

CONCOURS G2E

**BIOLOGIE**

Durée : 3 heures

---

Les calculatrices programmables et alphanumériques sont interdites. Les téléphones portables, "smartphones" et tout autre objet connecté doivent être éteints au cours de l'épreuve et ne doivent en aucun cas être utilisés même à titre de montre.

L'usage de tout ouvrage de référence et de tout document est strictement interdit.

Si, au cours de l'épreuve, un candidat repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il en fait mention dans sa copie et poursuit sa composition. Dans ce cas, il indique clairement la raison des initiatives qu'il est amené à prendre.

Les candidats doivent respecter les notations de l'énoncé et préciser, dans chaque cas, la numérotation de la question posée.

**La rédaction se fera uniquement à l'encre bleue ou noire et l'utilisation du blanc correcteur et effaceur est interdite. Les découpages et collages sur la copie sont interdits.**

Une grande attention sera apportée à la clarté de la rédaction et à la présentation des différents schémas si nécessaire.

---

Il n'est pas nécessaire de rédiger une introduction et une conclusion.

Attention : le sujet de biologie est composé de deux parties indépendantes dont la numérotation est continue afin d'éviter toute confusion lors de vos réponses. Le jury vous conseille de les composer en 1h30 chacune afin de répondre à toutes les questions.

Remarque importante : les questions suivent une problématique progressive, le jury vous conseille donc de les aborder dans l'ordre du sujet.

**Bibliographie**

- Coale et al.(2019) PNAS vol. 116 no. 47 :23609–23617  
Görlich et al (2019) Communications Biology 2:245  
Guan et al (2017) Biomedicine & Pharmacotherapy 95 : 1704–1709  
Kazamia et al. (2018) Science Advances 4: eaar4536  
Kröger et Poulsen (2008) Annu. Rev. Genet. 42:83–107  
Raymond et Kim (2012) PlosOne, Volume 7 n° 5 e35968  
Van Steenkiste et al. (2019) Science Advances 5 : eaaw4337  
Van Tol et al. (2017) The ISME Journal 11, 31– 42  
Zhang H-Y et al. (2015) Neuropsychopharmacology 40, 1037–1051  
Martínez-Pinilla et al. (2016) J Pharmacol Exp Ther 358:580–587.

# BIOLOGIE 1

## (Durée conseillée 1h30)

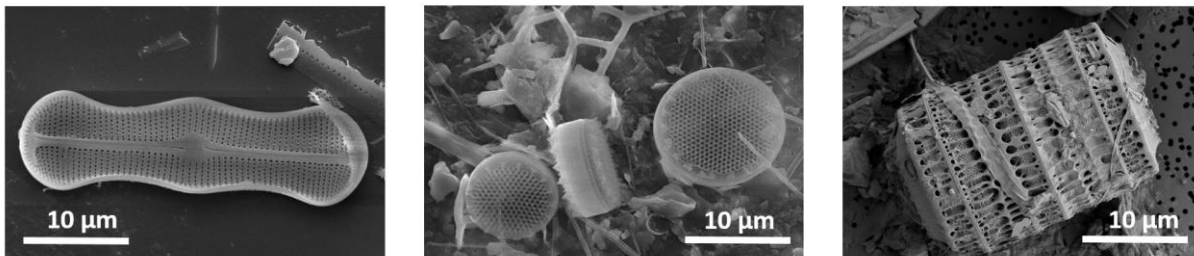
### LES DIATOMÉES

Les Diatomées constituent un taxon d'eucaryotes unicellulaires, vivant en eaux douces ou salées. Elles réalisent la photosynthèse et constituent une part essentielle du phytoplancton à l'échelle de la planète : 50% de la production primaire de l'océan est assurée par les Diatomées. Le squelette d'une Diatomée se présente sous la forme de deux valves emboîtées appelées frustules, de nature siliceuse.

#### Partie 1 (3 points)

#### Le squelette siliceux des Diatomées

##### 1.1. Observation microscopique de Diatomées



**Document 1.** Une observation microscopique de 3 genres de Diatomées : de gauche à droite, les genres *Acanthes*, *Chaetoceros* et *Paralia*.

**Question 1a.** Préciser la technique de microscopie des trois images du Document 1. Justifier votre réponse.

**Question 1b.** Donner l'ordre de grandeur du grossissement de ces images en expliquant votre démarche.

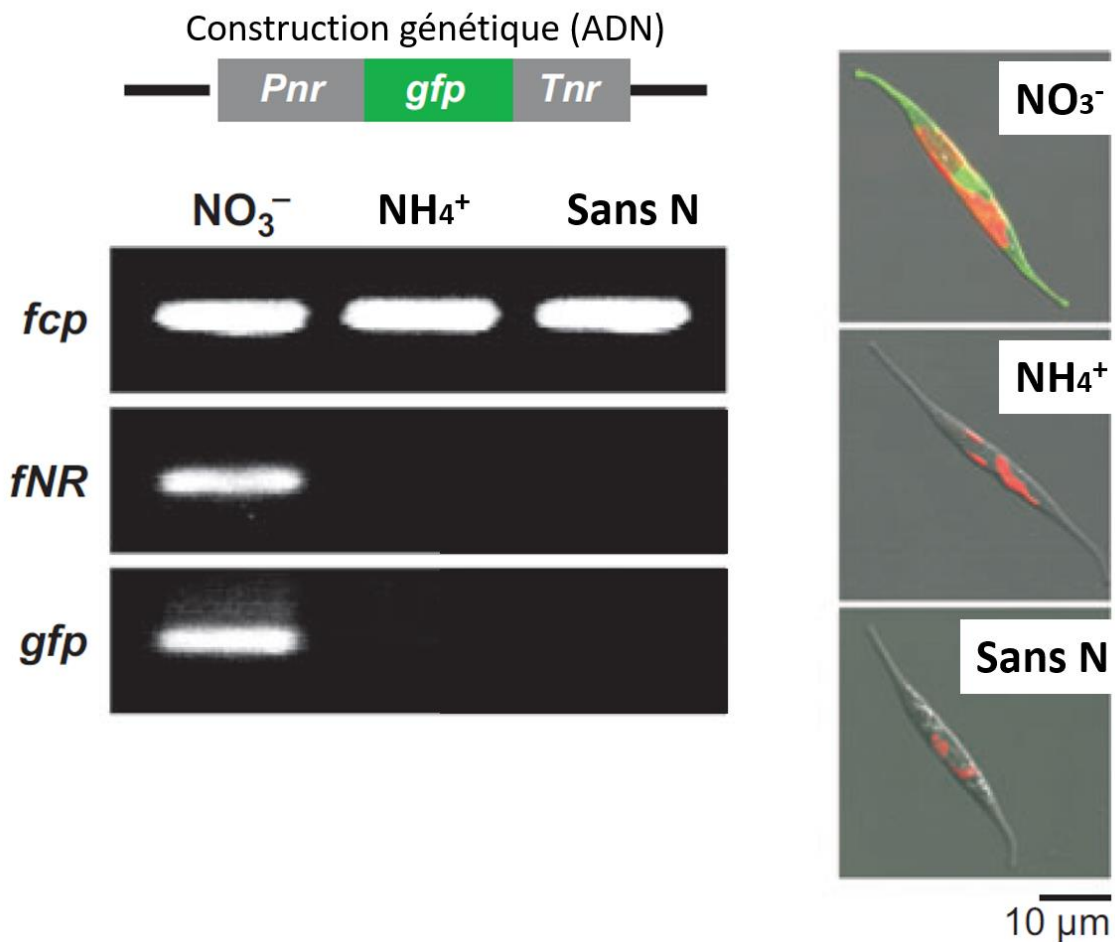
##### 1.2. Biogenèse du squelette siliceux

La **silaffine** est une protéine potentiellement impliquée dans la biosynthèse des frustules de Diatomées. On cherche à caractériser son lieu d'action.

Dans un premier temps, une étude est menée sur la **capacité à générer des Diatomées génétiquement modifiées**. Le gène codant la GFP (*Green Fluorescent Protein*) est placé entre la région promotrice Pnr et la région terminatrice Tnr du gène codant la nitrate réductase (ce gène est nommé fNR) comme représenté sur le Document 2. L'ensemble est intégré au génome de Diatomées du genre *Cylindrotheca fusiformis*.

On utilise une technique dérivée du Blot permettant de quantifier la production de certains ARN chez *C. fusiformis*, dans trois milieux de culture différents : un milieu riche en nitrates ( $\text{NO}_3^-$ ), un milieu riche en ions ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ) et un milieu pauvre en azote (sans N). On quantifie la production des ARN issus de la transcription des gènes suivants :

- un gène fcp codant une protéine constitutivement exprimée chez *C. fusiformis* ;
- le gène fNR codant la nitrate réductase endogène de *C. fusiformis* ;
- le gène codant la GFP.



**Document 2.** La production de différents ARN chez des Diatomées génétiquement modifiées. Les images à droite sont représentatives de Diatomées cultivées dans les trois milieux azotés (rouge : autofluorescence de la chlorophylle, vert : fluorescence de la GFP).

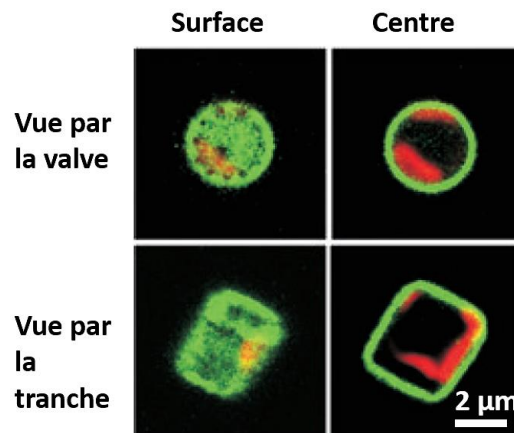
**Question 2a.** En 5 lignes maximum, rappeler ce qu'est un promoteur (aussi appelé région promotrice) pour un gène donné.

**Question 2b.** Expliquer pourquoi on étudie le gène *fcp* dans le Document 2.

**Question 2c.** Analyser et interpréter les résultats des trois conditions du Document 2.

**Question 2d.** Expliquer en quoi ce protocole est intéressant pour étudier la production d'une protéine donnée.

Dans un second temps, une autre lignée de Diatomées transgéniques est réalisée : cette fois, c'est **le gène de la silaffine fusionné à la séquence de la GFP** qui est placé entre la région promotrice et la région terminatrice du gène codant la nitrate réductase. Au temps zéro, des nitrates sont ajoutés en abondance dans le milieu de culture. Le document 3 présente le résultat d'observations au microscope confocal de ces Diatomées, après plusieurs heures de culture.



**Document 3.** Une observation de Diatomées transgéniques en microscopie confocale (rouge : autofluorescence de la chlorophylle, vert : fluorescence de la GFP).

**Question 3.** Analyser le Document 3 et conclure sur la localisation et le rôle possible de la silaffine.

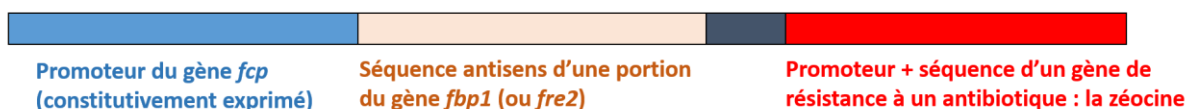
## Partie 2 (4 points) Le métabolisme du fer chez les Diatomées

Le fer est un élément souvent limitant en domaine océanique. Ce fer est présent :

- soit sous forme inorganique dissoute  $Fe^{3+}$  ;
- soit sous forme liée à des molécules organiques appelées sidérophores comme par exemple la Desferrioxamine b (notée DFOB).

Les sidérophores sont sécrétés par de nombreux organismes planctoniques et sont donc relativement abondants dans l'eau. On s'intéresse à la capacité qu'ont les Diatomées à utiliser ces deux sources possibles de fer.

Deux gènes ont été identifiés, chez les Diatomées, comme étant impliqués dans l'approvisionnement en fer : *fbp1* et *fre2*. On souhaite générer des Diatomées mutées  $\Delta fbp1$  et  $\Delta fre2$ , où l'un de ces deux gènes n'est plus exprimé. On procède de la façon suivante : on produit un fragment d'ADN transgénique, présenté en Document 4, puis on bombarde une population de Diatomées avec des microbilles recouvertes de ce fragment d'ADN.



**Document 4.** La construction de l'ADN transgénique utilisé pour réaliser des souches de Diatomées transgéniques n'exprimant plus les gènes *fbp1* ou *fre2*. La zéocine est un antibiotique au spectre d'action très large, qui cible aussi bien les bactéries que les cellules eucaryotes.

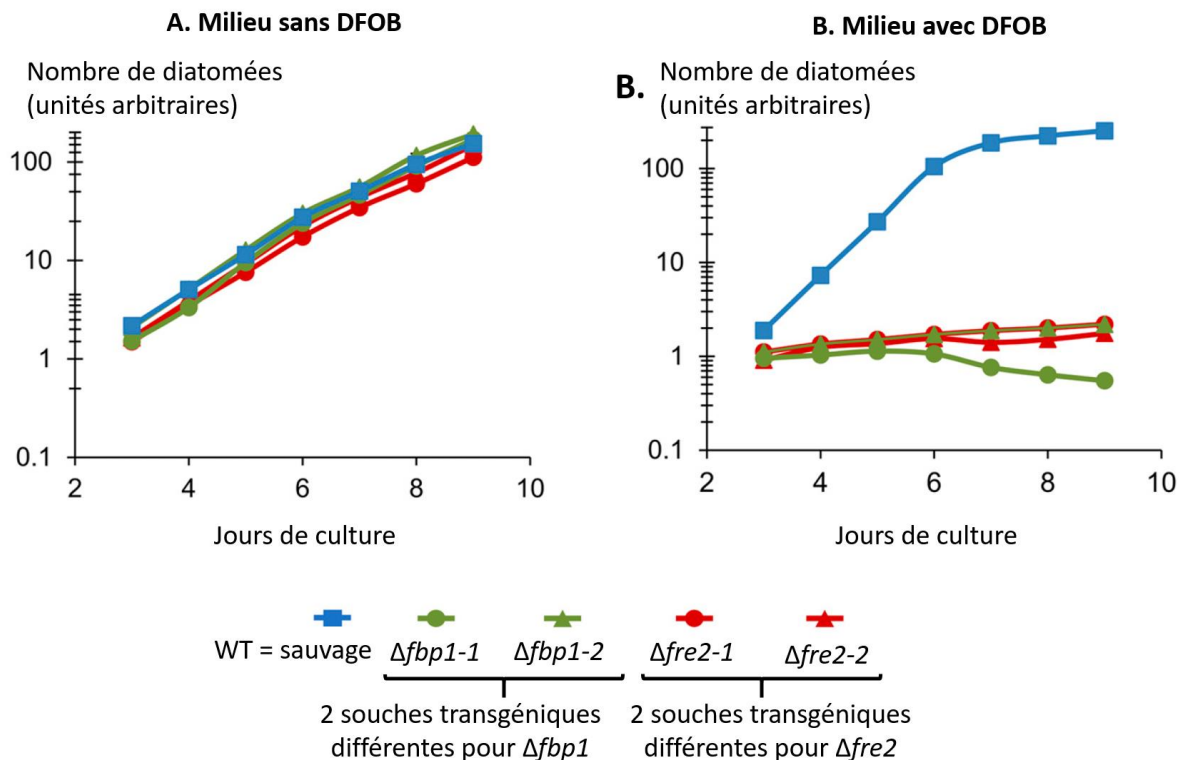
**Question 4a.** Comment l'assemblage « promoteur du gène *fcp* + séquence antisens d'une portion du gène *fbp1* (ou *fre2*) » permet-il d'empêcher l'expression de chacun de ces gènes impliqués dans l'approvisionnement en fer?

**Question 4b.** Dans le cadre de ce protocole, quel est l'intérêt d'utiliser un gène de résistance à la zéocine ?

On cultive des Diatomées sauvages et des Diatomées  $\Delta fbp1$  ou  $\Delta fre2$ . Ces Diatomées sont placées dans deux milieux de culture différents :

- un **milieu A** présentant  $16 \text{ pmol.L}^{-1}$  de fer inorganique dissout ;
- un **milieu B** : au milieu A, on ajoute  $100 \text{ nmol.L}^{-1}$  de DFOB. Celle-ci se lie à une grande partie du fer disponible et la concentration de fer inorganique dissout n'est alors plus que de  $0,174 \text{ pmol.L}^{-1}$ .

Les courbes de croissance des populations sont présentées au Document 5.



**Document 5.** Etude de la croissance de populations de Diatomées sauvages et mutées dans deux milieux présentant des disponibilités en fer différentes.

**Question 5a.** Décrire la courbe des Diatomées sauvages dans le milieu de culture B et expliquer brièvement à quoi correspond chaque phase de croissance observée (5 lignes maximum).

**Question 5b.** Comparer les courbes des Diatomées sauvages dans les deux milieux de culture et proposer une explication.

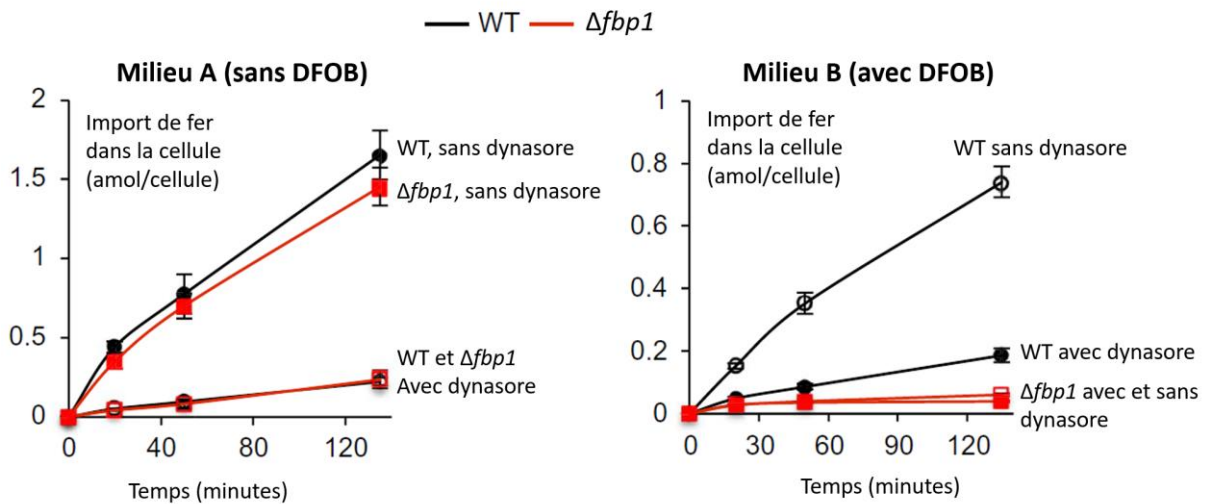
**Question 5c.** En analysant le Document 5, proposer un rôle possible aux gènes *fbp1* et *fre2* dans le métabolisme du fer.

Des Diatomées sauvages et  $\Delta fbp1$  sont cultivées :

- dans un **milieu A** et sans inhibiteur d'endocytose ;
- dans un **milieu A** et avec un inhibiteur d'endocytose : la dynasore ;
- dans un **milieu B** et sans inhibiteur d'endocytose ;
- dans un **milieu B** et avec un inhibiteur d'endocytose : la dynasore.

Les **milieux notés A et B** sont les mêmes que ceux de l'expérience présentée en Document 5.

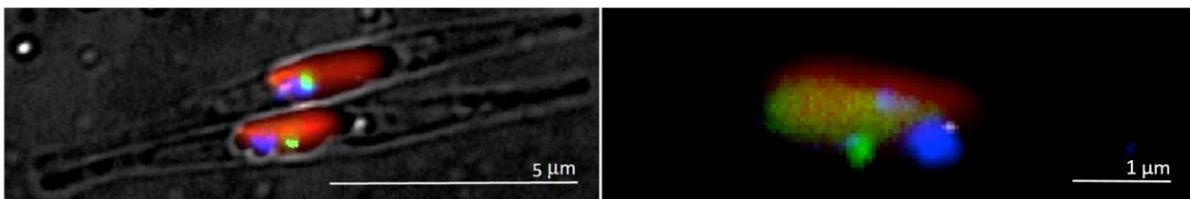
On mesure l'importation de fer pour les Diatomées sauvages et  $\Delta fbp1$  dans chacun des 4 milieux de culture (Document 6).



**Document 6.** Les résultats d'une expérience de culture de Diatomées WT et  $\Delta fbp1$  dans deux milieux présentant des disponibilités en fer différentes en présence ou non d'un inhibiteur d'endocytose : la dynasore (amol = attomole =  $10^{-18}$  mol).

**Question 6.** Analyser et interpréter les résultats du Document 6. Conclure sur le rôle de FBP1.

Par ailleurs, on réalise des observations des Diatomées sauvages (Document 7).



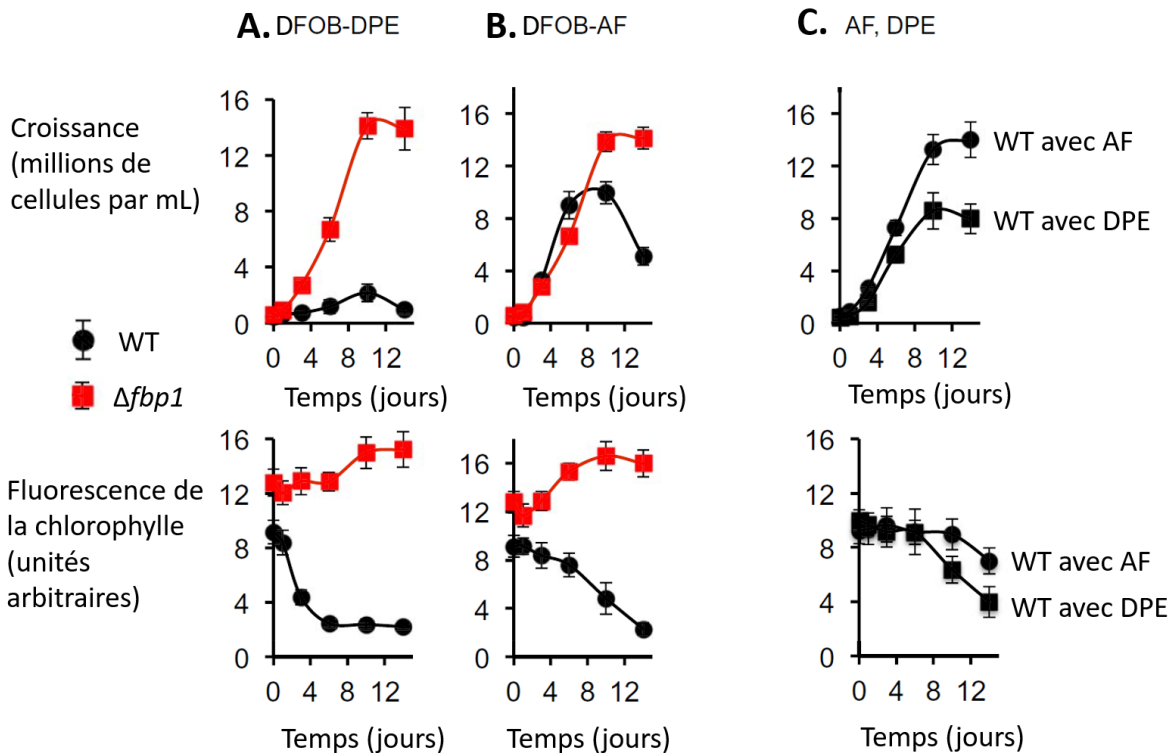
**Document 7.** Une observation de Diatomées sauvages (à gauche : deux Diatomées entières, à droite : portion du cytoplasme d'une Diatomée). Rouge : autofluorescence de la chlorophylle, bleu : coloration de l'ADN au DAPI, vert : fluorescence de la DFOB-GFP.

**Question 7.** D'après le Document 7, vers quel compartiment le fer prélevé dans le milieu est-il acheminé ?

On réalise (Document 8) des cultures de Diatomées sauvages (WT) et mutées  $\Delta fbp1$  dans deux milieux différents :

- un milieu riche en fer inorganique et où on rajoute du DFOB lié de manière covalente à du diphényléther (DPE), qui est un inhibiteur de synthèse de la chlorophylle (**condition A** notée DFOB-DPE);
- un milieu riche en fer inorganique et où on rajoute du DFOB lié de manière covalente à de l'acifluorfen (AF), un autre inhibiteur de synthèse de la chlorophylle (**condition B** notée DFOB-AF).

Par ailleurs, on réalise une culture de Diatomées sauvages en présence de DFOB et de DPE ou AF non liées au DFOB (C).



**Document 8.** Les résultats d'une expérience de culture de Diatomées WT et  $\Delta fbp1$  dans trois milieux de culture différents.

**Question 8a.** Analyser et interpréter les résultats du Document 8, en faisant le lien avec les observations du Document 7.

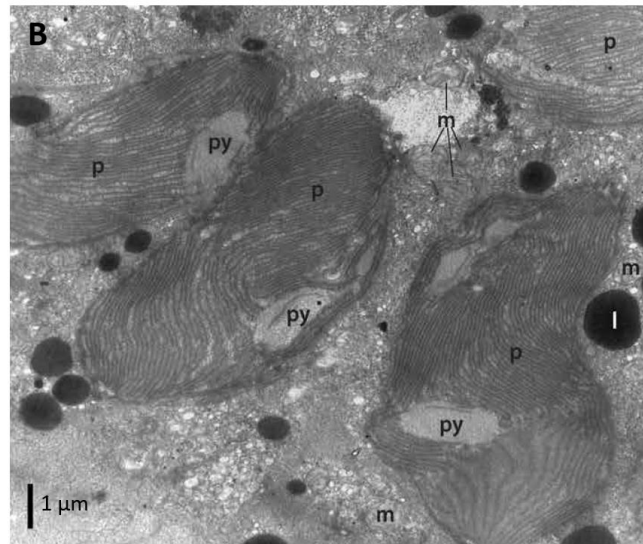
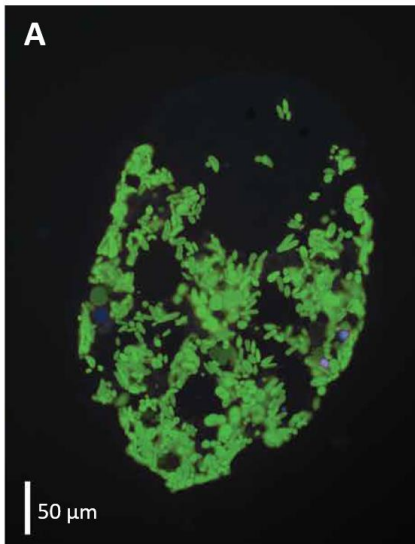
**Question 8b.** A l'aide de vos analyses des Documents 6, 7 et 8, réaliser un schéma expliquant comment les Diatomées s'approvisionnent en fer (organique et inorganique) ainsi que le devenir de ce fer.

### Partie 3 (3 points)

## Les interactions interspécifiques chez les Diatomées

### 3.1 Diatomées et vers plats *Baicallellia*

Des vers plats du genre *Baicallellia* sont observés en train d'ingérer des Diatomées. Une observation par microscopie à fluorescence permet de mettre en évidence des plastes entiers de Diatomées, contenant encore de la chlorophylle, à l'intérieur de l'animal. Ces plastes « volés » sont appelés kleptoplastes (du grec *Kleptos* = vol).



p = plaste, py = pyrénioïde, l = gouttelette lipidique, m = mitochondrie.

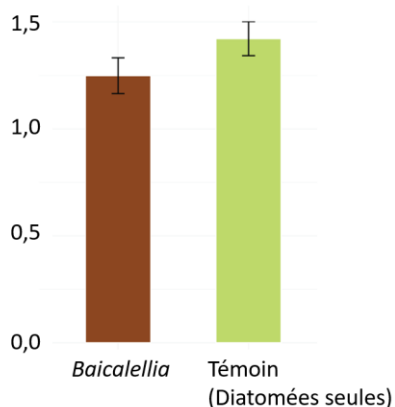
**Document 9. A.** Une observation d'un ver plat *Baicalellia* (autofluorescence des plastes issus de Diatomées). **B.** Une électronographie de cellules de la cavité interne d'un ver *Baicalellia*.

**Question 9. Rappeler en 5 lignes maximum la fonction du pyrénioïde. Citer un autre organisme où il est également présent.**

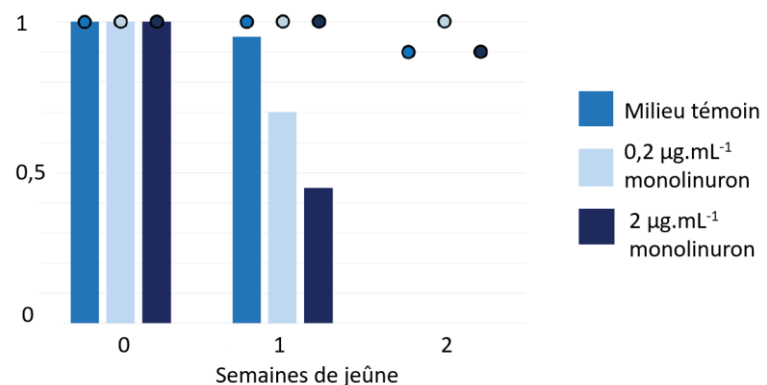
On fait jeûner durant une semaine des vers *Baicalellia* ayant auparavant ingéré des Diatomées et on évalue l'activité photosynthétique de leurs plastes en mesurant la quantité d'O<sub>2</sub> dissoute dans le milieu. Le témoin utilisé est une culture de Diatomées seules (cette culture contient environ le même nombre de plastes par unité de volume que la culture de vers).

Par ailleurs, on mesure le taux de survie des vers et la rétention des kleptoplastes au bout de 2 semaines de jeûne, en absence et en présence d'un inhibiteur de la photosynthèse : le monolinuron.

A. Photosynthèse totale (mg O<sub>2</sub>.L<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>)



B. Cercles : taux de survie des vers (en %), colonnes : taux de rétention des plastes (en % du nombre de plastes initial)



**Document 10. A.** La photosynthèse chez des vers plats *Baicalellia* au bout d'une semaine de jeûne et chez une culture témoin de Diatomées seules. **B.** Le taux de survie des vers *Baicalellia* et le taux de rétention des kleptoplastes au cours d'une période de jeûne de 2 semaines (à 2 semaines, il n'y a plus de trace de kleptoplastes dans les vers, quelle que soit la condition).

**Question 10. Analyser et interpréter le Document 10. Proposez un/des rôle(s) pour les kleptoplastes présents chez *Baicalellia*.**



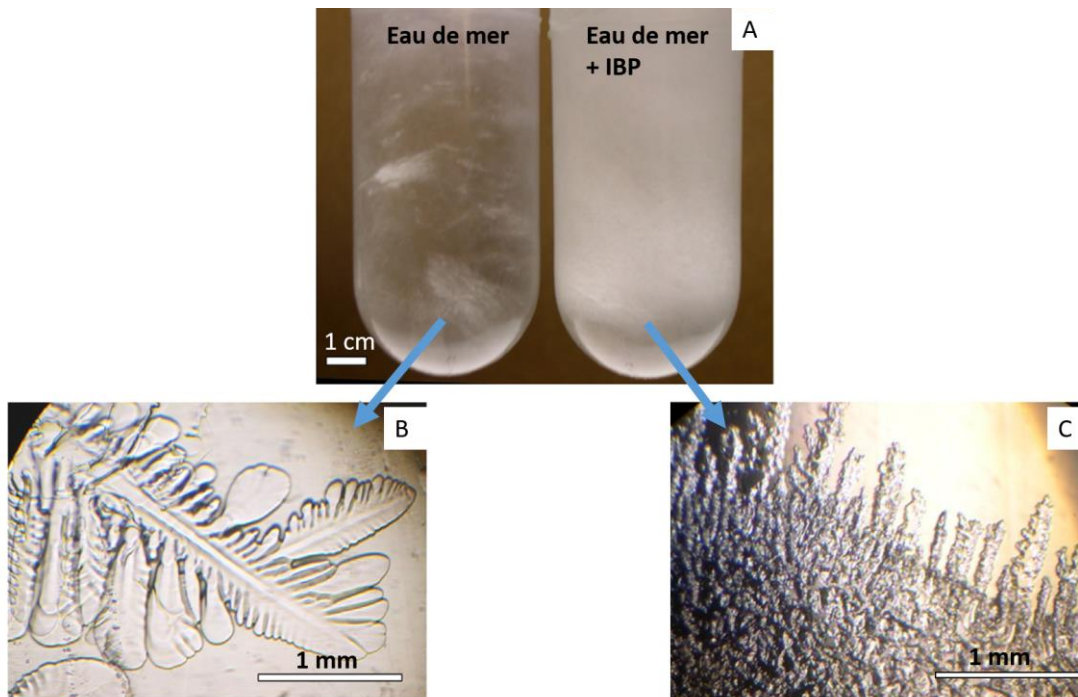
### 3.2 Diatomées, bactéries et résistance au froid

Les Diatomées vivent en région polaire et certaines peuvent survivre et même se multiplier dans la glace. Une protéine cytoplasmique IBP (*Ice Binding Protein*) a été identifiée et intervient dans l'adaptation au froid des Diatomées.

On réalise deux milieux que l'on congèle à  $-4^{\circ}\text{C}$  :

- un milieu témoin de composition semblable à l'eau de mer ;
- un milieu présentant une concentration en IBP semblable à celle du cytosol des Diatomées.

On observe les résultats de ces deux expériences de congélation dans le **Document 11**.



**Document 11.** **A.** Les extrémités des tubes à essais des deux milieux placés à  $-4^{\circ}\text{C}$ . **B.** Un zoom sur les cristaux de glace du milieu témoin. **C.** Un zoom sur les cristaux de glace du milieu avec IBP.

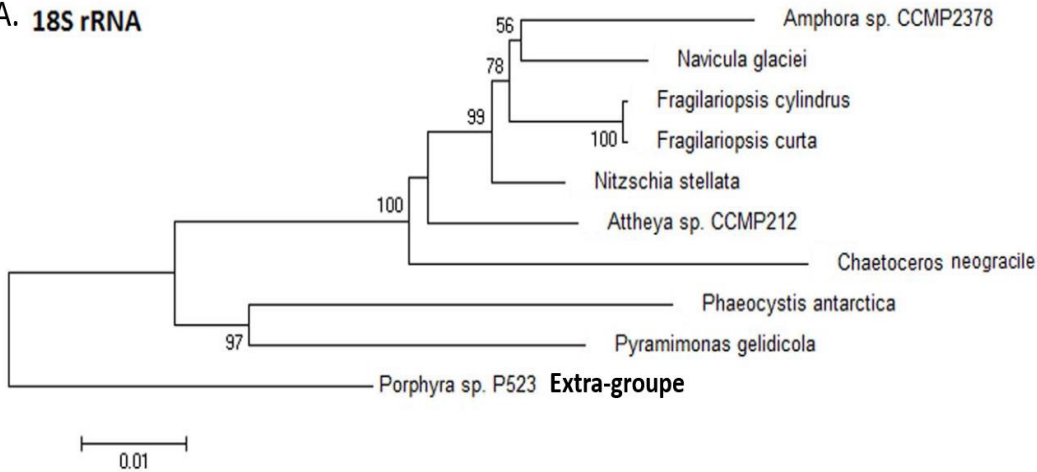
**Question 11.** Observer les résultats du Document 11 et expliquer comment la protéine IBP peut jouer un rôle protecteur des Diatomées vis-à-vis de la congélation.

On réalise deux types de phylogénies pour plusieurs espèces de Diatomées ainsi que quelques algues unicellulaires proches :

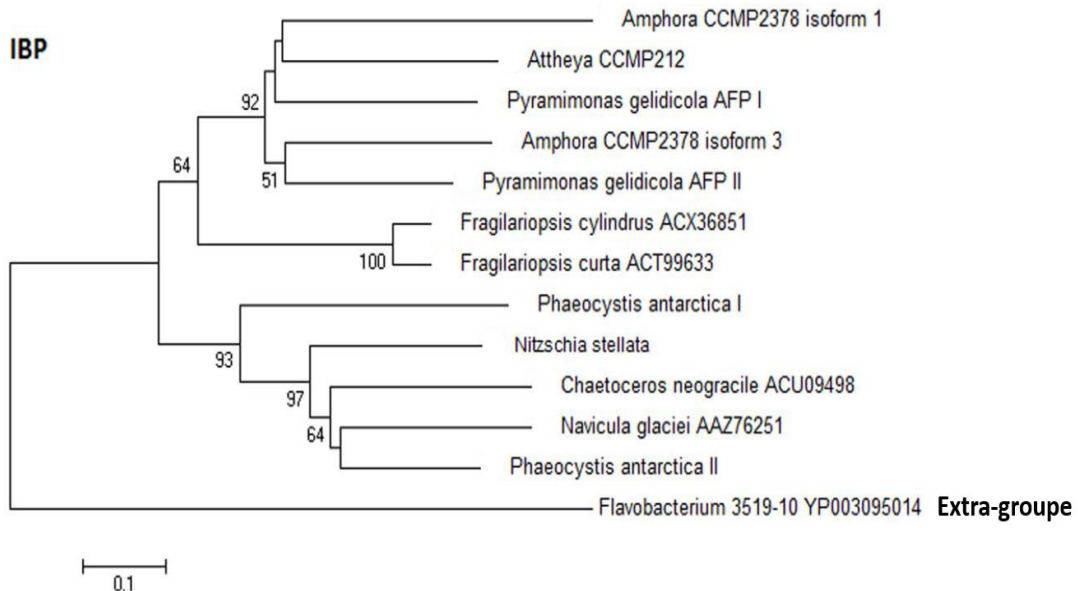
- une **phylogénie A « témoin »** basée sur l'ARN ribosomique 18S ;
- une **phylogénie B** basée sur la séquence du gène codant la protéine IBP.

Les résultats sont présentés en **Document 12**.

**A. 18S rRNA**



**B. IBP**

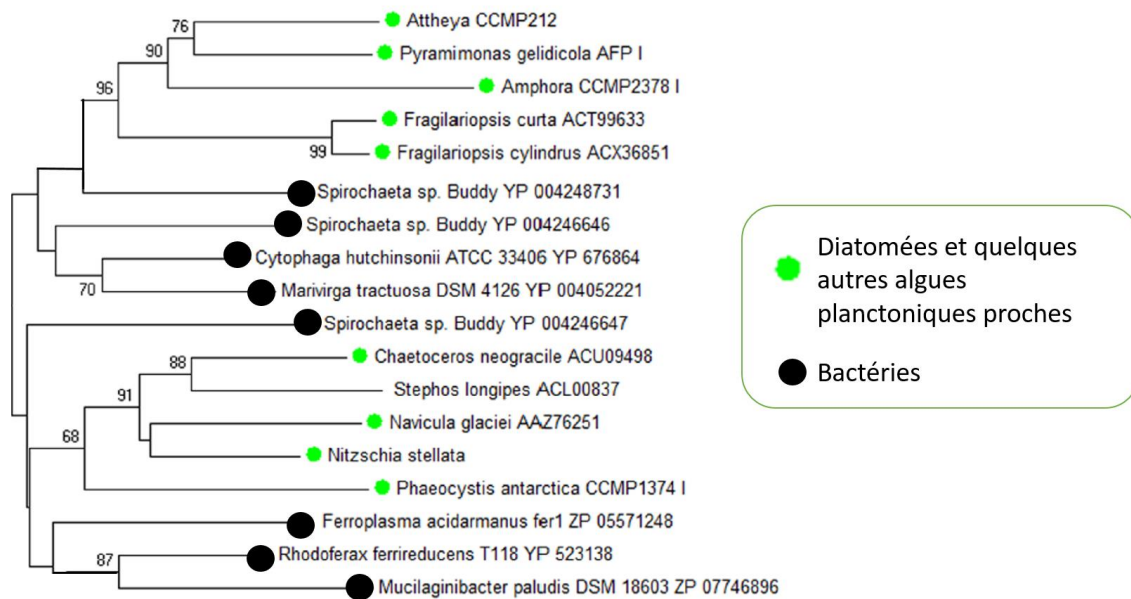


**Document 12. A.** Une phylogénie des Diatomées et de quelques autres algues unicellulaires proches, basée sur la séquence codant l'ARNr 18S. **B.** Une autre phylogénie des mêmes espèces, basée sur la séquence codant la protéine IBP.

**Question 12a.** Pourquoi réalise-t-on souvent des phylogénies à partir de la séquence codant l'ARNr 18S.

**Question 12b.** Qu'est-ce qu'un extra-groupe ? Expliquer son intérêt dans l'établissement d'une phylogénie.

Une autre phylogénie est réalisée également à partir de la séquence IBP, mais cette phylogénie, présentée en **Document 13**, inclut aussi diverses espèces de bactéries possédant la séquence IBP.



**Document 13** Une phylogénie basée sur la séquence IBP.

**Question 13a.** A l'aide des Documents 12 et 13, déterminer quelle est l'origine probable de la séquence IBP chez les Diatomées.

La séquence du gène IBP des Diatomées est dépourvue d'introns.

**Question 13b.** Rappeler ce qu'est un intron en 5 lignes maximum.

**Question 13c.** Cette information sur l'absence d'introns chez la séquence IBP de Diatomées confirme-t-elle l'hypothèse suggérée par les Documents 12 et 13 ? Justifier votre réponse.

Fin de la partie 1.

# BIOLOGIE 2

## (durée conseillée 1h30)

### LE RÉCEPTEUR CB2R AUX ENDOCANNABINOÏDES

Le cannabis est une molécule psychoactive similaire à des molécules produites par diverses cellules des Mammifères, les endocannabinoïdes. Il existe deux types d'endocannabinoïdes notés CB1 et CB2. On s'intéresse à leurs récepteurs. Le récepteur CB1R est très présent dans le système nerveux central et est responsable des effets psychotropes. Cette étude est centrée sur le récepteur CB2R, moins connu que CB1R. CB2R semble avoir un rôle dans les phénomènes d'addiction et la cicatrisation.

#### Partie 4 (4 points)

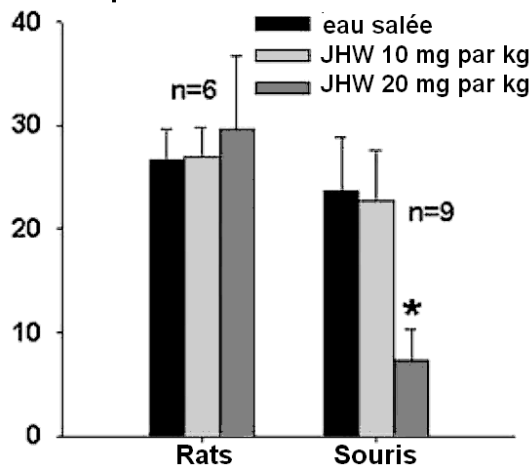
#### Cannabinoïdes et addiction chez les rongeurs

Lors de l'étude des mécanismes de l'addiction chez les animaux, l'administration de cannabis a donné des résultats contradictoires. On cherche à comprendre pourquoi.

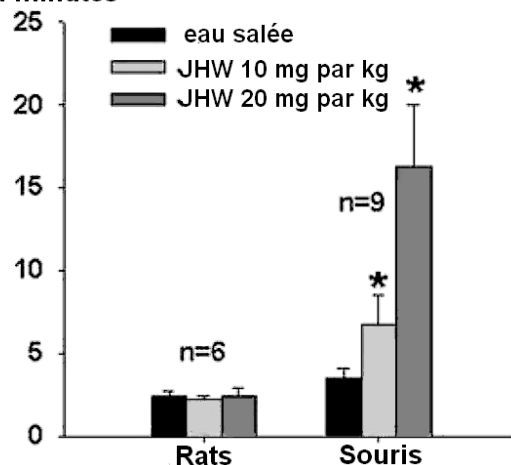
#### 4.1. Effet de l'injection d'un agoniste des récepteurs CB2R chez deux types de rongeurs

Des rats et des souris ont été opérés pour pouvoir, en appuyant sur un levier, s'injecter eux-mêmes de la cocaïne à petites doses. Certains rats ont, de plus, reçu par voie intraveineuse une molécule nommée JHW, qui n'active que les récepteurs CB2R, alors que d'autres ont reçu de l'eau salée.

**A** Nombre d'autoinjections de cocaïne par heure



**B** Délai entre deux autoinjections de cocaïne en minutes



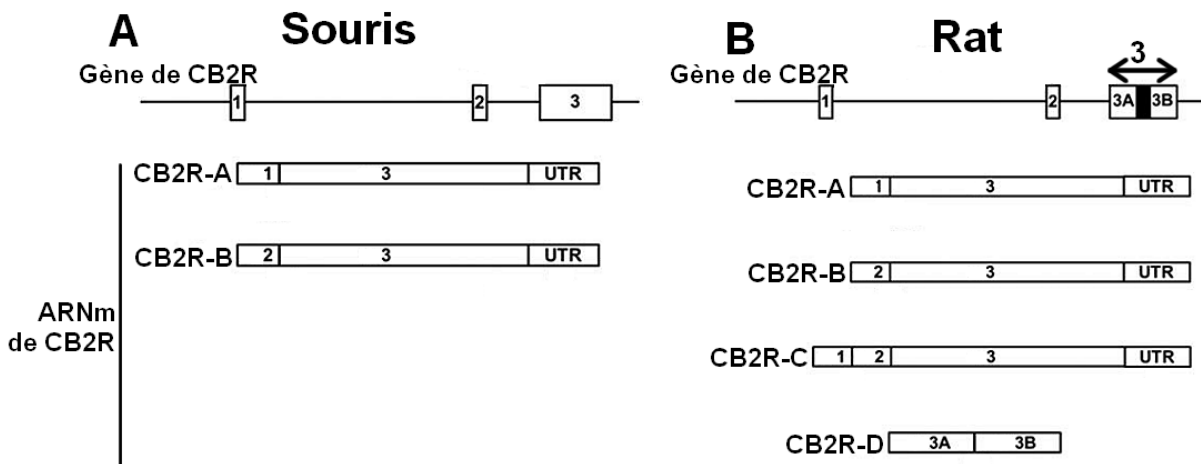
**Document 14.** Nombre d'autoinjections durant une heure (A) et délai entre deux injections (B) de cocaïne chez 6 rats (n=6) et 9 souris (n=9), ayant reçu une injection d'eau salée ou une certaine concentration d'agoniste des récepteurs CB2R nommé JHW. Les concentrations sont exprimées en milligrammes de JHW par kilogramme de masse corporelle du rongeur. Un astérisque au-dessus d'une colonne signale une moyenne statistiquement différente de la colonne qui la précède.

**Question 14a.** Pourquoi injecter de l'eau salée à certains rats ? Quel phénomène veut-on étudier en laissant les rats choisir de s'administrer ou non de la cocaïne ?

**Question 14b.** Quel est l'effet de la molécule JHW sur le nombre d'autoinjections et le délai entre deux injections chez les rats et les souris ? Cela est-il en accord avec l'hypothèse que les récepteurs CB2R sont impliqués dans l'addiction chez les rongeurs ?

**Question 14c.** Proposer au moins une hypothèse pouvant expliquer cette différence.

## 4.2. Expression du gène CB2R chez les rongeurs

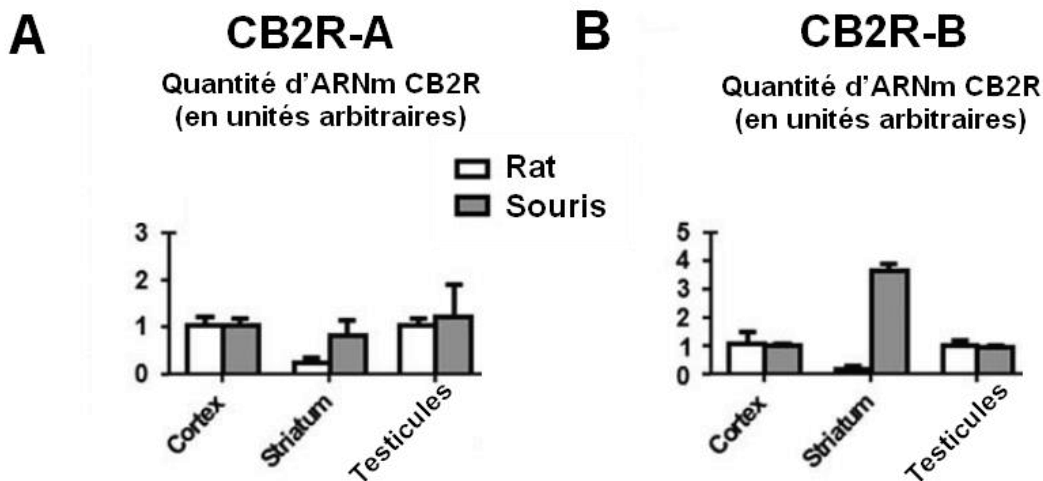


**Document 15.** Le gène de CB2R (ligne du haut) et les ARNm correspondants (en dessous) ont été analysés chez la souris (**A**) et le rat (**B**). Les ARNm et l'ADN ne sont pas dessinés à la même échelle. La boîte 3 contient les boîtes 3A et 3B, ainsi qu'une boîte supplémentaire dessinée en noir.

**Question 15 a.** En comparant les ARNm et le gène, préciser à quoi correspondent les « boîtes » notées 1, 2, 3 ou 3A et 3B présentes dans les gènes de CB2R des deux rongeurs.

**Question 15 b.** Comment obtient-on plusieurs types d'ARNm chez chaque animal et des ARNm supplémentaires chez le rat par rapport à la souris ? Préciser le rôle de la « boîte » noire entre 3A et 3B chez le gène du rat.

Les ARNm notés CB2R-A et CB2R-B sont quantifiés par RT-PCR dans le cortex et une autre partie du cerveau nommée striatum. Le striatum fait partie d'un circuit dit de la récompense, car il est activé entre autres par la prise de drogues. Les testicules sont aussi analysés.



**Document 16.** Quantité des ARNm CB2R A et B, obtenues par RT-PCR dans le cerveau (cortex et striatum) et les testicules, en unités arbitraires, chez le rat et la souris.

**Question 16 a.** Comparer les résultats obtenus chez les rats et les souris dans le Document 16.

**Question 16 b.** À l'aide de l'ensemble des documents de la partie 4, expliquer la différence de comportement entre les rats et les souris observée dans le Document 14.

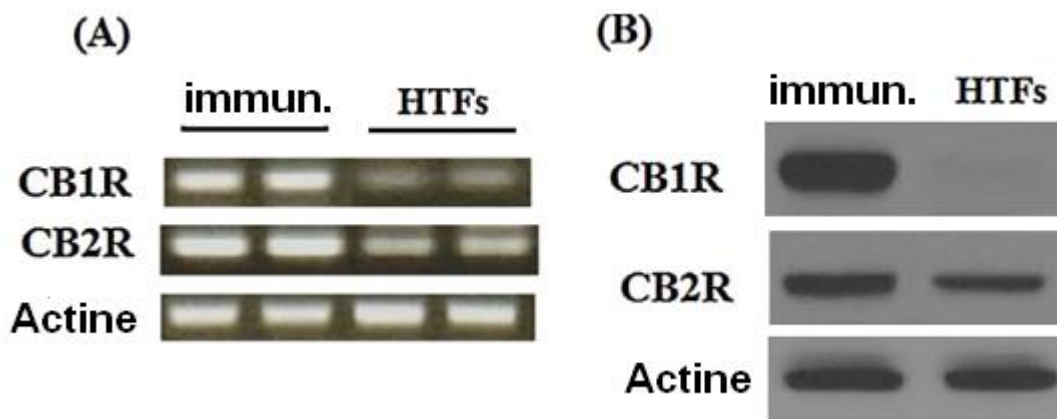
## Partie 5 (5 points)

### CB2R et la cicatrisation de l'œil

Le glaucome est une maladie fréquente chez les personnes âgées, dans laquelle le cristallin s'opacifie et l'acuité visuelle se dégrade. Il faut inciser la cornée pour remplacer le cristallin. Parfois, cette incision cicatrise mal, avec une matrice extracellulaire trop dense. Comme l'usage du cannabis pour soulager la douleur semble réduire les cas de mauvaise cicatrisation, on étudie ici le rôle des récepteurs CB2R dans le contrôle de cette cicatrisation.

#### 5.1. Localisation des récepteurs aux endocannabinoïdes

Les fibroblastes produisant la matrice extracellulaire de la cornée de l'œil sont les Fibroblastes Humains de Tenon (les HTFs). L'expression des gènes CB1R et CB2R est étudiée dans ces cellules HTF et des cellules immunitaires humaines.



**Document 17.** Quantification des ARNm de CB1R et CB2R dans des cellules immunitaires («immun.») et des Fibroblastes Humains de Tenon (HTFs) par RT-PCR **(A)**, et *Western-blot* de CB1R, CB2R et de l'actine **(B)**.

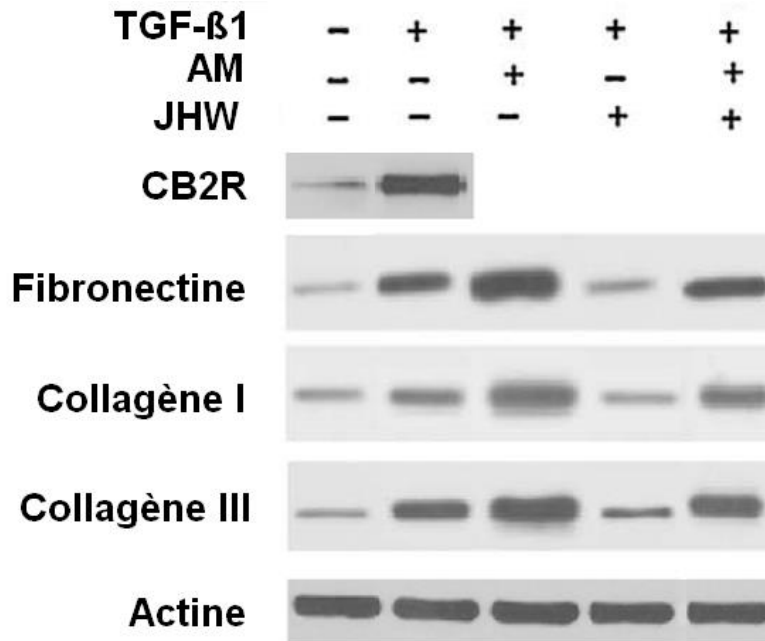
**Question 17 a.** Réaliser un schéma légendé de la matrice extracellulaire animale. Préciser les rôles et la famille de chacune des biomolécules représentées.

**Question 17 b.** Pourquoi utilise-t-on l'actine dans les Documents 17 A et B ?

**Question 17 c.** Analyser et interpréter les résultats du Document 17.

## 5.2. CB2R et synthèse de matrice extracellulaire

Lors du processus de mauvaise cicatrisation, un facteur de croissance nommé TGF- $\beta$ 1 est sécrété en grande quantité. Les chercheurs supposent que cette voie de signalisation pourrait être elle-même sous le contrôle des endocannabinoïdes de type 2 (CB2). Pour tester cette hypothèse, ils analysent les protéines produites par les fibroblastes en présence de TGF- $\beta$ 1 et d'activateur ou d'inhibiteur des récepteurs CB2R.



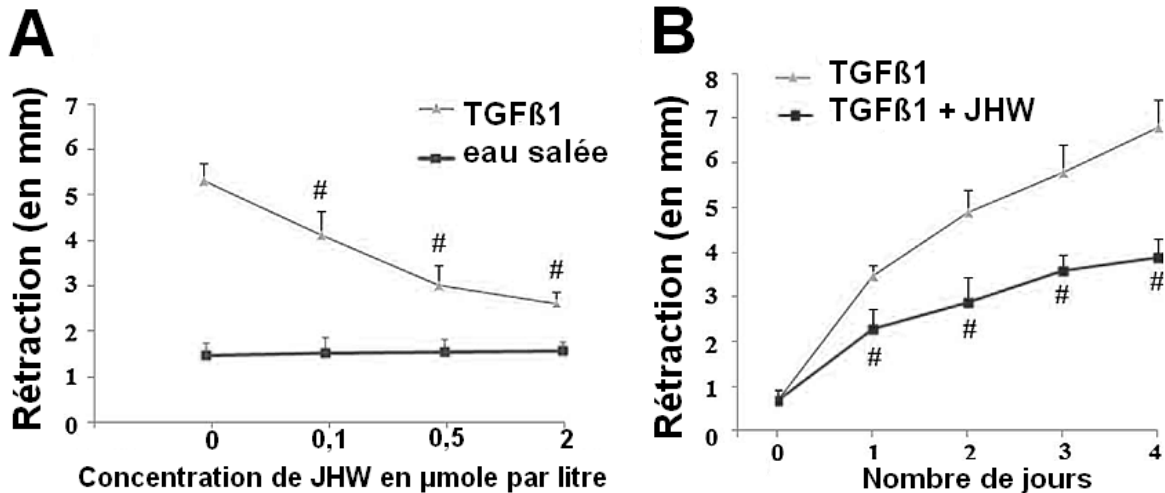
**Document 18.** *Western-blot* diverses protéines produites par les Fibroblastes Humains de Tenon, en présence (+) ou non (-) de TGF- $\beta$ 1, d'un inhibiteur (AM) des récepteurs CB2R, ou d'un activateur (JHW). La quantité de protéine CB2R n'a pas été étudiée dans toutes les conditions. Le *Western-blot* est quantitatif.

**Question 18 a.** Quel est l'effet du TGF- $\beta$ 1 seul sur les protéines produites par les fibroblastes ?

**Question 18 b.** Les résultats du Document 18 valident-ils l'hypothèse émise par les chercheurs ?

### 5.3. CB2R et rétraction de la matrice extracellulaire

De la matrice extracellulaire normale est mise en présence de TGF- $\beta$ 1, et éventuellement de l'activateur des récepteurs CB2R (JHW). La rétraction de la matrice a pour cause un dépôt de protéines en forte quantité, en une zone précise. Ce dépôt local dense rigidifie le réseau protéique de la matrice extracellulaire, qui rompt alors facilement. Comme la matrice est sous tension et élastique, après rupture, sa surface se réduit. Une rétraction trop importante empêche la cicatrisation car la continuité de la matrice extracellulaire entre les cellules est rompue.



**Document 19.** Rétraction de la matrice extracellulaire en présence de TGF- $\beta$ 1 ou d'eau salée, en fonction de la concentration de l'activateur des récepteurs CB2R (JHW) durant 3 jours (**A**), ou en fonction du temps (**B**) pour une concentration de JHW de 0,5 mole.L<sup>-1</sup>, en nombre de millimètres perdus. « # » désigne des valeurs significativement différentes du témoin.

**Question 19 a.** Quel est l'effet de TGF- $\beta$ 1 sur la matrice extracellulaire ?

**Question 19 b.** Quel est l'effet de CB2R sur la matrice extracellulaire ?

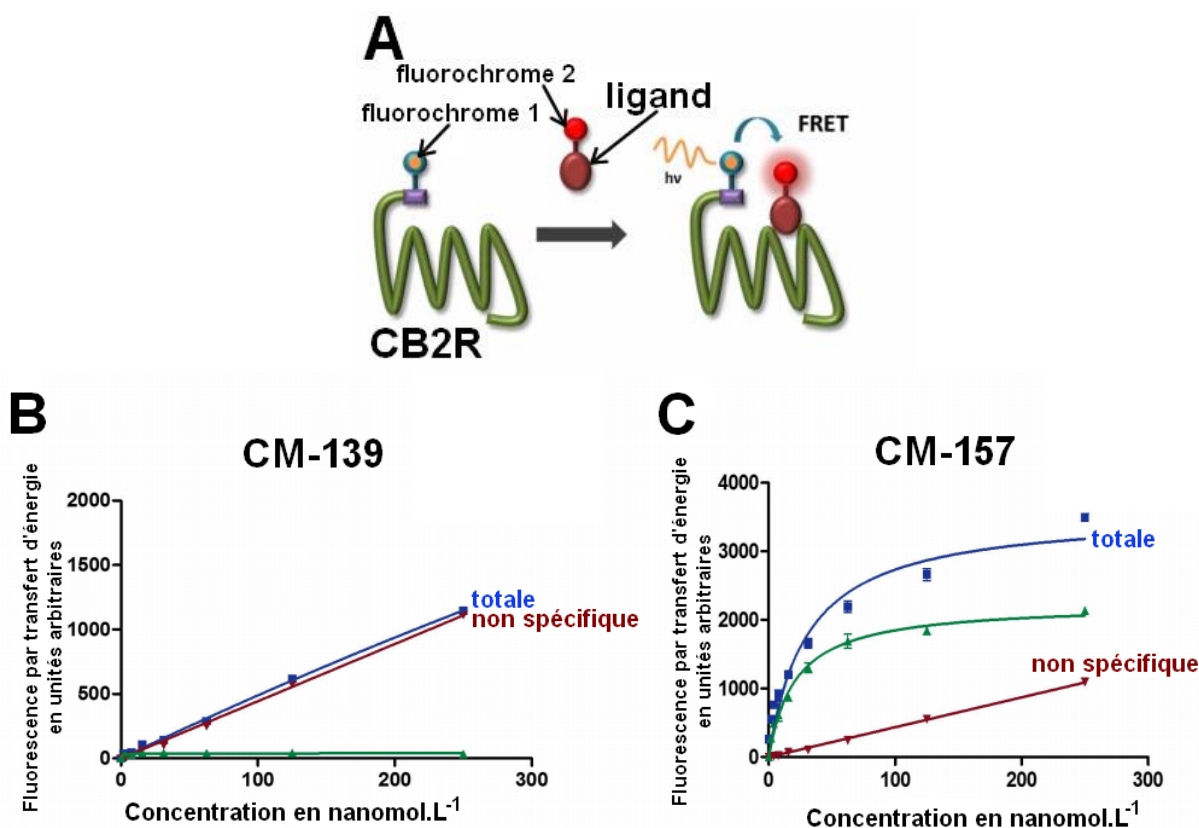
**Question 19 c.** À l'aide de l'ensemble des documents de la partie 5, expliquer à l'aide d'un schéma pourquoi (1) le TGF- $\beta$ 1 induit une mauvaise cicatrisation, et (2) les endocannabinoïdes de type CB2 limitent cet effet du TGF- $\beta$ 1.



## Partie 6 (1 point)

### Identification de ligands de CB2R

Pour améliorer la cicatrisation, on souhaite activer sélectivement les récepteurs CB2R, afin d'éviter les effets psychotropes associés aux récepteurs CB1R. La fixation de CB2R à des ligands est étudiée par transfert d'énergie entre molécules fluorescentes (FRET). Un fluorochrome (fluorochrome 1) est ajouté au récepteur CB2R, et un autre agent fluorescent (fluorochrome 2) est fixé sur les ligands. On applique une longueur d'onde qui active l'agent fluorescent de CB2R. Si un autre agent fluorescent est au contact de celui-ci, il peut devenir fluorescent à son tour. Cet effet de transfert d'énergie ne se produit pas à distance. Les ligands utilisés sont deux molécules synthétiques notées CM-139 et CM-157, qui n'activent pas les récepteurs CB1R.



**Document 20.** (A) Principe de méthode de transfert d'énergie entre molécules fluorescentes (FRET). (B et C) Fluorescence par transfert d'énergie en unités arbitraires, mesurée dans une cellule contenant le récepteur CB2R couplé à un agent fluorescent et des concentrations croissantes d'un ligand fluorescent, qui est respectivement CM-139 en B et CM-157 en C. La fluorescence totale est indiquée en bleu, et la fluorescence non spécifique mesurée en absence de CB2R est donnée en rouge.

**Question 20.** Après avoir expliqué ce que représente la courbe en vert, analyser le Document 20 afin de déterminer si ces deux molécules sont ou non des ligands spécifiques de CB2R.

*Fin de l'épreuve*