

BIOLOGIE

Durée : 3 heures

L'usage d'abaques, de tables, de calculatrice et de tout instrument électronique susceptible de permettre au candidat d'accéder à des données et de les traiter par les moyens autres que ceux fournis dans le sujet est interdit.

Chaque candidat est responsable de la vérification de son sujet d'épreuve : pagination et impression de chaque page. Ce contrôle doit être fait en début d'épreuve. En cas de doute, il doit alerter au plus tôt le surveillant qui vérifiera et, éventuellement, remplacera le sujet.

Ce sujet comporte 7 pages numérotées de 1 à 7.

Si, au cours de l'épreuve, un candidat repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il le signale sur sa copie et poursuit sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il a été amené à prendre

L'épreuve comprend deux parties indépendantes.

La première partie : question de synthèse, est notée sur 8 points.

La deuxième partie : étude de documents, est notée sur 12 points.

Première partie : question de synthèse

Conservation et variabilité de l'information génétique au cours du cycle cellulaire.

Limite : Le cycle cellulaire d'une cellule germinale n'est pas à traiter.

Deuxième partie : étude de documents

Quelques aspects de la cancérisation : cause et traitement possible

Le tabagisme est une pratique cancérigène avérée par le CIRC, centre international de recherche sur le cancer. Le benzopyrène est un hydrocarbure aromatique polycyclique (PAH). De tels hydrocarbures se rencontrent dans les produits complexes formés lors de la combustion incomplète ou de la pyrolyse de matériaux organiques. Ainsi, ils sont présents dans les suies et fumées de toutes origines, notamment dans la fumée de cigarette. Nous allons étudier les effets de cette molécule sur le cycle cellulaire.

I. Lien entre le benzopyrène et les caractéristiques des cellules cancéreuses.

1- A partir de vos connaissances, définissez ce qu'est une cellule cancéreuse.

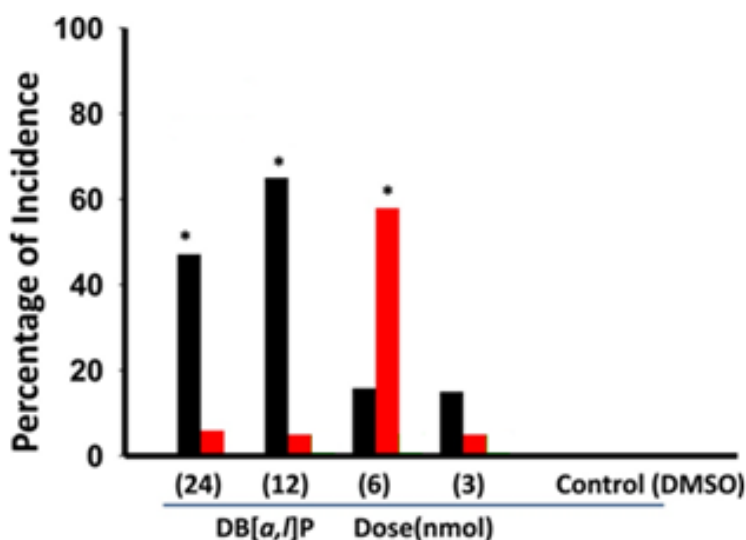
DOCUMENT 1 : Taux d'incidence de tumeurs malignes (en noir) ou bénignes (en rouge) en fonction de l'injection de différentes doses de benzopyrène.

Une tumeur maligne est un amas de cellules cancéreuses, qui ont la capacité de rejoindre d'autres organes et qui peut conduire à l'altération des organes concernés.

Une tumeur bénigne est un amas de cellules à prolifération cancéreuse, qui reste localisé et qui ne cause pas de danger.

L'impact du benzopyrène sur le développement de tumeurs malignes des ovaires a été testé sur des souris.

5 groupes de souris ont été traités avec des doses croissantes de benzopyrène (DB[a,l]P : 3, 6, 12 et 24 nmol/souris) ou avec le DMSO (diméthylsulfoxyde) servant de contrôle, 3 fois par semaine pendant 38 semaines.

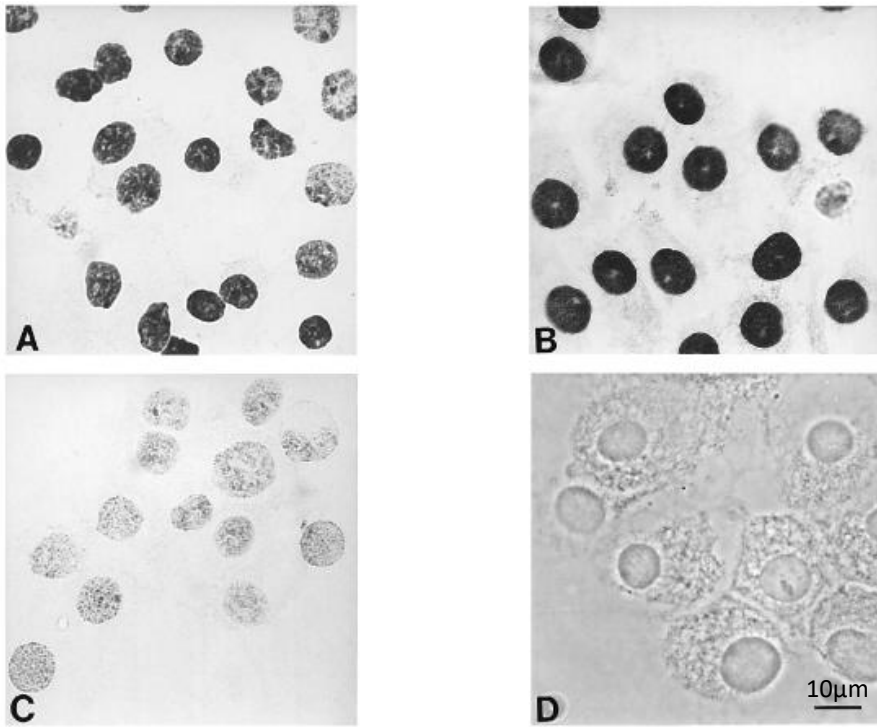


D'après Kun-Ming Chen et al, Chemical Research in Toxicology, 2012

2- Analysez les résultats du document 1.

DOCUMENT 2 : Résultats de l'immuno-localisation de PAH associé à l'ADN de cellules ovariennes.

Des expériences d'immuno-localisation du benzopyrène (PAH dans les résultats ci-dessous) associé à l'ADN ont été réalisées sur des cellules d'ovaire de femmes ayant différents niveaux de consommation du tabac.



A : fumeuse active
 B : fumeuse passive
 C : non fumeuse
 D : contrôle négatif (l'anticorps primaire ajouté n'est pas spécifique du PAH).

D'après Maria Teresa Zenzes et al, *Molecular Human Reproduction*, 1998

3- Analysez les résultats du document 2.

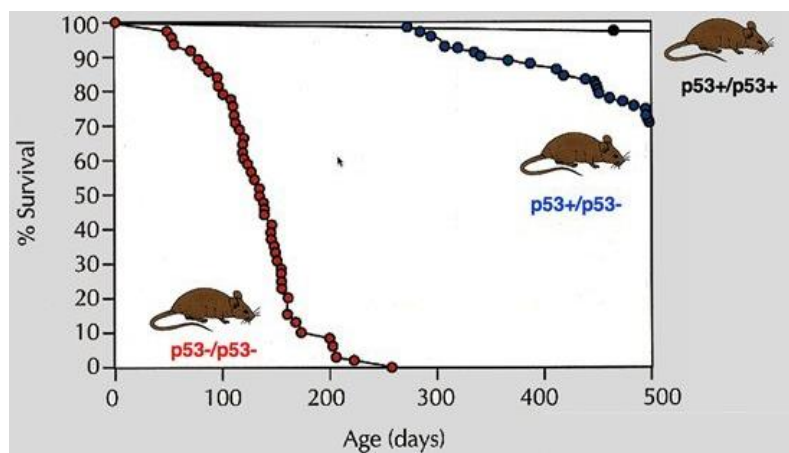
4- Grâce à vos connaissances, proposez une hypothèse sur l'action du benzopyrène sur une cellule la conduisant à développer un phénotype cancéreux.

DOCUMENT 3 : Etude de la survie de lignées de souris en fonction de leur génotype.

Le gène P53 a été isolé et séquencé en 1989 et rapidement, on a vu que ce gène était muté dans plus de 50% des cas dans les cellules cancéreuses de diverses tumeurs. Ce gène est un des gènes cibles du PAH.

Les chercheurs ont réalisé, sur différentes lignées de souris, des manipulations génétiques ayant pour objet d'obtenir des souris de la même lignée mais avec des génotypes différents en ce qui concerne le gène P53 ; **P53+/P53+** (souris ayant le génotype normal) ; **P53+/P53-** et **P53-/P53-** ; l'allèle P53- est un allèle muté qui code pour une protéine P53 non fonctionnelle.

Les chercheurs ont ensuite suivi le devenir des souris ayant ces génotypes, notamment le développement de tumeurs. Les souris qui meurent ont eu un diagnostic de cancer. Tous les animaux ont été élevés dans les mêmes conditions.



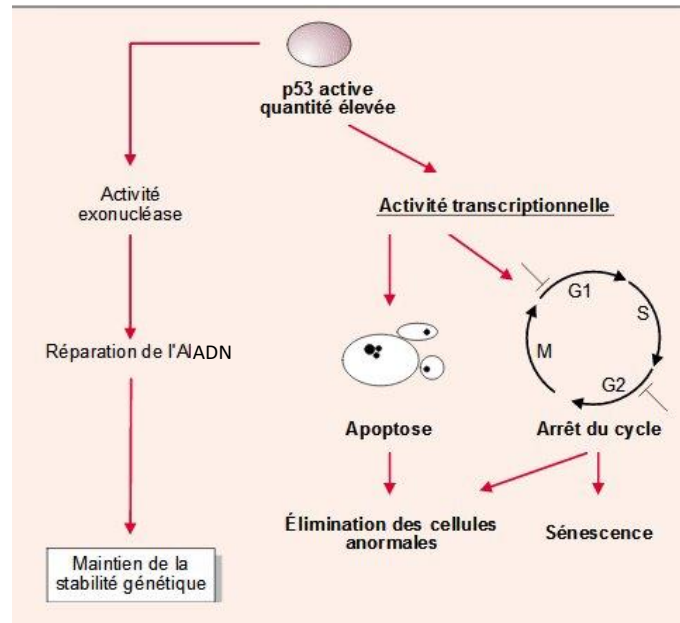
D'après Tyler Jacks et al, *Current Biology*, 1994

5- Déterminez le but de l'expérience du document 3.

DOCUMENT 4 : Schéma illustrant les rôles de la protéine p53.

L'intégrité de l'ADN transmis au cours de la division cellulaire est sous le contrôle de « check-points ou points de contrôles ». La protéine p53 contrôle la transition de la phase G1 (gap 1) à la phase S de réplication de l'ADN du cycle cellulaire.

L'expression du gène codant cette protéine est stimulée en cas de stress cellulaire comme des dommages de l'ADN.



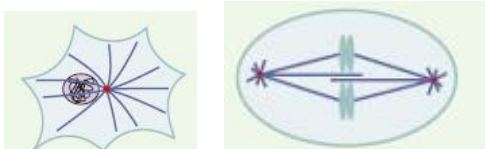
D'après T, Soussi, *Medecine Science*, 2000

6- A l'aide du document 4, expliquez les résultats obtenus dans le document 3.

II. Un traitement possible des cancers : le monastrol

Le monastrol est une molécule candidate pour être utilisée en chimiothérapie : traitement chimique visant à détruire ou bloquer le développement d'une tumeur. Son mode d'action est étudié de plus près.

DOCUMENT 5 : Représentation schématique d'une cellule en interphase (a) et d'une cellule en cours de mitose (b)



Légende : Les microtubules sont représentés en bleu foncé, les centrosomes sont représentés en rouge et les chromosomes sont représentés en bleu clair.

D'après I. Arnal, *Medecine Science*, 2002

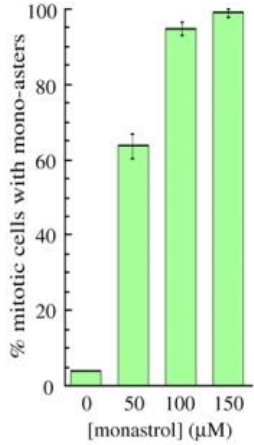
La multiplication cellulaire met en jeu le cytosquelette dont les microtubules sont des éléments majeurs. Ils sont essentiels à la division cellulaire au cours de laquelle ils forment une structure bipolaire, nécessaire à la ségrégation correcte des chromosomes pendant la mitose: le fuseau mitotique. Ce dernier est constitué de deux réseaux symétriques de microtubules dont l'une des extrémités interagit avec les chromosomes et l'autre est ancrée à l'un des pôles de la cellule. Les microtubules se développent à partir d'un centrosome qui est dupliqué avant la mitose.

Ce fuseau a depuis longtemps été identifié comme une cible majeure de la chimiothérapie anticancéreuse.

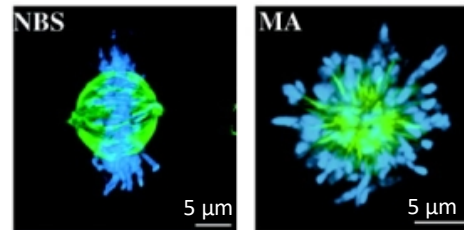
DOCUMENT 6 : Effet du monastrol sur le développement du fuseau mitotique

DOCUMENT 6A : Pourcentage de cellules ayant un seul pôle en fonction de la concentration de traitement au monastrol.

mono-asters = monopolaire = un seul pôle de rayonnement des microtubules



Document 6B : Détection par immunofluorescence des protéines des microtubules (en vert) et de l'ADN (en bleu). NBS : cellules en métaphase, non traitées par le monastrol / MA : cellules en mitose traitées au monastrol.



Tarun M. Kappor et al, Journal of Biology, 2000

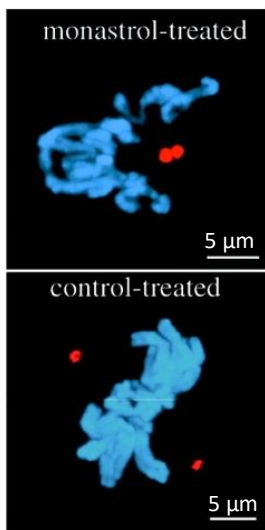
7- Expliquez quel est le but et le principe d'une immunofluorescence.

8- Analysez le document 6 et le mettre en lien avec le document 5 pour proposer une hypothèse sur le rôle du monastrol sur la formation du fuseau mitotique.

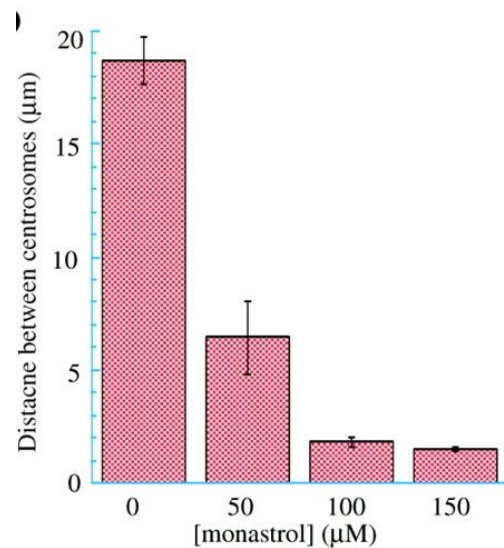
DOCUMENT 7 : Effet précis du monastrol sur le fuseau mitotique.

DOCUMENT 7A - Immunolocalisation de péricentrine, protéine du centrosome, en rouge et d'ADN, en bleu dans des cellules traitées ou non au monastrol.

Les cellules en mitose sont traitées avec 50µM de monastrol ou avec du DMSO (contrôle)



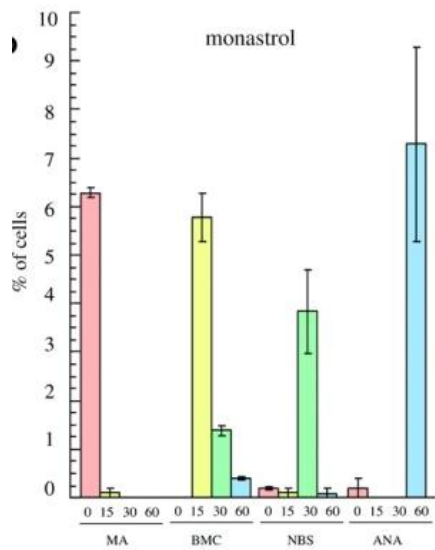
DOCUMENT 7B - Distance entre les centrosomes dans des cellules en mitose traitées avec différentes concentrations en monastrol



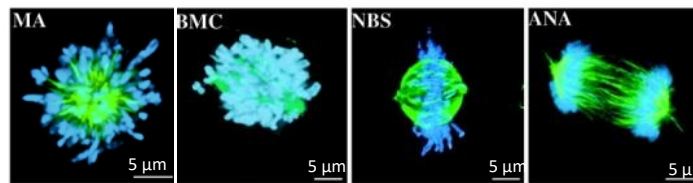
Tarun M. Kappor et al, Journal of Biology, 2000

9- Analyser le document 7 pour valider ou non l'hypothèse émise et préciser le rôle du monastrol.

DOCUMENT 8 : Pourcentage de cellules ayant différents aspects du cytosquelette, 0, 15, 30 ou 60 minutes après l'arrêt du traitement au monastrol. Les différentes organisations du cytosquelette sont présentées sous l'histogramme après une immunofluorescence des protéines des microtubules (en vert) et de l'ADN (en bleu).



MA : cellules avec un seul pôle de rayonnement des microtubules
 BMC : cellules ayant un mauvais alignement chromosomique en métaphase
 NBS : cellules en métaphase normale.
 ANA : cellules en anaphase normale.



Tarun M. Kappor et al, Journal of Biology, 2000

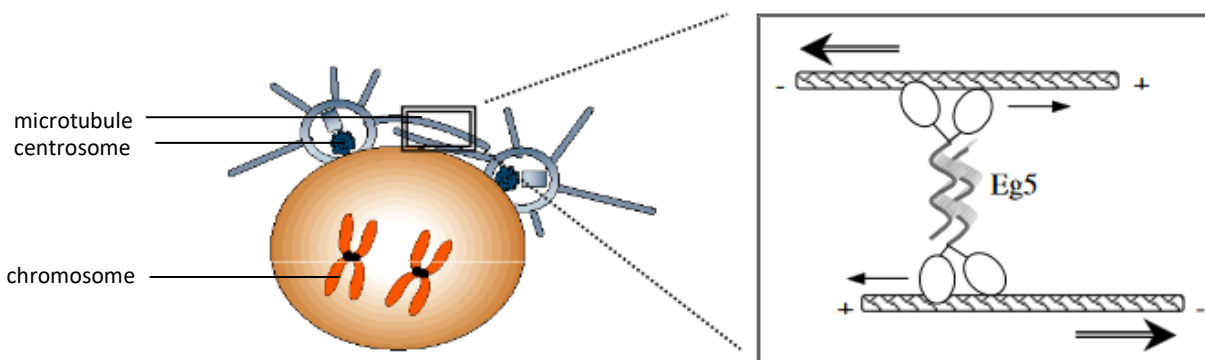
10 - Déterminez le but de l'expérience du document 8.

11- Analysez les résultats et déduisez quelles sont les implications sur la posologie d'un traitement au monastrol.

DOCUMENT 9 : Schéma illustrant le rôle de la kinésine Eg5 dans la séparation des centrosomes et la formation d'un fuseau mitotique à deux pôles.

Le modèle moléculaire proposé pour expliquer la fonction d'Eg5 au cours de la séparation des centrosomes est directement lié à l'organisation générale de cette protéine. Eg5 est capable de fixer deux microtubules interpolaire formés à partir des deux centrosomes et de créer une zone de chevauchement. Eg5 va faire glisser les deux microtubules en sens opposé. Eg5 a un domaine de liaison au microtubule et un domaine de liaison à l'ATP.

La force motrice, générée par hydrolyse de l'ATP, va ainsi permettre de faire glisser les microtubules, de séparer les centrosomes et de délimiter les pôles de la cellule en division

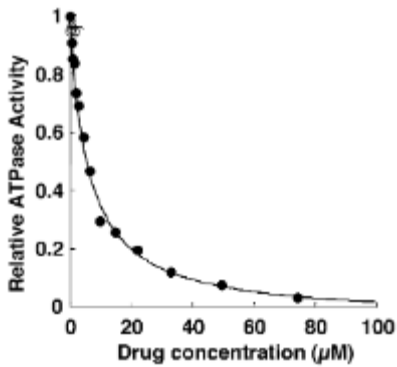


→ sens de déplacement d'Eg5 le long des microtubules

➔ sens de déplacement des microtubules entre les pôles de la cellule.

D'après Kashina et al, 1997 et Scholey et al, 2003.

DOCUMENT 10 : Activité du domaine moteur ATPase (lysant l'ATP), d'Eg5, en fonction de la concentration en monastrol



Relative ATPase Activity : Activité relative de l'ATPase

Drug concentration : concentration en drogue, ici le monastrol

Z. Maliga et al, Chemistry & Biology, 2002

12- Analysez le document 10 à l'aide des connaissances présentées dans le document 9.

13- Mettez en lien toutes les informations extraites des documents 5 à 10 pour proposer une hypothèse expliquant comment le manostrol empêche la mitose.

III. Bilan de l'étude

14- A partir de l'ensemble des données collectées au cours de cette étude, construisez un schéma bilan expliquant l'une des conséquences de la fumée de cigarette sur les cellules et l'intérêt d'un traitement au manostrol pour stopper le développement d'un cancer.

FIN DE L'ÉPREUVE