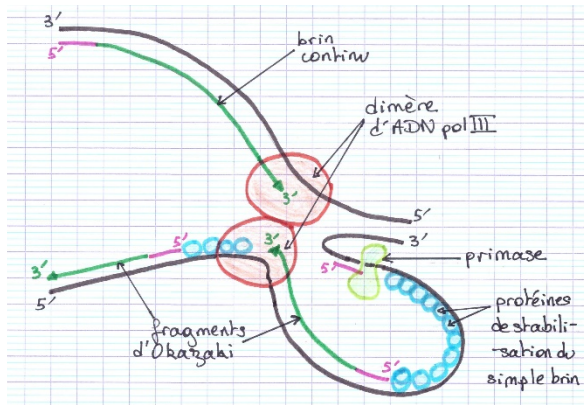
beaucoup de bons éléments, mais les molécules d'ADN sont totalement séparées après la réplication, ce qui ne correspond pas à la réalité

The diagram illustrates the process of DNA replication at a replication fork. The following components are labeled:

- brin continu (=précoce)**: The leading strand, synthesized continuously towards the fork.
- brins néosynthésés**: Newly synthesized strands.
- fragments d'Okazaki**: Short segments of DNA synthesized on the lagging strand.
- brin discontinu (=retardé)**: The lagging strand, synthesized away from the fork.
- amorce ARN**: RNA primers used to initiate synthesis.
- ADN pol III**: DNA polymerase III, the main enzyme for synthesis.
- ADN pol I remplace l'amorce ARN par de l'ADN en allongeant le fragment d'Okazaki de 5' en 3'**: DNA polymerase I replaces the RNA primer with DNA.
- ADN ligase assemble les fragments d'Okazaki**: DNA ligase joins the Okazaki fragments.
- protéines de stabilisation du simple brin**: Single-strand binding proteins.
- ADN hélicase**: The enzyme that unwinds the DNA double helix.
- primase**: The enzyme that synthesizes the RNA primers.
- Origine de réplication**: The point where replication begins.
- Progression bidirectionnelle de l'oeil de réplication**: The bidirectional movement of the replication fork.
- brins parentaux**: The original template DNA strands.

Toutes les synthèses se font par complémentarité des bases, et dans le sens $5' \rightarrow 3'$.

3



Représentation schématique
d'une fourche de réplication de
l'ADN chez *E. coli*

- De nombreux candidats ont tendance à se servir du sujet pour exposer leurs connaissances (ce qui leur rapporte bien sûr des points si elles font partie du sujet), mais négligent de les y rattacher véritablement. Par exemple, présenter une fourche de réplication d'ADN était attendu, mais il convenait d'explicitier qu'elle permettait de produire deux molécules à partir d'une seule, que ces deux molécules étaient identiques (aux erreurs de réplication près) entre-elles et à la molécule mère, et que ce mécanisme (impliquant la complémentarité des bases azotées) correspondait à une relation de filiation entre molécules d'ADN, qui pouvait se retrouver à l'échelle moléculaire, cellulaire, mais aussi entre générations.

Autre exemple : présenter le mécanisme de la traduction était une bonne idée si cela permettait de mettre en avant les interactions physiques et fonctionnelles entre les différentes classes d'ARN, mais en revanche détailler le fonctionnement des aminoacyl-ARNt synthétases n'apportait rien au sujet.

- Dans une minorité de copies, l'ADN non codant est encore qualifié d'« inutile » ou « poubelle », ce qui est une vision dépassée.
- Les mises en évidence expérimentales (y compris historiques) sont très rares, parfois erronées, et souvent présentées après la description du mécanisme correspondant, ce qui va à l'inverse de la démarche hypothético-déductive.

2. Forme et méthode

D'une façon générale et à quelques rares exceptions près, les synthèses présentent la forme attendue (introduction, titres, illustrations, transitions, conclusion) ce qui démontre une bonne préparation des candidats à cette épreuve.

Rigueur, vocabulaire et rédaction

Des efforts de propreté et soin sont notables dans de nombreuses copies, mais la lisibilité de certaines est fortement limitée, forçant le correcteur à du déchiffrement. Des ratures parfois nombreuses gênent la fluidité de la lecture. Attention dans les figures, notamment pour distinguer deux brins d'un même ADN, à adopter des couleurs vraiment différentes et pas d'associer rose et rouge par exemple, ni d'utiliser des couleurs trop pâles.

L'orthographe reste d'un niveau très hétérogène. Le jury encourage fortement les candidats ayant des difficultés à garder du temps en fin d'épreuve pour relire leur copie et corriger un maximum de fautes. Les abréviations autres que celles communément admises (ADN, ATP...) sont à bannir, même si elles sont définies (K pour chromosome par exemple).

Si le fait de souligner un mot particulièrement important dans un paragraphe peut aider le lecteur à le repérer plus facilement, en revanche souligner deux mots au minimum dans chaque ligne est tout à fait contre-productif, et constitue une perte de temps non négligeable pour le candidat.

Le jury tient à féliciter les candidats, relativement nombreux, qui utilisent un vocabulaire précis et bien choisi. Par contre, il ne suffit pas de se contenter de citer des mots-clefs (même très judicieux) pour obtenir les points prévus dans le barème : il faut expliciter les notions présentées, éviter les sous-entendus, et surtout les rattacher au sujet et à la problématique. Il est assez révélateur de constater la disparition du terme « relations » au fil du plan ou de l'exposé, alors qu'elle devait rester du début à la fin en son centre.

Introduction

L'introduction est un exercice de style rarement maîtrisé par les candidats même si leur bonne volonté d'en suivre les trois étapes-clefs (accroche et délimitation du sujet/ problématique/ annonce du plan) apparaît clairement.

Très peu de copies prennent la peine de partir d'un contexte général (phase d'accroche) pour amener le sujet. De nombreux candidats ont négligé d'expliquer ce qu'ils comprenaient du terme « relations », se contentant de recopier la précision donnée dans l'énoncé.

Tous les candidats présentent une problématisation, mais celle-ci est en général très basique (« Quelles sont les relations entre les acides nucléiques, et quels rôles jouent-elles ? ») ce qui n'est pas de nature à stimuler la curiosité du lecteur.

Plutôt que de longs discours, voici un exemple d'introduction intéressante et bien menée trouvée dans une copie (qui permet également d'appuyer les remarques précédentes concernant la lisibilité) :

Le caractère vivant des virus est, depuis des dizaines d'années, un débat souvent remis en question. Si ces structures, ni constituées de cellules, ni capables d'assurer les grandes fonctions du vivant par elles-mêmes sont souvent comparées à des êtres vivants, c'est grâce à l'aptitude remarquable qu'ont ces constituants de se renouveler, de se propager et de même d'évoluer. En effet, les virus sont constitués, outre les protéines, d'acides nucléiques qui sont des macromolécules composées de nucléotides elles-mêmes constituées d'un ose et d'une base azotée, reliées par des liaisons phosphorées. Les nucléotides sont diversifiés, elles sont connues pour porter et transmettre l'information génétique mais leurs fonctions sont en réalité plus diverses que cela. En particulier, la diversité de ces nucléotides, permise par une définition assez large, permettant des embranements multiples de constituants et de séquences, induit des relations entre ces molécules, que ce soit des interactions électrostatiques (liaisons faibles) afin de réaliser des fonctions communes c'est à dire une certaine coopération, mais aussi des relations de parenté ou à une échelle plus large de parenté évolutive.

En quoi les acides nucléiques interagissent, quelles sont les conséquences biologiques de ces coopérations ? En quoi les acides nucléiques peuvent-ils être parents

et comment des acides nucléiques parents dans des milieux très différents ou au contraire à des temps très éloignés peuvent-ils être en relation ?

Nous abordons tout d'abord les relations de parenté qu'ont les acides nucléiques du fait de leur synthèse. Nous verrons ensuite en quoi les interactions entre acides nucléiques permettent de réaliser certaines fonctions du vivant puis enfin, à une échelle plus large, en quoi les acides nucléiques ont tous en relation du fait de leur histoire évolutive.

Plan et fil conducteur

La plupart des plans adoptés par les candidats peuvent se résumer en I) Réplication, II) Transcription, III) Traduction et éventuellement IV) Contrôle de la stabilité du génome ou de l'expression génétique, ce qui ne correspond pas à une analyse en profondeur du terme « relations ». Au contraire, les copies ayant fait l'effort de distinguer les différents types de relations ont été fortement valorisées. Le jury rappelle que le plan, par ses titres (qui doivent reprendre les mots-clefs du sujet) doit permettre de comprendre le cheminement de pensée du candidat.

Démarche scientifique et expérimentale

La démarche hypothético-déductive, consistant à présenter des mises en évidence des phénomènes biologiques (observations, expériences) avant d'en décrire le mécanisme est très rarement utilisée, ce que le jury déplore. Pour chaque mécanisme, une observation ou une expérience de mise en évidence historique était attendue, avec des points prévus : observation d'yeux de réplication et de « sapins de Noël » de transcription en microscopie électronique à transmission, expérience de Meselson et Stahl, expérience de Chambon, observation de chiasmas lors de la méiose et conséquences sur les proportions de descendants...

Illustrations

D'une façon générale, les candidats prennent soin de réaliser des figures de bonne qualité : propreté, précision, clarté, légende, titre mais aussi échelle sont appréciés et valorisés.

Attention cependant à ne pas les reproduire telles qu'elles ont été mémorisées, mais plutôt de les mettre au service du sujet, en supprimant les détails inappropriés et en mettant en avant les relations entre acides nucléiques. Par exemple, dans de nombreuses copies une figure représentant les différentes étapes de la traduction était proposée, mais les interactions physiques et fonctionnelles entre les trois types d'ARN n'étaient pas toujours mises en avant. Les candidats ne doivent pas avoir peur d'annoter leurs figures pour mieux expliciter les mécanismes qui y sont représentés.

Conclusion

Une bonne conclusion ne doit pas se limiter à un résumé de ce qui a été présenté mais doit en tirer des messages généraux, répondant ainsi à la problématisation soulevée en introduction. La référence à cette dernière est absente de la grande majorité des copies.

L'ouverture vers un autre sujet doit être un peu développée et non simplement « jetée en pâture » au lecteur. Dire simplement « on pourrait maintenant parler de ça » ne permet pas de récolter les points prévus pour cette partie. Par ailleurs cette ouverture doit véritablement porter sur un autre sujet alors que dans de nombreuses copies il s'agit d'une notion attendue dans le sujet lui-même.

Etude de documents

La grande majorité des copies ont traité au moins en partie les deux exercices proposés en plus de la synthèse, démontrant à nouveau une bonne préparation des candidats à cette épreuve difficile et exigeante.

Partie A « Qui se ressemble s'assemble »

Commentaires généraux

Cette partie s'intéressait à la structure de la chromatine au sein du noyau des cellules eucaryotes. Cette thématique originale, utilisant des techniques récentes de biologie moléculaire, a pu paraître déroutante à certains candidats. Néanmoins, aucune connaissance de ces techniques n'était attendue : elles étaient toutes décrites de façon extensive et explicite dans les figures.

Points positifs

- Certains candidats ont su faire preuve d'ouverture d'esprit et ont été capables d'assimiler au fur et à mesure du sujet les différentes informations fournies par les expériences présentées, ce qui leur a permis de construire des modèles cohérents. Ces copies ont été fortement valorisées.
- La plupart des candidats restent prudents dans leurs analyses et signalent que leurs propositions restent des hypothèses.
- Même s'ils se retrouvaient « bloqués » dans le sujet, la plupart des candidats ont su faire preuve de persévérance et ont essayé de traiter des questions situées plus en aval, souvent avec succès. Le jury les encourage à aller ainsi de l'avant, sachant que les observations réalisées plus loin pourront parfois les aider à comprendre les figures précédentes.

Quelques problèmes récurrents présents dans les copies et pouvant être améliorés

- Le jury a été surpris du manque de connaissances de base de certains candidats dans le domaine de la génétique et de la biologie moléculaire. Les confusions entre chromosomes homologues et chromatides-sœurs ne sont pas rares, ainsi a-t-on pu lire « le second chromosome homologue n'est pas visible car la réplication n'a pas encore eu lieu », ou encore « c'est étonnant que les chromosomes homologues ne soient pas côte à côte car ils dérivent de la même réplication ». Les candidats semblent avoir du mal à transposer le mécanisme de réplication semi-conservative de l'ADN, qu'ils ont en général compris, dans son contexte de formation des chromosomes bi-chromatidiens chez les Eucaryotes : nombreux sont ceux qui pensent que la deuxième chromatide d'un chromosome est issue de la réplication de la première, celle-ci étant intégralement conservée.

Par ailleurs de nombreux candidats confondent les mécanismes de la mitose et de la méiose, et sont convaincus que les chromosomes homologues s'apparient pendant la mitose. Ce genre d'erreur, concernant des notions censées être assimilées depuis le collège, ne devrait pas se rencontrer chez des élèves de BCPST.

- Les candidats ont beaucoup de mal à se fier à leurs observations, et aux indications données par l'énoncé, et préfèrent souvent se référer à leurs idées préconçues (alors qu'elles sont erronées), parfois au mépris de toute logique, ce qui est à l'opposé de la démarche scientifique attendue. Ainsi, alors que la plupart des candidats concluent de la figure 2B que les paires de chromosomes homologues ne sont pas voisines lors de l'interphase (ce qui leur semble d'ailleurs étonnant), cela ne les empêche pas de proposer le contraire d'après les figures 4 et 5. Cette apparente incohérence aurait dû les pousser à se pencher davantage sur ces figures, et à rechercher une interprétation compatible avec le résultat précédent. Cette hypothèse est ensuite martelée dans la suite des questions sans remise en cause, même lorsque, dans la figure 6B, les deux chromosomes 17 apparaissent clairement disjoints grâce aux sondes fluorescentes.

Le jury rappelle que les indications, les figures et leurs légendes sont là pour guider les candidats et qu'ils doivent essayer de les interpréter avec logique, même lorsqu'elles semblent contredire leurs représentations imaginaires.

- Les figures sont parfois décrites sans que les résultats soient réellement analysés et interprétés. Il est pourtant attendu une conclusion ou la proposition d'une hypothèse permettant d'expliquer chacune des figures. Il ne faut pas hésiter à présenter des interprétations/ conclusions partielles (par exemple, après analyse de chaque piste d'une électrophorèse).

- Lors des expériences comprenant des témoins, les identifier ne suffit pas. Il faut indiquer si ce sont des témoins positifs ou négatifs, et surtout ce qu'ils permettent de vérifier. En particulier, l'utilité des différents « témoins de charge » varie selon les expériences.
- Lorsque des schémas-bilans sont demandés, il est important de les réaliser, parce qu'ils permettent de mettre en perspective les différents éléments récoltés tout le long du sujet et de construire un raisonnement logique et cohérent. De nombreux points du barème sont attribués à ces figures-bilans.

Quelques conseils généraux

- Lorsque les résultats d'une expérience sont présentés, il est judicieux d'essayer de comprendre pourquoi elle a été faite, et comment elle a été réalisée, avant de se « jeter » sur l'analyse des résultats. Les données présentées seront bien mieux analysées si ce travail de compréhension (impliquant parfois de dessiner schématiquement les différentes étapes au brouillon) est réalisé au préalable.
- Ne pas hésiter à revenir sur les hypothèses précédentes et les confronter aux nouveaux résultats. Certains candidats, par exemple, ont su signaler l'incohérence de l'image observée en figure 6A avec leur modèle de chromosomes homologues appariés, et ont alors proposé une autre interprétation. D'autres au contraire se sont enfermés dans leur vision initiale au mépris de l'observation qu'ils venaient de réaliser.
- Comme dans la synthèse, adopter un vocabulaire précis permet de mieux décrire/ analyser/ interpréter les résultats. De même, une description méthodique des résultats analysés (condition par condition, en commençant par les contrôles) est beaucoup plus facile à lire et à comprendre par le correcteur.

Commentaires spécifiques et éléments de réponse

Partie I. Des chromosomes bien rangés

Question 1 : les réponses ont été en grande majorité satisfaisantes, montrant que les candidats ont déjà eu l'occasion de travailler sur des clichés de microscopie électronique. Cependant le nucléole et sa fonction sont souvent méconnus.

Question 2 :

2a. La figure 2A a été généralement bien interprétée par les candidats. Cependant certains ne semblent pas conscients que cette disposition des chromosomes (rangés par paire, par ordre de taille décroissante) est totalement artificielle et ne correspond absolument pas à leur organisation réelle, ni en mitose ni en interphase. Certaines remarques ont été surprenante, par exemple « Il y a deux chromosomes X, il s'agit donc d'un homme », rencontrée dans plusieurs copies.

2b. La figure 2B a semblée très déroutante pour les candidats. Alors que ce qui pouvait être étonnant sur cette image était le fait que les chromosomes n'étaient pas tous mélangés (façon « plat de spaghetti ») mais occupaient chacun un territoire délimité, les candidats ont été surpris que les chromosomes homologues ne soient pas côte à côte (ce qui correspondait à une vision préconçue mais erronée de leur part). La non-visualisation de certains chromosomes, en raison de l'organisation tri-dimensionnelle du noyau, a été comprise par la plupart des candidats.

Question 3 :

3a. La technique a globalement été bien comprise. Cependant la plupart des candidats ont suggéré qu'elle permettait d'étudier les zones de contact entre chromosomes différents, alors que la figure présentait également des points de rapprochement intra-chromosomiques, et que cette observation attentive aurait grandement pu les aider dans la suite des interprétations.

3b. La technique de Sanger est très inégalement connue des candidats. Certains se permettent d'ailleurs de la qualifier d'« obsolète » alors qu'elle est encore utilisée en routine dans la plupart des laboratoires de biologie moléculaire pour contrôler/ identifier des séquences, même si d'autres outils sont à présents employés pour effectuer le séquençage de génomes entiers.

Question 4 : Cette figure a été mal interprétée par une grande majorité des candidats. S'ils ont bien compris que la diagonale rouge sur la matrice Hi-C montrait une association privilégiée entre fragments proches, ils en ont conclu qu'il s'agissait d'une association entre chromosomes homologues (ce qui n'était pas envisageable, d'après la figure 2B), par complémentarité des bases azotées (ce qui n'est pas compatible avec le

fonctionnement des chromosomes en interphase, car cela supposerait un appariement de chaque chromosome sur toute sa longueur avec son homologue).

Cette mauvaise interprétation est probablement due à deux phénomènes : 1) l'idée préconçue que les chromosomes homologues sont appariés, en mitose et en interphase, ce qui est erroné (confusion avec la méiose) et 2) une mauvaise représentation de l'échelle à laquelle se place cette analyse : celle du chromosome entier, c'est à dire une très longue structure. A cette échelle, il est impossible de distinguer un rapprochement entre deux séquences d'un même locus appartenant à deux chromosomes homologues différents et entre deux séquences voisines du même chromosome. L'étude préalable de la figure 2A devait inciter les candidats à envisager cette seconde possibilité. Le jury félicite très chaleureusement les rares candidats qui l'ont fait, permettant de proposer que les associations les plus fortes se mettent en place entre séquences adjacentes sur un même chromosome.

Les bandes grises formant une croix correspondent à une absence de séquences à analyser au niveau du centromère du chromosome. On peut supposer que, dans cette région très condensée, l'analyse par Hi-C n'a pas été possible (manque d'accès à l'ADN pour le formaldéhyde, pour les enzymes de digestion, pour le marqueur...).

Question 5 : Les résultats observés avec le chromosome 1 sont retrouvés sur les chromosomes 2 et 3, puis sur l'ensemble des chromosomes du génome : les associations les plus fortes se retrouvent entre séquences adjacentes d'un même chromosome, correspondant à l'image d'une « pelote » de chromatine repliée sur elle-même, comme suggéré par la figure 2B.

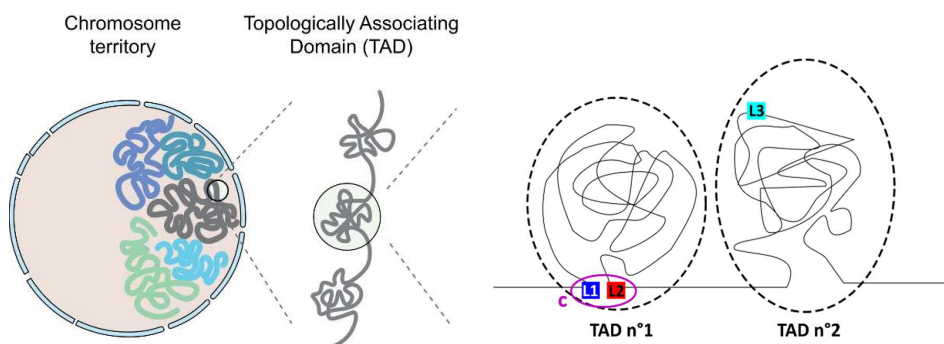
En ce qui concerne les interactions entre chromosomes différents, on peut voir que ce sont les chromosomes les plus petits (ayant un numéro élevé, de 14 à 22, cf figure 2A) qui interagissent le plus entre eux. Les grands chromosomes (de 1 à 8 + le X) interagissent préférentiellement entre eux, mais de façon moins importante que les petits chromosomes.

Question 6 : Là encore, de nombreux candidats ont tenté de plaquer leur vision préconçue sur les résultats au lieu d'utiliser les nouvelles observations pour revenir sur leur hypothèse initiale. Le jury tient à féliciter les rares candidats qui ont su se remettre en question et utiliser la démarche scientifique (observation, déduction, interprétation).

La figure 6A montre des zones, en forme de carrés, d'un rouge plus foncé, correspondant à des régions du chromosome où les interactions semblent privilégiées : ce sont les TAD (Topologically Associating Domains). On peut supposer que ces régions correspondent à des sortes de « pelotes » d'ADN au sein desquelles les séquences voisines sont rapprochées.

Entre les deux frontières d'un TAD, par exemple au niveau de L1 et L2 sur le chromosome 17, des interactions plus fréquentes peuvent avoir lieu : ce sont les structures C (Contact). Sur la figure 6B on visualise le rapprochement important de L1 et L2, situés aux deux extrémités d'un TAD, mais pas de L3, situé à l'intérieur d'un autre TAD. Cette figure montre d'ailleurs que les deux chromosomes 17 ne sont pas juxtaposés dans le noyau. Certains candidats ont proposé que les structures TAD ou C correspondaient à des nucléosomes, montrant là aussi qu'ils maîtrisaient mal les échelles auxquelles s'observent ces structures.

Représentation possible :



Question 7 :

7a. La plupart des candidats semblent avoir bien compris la technique du ChIP et ont proposé une corrélation entre présence de CTCF et limites des TAD sur la chromatine. Il était alors possible de suggérer que CTCF pouvait jouer un rôle dans leur délimitation.

7b. L'observation de la figure 7C permettait d'identifier 3 TAD, dont deux présentaient un fort taux de méthylation H3K9me3, alors que celui situé au centre de la zone étudiée présentait un taux de méthylation beaucoup plus faible, ce qui permettait de proposer que les différents TAD peuvent présenter une condensation différente de la chromatine. Les frontières entre les TAD seraient donc particulièrement importantes et permettraient d'isoler des domaines fonctionnels (différant par leur état de méthylation et de condensation) de la chromatine.

A nouveau les candidats ont ici été confrontés à un problème de représentation d'échelle, et certains ont cru voir une condensation correspondant aux télomères du chromosome.

Question 8 : Cette question était loin d'être évidente et demandait aux candidats d'avoir bien assimilé le principe de la ChIP au préalable.

8a. Dans cette expérience, la PCR permettait certes d'amplifier les fragments d'ADN précipités, mais surtout de cibler les loci susceptibles d'interagir avec les protéines CTCF et SCC1 (probablement des fragments d'ADN contenant les séquences CCCTC).

8b. Les pistes « charge » permettent de vérifier que les différentes réactions PCR fonctionnent sur les loci sélectionnés.

Une simple immunoprécipitation par un anticorps anti-SCC1 ou anti-CTCF montrait quasiment le même résultat, indiquant que sur ces loci sont donc présents à la fois SCC1 et CTCF.

Lorsqu'une double ChIP est réalisée, les résultats sont un peu différents :

- sur les fragments d'ADN où SCC1 est présent, CTCF l'est également
- sur la plupart des fragments où CTCF est présent, SCC1 l'est également mais ce n'est pas systématique, notamment sur les locus du chromosome 5.

Lorsque la seconde ChIP est réalisée avec un anticorps reconnaissant l'actine, la réaction PCR n'a pas lieu, probablement parce que les fragments d'ADN ont été perdus lors de cette ChIP, ce qui est cohérent avec une absence de l'actine à ce niveau. Certains candidats ont eu du mal à comprendre ce témoin « actine » qui était différent de l'habituel témoin de charge des western-blots.

Il semble donc qu'au niveau de certains loci au moins, on ait une colocalisation des protéines CTCF et SCC1 (et donc probablement de la cohésine). En revanche ces résultats ne montrent pas une interaction physique directe entre les deux protéines.

Question 9 : Cette question a généralement été bien traitée par les candidats, qui ont été nombreux à proposer que la structure en anneau de la cohésine (visible sur la figure 9A, et représentée sur la figure 9B) permettait, par glissement endergonique (consommant de l'ATP, comme c'est le cas du mouvement de la kinésine sur les microtubules par exemple) le long de la molécule d'ADN, d'en enserrer une boucle.

Là encore, certains candidats se sont perdus dans les différences d'échelle en suggérant que la boucle observée en figure 9D était celle de la cohésine, alors que c'est une structure 40 fois plus grosse d'après les barres d'échelle.

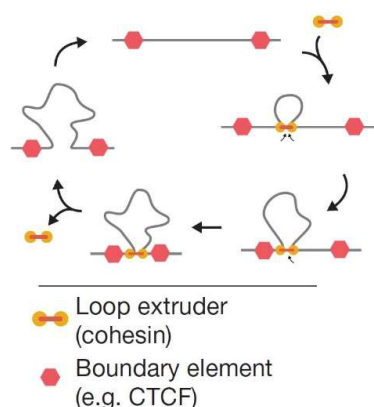
Question 10 :

10a. La figure 10A présente en absence d'auxine une colocalisation de la GFP avec l'ADN, ce qui est attendu car la GFP est fusionnée à SCC1 qui doit posséder un signal de localisation nucléaire, cependant très peu de candidats ont pensé à signaler ce contrôle.

Avec auxine, le signal GFP disparaît, ce qui pouvait s'expliquer de différentes manières, la plus simple étant que le domaine de sensibilité à l'auxine conduisait à la dégradation de l'ensemble de la protéine en présence de cette hormone. Certains candidats n'ont manifestement pas compris que l'auxine était seulement un outil dans ce modèle, et proposé qu'il s'agissait d'un facteur de transcription (ce qui est inexact).

10b. La disparition des TAD en présence d'auxine, et donc en absence de SCC1, suggérait que la cohésine jouait un rôle essentiel dans le maintien des structures TAD sur la chromatine.

10c. A ce stade, le modèle suivant peut être proposé : à la frontière des futurs TAD, se trouvent des séquences CCCTC sur lesquelles se fixe la protéine CTCF. La cohésine forme des boucles en enserrant une portion de molécule d'ADN, sa progression s'arrêtant lorsqu'elle rencontre une protéine CTCF :



Partie II. Une pincée de désordre

Cette partie pouvait être abordée même si la précédente n'avait pas été terminée, néanmoins la compréhension de l'organisation de la chromatine en TADs fonctionnant de façon plus ou moins indépendante était un vrai avantage pour interpréter ces résultats. Certains candidats semblent avoir une vision assez simpliste du développement (un gène = une structure) ou encore penser que tous les gènes impliqués dans le développement sont des gènes homéotiques.

Question 11 : Les candidats ont été nombreux à identifier les 3 TAD présents dans la région étudiée. Cependant, ils ont eu du mal à comprendre les conséquences des remaniements chromosomiques présentés, suggérant par exemple que la délétion du gène *EPHA4* était responsable de la brachydactylie alors qu'il était clairement indiqué dans l'énoncé que ce gène ne jouait aucun rôle dans la formation des membres. Au contraire, certains d'entre eux ont bien compris que c'étaient les limites des TAD qui étaient affectées dans les différents cas de figure.

Question 12 : Chez les témoins, les résultats de Hi-C montrent des interactions préférentielles entre les séquences d'ADN de chacun des gènes étudiés et les régions immédiatement voisines, comme attendu d'après les résultats de la partie précédente. A cette échelle (quelques mégabases) on visualise d'ailleurs une bande verticale blanche au niveau des loci eux-mêmes, correspondant au fait que les séquences de chaque locus n'interagissent pas avec elles-mêmes mais avec les séquences voisines. Les interactions des gènes *PAX3*, *WNT6* et *IHH* avec des séquences appartenant au TAD de *EPHA4* sont quasi-inexistantes.

En revanche, de telles interactions sont mises en évidence chez les patients (zones encadrées en rouge).

Question 13 : les candidats qui sont arrivés jusqu'à cette question ont bien identifié le principe du gène rapporteur, même s'ils ont eu du mal à formuler correctement l'hypothèse testée par les chercheurs à savoir que les séquences hs1507 et mm1036 possédaient une activité enhancer pendant le développement des membres, et aux extrémités de ceux-ci.

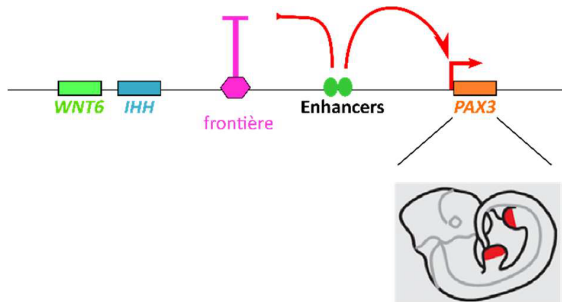
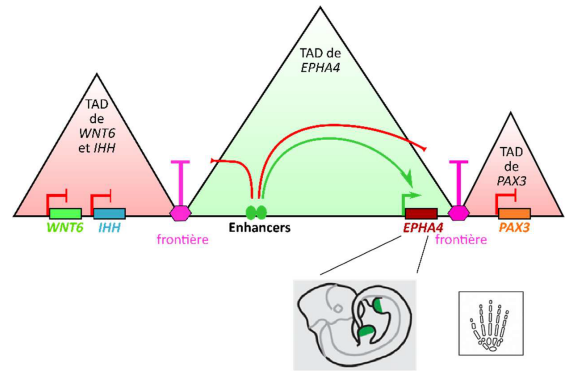
Question 14 : cette figure complexe mettait en relation de nombreuses données, néanmoins elle n'était pas si difficile à interpréter si les résultats précédents avaient été bien compris.

Les résultats montraient que dans un contexte sauvage, *EPHA4* s'exprime dans le bourgeon de membre au moment de sa formation, suggérant que les séquences hs1507 et mm1036 sont bien actives. En revanche, même en effectuant des délétions courtes dans ce TAD, ni *PAX3* ni *IHH* ne s'expriment, suggérant que si les frontières avec les TAD voisins sont maintenues, les enhancers ne peuvent activer ces gènes.

Au contraire, avec des délétions longues abolissant les frontières entre les TADs, les gènes *PAX3* ou *IHH* s'expriment dans le bourgeon de membre au moment de sa formation, probablement sous l'effet des séquences hs1507 et mm1036, ce qui conduit aux malformations observées.

Voici les figures-bilans qui pouvaient être proposées :

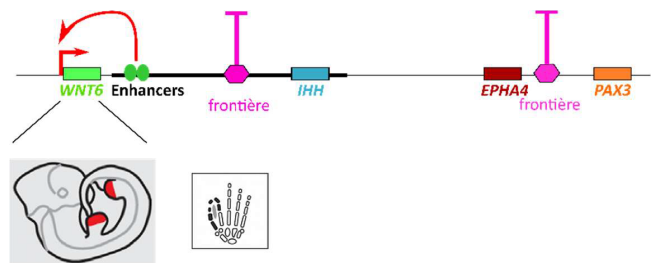
Chez les témoins/ sauvages : expression de *EPHA4* seulement dans les bourgeons de membres lors de leur formation → phénotype sain.



Chez les patients atteints de brachydactylie (délétion B) : expression ectopique de *PAX3* dans les bourgeons de membres lors de leur formation → malformation.

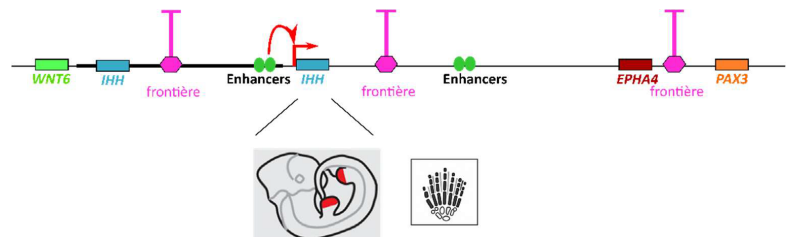
Chez les patients atteints du syndrome F (inversion F) : expression ectopique de *WNT6* dans les bourgeons de membres lors de leur formation → malformation.

La région ayant subi l'inversion est représentée en gras.

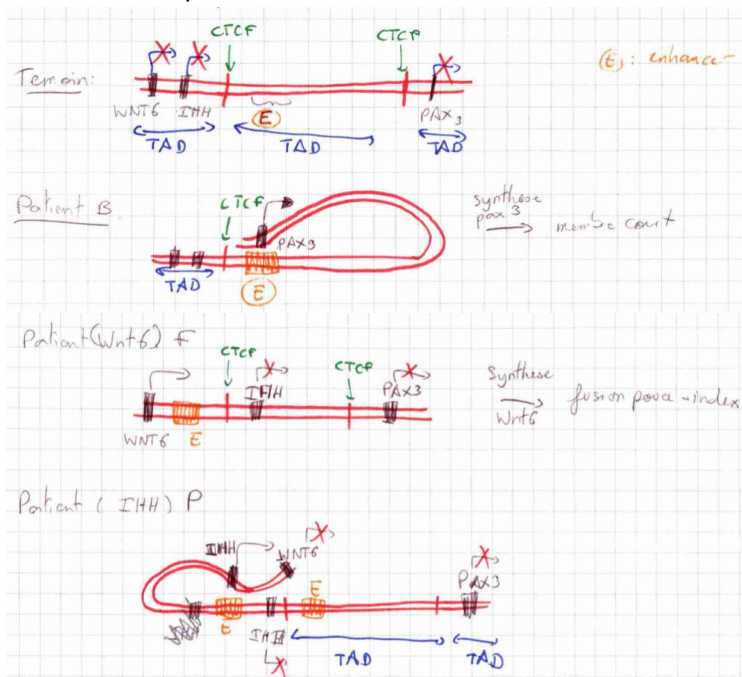


Chez les patients atteints de polydactylie (duplication P) : expression ectopique de *IHH* dans les bourgeons de membres lors de leur formation → malformation.

La région ayant subi la duplication est représentée en gras.



A titre d'exemple, voici les figures trouvées dans l'une des copies, montrant une très bonne compréhension du mécanisme par le candidat concerné :



Partie B « Quand la fin justifie les moyens » : commentaires et éléments de réponse

Cette partie a été abordée en dernier par la plupart des candidats et a été plus superficiellement traitée par manque de temps. Le long préambule exposait les éléments hors programme essentiels à la compréhension du problème. Il est rappelé aux candidats que le temps approximatif à consacrer à chaque partie est indiqué au début de l'épreuve, afin de traiter l'intégralité du sujet. Il est également important de bien lire le sujet dans son ensemble. Dans un problème sur documents, les questions s'enchaînent en suivant une progression logique qui peut apparaître en lisant toutes les questions, jusqu'à la dernière. De plus, bien qu'il soit indiqué que l'épreuve est constituée de trois parties indépendantes, les documents peuvent fournir des éléments pour la synthèse. Trop peu de candidats ont fait le lien entre les exercices sur documents et la synthèse pour alimenter ou illustrer leur réflexion.

Question 1 :

1a. En utilisant les mécanismes de la réplication, les candidats pouvaient en déduire qu'il existe un problème de raccourcissement des chromosomes à chaque cycle de réplication. Bien que dans la partie synthèse la réplication ait été relativement bien illustrée, peu de candidats ont discuté de l'amorçage des fragments d'Okazaki terminaux et de leur remplacement.

1b. Le rôle de la télomérase a été dans l'ensemble bien compris mais les documents fournis ont été exploités de manière superficielle et peu de candidats ont relié l'intensité du marquage avec le nombre de répétitions télomériques.

1c. Enfin le caractère prolifératif des cellules embryonnaires a souvent été oublié.

Pour des explications plus détaillées, le site PlanetVie a un dossier sur « Stabilité chromosomique, vieillissement cellulaire et cancer : rôle des télomères et de la télomérase »

<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/genetique/mutation-reparation/stabilite-chromosomique-vieillessement-cellulaire-et>

Question 2 :

2a. Cette question est globalement bien traitée et la séquence (UUAGGG)₃ est reconnue comme inhibitrice.

2b. Cependant les candidats ne font pas toujours le lien entre cette séquence et l'ARN TERRA et se contentent d'indiquer que l'ARN TERRA « régule » l'activité de la télomérase sans en préciser la nature (inhibition).

Question 3 :

3a. Les candidats ont bien compris le principe du marquage des télomères dans le noyau et la colocalisation de l'ARN TERRA grâce à la séquence (PP7)₂₄.

3b. et 3c. Cependant si la question semble simple les réponses sont souvent insuffisamment développées (justifier le nombre de répétition PP7 ou la localisation exclusivement nucléaire de l'ARN TERRA).

Question 4 :

4a. Les mesures d'activité de la RNase H1 ont été bien analysées dans l'ensemble mais les conclusions ne sont pas toujours assez précises (clivage du brin d'ARN sur un hybride ADN/ARN).

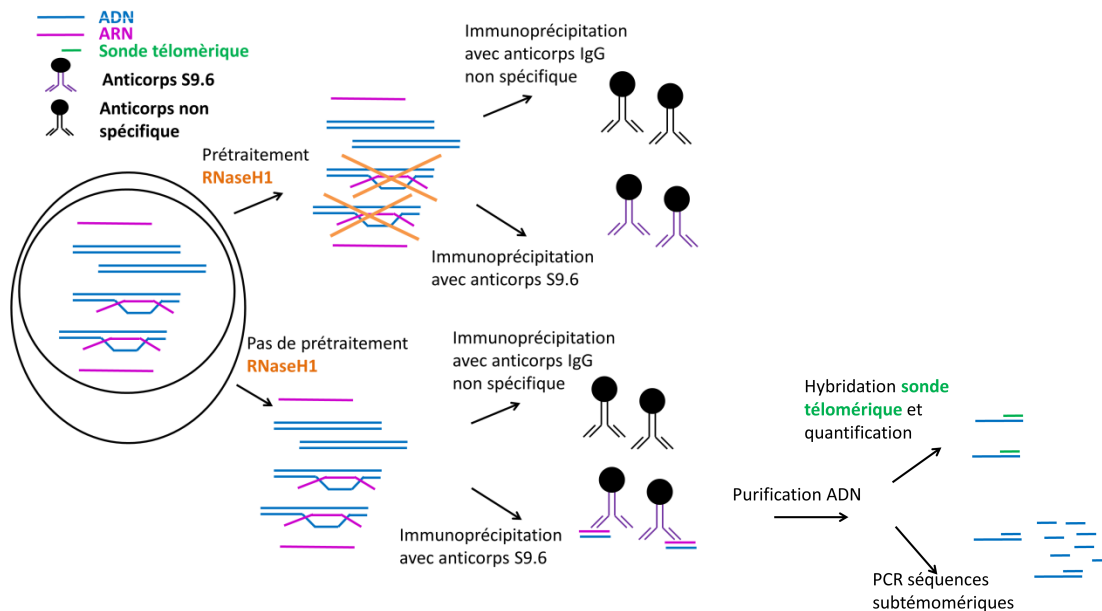
4b. Les réponses à la question de cours sur l'interférence ARN sont assez décevantes, alors que son principe a pu être présenté de façon correcte dans la partie synthèse.

L'importance de l'immunodétection de l'actine n'est pas complètement comprise : indiquer que c'est un « témoin de charge » n'est pas suffisant car ce dépôt sert aussi à s'assurer que la même quantité d'échantillon a été déposée dans les différentes conditions expérimentales. La quantité d'actine n'étant pas affectée par le traitement siRNase H1, s'assurer que la même quantité d'actine est présente permet donc la comparaison des quantités de RNase H1 entre le témoin et le traitement siRNase H1.

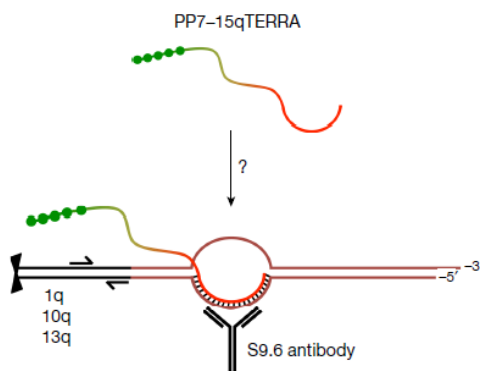
4c. La diminution de la quantité de RNase H1 augmente le % de colocalisation car ce sont des structures en hybrides ADN/ARN. Peu de candidats sont arrivés jusqu'à cette conclusion.

Question 5 :

5a. Cette question était complexe. Le schéma demandé devait pousser les candidats à comprendre en profondeur ce qu'il se passait à chaque étape de l'expérience. Il ne suffisait pas d'illustrer par un schéma la description du protocole fournie par le texte mais montrer le résultat qui était attendu à chaque étape et pour chaque cas. Voici un exemple de schéma :



5b. Très peu de copies ont schématisé les structures formées par l'ARN TERRA-sub-rep sur les chromosomes (une structure hybride ADN/ARN avec déplacement d'un brin d'ADN, ce qui est appelé structure en « R-loop »). Les séquences des télomères et des ARN TERRA étaient fournies, mais les ARN TERRA sont rarement correctement positionnés ou hybridés à la séquence complémentaire. Cette structure était inconnue des candidats mais ils pouvaient la retrouver par un raisonnement logique (hybride, ARN/ADN, séquences complémentaires) déduit des résultats précédents.



5c. La dernière partie de la question était encore plus inattendue et très peu de candidats y ont répondu. Les ARN TERRA issus d'un chromosome peuvent non seulement s'associer à leur propre chromosome mais aussi à d'autres chromosomes en *trans*.

Question 6 :

6a. La première partie de la question a été bien traitée. Les ARN TERRA augmentent (de 2 fois) le nombre de télomères fragiles. C'est surtout la présence de la répétition UUAGGG qui semble importante, car l'effet ne semble pas significativement différent si les ARN utilisés contiennent une région subtelomérique ou non.

6b. Mais pour conclure précisément sur le rôle des ARN TERRA dans la formation des chromosomes fragiles, il fallait utiliser les résultats de la question précédente concernant l'interaction des ARN TERRA avec les chromosomes.

La formation de structures hybrides ADN/ARN par les ARN TERRA pourrait poser des problèmes de réplication ou de mitose, ou bien inhiber la télomérase et conduire à la perte de séquence télomérique. L'inhibition de la RNase H1 amplifie cette augmentation, probablement parce que cette protéine empêche les ARN TERRA de s'hybrider aux télomères.

Question 7 :

7a. Cette question pouvait être traitée de manière indépendante. Les candidats ont bien reconnu un cycle cellulaire avec une phase S de réplication de l'ADN. Les différentes phases du cycle cellulaire et leur durée ont été bien décrites dans l'ensemble.

7b. En revanche, le lien avec les niveaux d'ARN TERRA et la réplication des télomères a rarement été fait.

Question 8 :

8a. Cette question faisait le lien entre le niveau d'ARN TERRA et la viabilité et prolifération des cellules cancéreuses. Les conclusions étaient simples à tirer mais demandaient une justification suffisante.

8b. La plupart des candidats ayant abordé cette question ont proposé une stratégie thérapeutique.

8c. Quelques très rares copies ont dessiné un schéma d'ensemble de l'activité des ARN TERRA sur les chromosomes et la télomérase.

Pour réaliser ces exercices, les auteurs se sont librement inspirés des références suivantes :

Partie A :

- Belton JM, *Methods* (2012), 58(3) : 268-76
Davidson IF *et al.*, *Science* (2019), 366(6471) : 1338-1345
Dixon JR *et al.*, *Nature* (2012), 485(7398) : 376-80
Lieberman-Aiden E *et al.*, *Science* (2009), 326(5950) : 289-93
Lupiáñez DG *et al.*, *Cell* (2015), 161(5) : 1012-1025
Nora *et al.*, *Cell* (2017) 169(5) : 930-944
Rao SSP *et al.*, *Cell* (2014), 159(7) : 1665-80
Rao SSP *et al.*, *Cell* (2017), 171(2) : 305-320
Speicher MR and Carter NP, *Nat Rev Genet.* (2005), 6(10) : 782-92
Wendt KS *et al.*, *Nature* (2008), 451(7180) : 796-801

Partie B :

- Cao H *et al.*, *Cancer Science* (2020), 111 : 2789-2802
Feretzaki M *et al.*, *Nature* (2020), 587 : 303-308
Kaniowski D *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* (2022), 23(20) : 12190
Niida H *et al.*, *Nature Genetics* (1998), 19 : 204-206
Osteraghe J and Friedman K, *Journal of Biological Chemistry* (2009), 284(24) : 16061-16065
Porro A *et al.*, *Molecular and Cellular Biology* (2010), 30(20) : 4808-4817
Redon S *et al.*, *Nucleic Acids Research* (2010), 38(17) : 5797-5806