

DS n°4 – Eléments de correction

PARTIE A : GEOLOGIE (durée 1 h 30)

Exercice 1. Etude d'une région du Massif Central

Document 1. Extrait de carte montrant une région du Massif Central. [Source : Carte de France au 1/10⁶ (BRGM)]

1. En vous aidant de la légende de la carte de France au millionième :**1a. Identifiez la nature et l'âge des formations présentes sur le transect AB.**

On distingue d'Ouest en Est :

- des formations volcaniques du quaternaire,
- des formations sédimentaires de l'oligocène sur lesquelles reposent des coulées volcaniques datées du miocène ainsi que des formations sédimentaires actuelles (q2),
- à l'extrémité Est se trouvent des granites datés de l'hercynien (16 et 17) (330 Ma ?).

1b. Indiquez la nature et l'âge des formations les plus anciennes présentes sur cet extrait.

Il s'agit de formations métamorphiques d'âge briovérien à ordovicien de faciès amphibolite (bo).

1c. Indiquez la nature et l'âge des formations les plus récentes, discutez alors la localisation de cet extrait dans le Massif Central.

Il s'agit des formations alluviales quaternaires du pléistocène moyen et supérieur (q2).

Elles sont localisées dans un bassin sédimentaire, de part et d'autre duquel on trouve des formations plutoniques et métamorphiques constituant le socle hercynien, qui affleure dans le Massif Central.

1d. Recherchez et identifiez s'il y a lieu la présence de discordance(s).

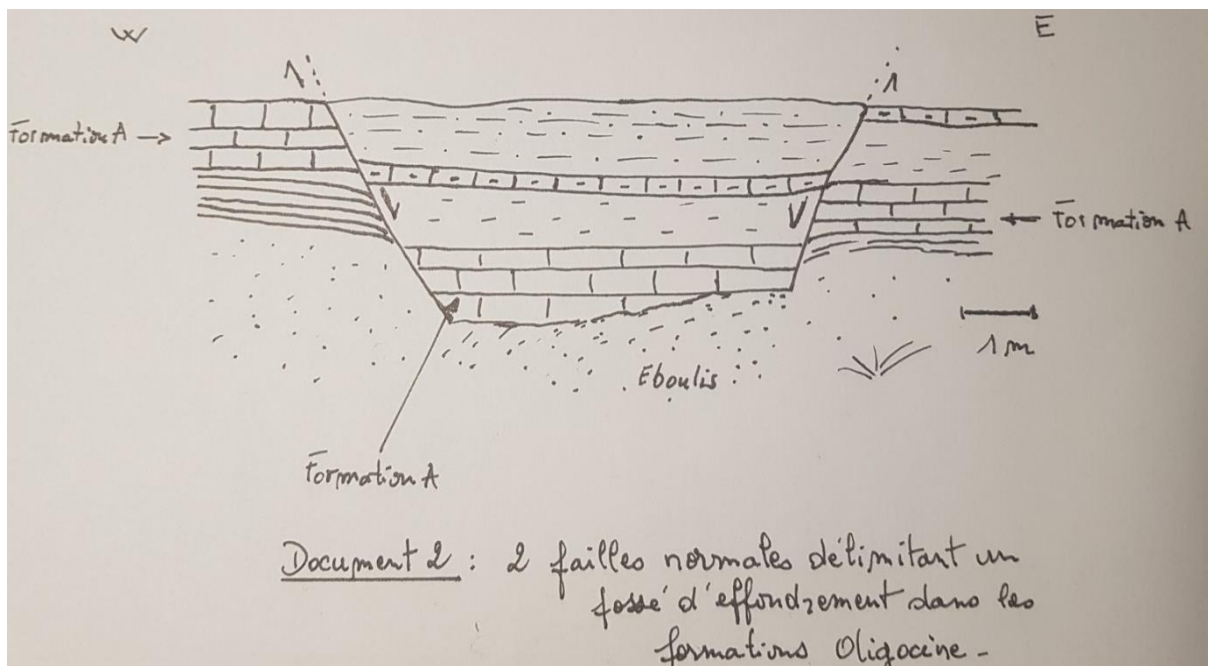
Les formations de l'oligocène (g) sont discordantes sur le socle hercynien, les formations volcaniques du miocène (m) et du quaternaire sont discordantes sur l'oligocène. Plus anecdotiquement le quaternaire (q2) est discordant sur les formations du tertiaire (g, m, p).

1e. Identifiez la nature et les directions des principales failles présentes sur cet extrait. Peut-on établir une chronologie entre les différentes familles de failles relevées ?

On distingue des failles inverses d'orientation Est-Ouest le plus souvent, des décrochements senestres SW-NE et deux failles normales de grande ampleur (failles conjuguées) d'orientation N-S. Des petites failles indifférenciées sont présentes, d'orientation N-S également et situées sur la partie Ouest, elles sont de plus faible extension.

Les failles inverses et les décrochements sont recouverts par les formations oligocène. L'oligocène est recoupé par les failles normales. De plus, à l'Ouest de la carte, la faille normale recoupe clairement la faille inverse.

L'évènement le plus récent est donc la mise en place du fossé oligocène (« rift » de Limagne) grâce au jeu des failles normales.

Document 2. Un affleurement dans des formations sédimentaires datées de l'Oligocène.**2. Réalisez un schéma légendé de ce cliché (premier plan seulement) et reconstituez les étapes de la formation de cet affleurement.**

Il s'agit de deux failles normales, la formation A (affaissée) est située au-dessus des plans de faille. Remarque : des « crochons » sont visibles sur la faille W qui confirment le sens du mouvement.

Première étape : dépôt des formations A

Deuxième étape : recouvrement par des formations plus récentes (celles qui les superposent)

Troisième étape : fracturation et effondrement du bloc central

Quatrième étape : érosion et mise à l'affleurement des formations.

Document 3. Détail d'une larve de Diptère dans une marne datée de l'Oligocène (les Diptères sont des insectes).

Document 4. Détail de fourreaux de larves de phryganes (insectes) dans des calcaires de l'Oligocène.

3. Indiquez brièvement comment la datation de ces roches est possible et précisez les informations nouvelles que fournissent ces roches sur la formation de l'affleurement du document 2.

Ces roches sont des roches sédimentaires. A de rares exceptions près, il n'est pas possible de les dater par radiochronologie. On peut alors utiliser les principes de stratigraphie pour les dater de façon relative en s'appuyant sur les relations géométriques et/ou la biostratigraphie si ces roches contiennent des fossiles stratigraphiques (définir).

Ces roches contiennent des fossiles de faciès (définir) : les insectes sont des animaux terrestres, on peut utiliser le principe de l'actualisme et en déduire qu'il s'agit de dépôts continentaux (lacs, rivières) et non pas marins.

On souhaite déterminer l'âge de la roche A (située au NW sur l'extrait de carte du document 1).

4. Justifiez l'utilisation du couple Rb/Sr comme géochronomètre, et indiquez quelles sont les conditions et limites d'utilisation des méthodes de datation absolue.

⁸⁷Rb, isotope instable du rubidium, se désintègre en ⁸⁷Sr, isotope stable du strontium. Les quantités de ces isotopes variant au cours du temps indépendamment des conditions thermodynamiques, on peut les utiliser comme géochronomètre.

Les conditions et limites d'utilisation sont les suivantes :

L'élément doit être contenu dans la roche.

La période du couple doit être compatible avec l'évènement à dater (âge à déterminer compris entre T/100 et 10T).

On date la fermeture du système c'est à dire le dernier évènement ayant affecté la roche ou le minéral.

La méthode s'applique bien aux roches magmatiques, avec précaution aux roches métamorphiques, mais pas aux roches sédimentaires qui sont des systèmes ouverts.

On rappelle l'équation radiochronologique suivante :

$$(^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}) = (^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr})_0 + (^{87}\text{Rb}/^{86}\text{Sr}) (e^{\lambda t} - 1)$$

5. Montrez comment cette relation mathématique a été établie et justifiez qu'elle permet de tracer une droite isochrone utilisable pour déterminer l'âge d'une roche.

La quantité d'élément père varie selon l'équation : $P = P_0 e^{-\lambda t}$

avec : P : quantité d'élément père au temps t et P₀ : quantité d'élément père à t=0

t temps écoulé depuis la cristallisation de la roche (= fermeture du système)

λ constante de désintégration spécifique du couple considéré

L'équation reliant la quantité d'élément père et la quantité d'élément fils au cours du temps est la suivante :

$$F = F_0 + (P_0 - P) = F_0 + P (e^{\lambda t} - 1)$$

Dans le cas du couple Rb/Sr, F₀ est inconnu. On

transforme alors la relation en :

$$^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr} = [^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}]_0 + ^{87}\text{Rb}/^{86}\text{Sr} (e^{\lambda t} - 1)$$

⁸⁶Sr₀ est également inconnu, mais on montre sur des roches actuelles que le rapport [⁸⁷Sr/⁸⁶Sr]₀ est le même pour tous les minéraux d'une même roche : ce terme est donc une constante, appelée « b ».

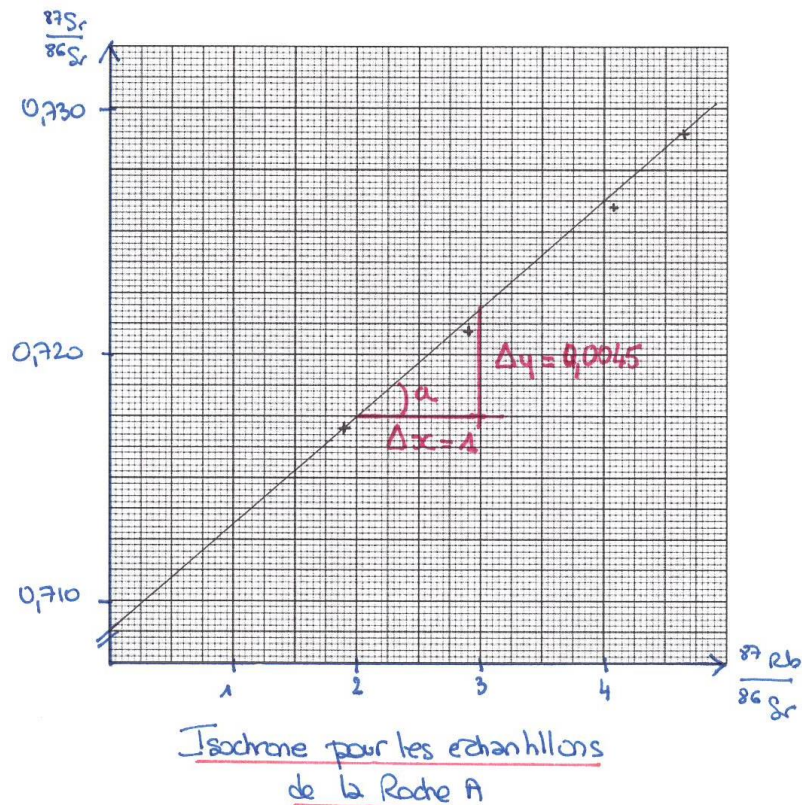
⁸⁷Sr/⁸⁶Sr est mesuré, c'est la valeur de l'ordonnée, donc le terme « Y » de l'équation.

⁸⁷Rb/⁸⁶Sr est mesuré, c'est la valeur de l'abscisse, donc le terme « X » de l'équation.

L'équation devient alors : Y = b + Xa, c'est une équation de droite, avec a = (e^{λt} - 1) pente de la droite.

Le temps t qui correspond à l'âge de la roche pourra donc être déterminé graphiquement, à partir de la pente de la droite.

6. Tracez l'isochrone à partir des données fournies (document 2) sur l'encart de papier millimétré fourni (p. 11).



7. Après avoir déterminé graphiquement la pente de l'isochrone (à montrer sur le graphique), calculez l'âge de la roche étudiée.

L'application numérique sera approximée car réalisée sans calculatrice.

Vous utiliserez pour cela l'approximation suivante : $(e^{\lambda t} - 1) \approx \lambda t$

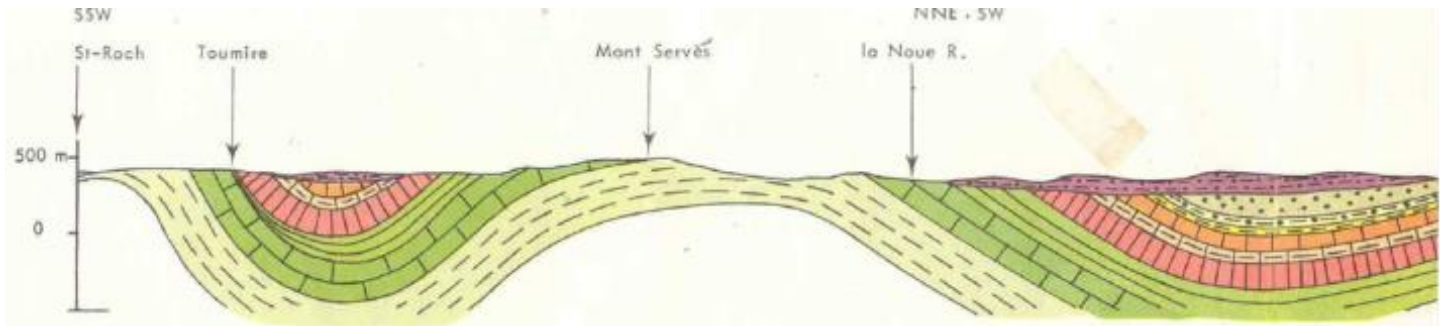
On donne : $\lambda = 1,42 \cdot 10^{-11} \text{ an}^{-1}$. Cette valeur pourra être arrondie à $1,5 \cdot 10^{-11} \text{ an}^{-1}$.

$$a = \lambda t \text{ d'où } t = a / \lambda$$

Graphiquement la pente est la tangente de l'angle a , tangente $a = \Delta y / \Delta x$ soit $a = 0,0045$

$t = 0,0045 / 1,5 \cdot 10^{-11} = 300 \text{ Ma}$ vérifier la cohérence du résultat avec l'âge de la roche donné par la légende de la carte.

Exercice 2. Etude de la Carte d'Aurignac au 1/50 000^e : coupe



Penser au titre et à la légende pour mettre en relation les figurés utilisés sur la coupe et les indices des terrains.

Attention à :

- L'épaisseur des couches : en général constante
- Respecter l'orientation des couches en plaçant les figurés
- Choisir des figurés pertinents (les croix sont en général utilisées pour des roches plutoniques)
- Bien repérer et représenter les formations en discordance sur les terrains sous-jacents
- Inutile de représenter les alluvions actuelles

PARTIE B : BIOLOGIE : Protéines Rac1 et cancer (durée 1 h 30)

Partie 1 : Dysfonctionnements cellulaires liés à une activité anormalement élevée de la protéine Rac1

Document 1-1 : Prolifération et mort cellulaires.

1. Précisez l'objectif de chacune des expériences dont les résultats sont présentés dans le document 1-1.

- L'expérience A a pour objectif de vérifier l'efficacité de l'inhibiteur sur la synthèse de la protéine Rac1 et sa spécificité. La tubuline est ici un témoin de charge qui permet de valider la comparaison quantitative entre les deux conditions expérimentales.
- L'expérience B a pour objectif d'évaluer l'effet de Rac1 sur l'apoptose des cellules des cellules cancéreuses.
- L'expérience C a pour objectif d'évaluer l'effet de Rac1 sur la multiplication des cellules, en l'absence ou en présence de sérum dont certains composants stimulent la division cellulaire, et jouent le rôle d'un signal local.

2. A partir de l'exploitation de ces résultats, que pouvez-vous conclure quant aux conséquences d'une activité anormalement élevée de Rac1 dans les cellules étudiées ?

Expérience A :

La protéine Rac1 est détectée par des anticorps spécifiques qui forment une tache sur la piste d'électrophorèse correspondant aux cellules cultivées sans inhibiteur, en revanche il n'y a pas de tache donc pas de protéine Rac1 pour les cellules cultivées en présence de l'inhibiteur.

Puisque les résultats sont identiques pour le témoin de charge, on peut en déduire que l'inhibiteur a bien pour effet d'empêcher la synthèse de la protéine Rac1 et qu'il est bien spécifique de cette protéine.

Expérience B :

Le pourcentage d'apoptose est légèrement supérieur à 15 % que les cellules soient cultivées avec ou sans inhibiteur de la synthèse de la protéine Rac1. La différence entre les deux conditions expérimentales n'est pas significative puisque les barres d'erreur se chevauchent.

On peut donc en déduire que la protéine Rac1 est sans effet sur la mort cellulaire par apoptose.

Expérience C :

En l'absence de sérum, au bout de 6 jours il y a 2 UA de cellules sans l'inhibiteur de la synthèse de Rac1, 1,4 UA avec l'inhibiteur, les différences sont faibles mais significatives puisque les barres d'erreur ne se chevauchent pas. Le nombre de cellules augmente donc davantage au cours du temps en présence de la protéine Rac1.

En présence de sérum qui contient des substances stimulant la division cellulaire, l'augmentation du nombre de cellules est plus importante que dans les conditions expérimentales précédentes (on obtient plus du double de cellules). Rac1 n'a donc pas d'effet sur la sensibilité des cellules aux signaux locaux.

Les différences entre culture en présence de l'inhibiteur de synthèse de Rac1 et culture sans cet inhibiteur ne sont pas significatives puisque les barres d'erreur se chevauchent. L'ajout du sérum dans la culture de cellule « masque » l'effet de la protéine Rac1, comme si le sérum contenait des substances ayant le même effet que cette protéine.

On peut donc proposer que la protéine Rac1 stimule légèrement la division cellulaire – elle est en revanche sans effet sur la mort cellulaire par apoptose – c'est pourquoi son activité anormalement élevée lors d'un cancer entraîne une prolifération anormale des cellules.

Document 1-2 : Migration cellulaire.

3. A partir de l'exploitation des résultats présentés dans les documents 1-2A et 1-2B, formulez une hypothèse sur les dysfonctionnements cellulaires impliqués dans la cancérisation liée à une activité anormalement élevée de la protéine Rac1.

Document 1-2A :

La largeur de la rayure indiquée sur le document permet de comprendre que les structures observées sont des cellules. Au bout de 24 h, de nombreuses cellules ont envahi la zone initialement rayée qui en était donc dépourvue dans la culture sans inhibiteur de synthèse de la protéine Rac1. Les cellules sont donc plus nombreuses, et elles ont migré. En revanche, les cellules sont beaucoup moins nombreuses dans cette même zone lorsque la culture a été mise en présence de l'inhibiteur de synthèse de la protéine Rac1.

On peut donc proposer que la protéine Rac1, en plus de stimuler la prolifération des cellules, stimule leur migration.

Document 1-2B :

Sur la coupe de poumon de la souris qui a reçu une injection de cellules cancéreuses cultivées en l'absence de l'inhibiteur de synthèse de Rac1, on observe deux taches foncées qui indiquent des amas de cellules nombreuses.

Sur la coupe de poumon de la souris qui a reçu une injection de cellules cancéreuses cultivées en présence de cet inhibiteur, ces taches sont absentes.

On peut proposer que ces taches correspondent à des amas de cellules issues de la division de cellules cancéreuses qui ont migré dans les poumons à partir de la rate où a eu lieu l'injection : il s'agit de métastases.

Ces métastases sont présentes seulement si la synthèse de la protéine Rac1 n'a pas été inhibée, on peut donc conclure que cette protéine favorise la dissémination et la multiplication des cellules cancéreuses.

Ces deux expériences conduites l'une in vitro et l'autre in vivo ont des résultats cohérents qui suggèrent qu'une activité anormalement élevée de la protéine Rac1 pourrait favoriser la formation de métastases en stimulant la dissémination ainsi que la multiplication de cellules cancéreuses.

Partie 2 : Dysfonctionnements moléculaires liés à une forme altérée de la protéine Rac1 (P29S)

Document 2-1 : Interaction entre Rac1 et les effecteurs des voies de transduction.

4. A partir de l'exploitation des résultats présentés dans le document 2-1, identifiez un dysfonctionnement moléculaire chez le variant Rac1 P29S.

La première étape du protocole consiste à fixer des protéines Rac1 mutées ou non sur un support, des billes. La 2^e étape – l'incubation avec des lysats de cellules cancéreuses dans différentes conditions – permettra la fixation éventuelle de protéines MLK3 sur ces protéines Rac1. Le lavage et la séparation par électrophorèse permettra ensuite de récupérer les protéines MLK3 qui seront spécifiquement mises en évidence grâce à un anticorps spécifique. Ainsi, la présence d'une tache sur le résultat d'électrophorèse indiquera que dans les conditions expérimentales fixées, il y a eu interaction entre Rac1 et MLK3.

La première colonne de résultats qui correspond à des billes dépourvues de protéines sert de témoin négatif. Il montre que c'est bien la présence de Rac1 sur ces billes qui entraîne la liaison de MLK3 si les autres conditions le permettent (la protéine MLK1 seule ne peut pas se fixer sur les billes).

Lorsque l'on utilise la version sauvage de la protéine Rac1, on constate une tache très faible en l'absence de nucléotide, aucune tache en présence de GDP et une tache significative en présence de GTP.

On peut proposer que la liaison de la protéine MLK3 à la protéine Rac1 sauvage nécessite l'absence de GDP et est grandement favorisée par la présence de GTP. Or GTP est responsable de l'état « on » actif de la protéine Rac1. Dans cet état, l'interaction avec MLK1 met en jeu une liaison avec cette dernière.

Lorsqu'on utilise la version mutée de la protéine Rac1, on observe une tache très marquée que ce soit en l'absence de nucléotide, en présence de GDP ou de GTP. Il y a donc dans tous les cas liaison avec la protéine MLK1. Il semble que la protéine Rac1 mutée soit toujours dans son état « on » actif.

Document 2-2 : Devenir du GTP.

5. Quel est l'intérêt de présenter les résultats obtenus à $t = 0$?

Ces résultats vont permettre une comparaison avec ceux obtenus à $t = 120$ min, ils nous permettent donc de déterminer l'effet de la protéine sur le nucléotide GTP qu'elle fixe initialement.

6. A partir de l'exploitation des résultats présentés dans le document 2-2, montrez le rôle du Mg^{2+} dans l'activité de la protéine Rac1 WT. Quelle différence fonctionnelle présente la protéine Rac1 P29S ?

En l'absence d'EDTA, donc en présence de Mg^{2+} , on observe à $t=0$ comme à 120 min une tache à la hauteur de GTP pour la protéine Rac1 sous sa forme sauvage, alors que pour la forme mutée P29S, il y a une tache correspondant au GTP à $t=0$ et une tache correspondant au GDP à $t=120$ minutes d'intensité un peu plus faible et une tache peu marquée au niveau de GTP. La protéine sauvage fixe le GTP qui n'est pas hydrolysé, alors que la protéine mutée qui a fixé le GTP l'hydrolyse presque entièrement en GDP.

En présence d'EDTA donc en l'absence de Mg^{2+} , on fait les mêmes observations à $t=0$ en revanche à $t=120$ minutes on observe une tache marquée correspondant au GDP et une faible tache pour la protéine sauvage, alors que l'on n'observe qu'une seule tache correspondant au GDP pour la protéine mutée. La protéine sauvage a donc en grande partie hydrolysé le GTP en GDP et la protéine mutée a complètement hydrolysé le GTP en GDP.

On peut donc proposer que la protéine n'hydrolyse normalement pas le GTP en GDP en présence de Mg^{2+} , alors que la version mutée hydrolyse presque tout le GTP en GDP même en présence de Mg^{2+} . Cet ion limite normalement l'hydrolyse du GTP fixé à la protéine Rac1 et la protéine mutée est peu sensible à l'effet de l'ion Mg^{2+} .

Document 2-3 : Devenir du GDP.

7. Justifiez l'utilisation de l'EDTA et indiquez ce que reflète le paramètre mesuré.

L'ajout d'EDTA immobilise le Mg^{2+} et permet d'étudier l'effet de l'absence de cet ion (dont on sait déjà qu'il limite l'hydrolyse du GTP en GDP après la fixation du nucléotide triphosphate sur la protéine Rac1) sur le paramètre mesuré. La fluorescence mesurée est celle du nucléotide GTP^* , elle reflète donc la fixation de ce nucléotide sur la protéine Rac1, ce qui n'est possible que si le GDP préalablement fixé sur cette protéine a été libéré.

8. A partir de l'exploitation des résultats présentés dans le document 2-3, dégagez une nouvelle différence fonctionnelle entre les protéines Rac1 WT et P29S.

En l'absence d'EDTA donc en présence de Mg^{2+} , la fluorescence de la protéine Rac1 sauvage augmente faiblement au cours du temps (5000 UA au bout de 1000 s), alors que celle de la protéine Rac1 mutée augmente beaucoup (35000 UA au bout de 1000 s). On peut en déduire que cette dernière fixe beaucoup plus facilement le GTP, elle a au préalable libéré le GDP.

En présence d'EDTA donc en l'absence de Mg^{2+} , la fluorescence de la protéine Rac1 sauvage augmente bien plus que dans l'expérience précédente (> 50000 UA au bout de 1000 s), et cette augmentation est encore plus marquée pour la protéine mutée (100 000 UA au bout de 250 s puis cette valeur maximale se maintient). Cela suggère que la fixation de GTP est bien plus importante, donc le GDP a été bien davantage libéré qu'en présence de Mg^{2+} .

On peut en déduire que la protéine mutée libère plus facilement le GDP que la protéine sauvage, ce qui facilite la fixation du GTP, donc privilégie la forme « on » active de la protéine capable d'interagir avec les effecteurs de la voie de transduction du signal, dont la protéine MLK3. Cette protéine mutée semble moins sensible à l'effet de l'ion Mg^{2+} qui limite normalement la libération du GDP.

Document 2-4 : Fixation du GTP.

9. Grâce aux informations apportés par le document 2-4, proposez une explication au dysfonctionnement mis en évidence à la question 8.

Document 2-4A :

La protéine Rac1-P29S présente une mutation : il y a en position 29 un radical sérine à la place du radical proline que contient la protéine Rac1 sauvage et les autres protéines de la famille des protéines G chez l'Homme.

Or le radical proline, apolaire, induit normalement un coude dans la chaîne polypeptidique, pas le radical sérine qui est de plus polaire en raison de la fonction alcool qu'il contient. Cela peut avoir à la fois des conséquences sur la structure spatiale de la protéine et sur les liaisons faibles qu'elle est susceptible d'établir avec d'autres substances, ions ou effecteurs.

De plus on peut constater que seuls 4 acides aminés sont conservés dans toutes les séquences des protéines fonctionnelles, dont cet acide aminé en position 29 (les autres : Y en position 32, P en position 34, L en position 52) ce qui suggère que ces acides aminés sont directement impliqués dans la fonction de ces protéines.

Document 2-4B :

La structure spatiale de la protéine montre un coude au niveau du radical 29 dans la forme sauvage qui est absent dans la forme mutée P29S, la proline étant remplacée par la sérine. En conséquence le site de liaison au GTP change de forme : il est plus « ouvert » ce qui pourrait expliquer une liaison facilitée au GTP.

D'autre part, la substitution de la proline par la sérine permet que 2 liaisons H soient mises en place entre le GTP et la protéine, en raison de la présence de la fonction OH dans la sérine, alors que la forme sauvage ne peut établir qu'une seule liaison H avec le GTP. La conséquence sera une liaison plus stable au GTP.

Ces deux constats permettent alors d'expliquer que l'état « on » de protéine mutée soit favorisé puisque c'est celui lié au GTP.

Le Mg^{2+} est présent lié à la protéine et au GTP dans les deux cas. On n'observe pas ici de différence notable qui permettrait d'expliquer la perte de sensibilité au Mg^{2+} de la forme mutée.

10. Réalisez un schéma bilan récapitulant les dysfonctionnements cellulaires (partie 1) et moléculaires (partie 2) impliqués dans la cancérisation liée à une activité anormale de la protéine Rac1.

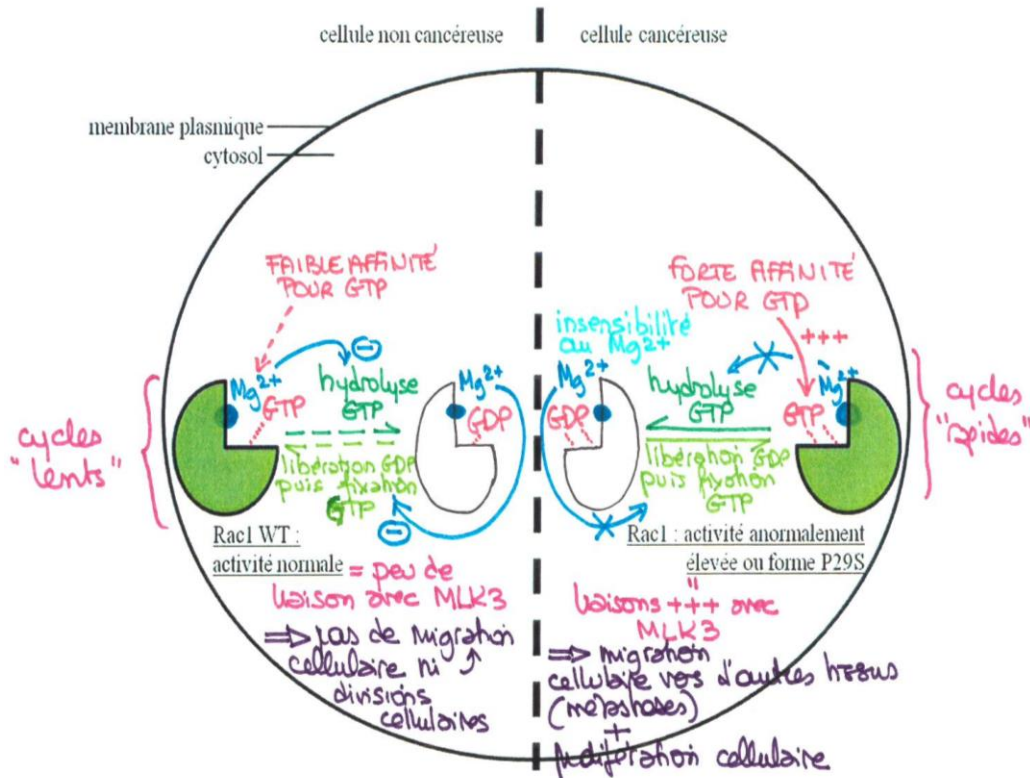


Schéma bilan : comparaison entre l'activité normale de la protéine Rac1 et les dysfonctionnements moléculaires de la protéine Rac1 mutée à l'origine de dysfonctionnements cellulaires impliqués dans la cancérisation.

Partie 3 : Une autre origine possible pour la cancérisation liée à la protéine Rac1

Document 3.

11. Justifiez que l'on étudie la séquence du gène codant miR-124 chez des patients atteints d'un cancer du pancréas, puis que l'on s'intéresse à la méthylation de l'ADN au niveau de certains sites associés à ce gène.

On peut faire l'hypothèse qu'une synthèse accrue de la protéine Rac1 pourrait entraîner un recrutement plus important des effecteurs et avoir pour effet une stimulation de la migration cellulaire et de la prolifération.

On s'intéresse donc à une modalité de contrôle de la synthèse de la protéine Rac1 : les ARN microinterférents contrôlent la traduction (en se liant spécifiquement à un ARNm ils entraînent sa destruction ou le blocage de la traduction). La méthylation de sites du promoteur du gène codant ces ARNm pourrait avoir un effet sur l'expression du gène codant ces ARNm et par conséquent sur la synthèse de la protéine Rac1.

12. Que pouvez-vous conclure des résultats présentés (documents 3A et 3B) ?

Document 3A :

La moyenne des pourcentages de méthylation des 9 sites étudiés est nettement plus élevée chez les patients atteints d'un cancer (de 35 à 50 %) que chez les témoins (de 2 à 20 %). Cependant si on prend en compte les barres d'erreurs, celles-ci se chevauchent sauf sur les sites 1, 3, 6, 8 et 9 donc les différences ne semblent significatives que sur 5 sites étudiés sur 9. On peut aussi souligner que la taille de l'échantillon est faible (10 personnes), ce qui ne permet pas d'affirmer avec certitude que la méthylation est significativement plus élevée chez les patients atteints d'un cancer.

Document 3B :

La comparaison des moyennes de méthylation par site montre de la même façon que celle-ci est plus élevée pour pratiquement tous les sites, avec des différences marquées (plus du double) pour presque tous les sites. On peut apporter les mêmes critiques quant à la taille de l'échantillon.

On ne peut donc pas exclure que la méthylation du gène codant pour cet ARNm soit une autre cause à envisager pour ces cancers. En effet, la méthylation limite l'expression de ce gène, il y a donc moins d'ARNmi et la traduction de la protéine Rac1 s'effectue davantage, d'où une plus grande quantité de cette protéine qui pourrait alors activer la migration cellulaire et la prolifération, en cause dans ces cancers.