

CONCOURS GÉNÉRAL DES LYCÉES

—

SESSION 2015

—

SCIENCES DE LA VIE ET DE LA TERRE

(Classes de terminale S)

Durée : 5 heures

—

*L'usage de la calculatrice est autorisé***Consignes aux candidats**

- Utiliser un stylo foncé
- N'utiliser ni colle, ni agrafe
- Numérotter chaque page en bas à droite (numéro de page / nombre total de pages)
- Sur chaque copie, renseigner l'en-tête + l'identification du concours :

Concours

C	G	L
---	---	---

Section/Option

C	G	L	Y	C
---	---	---	---	---

Epreuve

C	O	M	P	O
---	---	---	---	---

Matière

S	V	T	E
---	---	---	---

CONCOURS GENERAL DES LYCEES

Sciences de la Vie et de la Terre Session 2015

(Classes terminales S)

Durée : 5 heures.

- **L'usage d'une calculatrice est autorisé** pour cette épreuve.
- Le sujet comporte 16 pages. 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 chef de centre qui vérifiera et éventuellement remplacera son sujet.
- Aucune introduction générale ni conclusion générale n'est attendue.
- Les documents annexes ne sont pas à étudier en tant que tel.
- Les documents pourront être découpés et intégrés dans la copie, à condition d'être exploités. **En aucun cas, ils ne doivent être pliés dans la copie.**
- **La copie doit reprendre la numérotation des questions et des documents.**
- Clarté, rigueur et concision des propos seront déterminantes dans l'évaluation de la copie.
- Seules les copies des candidats qui auront traité l'intégralité du sujet seront examinées par le jury.
- Il est conseillé aux candidats de commencer par la rédaction de la partie I.

Le sujet comprend trois parties indépendantes.

Sources des documents :

Partie 2 :

Photo de Tom Deerinck, *National Center of Microscopy and Imaging Research*

MacDonald et coll., *JCB* vol 159 n°3 441-452, (2002).

Lemaitre et coll., *Cell*, Vol 86, pp 973-983 (1996)

Alter et coll., *The Journal of Immunology*, vol 178, pp 7658-7666, (2007)- Gantier et coll., *The Journal of Immunology*, vol 180, pp 2117-2124 (2008)

Nishiya et coll., *The Journal of Biological Chemistry*, vol 280, pp 37107-37117, (2005)

Alter et coll., *The Journal of Immunology*, vol 178, pp 7658-7666, (2007)

Mavilio et coll., *PNAS*, vol 100, pp15011-15016 (2003) - Mavilio et coll., *PNAS*, Vol 102, pp 2886-2891 (2005)

Partie 3 :

www.inpes.sante.fr

« Vaccins : état des lieux de l'accès dans les pays en développement et de la recherche », Paul Wilson (Oxfam), Andrew Jones (Médecins Sans Frontière), 2010.

Vaccinations, Michel Rey, éditions Masson.

« Summary of Notifiable Diseases--United States, 1992" in *Morbidity and Mortality Weekly Report*,41(55):46, September 1993, CDC, Atlanta, Georgia.

Vaccinologie, Joël Gaudelus, Doin collection Progrès en pédiatrie, 2008.

INSERM

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

extrait du rapport 12-09 « Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? » écrit par P. Bégué, M. Girard, H. Bazin et J.-F. Bach paru dans le *Bulletin Académique National Médical*, 2012, 196, n°6, 1117-1181, séance du 26 juin 2012.

Constance Royo, Eglantine Leroi, Céline Bézioua (Ecole de la communication, Sciences Po Paris)

PARTIE 1 : LA DIVERSIFICATION GENETIQUE ET SES IMPLICATIONS A L'ECHELLE DE L'INDIVIDU ET DES POPULATIONS

Vous montrerez, entre autres, l'importance de ces phénomènes dans la défense de l'organisme contre les agressions.

Votre exposé sera organisé à l'aide d'un texte structuré (plan avec titres informatifs), clairement argumenté et illustré.

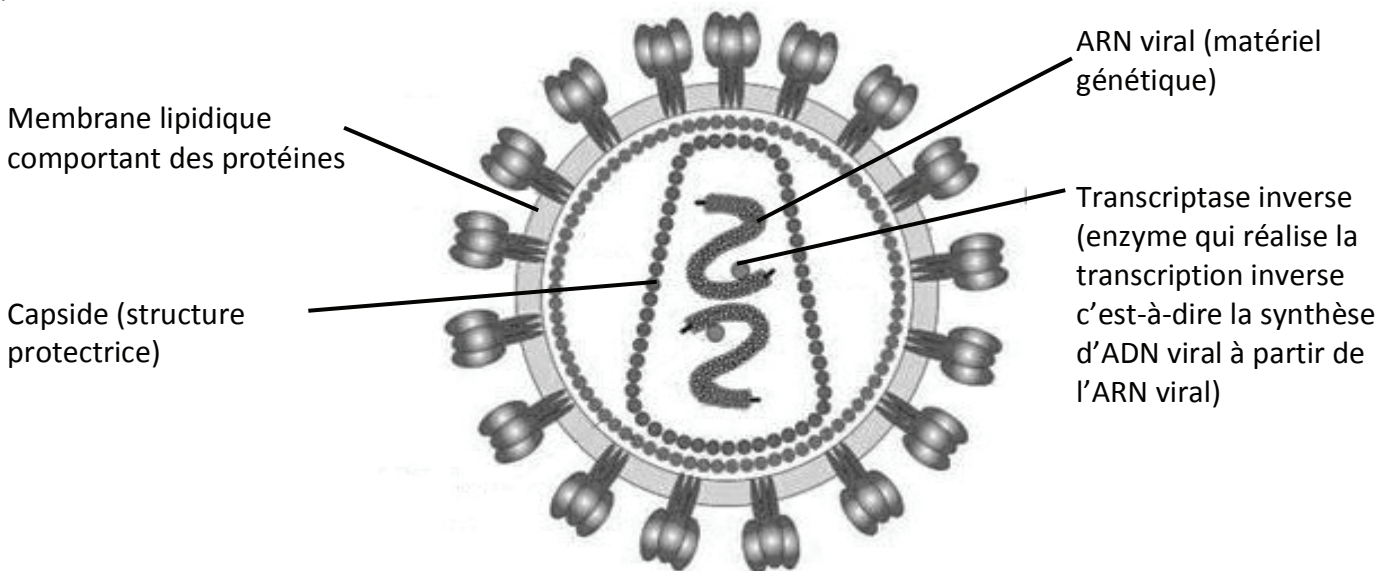
Durée de rédaction conseillée : 2 heures.

PARTIE 2 : IMMUNITE ET VIRUS (Durée conseillée : 2 heures)

Les réponses aux questions doivent être justifiées.

Il s'agit dans cette question de caractériser le cycle de reproduction du virus VIH dans une cellule

Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) a une structure bien connue actuellement (document annexe 1).



Document annexe 1 : structure du VIH

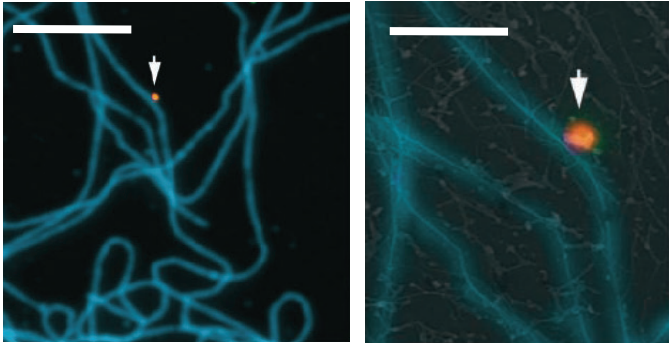
A. Localisation du complexe RTC du VIH et du processus de transcription inverse dans la cellule infectée

Le cytosquelette structure les cellules animales : il leur confère une forme particulière et permet l'organisation des organites ainsi que leur déplacement au sein de la cellule. Le cytosquelette comporte plusieurs réseaux de protéines, dont les microtubules et les microfilaments d'actine. Les microtubules sont constitués de tubuline. Les microtubules et l'actine sont présents dans le cytoplasme des cellules, mais pas dans leur noyau.

Au moment de l'infection, la membrane lipidique virale fusionne avec la membrane de la cellule et la capsid est libérée dans le cytoplasme de la cellule. Le complexe RTC comprend la capsid, le matériel génétique du virus et l'enzyme transcriptase inverse.

Pour localiser le complexe RTC, des cellules cibles du VIH sont inoculées par le virus. Elles sont marquées grâce à des anticorps rendus fluorescents : anticorps anti-tubuline (en bleu) d'une part et anticorps anti-RTC (en

rouge) d'autre part (document 2).



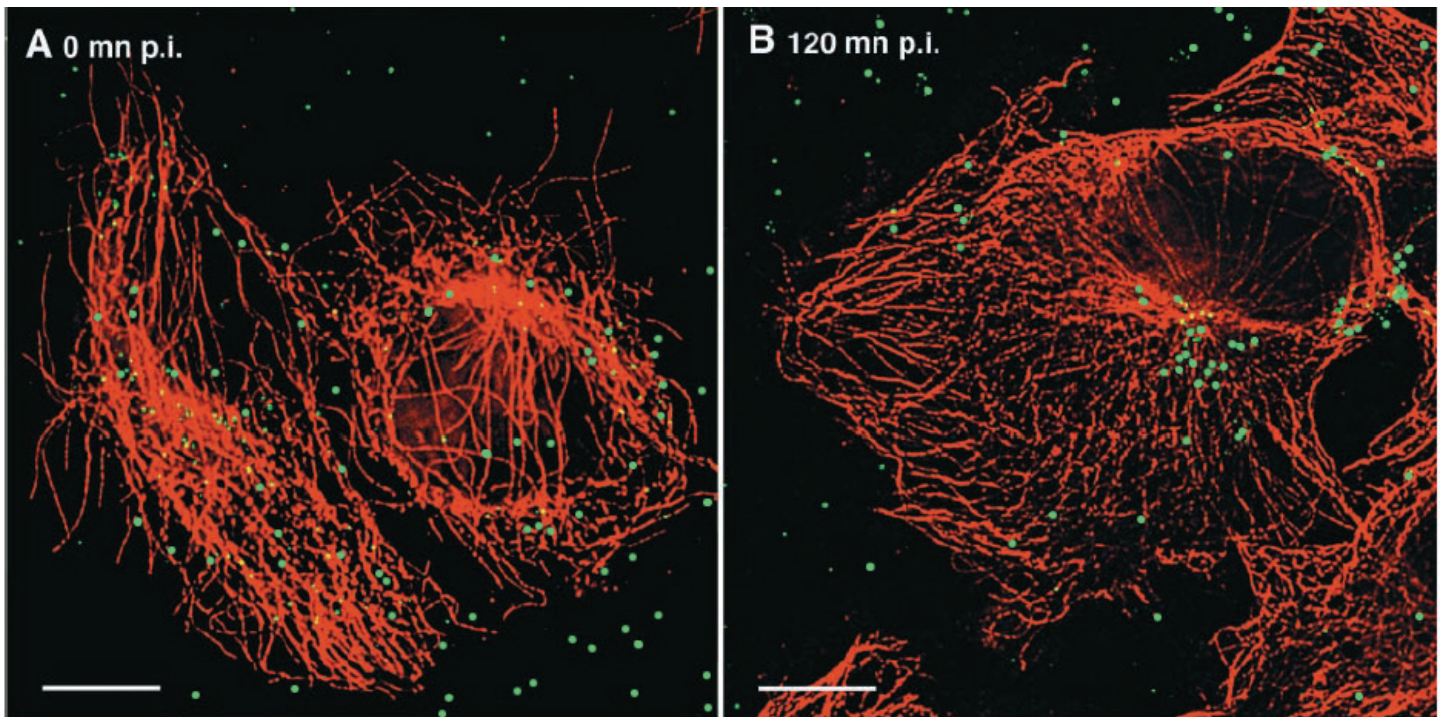
Document 2 : localisation du complexe RTC grâce à une étude par microscopie à fluorescence (taille de la barre d'échelle : 0.05 μm sur le cliché de gauche, 0.5 μm sur le cliché de droite)

Question 1 : Où se situe le complexe RTC ?

B. Localisation de l'ADN viral dans une cellule infectée

Pour suivre le devenir du VIH dans une cellule infectée, une protéine marquée par fluorescence en vert, la GFP-Vpr, est utilisée. La GFP-Vpr reste associée à l'ADN viral.

Des cellules cibles du VIH sont mises en culture et infectées par le VIH exprimant la protéine GFP-Vpr. Des anticorps anti-tubuline marqués par fluorescence en rouge sont ajoutés à la culture. Des clichés pris en microscopie à fluorescence à différents moments permettent un suivi des molécules (document 3).



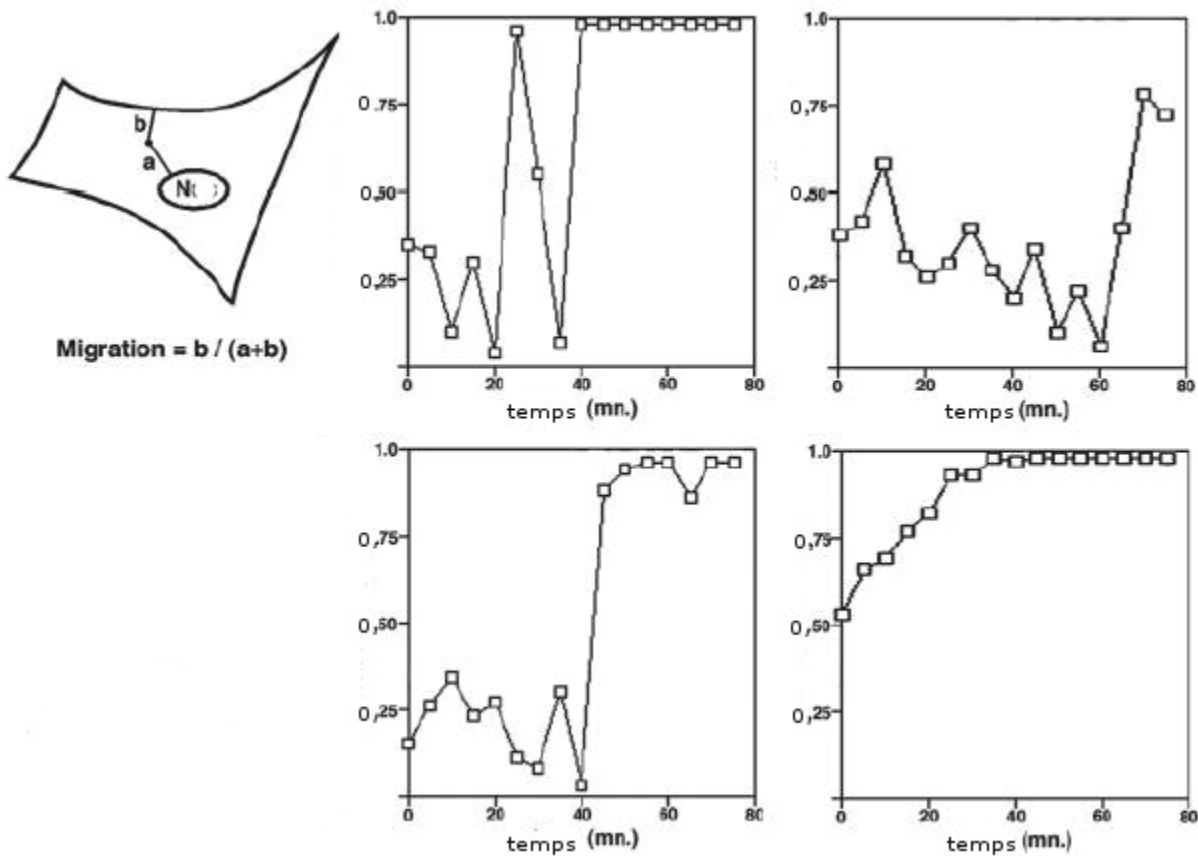
Document 3 : suivi de l'ADN du VIH dans une cellule infectée au moment de l'infection (cliché A) et 120 minutes après l'infection (cliché B)

Barre d'échelle = 10 μm

Afin d'évaluer plus précisément la trajectoire de l'ADN viral, des clichés sont pris toutes les 5 minutes. A partir de la position initiale de la protéine GFP-Vpr, la distance entre la protéine et la membrane cellulaire (distance notée b) d'une part et la distance entre la protéine et l'enveloppe du noyau N (distance notée a) d'autre part sont mesurées (document 4). La migration de la protéine GFP-Vpr est alors calculée selon :

Migration relative = $b / (a + b)$

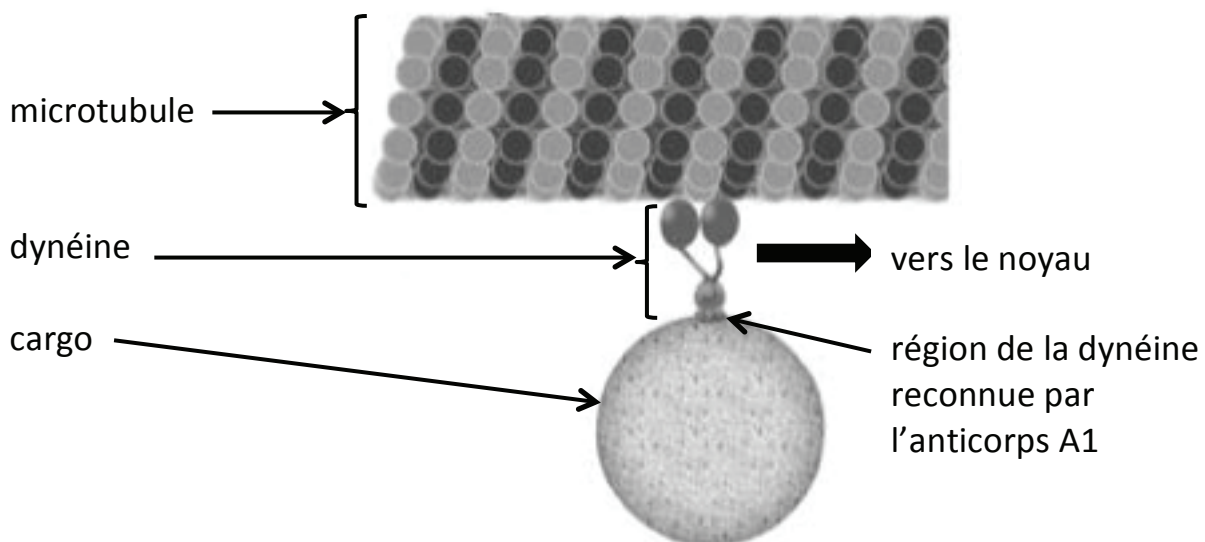
Le document 4 présente la migration relative (de 0 à 1) de plusieurs protéines GFP-Vpr au cours du temps.



Document 4 : migration relative de GFP-Vpr au cours du temps dans une cellule infectée par le VIH

Question 2 : Où se déplace l'ADN du VIH dans une cellule infectée ?

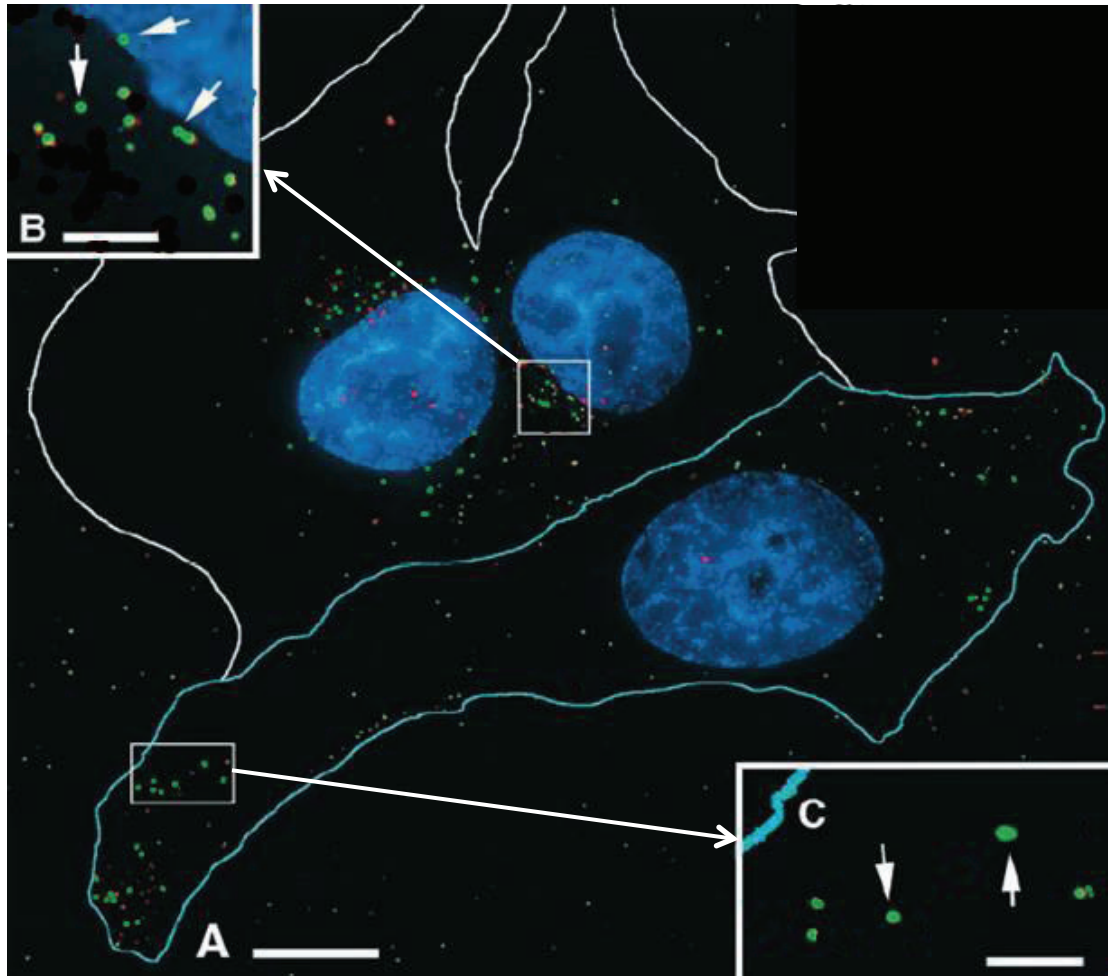
La dynéine est une protéine capable de se déplacer le long d'un microtubule dans le sens périphérie de la cellule vers le noyau. Cette protéine motrice peut se lier à un cargo (organite, molécule) qu'elle transporte (document annexe 5).



Document annexe 5 : rôle de la protéine dynéine

Pour comprendre le devenir de l'ADN viral dans la cellule infectée, des anticorps anti-dynéine A1 sont injectés

à certaines cellules cibles du virus. Ensuite, les cellules sont inoculées avec le VIH à l'origine de la protéine GFP-Vpr qui fluoresce en vert (document 6). L'ADN cellulaire est rendu fluorescent en bleu grâce au DAPI.



Document 6 : suivi par microscopie à fluorescence de la protéine GFP-Vpr (en vert) dans deux cellules témoins (en haut, cadre B) et dans une cellule ayant reçu une injection d'anticorps anti-dynéine (en bas, cadre C). Le contour des cellules est marqué par un trait.

Echelles : A = 1 μm ; B et C = 0.1 μm

Question 3 : Quelles sont les molécules reconnues par les anticorps anti-dynéine A1 ?

Question 4 : Précisez les conséquences possibles de l'injection des anticorps A1 sur les molécules reconnues par ces derniers.

Question 5 : Quel est le devenir de l'ADN viral dans la cellule infectée ?

C. Le cycle du VIH

L'ADN viral est ensuite intégré dans l'ADN de la cellule. Il peut alors être transcrit. Certains des ARN obtenus seront traduits en protéines et d'autres non. Ces ARN viraux et les protéines virales obtenues s'assemblent dans le cytoplasme de la cellule en une capsid. Cette dernière s'entoure d'une membrane en prélevant une portion de membrane cellulaire lors du bourgeonnement : de nouveaux virus sont libérés.

Question 6 : A partir de l'analyse de l'ensemble des données et documents, schématisez le cycle du VIH.

D. Implication des récepteurs Toll dans la réponse immunitaire innée des insectes

Un des mécanismes de réponse immunitaire innée des insectes est la production transitoire, après infection, d'une large batterie de peptides antibactériens et antifongiques (= dirigés contre les champignons pathogènes).

Des protéines membranaires appelées **récepteurs Toll** sont capables de se lier à des molécules issues de la paroi des champignons pathogènes. Leur fonction a été étudiée en particulier chez la drosophile.

Question. 7 : A l'aide des deux documents suivants, réalisez un schéma comparatif des événements faisant suite à une piqure par une aiguille recouverte de spores de champignons, chez un individu sauvage et un individu mutant Tl^- .

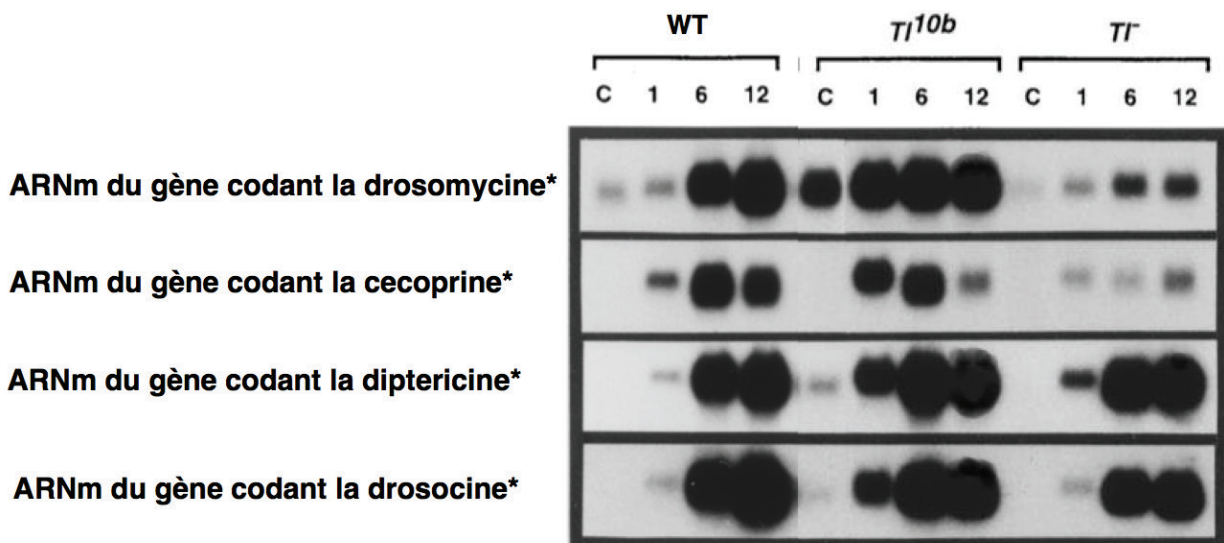
Les **drosophiles mutantes Tl** synthétisent un récepteur Toll non fonctionnel, c'est-à-dire incapable de se lier à des molécules issues de la paroi des champignons pathogènes.

Les **drosophiles mutantes Tl^{10B}** produisent une plus forte quantité de récepteurs Toll fonctionnels que les individus sauvages.

A différents intervalles de temps après une infection bactérienne et fongique, Les ARN messagers ont été extraits des individus sauvages et mutants.

Après séparation des ARN par électrophorèse, on révèle spécifiquement certains ARN messagers à l'aide de sondes nucléotidiques qui se fixent dessus.

Si les ARNm reconnus par la sonde sont présents, cela donne une tâche noire d'autant plus intense et épaisse que la quantité d'ARNm est importante.

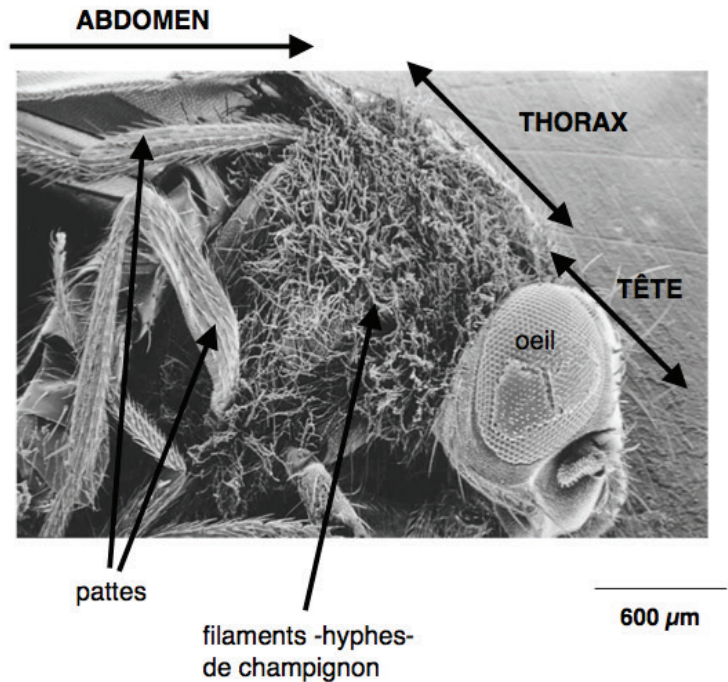
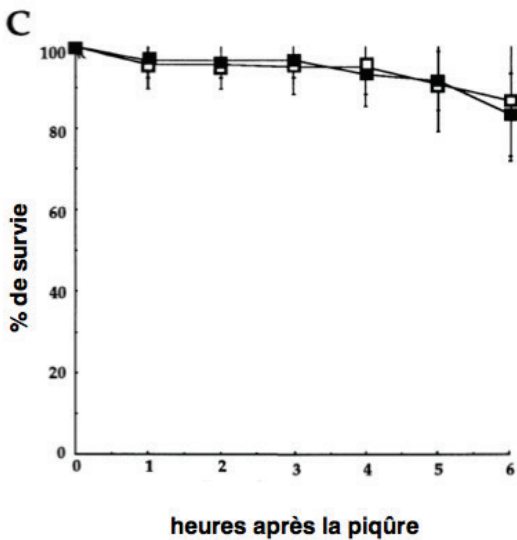
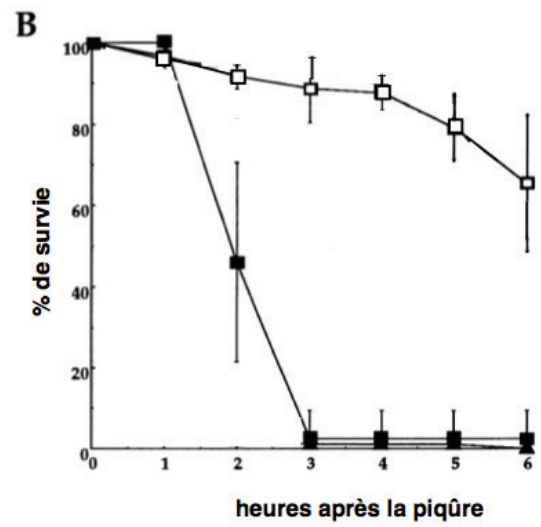
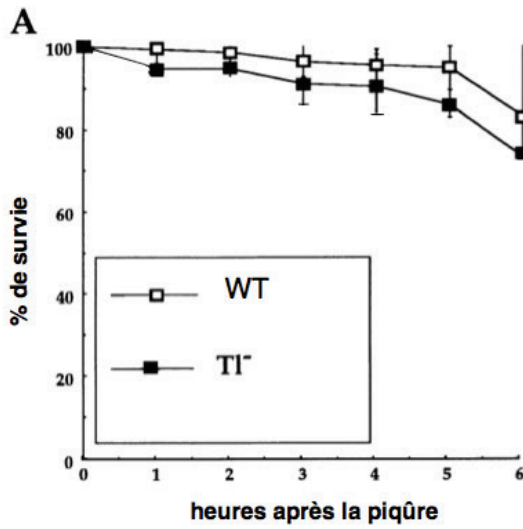


*La drosomycine est un peptide antifongique. La cecoprine, la diptericine et la drosocine sont des peptides antibactériens.

- Les chiffres indiquent le temps d'incubation après infection bactérienne en heures.
- C: témoins non infectés
- La même quantité totale d'ARN est déposée sur le gel dans chaque condition expérimentale

Document 7: Etude de la production de différentes molécules antimicrobiennes chez des drosophiles sauvages (WT), des drosophiles mutantes Tl et Tl^{10B}

- Des drosophiles sont piquées avec une aiguille trempée dans le l'eau (A), dans une solution concentrée de spores de champignons (B) ou dans une solution de bactéries *Escherichia coli* (C).



Document 8: Etude de la survie de drosophiles après infection bactérienne ou fongique

Sur les graphiques, les barres verticales représentent l'erreur standard à la moyenne. On admettra que les résultats sont différents si les barres d'erreur ne se chevauchent pas.

E- Diversité des récepteurs Toll dans le monde vivant

Suite à la mise en évidence du rôle fondamental joué par le récepteur Toll de la drosophile, des récepteurs apparentés à Toll, les **TLR (pour Toll Like Receptor)** ont été identifiés chez de nombreuses espèces animales et végétales.

On compare les séquences d'un domaine des récepteurs TLR de différentes espèces animales.

Question. 8 : A l'aide des comparaisons de séquence du document 9, construisez la matrice des distances des 4 taxons suivants: souris, homme, poule, drosophile. Vous complèterez la matrice du document 10. Pour construire la matrice, on compare les taxons deux à deux et on indique le % d'acides aminés différents entre les deux taxons.

	260	270	280	290
1	D A F Y S L G S L E H L D L S D N H L S S L S S S W F G P L S S L K Y L N L M G N P			
2	D S F S S L G S L E H L D L S Y N Y L S N L S S S W F K P L S S L T F L N L L G N P			
3	D S F G S Q G K L E L L D L S N N S L A H L S P V W F G P L F S L Q H L R I Q G N S			
4	R A F E G L L S L R V V D L S A N R L T S L P P E L F A E T K Q L Q E I Y L R G N S			

1 : Souris, 2 : Homme, 3 : Poule, 4 : Drosophile,

Document 9: Comparaison des séquences d'acides aminés d'un domaine des protéines TLR et des protéines Toll de la drosophile

Les acides aminés sont indiqués par leur code à une lettre.

Question. 9 : Utilisez la matrice du document 10 pour construire un arbre phylogénétique des 4 taxons étudiés(pour cela, vous complèterez le document 11). La page 9 est à rendre avec votre copie.

On admettra que :

- Les séquences évoluent à la même vitesse dans toutes les branches de l'arbre.
- Les pourcentages calculés reflètent les différences pour la séquence totale de la protéine LTR.

Principe de la méthode de construction de l'arbre :

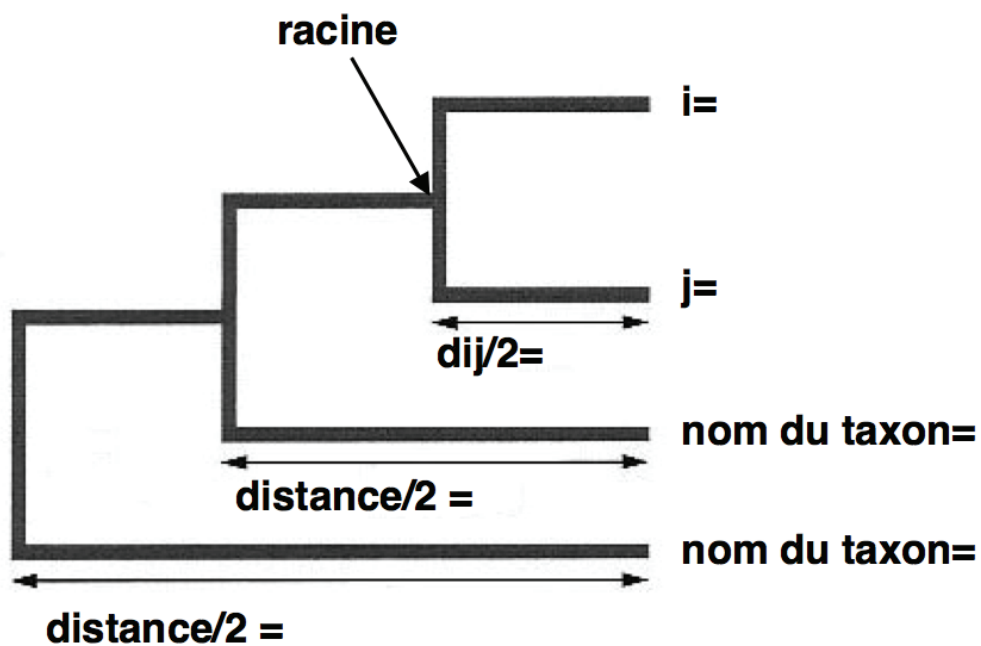
- Dans la matrice des distances, trouver les taxons i et j pour lesquels la distance dij est la plus petite.
- Dans l'arbre phylogénétique, mettre la racine à égale distance de i et de j, soit à dij/2.
- Créer un nouvel ensemble U1 incluant i et j. Il y a maintenant trois taxons restant : l'ensemble U, k et l
- Recalculer une matrice de distance en prenant comme distance de U au taxon restant k, la moyenne des distances dki et dkj : $dUk = (dki + dkj) / 2$ et comme distance de U au taxon l, la moyenne des distances dli et dlj : $dUl = (dli + dlj) / 2$
- À partir de cette nouvelle matrice (dans laquelle il y a une entrée de moins car i et j ont été agglomérés en un ensemble U1), retournez à la première étape, en déterminant l'ensemble U2 et le taxon restant.

	Homme	Poule	Drosophile	Souris
Homme	0			
Poule		0		
Drosophile			0	
Souris				0

Document 10: Matrice des distances à compléter

	U1	k=	l=
U1	0		
k=		0	
l=			0

	U2	Taxon restant=
U2	0	
Taxon restant=		0



Document 11: Matrices des distances et arbre phylogénétique à compléter

F- Rôle des LTR lors d'une infection par le VIH

1- Interaction LTR7-ARN viral

On étudie dans les documents suivants, la réponse des cellules PBMC à une infection par le VIH.

Les cellules PBMC (pour Peripheral Blood Mononucleate Cells) correspondent aux cellules immunitaires suivantes: lymphocytes (dont les cellules NK pour « natural killer »), monocytes et cellules dendritiques.

Question. 10 : A l'aide des documents 12 et 13, vous réaliserez un schéma expliquant comment s'effectue l'interaction LTR7-ARN du VIH dans une cellule PBMC.

A- Des cellules PBMC d'individus non infectés par le VIH sont mises en présence de différents types d'ARN simple brin.

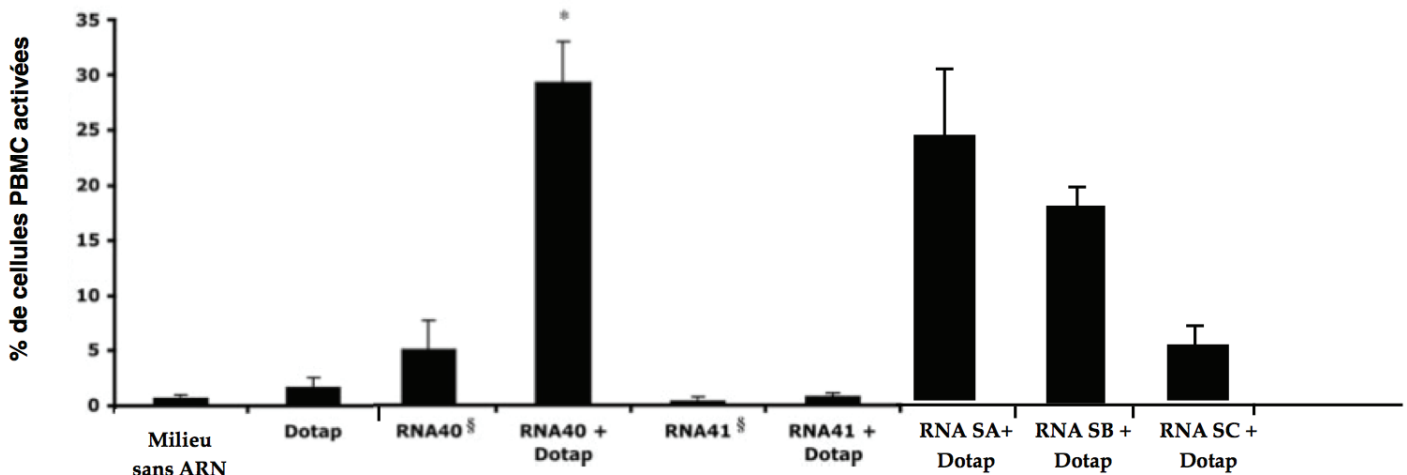
Les cellules PBMC possèdent des récepteurs TLR7 connus pour interagir avec des ARN simple brin issus de virus.

Les ARN testés sont mis en présence de cellules PBMC, soit seuls, soit avec du Dotap, un composé qui facilite l'entrée de l'ARN dans les cellules.

On étudie alors l'activation des cellules PBMC, c'est -à-dire leur capacité à produire des messagers chimiques de types interleukines, qui peuvent activer la réponse immunitaire.

Les séquences d'ARN utilisées sont indiquées dans le document **B**.

A- histogrammes des cellules PBMC activées en fonction des ARN mis en présence



B- séquences d'ARN utilisées au cours des expériences d'activation des cellules PBMC

RNA 40 (ARN dérivé de l'ARN du VIH)	GCCCGUCUGUUGUGUGACUC
RNA 41	GCCCGACAGAAGAGAGACAC
RNA SA	GAAGGCCUUACGCGAAUUAUU
RNA SB	GAAGGCCUUACGCGAACAAUU
RNA SC	GAAGGCCUUACGCGAACAAAGA

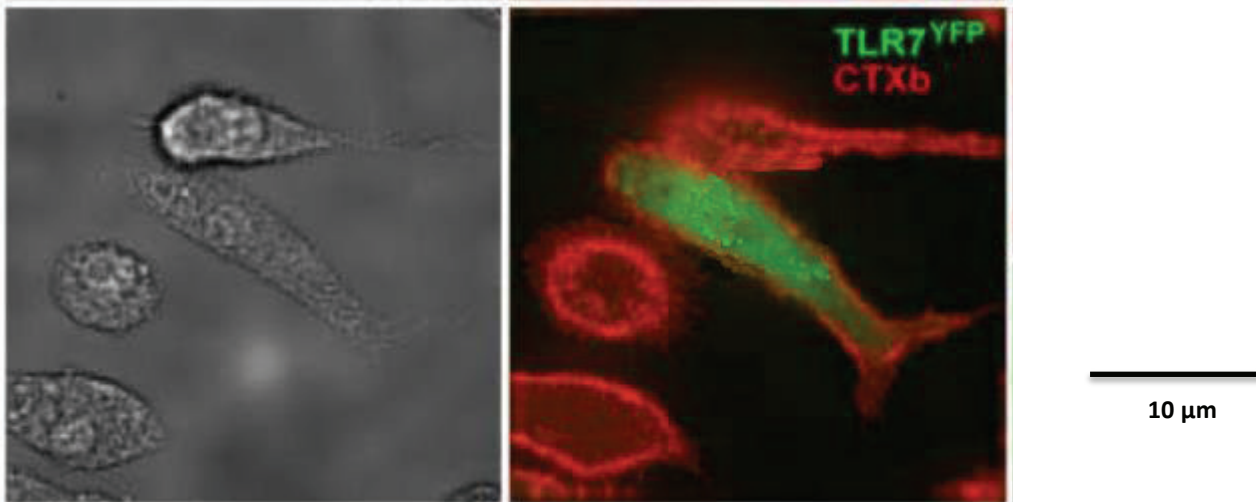
Document 12 A et B : Etude de la spécificité d'interaction TLR7- ARN simple brin

- On introduit dans des cellules humaines une construction génétique permettant de produire une protéine TLR7 qui présente une fluorescence verte. Dans ces cellules, les protéines (CTX) de la membrane plasmique

sont marquées par une fluorescence rouge.

A gauche: cliché microscopique des fibroblastes sans observation de la fluorescence

A droite: observation de la fluorescence de TLR7 et des protéines de la membrane plasmique



Document 13: Localisation subcellulaire des récepteurs TLR7

La fluorescence verte est localisée au niveau de petites vésicules intracellulaires appelées endosomes.

2- Action du VIH sur l'activation des cellules NK

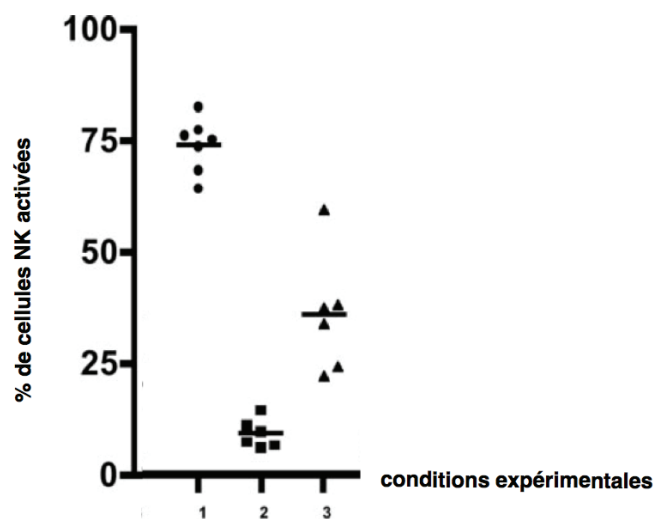
Question. 11 : A partir de l'analyse des documents 14 et 15, vous expliquerez comment le VIH agit sur l'activation des cellules NK.

On compare l'activation de lymphocytes NK chez trois types d'individus. Les lymphocytes NK sont des cellules de l'immunité innée. Elles sont capables de détruire les cellules tumorales ou infectées par des virus, tout en sécrétant des messagers chimiques qui stimulent les lymphocytes B et T impliqués dans l'immunité adaptative.

Comme dans les expériences précédentes, des cellules PBMC sont mises en présence d'ARN 40 et de Dotap (composé qui facilite l'entrée de l'ARN dans les cellules).

- **1:** HIV-1 négative: cellules PBMC d'individus non infectés par le VIH
- **2:** HIV-1 viremic: cellules PBMC d'individus infectés par le VIH et présentant un fort taux de virus dans le sang.
- **3:** HIV-1 aviremic: cellules PBMC d'individus infectés par le VIH, mais présentant un très faible taux de virus dans le sang, grâce à un traitement par trithérapie.

Chaque point représente un résultat d'expérience



Document 14: Activation des lymphocytes NK chez des sujets infectés par le VIH

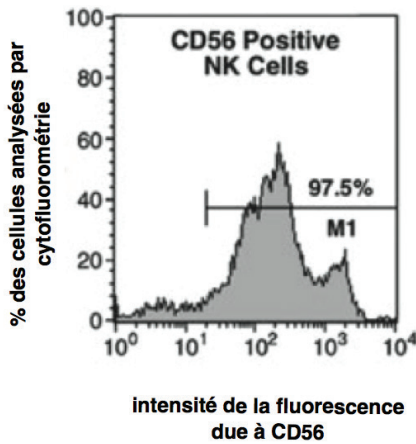
- On étudie la présence de la protéine membranaire CD56 à la surface des lymphocytes NK chez des individus

"HIV-1 negative" et "HIV-1 viremic".

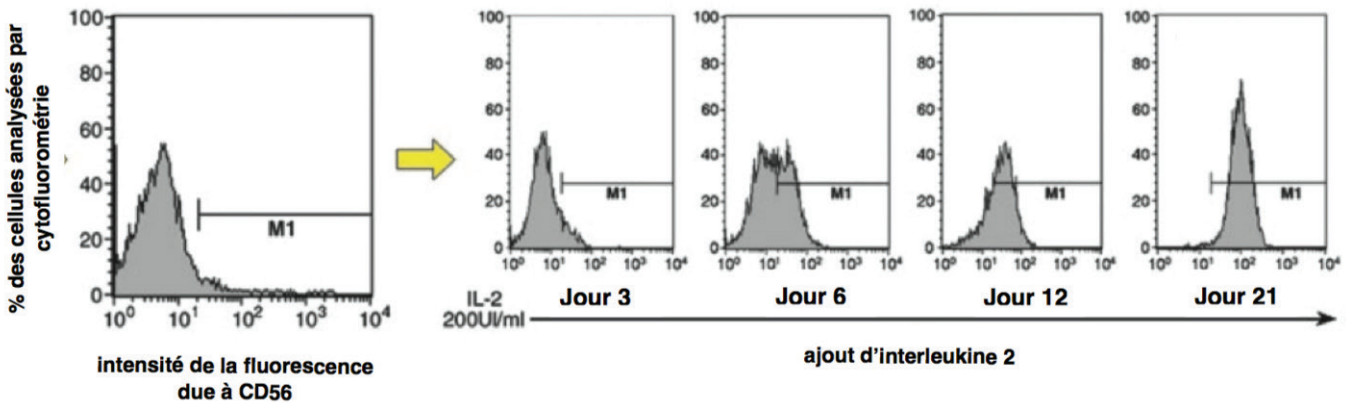
Les protéines sont marquées à l'aide d'anticorps couplés à une molécule fluorescente. La fluorescence liée à CD56 est mesurée par cytofluorométrie. Cette méthode consiste à faire passer une par une les cellules devant le faisceau d'un laser et à mesurer la fluorescence émise par chaque cellule.

Parallèlement, les cellules NK des individus "HIV-1 viremic" sont mises en culture en présence d'un messenger chimique (l'interleukine 2-IL-2-) qui active les cellules NK et on étudie les variations de quantité de protéines CD56 au cours du temps.

A- Résultats obtenus pour les individus « HIV-1 negative »



B- Résultats obtenus pour les individus « HIV-1 viremic »

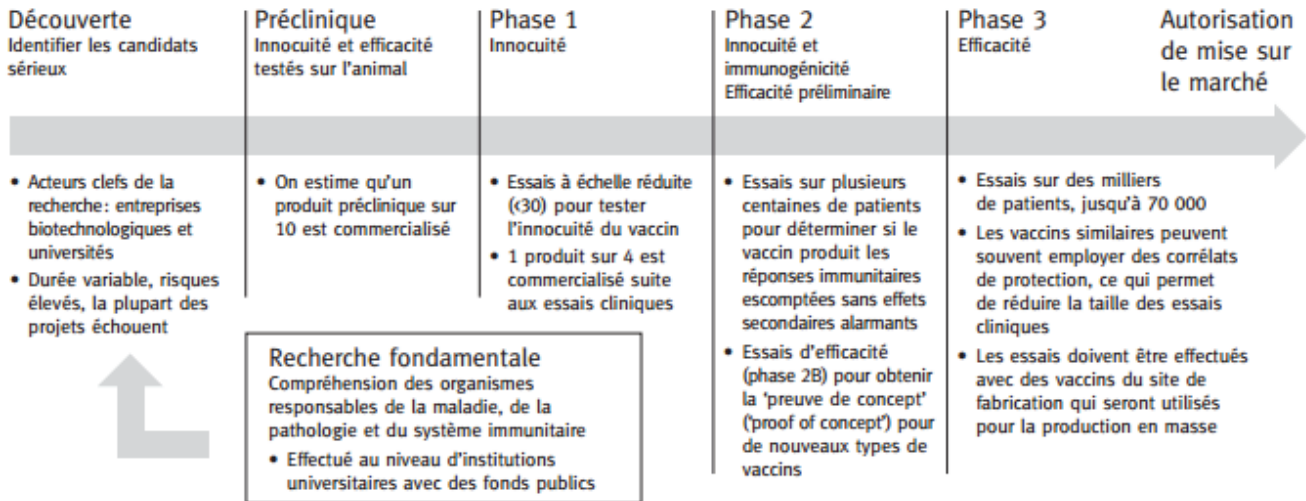


Document 15 A et B : Présence de la protéine CD56 à la surface des cellules NK

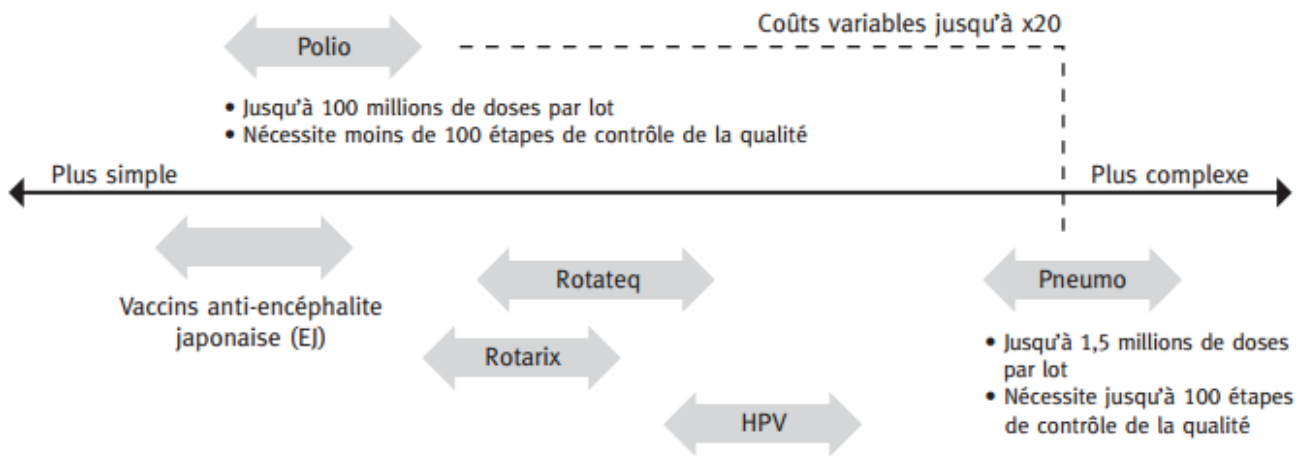
M1: domaine d'intensité de fluorescence pour lequel on considère que les cellules possèdent la protéine CD56. Seules les cellules possédant la protéine CD56 sont capables d'effectuer la lyse de cellules tumorales ou de cellules infectées.

PARTIE 3 : LA VACCINATION (Durée conseillée : 1 heure)

A partir des documents proposés et de vos connaissances, dégager les intérêts et les limites des vaccinations. Votre réponse sera présentée sous la forme d'un tableau.



Document 16 : Les étapes de recherche et de développement de nouveaux vaccins



Document 17 : complexité relative et coût de fabrication de quelques vaccins

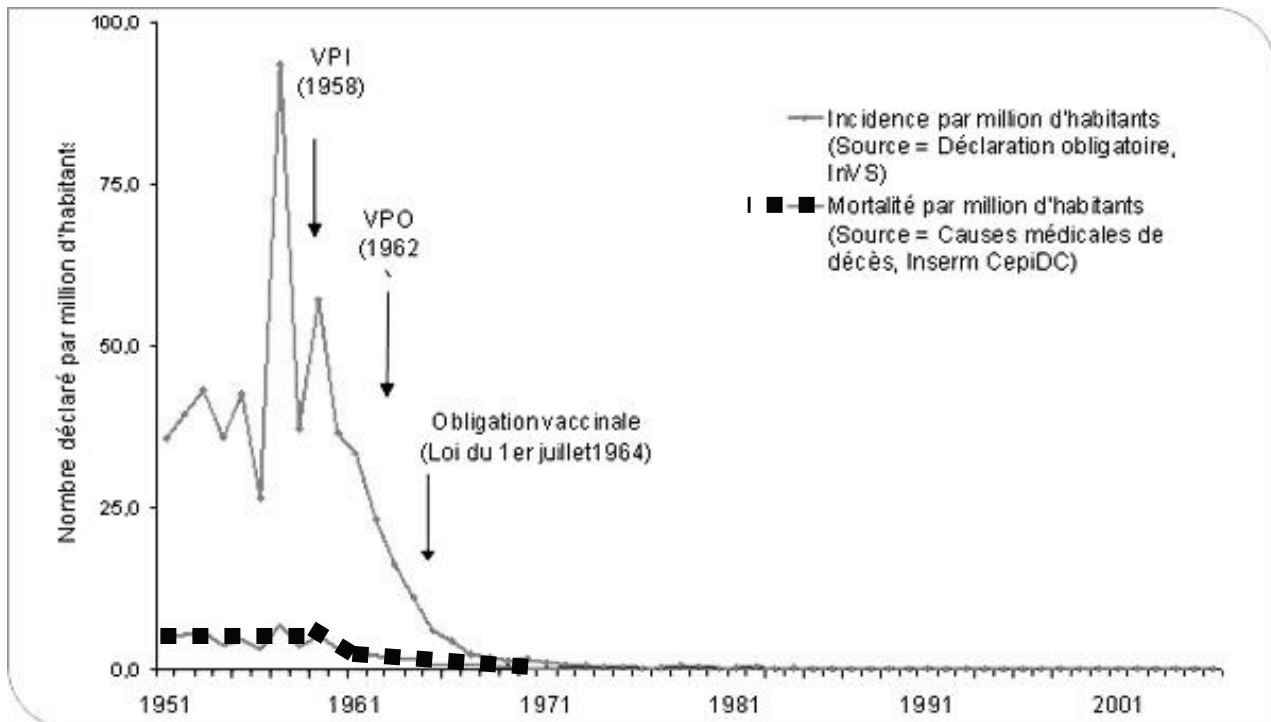
Etape	Découverte et étude préclinique	Phases 1 et 2	Phase 3	Autorisation de mise sur le marché	Total
Coût	5 à 15	4 à 10	50 à 120	2 à 3	61 à 148

Document 18 : coûts estimés de la recherche et du développement de vaccins (en millions de dollars)

	En 1950	Après 1990
<i>Diphtérie</i>	50 – 100	0
<i>Tétanos</i>	20 – 50	0,25 – 0,5
<i>Poliomyélite</i>	5 – 10	0
<i>Tuberculose</i>	300 – 1000	13
<i>Coqueluche</i>	20 – 500	1
Total	395 – 1210	13,35 – 13,6

Document 19 : mortalité par million de personnes due à des maladies infectieuses en France en 1950 et depuis 1990

En France, la déclaration de la poliomyélite est obligatoire depuis 1936. Le dernier cas de poliomyélite autochtone remonte à 1989 chez un adulte.



Document 20 : cas de poliomyélite par million d'habitants en France de 1951 à 2007 et effet de l'utilisation du vaccin inactivé (VPI) puis du vaccin oral (VPO) contre la poliomyélite



Document 21 : les réactions signalées à l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) après l'injection de 200 000 vaccins H1N1 en France

« Les adjuvants restent indispensables à la plupart des vaccins, notamment les plus purifiés, ainsi qu'en toute probabilité aux vaccins du futur. Leur rôle est de stimuler les mécanismes de l'immunité innée afin d'activer les cellules qui produisent la réponse immunitaire adaptative. L'aluminium présent dans les adjuvants vaccinaux est sous une forme particulière répondant à des normes physico-chimiques très précises. Des recommandations officielles (OMS, FDA) ont fixé, à partir de l'expérimentation animale, des valeurs sécuritaires pour l'aluminium alimentaire : le taux minimal de risque ou MLR (minimal risk level) a été fixé à 1 mg/Kg/jour. Les vaccins du calendrier vaccinal contiennent une dose d'aluminium réglementaire inférieure à 0.85 mg/dose. Un travail expérimental, utilisant de l'aluminium marqué, a montré que la quantité d'aluminium apportée par les vaccins injectés aux nourrissons dans le cadre du calendrier vaccinal demeure très inférieure à la dose de sécurité minimale définie pour l'alimentation. Même si de très faibles quantités d'aluminium se retrouvent dans le tissu cérébral, la relation lointaine entre aluminium et maladie d'Alzheimer fait débat depuis des décennies sans qu'aucune preuve n'ait pu être apportée. [...] Aucune preuve de toxicité neurologique imputable à l'aluminium de l'alimentation ou des vaccins n'a pu encore être fournie à ce jour. Les adjuvants non aluminiques nouveaux et/ou en cours d'investigation ne sont pas destinés à remplacer les sels d'aluminium, mais à permettre d'élaborer des vaccins nouveaux contre des maladies telles que le paludisme, l'infection à VIH, la tuberculose ou certains cancers. Les différents adjuvants ne sont pas interchangeables et demeurent spécifiques de tel ou tel vaccin. [...] L'analyse détaillée des conditions nécessaires à la provocation d'une maladie auto-immune n'apporte aucune preuve à ce jour permettant d'incriminer les vaccins ou les adjuvants. Tout moratoire portant sur la non-utilisation des adjuvants aluminiques rendrait impossible, sans pourtant aucun argument probant, la majorité des vaccinations. La résurgence des maladies prévenues par ces vaccins entraînerait par contre, et de façon certaine, une morbidité très supérieure à celle, hypothétique, des maladies auto-immunes ou neurologiques imputées à la vaccination. »

Document 22 : extrait du rapport 12-09 « Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? » écrit par P. Bégué, M. Girard, H. Bazin et J.-F. Bach paru dans le Bulletin Académique National Médical, 2012, 196, n°6, 1117-1181, séance du 26 juin 2012

Une étude de scientométrie sert à mesurer l'intensité d'une activité scientifique, en recensant les liens existant entre des articles traitant d'un même sujet. Cet outil peut, entre autres, permettre de tracer la carte d'un réseau d'études scientifiques traitant le même sujet, afin de mesurer l'intensité de la collaboration scientifique et de démontrer l'influence de certains travaux ou de chercheurs particuliers par exemple sur le réseau Internet.

Document 23 : étude scientométrique des acteurs sur le réseau Internet (carte de gauche) et leur positionnement à propos du vaccin contre l'hépatite B et de la maladie de la sclérose en plaques (carte de droite)

Les nœuds : sites Internet
 Les arcs : liens entre sites
 Taille des nœuds : nombre de liens
 hypertextes en lien avec le site

