

## RAPPORT DE L'ÉPREUVE ÉCRITE DE BIOLOGIE - SESSION 2023

### Écoles partageant cette épreuve :

ENS Paris-Saclay, ENS (Paris), ENS de Lyon, ENPC, Mines de Paris

### Coefficients (en pourcentage du total des points de chaque concours) :

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

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

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

ENPC – Mines de Paris : 5%

### **Membres du jury :**

Guillaume Barthole, Laure Bernard, Léonard Dupont, Marine Euvrard, Benoît Maffei, Anne-Charlotte Marsollier, Mathias Penot, Déborah Prévôt, Stéphane Rety et Elena Rondeau.

L'épreuve écrite de biologie de la session 2023, d'une durée totale de 6h, proposait aux candidates et aux candidats<sup>1</sup> de réfléchir au métabolisme énergétique à différentes échelles. Le sujet de synthèse (partie A) d'une durée conseillée de 2 h traitait de la coopération entre compartiments cellulaires, entre cellules et entre organes dans le métabolisme énergétique. L'étude de documents (parties B et C) permettait d'aborder le métabolisme particulier des cellules cancéreuses et les coopérations métaboliques entre neurones et astrocytes au sein du cerveau.

La quasi-totalité des candidats ont abordé les trois parties, souvent de manière inégale. Le jury salue la très grande qualité de quelques copies qui ont su faire preuve de synthèse et de rigueur dans leur appréhension des différentes thématiques.

### **Partie A (synthèse) : Coopération entre compartiments cellulaires, entre cellules et entre organes dans le métabolisme énergétique.**

L'épreuve de synthèse permet d'évaluer les capacités de **communication, de rédaction** et d'**argumentation scientifique**. Le sujet proposé amenait les candidats à appréhender le métabolisme énergétique sous un angle nouveau et différent de celui du programme ; les incitant à décroquer leurs connaissances pour l'envisager à différentes échelles. Il nécessitait une compréhension solide et approfondie des notions sous-jacentes pour en faire une sélection et une présentation rigoureuse des informations pertinentes.

---

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

## 1. Attendus et contenu

### ***Délimitation du sujet***

Pour pouvoir envisager le sujet dans son entièreté et proposer une trame qui y réponde, il était nécessaire de bien en définir les différents termes. Si les notions de compartiment, cellule ou organe ont souvent été explicitées plus ou moins adroitement, les notions de coopération et de métabolisme énergétique n'ont été qu'effleurées voire ignorées par une bonne partie des candidats, ce qui a amené à de longs développements hors-sujet. Le jury rappelle qu'une **bonne définition des termes du sujet** en introduction est une condition indispensable pour pouvoir le circonscrire de manière argumentée.

De plus, il est essentiel que l'exposé des notions par le candidat réponde au sujet et réponde à la problématique qu'il a lui-même formulée. Ainsi de longues explications sur la glycolyse, le cycle de Krebs ou encore la photosynthèse n'ont pas été valorisées si le candidat ne montrait pas *où, quand, et comment* se faisait la coopération.

Sur l'ensemble des copies, la quasi-totalité des points attendus dans le barème ont été attribués au moins une fois, preuve que les candidats possédaient les connaissances nécessaires pour répondre au sujet.

### ***Notions attendues***

Le jury attendait une explicitation des modalités de la coopération entre compartiments, entre cellules et entre organes allant des structures impliquées jusqu'aux mécanismes qui permettent de la contrôler. Les candidats étaient libres de choisir les exemples les plus appropriés et ceux qu'ils maîtrisaient le mieux.

Ainsi, on pouvait montrer que la coopération dans le cadre du métabolisme énergétique se traduisait par des échanges de molécules impliquées dans des voies métaboliques produisant de l'énergie, et ce à toutes les échelles, avec parfois, une étape de stockage transitoire.

Ces échanges nécessitent toujours un déplacement des molécules, que ce soit par diffusion ou par des mécanismes convectifs, avec franchissement d'une barrière membranaire.

Enfin, cette coopération dans le métabolisme énergétique est contrôlée (notamment temporellement) de manière intrinsèque par l'équilibre des flux et la demande énergétique mais aussi par des communications hormonales (et nerveuses) à l'échelle de l'organisme.

### ***Points fréquemment développés et bien traités par les candidats***

- La coopération métabolique entre compartiments avec pour exemple le catabolisme oxydatif du glucose ou la photosynthèse.
- L'importance d'un fluide convectif pour la coopération à l'échelle de l'organisme entier avec pour exemple la circulation sanguine des Mammifères ou la circulation des sèves des Angiospermes.
- L'aspect multi-échelle du sujet, du compartiment à l'organisme a toujours été envisagé.

### ***Quelques problèmes récurrents présents dans les copies***

- Le terme de coopération a rarement été défini, ce qui a conduit à des digressions lors du développement. Il pouvait être envisagé comme l'« action de participer à une fonction commune », la fonction commune étant ici le métabolisme énergétique.
- Le terme de « métabolisme énergétique », lui aussi rarement défini, a conduit certains candidats à présenter l'expression génétique et son lien avec la compartimentation cellulaire.

- Si l'idée d'un transport par convection des molécules du métabolisme énergétique est très souvent abordée, leur transport par diffusion est rarement envisagé alors qu'il est tout aussi important sur de courtes distances.
- Les échanges transmembranaires sont rarement présentés dans les copies et souvent résumés à une flèche traversant une membrane dans les schémas ; et encore plus rarement avec le niveau de rigueur nécessaire à leur explication lorsqu'ils sont détaillés.
- La « théorie endosymbiotique » permettant d'expliquer l'acquisition de la mitochondrie et du chloroplaste est trop souvent considérée et présentée comme une hypothèse qui reste à être démontrée.
- La majorité des exemples ont été pris chez les Mammifères ou les Angiospermes, alors que de nombreux exemples chez d'autres groupes d'eucaryotes, bactéries, archées pouvaient être mobilisés.

## **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 de soin sont notables dans de nombreuses copies, même si la lisibilité de certaines est parfois limitée (écriture trop petite, pas assez aérée) gênant la fluidité de la lecture. 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, car des erreurs grossières sur le vocabulaire scientifique rendent la lecture difficile. Les abréviations autres que celles communément admises (ATP, ...) sont à bannir, même si elles sont définies. Il en est de même pour le style télégraphique ou les expressions s'apparentant à du langage oral. Il est également conseillé de garder un style d'écriture sobre et des structures de phrases simples. Les doubles négations sont à proscrire.

Le jury tient à féliciter les candidats, relativement nombreux, qui utilisent un vocabulaire précis et bien choisi. Le jury tient également à préciser qu'il s'attend à ce que les concepts clefs répondant au sujet soient explicités et les notions expliquées - pas seulement sous-entendues au détour d'un exemple, d'un schéma ou d'une phrase. Ainsi, il est nécessaire d'énoncer la notion présentée, l'expliquer par des mots ou à l'aide d'un schéma correctement légendé puis de l'illustrer par un exemple précis. Par exemple, placer un « rond » sur une membrane pour faire transiter une molécule de part et d'autre ne permet pas d'expliquer la notion de transporteur ou son importance fonctionnelle dans la coopération.

### ***Introduction***

L'introduction est un exercice de style mal maîtrisé par les candidats, même si la majorité d'entre eux essayent de suivre ces trois étapes-clefs (présentation du sujet / problématique/ annonce du plan).

Trop peu de copies prennent la peine de partir d'un contexte général pour amener le sujet. Parmi les accroches intéressantes, partir d'une pathologie métabolique comme le diabète permettait d'introduire facilement le sujet. Et comme déjà énoncé, trop peu de candidats définissent tous les termes du sujet.

Certains candidats ont choisi de limiter leur exposé aux pluricellulaires, ce qui n'était pas nécessaire et non suggéré dans le sujet, sachant que des unicellulaires possèdent une compartimentation intracellulaire ! En revanche, la limitation au métabolisme énergétique pouvait être précisée et discutée.

Tous les candidats présentent une problématique, mais celle-ci est en général très basique « Comment les compartiments, les cellules et les organes coopèrent dans le métabolisme énergétique ? » ce qui n'est pas de nature à stimuler la curiosité du lecteur et à proposer un plan avec un fil directeur où les notions s'enchaînent de manière logique. On pouvait par exemple remarquer que tous les organes, cellules et compartiments ont besoin d'énergie (souvent sous forme d'ATP) mais que les voies métaboliques qui permettent d'en produire sont complexes, multi-étapes, et partitionnées spatialement et temporellement entre compartiments, cellules et organes. On pouvait alors se demander comment ils coopèrent pour permettre une production d'énergie adaptée aux besoins.

Enfin, le jury tient à souligner que bon nombre d'introductions dévoilent d'emblée l'ensemble des notions qui seront présentées, ce qui les fait davantage ressembler à des conclusions. De fait, les conclusions reprennent en général les points déjà présentés en introduction, donnant l'impression que le questionnement n'a pas avancé depuis l'introduction.

### ***Plan et fil conducteur***

Très souvent, les candidats ont proposé un plan par échelle, en référence aux 3 mots clefs cités dans l'intitulé du sujet, mais ce n'était probablement pas la manière la plus synthétique et la plus démonstrative d'aborder la question, amenant à des redondances et redites dans le développement.

De nombreux candidats se sont égarés lors du développement par manque de définition du terme « coopération » et du terme « métabolisme énergétique », où l'on voyait du métabolisme dans différents compartiments mais sans référence à la production d'énergie, ou encore la nutrition d'une Angiosperme ou d'un Métazoaire pluricellulaire sans lien avec le métabolisme produisant de l'énergie.

Pour être efficace, le plan doit être notionnel (avec des titres de parties y faisant référence) et ne pas consister uniquement en une suite d'exemples. Le jury rappelle que ce sont avant tout les notions abordées qui sont valorisées, illustrées par l'exemple au choix du candidat.

### ***Démarche scientifique et expérimentale***

La démarche hypothético-déductive, consistant à mettre en évidence des phénomènes biologiques (observations, expériences) avant d'en décrire le mécanisme et d'en dégager une notion est très rarement utilisée, ce que le jury déplore vivement. Chaque observation, mise en évidence ou présentation d'expérience historique ou actuelle a été fortement valorisée dans le barème : marquage isotopique (radioactif ou stable) permettant de suivre le trajet et la modification d'une molécule, utilisation de mutants, ...

### ***Exemples et illustrations***

Le jury félicite les candidats qui ont fait l'effort de choisir des exemples variés illustrant la coopération à toutes les échelles. Le jury déplore que beaucoup de candidats restreignent le sujet et les exemples aux organismes pluricellulaires.

La qualité des illustrations est extrêmement variable d'une copie à l'autre que ce soit dans la réalisation graphique, la propreté, le niveau de détails et la précision de la réalisation et des légendes. Tous ces éléments sont valorisés dans le barème ainsi qu'un titre approprié et une échelle lorsque cela est pertinent.

## **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 ; notions répondant ainsi à la question énoncée en introduction. Cet aspect conclusif est absent de la grande majorité des copies.

La conclusion se termine généralement par une ouverture qui permet de mettre en perspective la question et le sujet dans un contexte plus général et de dépasser les limites posées en introduction. Dans une bonne partie des copies, celle-ci est absente alors que de nombreux sujets s'y prêtent : coopération dans le métabolisme au sens large (synthèse de protéines extracellulaires), coopération inter-organismes en écologie, ...

## **Parties B, C et D (étude de documents) : commentaires généraux**

La grande majorité des copies ont traité au moins en partie les deux exercices proposés, démontrant à nouveau une bonne préparation des candidats à cette épreuve difficile et exigeante. Le jury félicite notamment les candidats qui ont abordé chaque partie avec autant de rigueur et de méthode.

### **1. Remarques et conseils méthodologiques**

L'analyse de document permet d'évaluer diverses compétences scientifiques qui sont au programme de BCPST et TB :

- (1) la capacité à **analyser des résultats expérimentaux**, y compris **de manière critique**,
- (2) la capacité à **comprendre des protocoles** et à **proposer soi-même des expériences**,
- (3) la capacité à **faire la synthèse de résultats expérimentaux** se rapportant à un même sujet, à prendre du recul vis-à-vis d'elle et à en **tirer des conclusions** et un modèle cohérent le cas échéant,
- (4) la capacité à mener une **réflexion argumentée sur les phénomènes biologiques** mis en évidence et à **proposer des hypothèses pertinentes** permettant de les expliquer.

Pour aider les candidats à se préparer à cette épreuve, le jury rappelle quelques conseils méthodologiques :

- **Lire attentivement l'énoncé.** L'énoncé comprend le texte, mais aussi les légendes des figures. Il contient les informations essentielles à la compréhension des documents et pose l'objectif de chaque expérience. Il faut tenir compte de toutes les informations fournies pour proposer des réponses les plus précises possibles. Par exemple, la légende de la figure 3 précisait la concentration en pyruvate, information importante pour répondre à la question 3.

- **Maîtriser les principes des techniques de base de biologie.** Le principe de certaines techniques de base de biologie sont mal maîtrisées par certains candidats (cinétique enzymatique, imagerie par fluorescence, rôle du témoin de charge d'un Western blot – il doit être analysé et non seulement identifié, permettant ensuite une analyse quantitative des différentes pistes -, ...). A ce propos, le jury rappelle que les témoins des expériences doivent être repérés et analysés par les candidats ; de leur validité dépend l'exploitation des autres conditions. Une simple phrase mentionnant « Un témoin a été réalisé » n'apporte rien à l'analyse. De plus, le vocabulaire spécifique des techniques doit être maîtrisé et le jury note une amélioration sur ce point.

- **Comprendre les expériences réalisées.** Lorsque le principe des expériences n'est pas au programme, l'énoncé apporte les éléments nécessaires à la compréhension de l'expérience réalisée. Ces expériences sont souvent complexes, et c'est au candidat de faire l'effort de comprendre la question biologique posée et le principe de l'expérience réalisée. Parfois, des questions proposées dans l'énoncé l'y invite (comme les questions 2a, 3a de la partie B ou 5a de la partie C) mais ce n'est pas toujours le cas.

- **Analyser** les documents en profondeur et **de manière détaillée** en s'appuyant sur la légende : il convient d'identifier le(s) témoin(s), de comparer les conditions deux à deux, de décrire et quand c'est possible de quantifier judicieusement les variations pertinentes constatées, de décrire précisément les images, d'analyser et de comparer les grandeurs des paramètres mesurés, de s'interroger sur la significativité des différences observées, enfin, de s'intéresser à l'ensemble des données présentées dans la figure. Très souvent les candidats survolent les figures en isolant quelques interprétations, pas toujours les plus pertinentes, et sans exhaustivité.

- **Utiliser un vocabulaire précis et adapté.** Dire qu'une valeur est « normale » n'a pas la même signification que « la valeur est identique à celle trouvée dans le contrôle ». De même, dire que HIF-1 est moins transcrit (figure 6A) est très imprécis. Il s'agit de HIF-1 $\alpha$ , une des sous-unités de HIF-1 ; il s'agit de la forme protéique et non d'un ARNm (à préciser) ; l'expérience réalisée, en l'occurrence un Western blot, ne permet en rien d'affirmer qu'il s'agit d'un contrôle transcriptionnel. Le jury encourage les candidats à utiliser le bon vocabulaire avec rigueur pour analyser le plus précisément possible les résultats expérimentaux proposés. De même, mettre des guillemets pour se permettre d'utiliser des termes peu opportuns est à éviter.

- **Interpréter et conclure à l'issue de chaque figure.** En restant au niveau de la simple description ou de l'analyse superficielle, il est difficile de progresser dans la compréhension du phénomène biologique étudié. Il est nécessaire d'exploiter l'ensemble des données contenues dans le document, puisque toutes sont utiles pour appréhender le phénomène proposé. Le jury recommande de suivre toutes les étapes selon le schéma classique suivant : (1) analyse des résultats, (2) interprétation des résultats, (3) conclusions (notamment s'il y a plusieurs sous-figures) et éventuellement (4) énoncé d'hypothèses explicatives. Il est essentiel de commencer par l'analyse des témoins pour pouvoir conclure rigoureusement. Enfin, il ne faut pas surinterpréter les résultats expérimentaux, et déduire des relations de cause à effet à partir de simples corrélations.

- **Proposer des hypothèses explicatives mais veiller à les différencier des conclusions** (en les mentionnant au conditionnel ou en commençant la phrase par une locution du type « On peut supposer que ») **et à les justifier.** Si le jury encourage les candidats à proposer des hypothèses après l'interprétation des résultats, celles-ci ne doivent pas être reprises dans les questions suivantes comme des éléments démontrés, au risque d'aiguiller l'analyse dans une mauvaise direction. Elles doivent au contraire être testées à nouveau et remises en question par les nouvelles données. De plus, lorsqu'il est demandé de proposer des hypothèses celles-ci doivent être justifiées sur la base d'arguments et de données issus des connaissances, des données de l'énoncé ou des conclusions tirées des résultats et non reposer sur une intuition.

Il est par ailleurs essentiel pour des étudiants engagés dans des études scientifiques de pouvoir réfléchir et envisager, pour chaque résultat, les différentes interprétations/hypothèses explicatives possibles. Il est parfois explicitement demandé de proposer plusieurs hypothèses, d'autres fois c'est aux candidats de le faire spontanément (question 1c partie B ou question 1 partie C).

- **Intégrer l'ensemble des données apportées par les différentes figures dans un modèle général qui doit être construit tout au long de l'exercice.** Les sujets sont conçus pour permettre aux candidats de proposer

une vision d'ensemble du phénomène étudié en faisant la synthèse de leurs interprétations successives. Sauf cas particulier (ou mentionné), les figures ne sont pas indépendantes les unes des autres. Certaines questions, en général à la fin de chaque partie, incitent à un gros effort de synthèse (questions 4b, 7b partie B ou 3c, 5c partie C) qui ne doit pas se limiter à résumer la question précédente. Le jury attend que les réponses aux différentes questions soient cohérentes entre elles et s'appuient sur (ou soient discutées en fonction) des réponses précédentes. Si des incohérences apparaissent, ce qui est parfaitement possible lors de raisonnements scientifiques, le jury valorise le fait qu'elles soient commentées de manière pertinente.

- **Réaliser des schémas bilans complets.** Tout schéma doit être explicite dans ses figurés et ses représentations et légendé avec la plus grande rigueur (cf supra) : un schéma non compréhensible par le jury ne pourra pas être valorisé. Le jury est particulièrement attentif à la complétude des schémas proposés, leur objectif étant de récapituler toutes les interprétations tirées des questions précédentes, et à la rigueur des informations qui y figurent (liens de cause à effet versus simples corrélations, informations démontrées par les expériences précédentes versus simples hypothèses, etc)

- **Concision, clarté et rédaction.** Il est inutile d'introduire chaque expérience par une description du protocole qui paraphrase le texte. Il est préférable d'approfondir l'étude des résultats proposés. De plus, l'écriture et la syntaxe doivent être soignées de manière à être déchiffrable et compréhensible, une écriture illisible, un style télégraphique ou allusif (« le mutant et le sauvage se comportent de la même manière ») sont préjudiciables. Il est fortement recommandé de préférer des phrases courtes mais claires, à des phrases longues comportant de si nombreuses propositions subordonnées qu'elles en deviennent incompréhensibles. De plus, dans les expériences proposées dans ce sujet, de nombreux sigles se ressemblent HIF-1 $\alpha$ , HIF-1 $\beta$  ; MCT1, MCT2 ; le jury remercie par avance les futurs candidats de soigner leur calligraphie pour permettre un bon discernement des différentes conditions à la lecture des copies.

Pour faire le bilan de cette session, voici quelques points positifs et problèmes récurrents rencontrés dans les copies.

### **Points positifs**

- De nombreux candidats ont le réflexe de quantifier leurs analyses de résultats, mais certains se contentent de mentionner « plus grand »/« plus petit » là où on attend un ordre de grandeur (10 fois plus grand/10 fois plus petit).
- Une majorité des candidats font l'effort de proposer des hypothèses explicatives lorsque cela est demandé, le jury les encourage à continuer ainsi en justifiant leurs propos.
- Le jury note une amélioration dans la compréhension du principe du Western blot.
- Lors de l'interprétation des résultats, un grand nombre de candidats ont pensé à commenter la significativité de ceux-ci en soulignant le chevauchement ou non des barres d'erreurs, mais certaines copies n'en font jamais mention.
- La plupart des candidats restent prudents dans leurs analyses et signalent que leurs propositions restent, à ce stade, des hypothèses.
- Dans l'ensemble, les candidats ont su faire preuve d'esprit critique face à leurs analyses en détectant certaines incohérences (notamment pour la partie B) même s'ils n'ont pas tous été capables de les interpréter. Très peu en revanche sont capables de souligner que certains documents présentent des résultats similaires à des documents précédents (notamment dans la partie C) alors que cela est tout aussi important que de souligner les incohérences.

### **Quelques problèmes récurrents présents dans les copies et pouvant être améliorés**

- Les candidats négligent de nombreuses informations fournies par l'énoncé. Le jury les invite à lire avec attention et à relever les informations importantes mentionnées dans les courts paragraphes de texte. Il était notamment clairement indiqué, pour la partie B, que le bortezomib est un inhibiteur du protéasome, ce n'était donc pas une conclusion à tirer de la figure mais à utiliser pour aller plus loin dans l'interprétation. Le jury conseille aux candidats de ne pas hésiter à surligner les informations susceptibles d'être utiles pour la suite lors de la lecture du sujet.
- 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. Cette démarche trop superficielle ne permet pas de progresser dans les questions et l'exercice.
- Les phrases sont parfois trop complexes : mieux vaut utiliser un vocabulaire simple et précis dans des phrases courtes plutôt que des tournures compliquées et faussement savantes qui ne donnent aucune information pertinente. Par ailleurs il ne faut pas hésiter à faire des schémas interprétatifs, qui peuvent accompagner la réponse textuelle à la question.
- L'analyse des résultats est parfois très désordonnée et manque de structure : Les résultats sont présentés dans le désordre ou partiellement alors qu'il est essentiel de discuter des témoins ou contrôles avant les autres résultats. De même, il est essentiel de bien rappeler ce qui est comparé (condition versus témoin ou deux conditions entre elles).
- Les paraphrases du sujet ou la simple lecture des graphiques ne sont pas des interprétations. On a pu lire des choses comme « le mutant et le sauvage se comportent de la même manière » ou « Sans Na<sup>+</sup>, la fluorescence du 6-NBDG est de 8 UA et similaire au contrôle donc le Na<sup>+</sup> est important » sans plus de précision, ce qui n'apporte rien à la compréhension des mécanismes sous-jacents.

### **Partie B - Métabolisme des cellules cancéreuses : éléments de réponse et commentaires**

#### Question 1 :

**a.** Les réponses ont été satisfaisantes mais rarement approfondies. Il était notamment possible de relier les concentrations ioniques du milieu de culture à celles connues dans le milieu extracellulaire ; de mentionner l'importance du CO<sub>2</sub> dans le tampon pH du milieu, etc.

**b & c.** La comparaison cellules saines/cellules cancéreuses a bien été effectuée par la majorité des candidats, pas toujours quantifiée, et une majorité d'entre eux a fait l'hypothèse d'une fermentation lactique augmentée. Peu de candidats ont poussé la réflexion pour proposer d'autres hypothèses explicatives.

#### Question 2 :

**a.** L'explicitation du fonctionnement du dispositif expérimental a été réalisée par 90% des candidats mais souvent de manière superficielle, en omettant plusieurs éléments dans la logique explicative. La sonde JC-1 émet une fluorescence (avec un pic) à 535 nm sous forme de monomère et à 595 nm sous forme d'agrégat. Lorsqu'une mitochondrie est fonctionnelle et active, la différence de potentiel entre la matrice mitochondriale et l'espace inter-membranaire est négative. JC-1, molécule lipophile et chargée positivement, traverse les membranes depuis le milieu de culture et s'accumule dans la matrice mitochondriale en quantité suffisante pour s'agréger. La fluorescence à 595 nm augmente et celle à 535 nm



diminue. Avec des mitochondries non fonctionnelles, JC-1 ne s'accumule pas, ne s'agrège pas et la fluorescence à 535 nm reste stable.

**b.** Peu de candidats décomposent l'analyse d'une courbe (sauvage par exemple) et expliquent les phénomènes observés ; la quasi-totalité indiquent que la courbe des cellules cancéreuses est identique à celle des cellules sauvages, omettant au passage les témoins. Le jury tient à rappeler qu'il attend une analyse complète et rigoureuse des expériences réalisées. On pouvait ainsi montrer pour des cellules saines, une augmentation de la fluorescence à 535 nm liée à JC-1 monomérique, suivie d'une diminution lors de l'ajout d'un cofacteur réduit corrélée à une augmentation de la fluorescence à 595 nm liée à l'accumulation et l'agrégation de JC-1 dans la mitochondrie. Il s'agit d'un témoin positif, validant le protocole expérimental. L'ajout d'antimycine A, inhibiteur de la chaîne respiratoire, entraîne une diminution de l'agrégation de JC-1. Sur des mitochondries inactivées, la fluorescence à 535 nm augmente en présence de JC-1 mais celle à 595 nm n'augmente pas en présence de succinate. Cette seconde expérience constitue le témoin négatif.

**c.** A cette question, les réponses ont majoritairement corroboré l'hypothèse d'une fermentation lactique exacerbée, sans approfondissement et sans souligner ce que pouvait écarter les résultats de l'expérience qui venait d'être réalisée.

### Question 3 :

**a.** La majorité des candidats ont bien identifié et justifié la longueur d'onde requise pour le suivi expérimental. En revanche, de manière surprenante, un nombre relativement restreint ont proposé une représentation propre, soignée et justifiée de l'allure de la cinétique. Le jury attendait que les candidats justifient la réaction suivie  $\text{Pyruvate} + \text{NADH} \rightarrow \text{Lactate} + \text{NAD}^+$ , le suivi spectrophotométrique du NADH donnant une courbe décroissante jusqu'à consommation totale du NADH ou équilibre de la réaction, le pyruvate étant introduit en excès. La première phase est approximativement linéaire et appelée phase stationnaire ; ensuite la quantité de NADH diminue de moins en moins vite avant d'atteindre l'équilibre de réaction, où la quantité de NADH est alors constante et minimale.

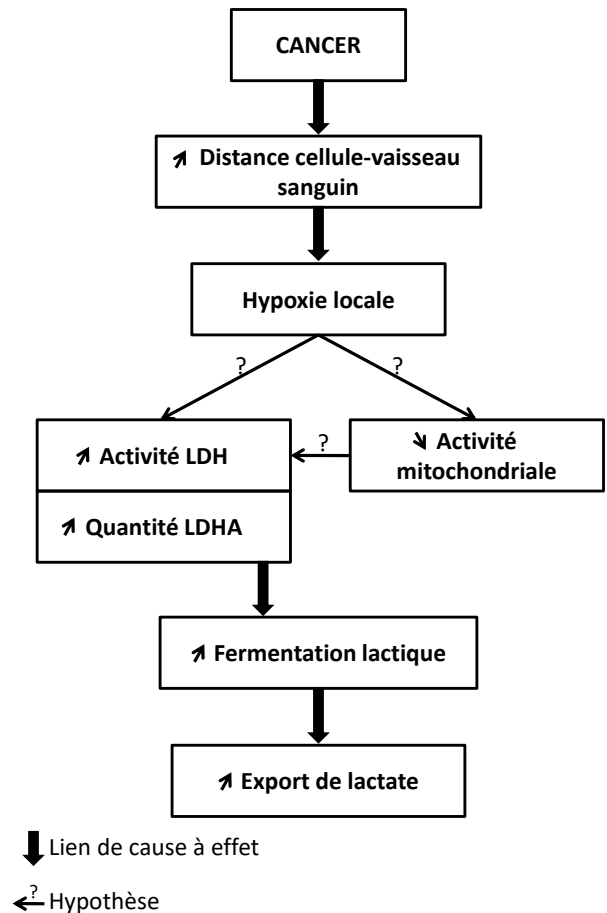
**b.** L'analyse de la figure 3B a de nouveau été incomplète dans la quasi-totalité des copies, ne permettant pas aux candidats de réaliser ensuite des hypothèses pertinentes et étayées. La vitesse initiale de réaction augmente en fonction de  $[\text{NADH}]_0$  jusqu'à atteindre un plateau à 0,8 mM de NADH dans les 2 cas mais plus élevé pour les extraits de cellules cancéreuses que pour les cellules saines. On peut en déduire (1) que l'affinité apparente ( $K_m$ ) est similaire dans les deux cas ; (2) que selon la relation  $V_m = k_{\text{cat}}.[E]_0$ , la concentration en enzyme est supérieure ou  $k_{\text{cat}}$  est supérieure dans les extraits de cellules cancéreuses par rapport aux extraits de cellules saines.

**c.** Tous les candidats ont tenté d'expliquer l'importance du témoin actine mais relativement peu ont su donner une réponse argumentée. Le témoin actine étant similaire dans les différentes conditions les quantités protéiques pouvaient être comparées semi-quantitativement : LDHB est présente de manière similaire chez les tissus sains ou cancéreux des 3 patientes, en revanche LDHA est présente en plus grande quantité dans les tissus cancéreux que sains. Ces résultats valident une des hypothèses énoncées ci-dessus et permettent de proposer de nouvelles hypothèses explicatives.

Question 4 :

a. La figure 4 ne présentait pas de difficulté majeure et permettait de faire le lien entre la distance vaisseau-cellule et l'hypoxie, ce que la majorité des candidats ont fait. Cependant, on pouvait souligner que seules des corrélations pouvaient être proposées et en aucun cas un lien de cause à effet formel.

b. La construction du schéma bilan a été réalisée de manière très variable par les candidats allant des schémas très incomplets à des synthèses relativement précises. Le jury apprécie quand les candidats soulignent les relations qui sont de simples suppositions de celles qui ont réellement été démontrées par les expériences précédentes.



Question 5 :

a. La majorité des candidats ont compris le principe de la co-immunoprécipitation pour le réinvestir dans l'analyse des figures, néanmoins le jury déplore l'absence récurrente d'analyse des témoins. Ainsi, on pouvait en déduire que HIF-1 se fixe relativement plus aux sites C et particulièrement plus aux sites D en hypoxie par rapport à la normoxie (panneau A) et que les sites C et D intègres sont nécessaires à l'augmentation d'expression de la LDHA, au moins en hypoxie, la séquence D y contribuant de façon plus importante que la C.

Dans l'analyse des Western blot E et F, on pouvait en déduire que l'hypoxie induit une augmentation de la quantité de sous-unité HIF-1 $\alpha$ , quand la quantité de HIF-1 $\beta$  reste constante quelles que soient les conditions d'oxygénation ; l'hypoxie induit également une augmentation de protéine LDHA et l'expérience en présence d'ARN interférent HIF-1 $\alpha$  permet d'établir la relation de cause à effet : HIF-1 $\alpha$  est nécessaire au contrôle de la quantité de LDHA en fonction de la pression partielle en dioxygène.

b. La plupart des candidats ont bien compris l'objectif de la question en dressant un bilan hypothétique des liens entre les différents phénomènes observés, mais peu d'entre eux ont apporté l'ensemble des étapes de manière argumentée. Ainsi, on peut penser qu'au niveau des zones cancéreuses hypoxiques, la protéine HIF-1 $\alpha$  s'accumule, permettant au facteur HIF-1 (par association de HIF-1 $\alpha$  avec HIF-1 $\beta$ ) de se fixer sur les sites HRE C et D du gène *LDHA*, et d'activer son expression, entraînant une augmentation de la quantité et donc de l'activité de LDHA dans ces cellules cancéreuses.

c. Étonnamment, même si la question précédente a été abordée par presque tous les candidats, très peu apportent une réponse développée à celle-ci, alors que le raisonnement en découle. Plusieurs étapes du mécanisme moléculaire restent à élucider, notamment (1) le mécanisme d'augmentation de HIF-1 $\alpha$  en hypoxie (contrôle transcriptionnel, traductionnel ou post-traductionnel), mais aussi (2) le(s) détecteur/capteur(s) moléculaire(s) de l'hypoxie cellulaire et les voies de signalisation associées.

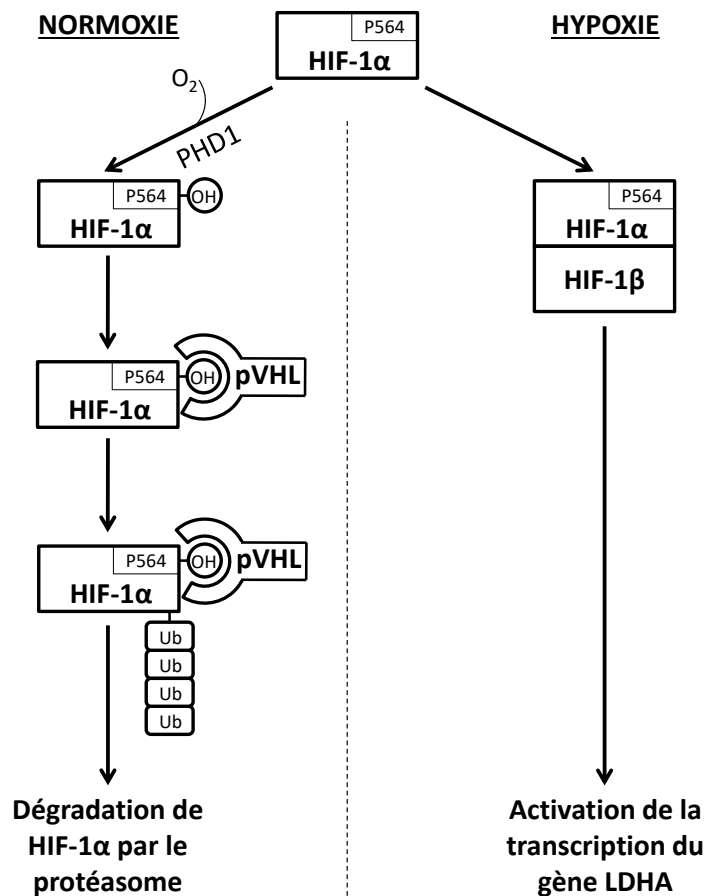
Question 6.

L'analyse de la figure 6 a souvent été réalisée de manière superficielle, notamment sur les panneaux B et C privant parfois les candidats d'informations précieuses pour comprendre les figures suivantes. Lors du passage en normoxie, la quantité de HIF-1 $\alpha$  diminue progressivement au cours du temps, corrélé à l'apparition de bandes de plus haut poids moléculaire en présence de Bortezomib suggérant (1) que HIF-1 $\alpha$  serait modifié chimiquement de manière post-traductionnelle et (2) que ces formes sont normalement dégradées par le protéasome. En faisant le lien avec l'énoncé, on peut supposer l'ajout covalent d'une ou plusieurs ubiquitine permettant l'adressage au protéasome. Le panneau B permettait de déduire que la protéine pVHL est nécessaire à l'ubiquitination de HIF-1 $\alpha$  et à sa dégradation par le protéasome. Le panneau C présentait le résultat d'une co-immunoprécipitation (parfois oubliée par les candidats). Ainsi pVHL et HIF-1 $\alpha$  interagissent physiquement et le résidu Proline 564 (et non l'aspartate 556 et le glutamate 560) de HIF-1 $\alpha$  est nécessaire à cette interaction. L'analyse rigoureuse des témoins permet d'écarter toute autre hypothèse. Ce contrôle post-traductionnel est probablement avantageux car plus rapide qu'un contrôle en amont, ce qui est cohérent avec la nécessité d'une adaptation rapide du métabolisme énergétique dans une cellule en manque de dioxygène.

Question 7.

a. Cette question a posé problème à beaucoup de candidats qui ne l'ont pas traitée ou seulement partiellement, peu de ceux qui s'y sont essayés ont fait le lien entre les spectres de masse et l'ajout d'un « O » par hydroxylation de la proline par PHD1. En effet, en normoxie, un pic supplémentaire est détecté, absent si PHD1 est inactivée, avec un delta positif de 16g/mol par rapport au pic principal. Il peut être relié à l'ajout d'un « O » par la réaction d'hydroxylation de la Proline par PHD1 à partir d'O<sub>2</sub>. Le panneau C et D permettent alors de montrer la nécessité de l'hydroxylation de HIF-1 $\alpha$  par PHD1 (vraisemblablement sur Pro564) pour son interaction avec pVHL et donc pour sa dégradation.

b. Le schéma bilan a souvent été très parcellaire car dépendant de la profondeur et de la finesse de réponse aux questions précédentes, quelques candidats ont proposé un schéma quasi complet et le jury les félicite d'être arrivé aussi loin dans le sujet avec rigueur et précision.



### Question 8.

a. La figure 8 a permis aux candidats, assez nombreux à l'avoir traitée, de faire le lien entre les mécanismes moléculaires élucidés et la situation physiopathologique du cancer. Cette question demandait aux candidats d'avoir bien intégré la problématique de l'étude et le jury salue les candidats qui ont réussi à relier les différents éléments.

On pouvait en déduire que HIF-1 $\alpha$  est bien présent dans le tissu cancéreux hypoxique, que l'environnement des cellules cancéreuses s'acidifie et que cette acidification et l'augmentation de la concentration de lactate du milieu de culture favorise la mort des lymphocytes T cytotoxiques, cellules immunitaires éliminant les cellules tumorales. Par ailleurs, des expériences *in vivo* montrent que l'absence d'expression de LDHA par les cellules cancéreuses réduit la mortalité du cancer mammaire. On peut supposer qu'en absence de LDHA, il y a moins de lactate dans l'environnement des cellules cancéreuses, moindre acidification créant un contexte favorable aux lymphocytes T cytotoxiques, limitant l'évolution du cancer.

b. Toutes les hypothèses pertinentes, argumentées et réalistes ont été valorisées par le jury comme par exemple l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques de LDHA, la favorisation de l'angiogenèse, etc.

## **Partie C - Coopération métabolique au sein du cerveau : éléments de réponse et commentaires**

### Question 1 :

Cette question semble avoir perturbé les candidats qui ont décrit de manière très brève les différentes images proposées. Le jury rappelle que l'analyse d'images est une compétence au programme et qu'elle ne doit pas être négligée car elle est souvent source de précieuses informations. En revanche, une majorité des candidats ont proposé des hypothèses sur le rôle des astrocytes dans la nutrition, la protection, voire la communication avec les neurones.

### Question 2 :

a. La figure 2 a été analysée par l'ensemble des candidats qui ont pu montrer que seuls les marquages violet de la connexine 43 et vert de la GFAP co-localisent indiquant que la connexine 43 est exprimée par les astrocytes et non les neurones.

De plus, après l'injection de 6-NBDG au sein d'un unique astrocyte, sa fluorescence violette se retrouve au bout de 5 et 20 min dans une zone circulaire de 100 à 200  $\mu\text{m}$  de diamètre, co-localisée avec le marqueur des astrocytes. Ainsi, le 6-NBDG initialement injecté se propage vers les astrocytes alentours sans quitter le milieu intracellulaire. En revanche, l'ajout de CBX bloque la diffusion du 6-NBDG. On pouvait donc en conclure que les astrocytes forment un réseau syncytial relié par des jonctions communicantes médiées par la connexine 43. La même expérience réalisée sur des neurones montrait une absence de diffusion du 6-NBDG. Une bonne partie des candidats ont bien analysé les figures mais peu d'entre eux ont apporté une interprétation fine et rigoureuse.

b. Les candidats qui ont interprété rigoureusement l'expérience réalisée ont proposé une voire des hypothèses intéressantes ; certains ont su également faire le lien avec la question 1.

### Question 3 :

a. Comme l'ont très bien analysé tous les candidats, la concentration en glucose du sang veineux étant inférieure à celle du sang artériel et la concentration en lactate sensiblement identique dans les 2 cas. Cela signifie que les cellules du tissu nerveux consomment du glucose mais pas de lactate. La figure 3B permettait de montrer que la stimulation neuronale engendrait une accumulation de 6-NBDG/glucose au sein des astrocytes et non au sein des neurones eux-mêmes ce qui pouvait sembler contre-intuitif. La majorité des candidats ont fait ce constat mais seule une poignée a ensuite proposé une explication plausible et étayée, ce qui a été fortement valorisé.

b. La figure 3C a souvent été analysée trop rapidement par la plupart des candidats qui ont décrit les effets des différents composés sur l'accumulation de 6-NBDG dans les astrocytes sans chercher à les relier pour en dégager les mécanismes à l'origine de cette accumulation. Il était possible d'en déduire que le glutamate est un activateur de l'accumulation de 6-NBDG dans les astrocytes permise par les transporteurs GLUT ; le glutamate n'agissant pas *via* son récepteur membranaire mais par un mécanisme Na<sup>+</sup> dépendant.

c. Très peu de candidats ayant traité les questions précédentes ont proposé un schéma synthétique approfondi, alors que celui-ci était fortement valorisé (voir Q5b).

### Question 4 :

La question 4 était volontairement moins guidée que les précédentes et beaucoup de candidats ont survolé un peu rapidement les documents, amenant à des contresens ou des confusions par exemple sur l'analyse des potentiels post-synaptiques ou l'interprétation des K<sub>d</sub>.

Ainsi, un milieu sans glucose provoque une diminution de l'amplitude des potentiels post-synaptiques, restaurée uniquement en injectant du glucose dans les astrocytes, et perdue si un inhibiteur des transporteurs membranaires de lactate est ajouté. Ces résultats suggèrent que le glucose capté par les astrocytes est transformé en lactate et transféré aux neurones *via* des transporteurs MCT. La figure 4B confirme alors la présence de ces transporteurs, MCT1 préférentiellement dans les astrocytes et MCT2 préférentiellement dans les neurones. L'affinité de MCT2 étant 5 fois supérieure à celle de MCT1, cela permet d'envisager un transfert du lactate des astrocytes vers les neurones. La figure D confirme que l'ajout de glucose ou de lactate au milieu de culture de neurones permet d'assurer leur survie.

### Question 5 :

Peu de candidats ont traité cette question, mais une majorité d'entre eux ont bien compris le principe de transfert de fluorescence : la liaison du lactate à la sonde laconic permet un transfert de fluorescence de mTFP à Vénus, le ratio de fluorescence 526 nm/492 nm augmente. En revanche, peu de candidats ont utilisé la figure 5C pour montrer qu'il existe une relation affine/proportionnelle entre l'augmentation du ratio de fluorescence et l'augmentation de la concentration en lactate jusqu'à un certain seuil.

La compréhension de ce système expérimental permettait ensuite d'analyser la figure 5D et de montrer formellement qu'à chaque stimulation, les neurones importent plus efficacement le lactate que les astrocytes, démontrant les suppositions précédentes.

L'ensemble des données permettait ensuite de construire un schéma bilan final, le jury salue les candidats qui sont arrivés à cette question et ont proposé un schéma cohérent.

Question 6 :

Le test comportemental confirme l'importance du lactate et de ses transporteurs MCT1 et MCT2 pour les capacités de mémorisation chez la souris. Quelques candidats ont analysé cette figure souvent superficiellement, mais en gardant le fil directeur du sujet ce qui leur a permis d'apporter une belle conclusion à la problématique.

