

DEVOIR SURVEILLE

n°4

BIOLOGE – GEOLOGIE

Sujet de type « Épreuve sur documents » du concours commun Agro – Vété

Le sujet comporte deux parties indépendantes, l'une de géologie, l'autre de biologie, **à rédiger sur deux copies séparées.**

L'ordre dans lequel vous traiterez ces deux parties vous sera indiqué.
La 1ère copie sera ramassée au bout d'1 h 30

Durée 3 h

Il sera tenu compte de la qualité de la présentation et de la rédaction (orthographe, grammaire, précision de l'expression).

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

- Les numéros des questions et des documents exploités devront être clairement indiqués sur votre copie.
- Répondre aux questions posées et à elles seules, selon les modalités indiquées dans le sujet.
- Les documents figurant en annexe (p.11 à 13) doivent être exploités comme l'indiquent les questions qui s'y rapportent, et rendus en même temps que votre copie.

Le sujet comporte 13 pages

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)]

Lieu de prélèvement de la Roche A



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.

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

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

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

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 ?

Document 2. Un affleurement dans des formations sédimentaires datées de l'Oligocène.
Ce cliché a été pris dans des formations présentes sur l'extrait de carte précédent.



2. Réalisez un schéma légendé de ce cliché (premier plan seulement) et reconstituez les étapes de la formation de cet affleurement.

Dans les formations situées à proximité de celles du cliché précédent et de même âge, on trouve les échantillons suivants (documents 3 et 4) :

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



2 mm

Photographie et échantillon : Pierre Thomas

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

Ces larves vivent dans les lacs et les ruisseaux ; elles sont souvent appelées « ver d'eau » et s'entourent d'un fourreau fait de graviers, de grains de sable, de petites brindilles de bois... agglomérés par un mucus.



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.

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

Document 5. Rapports isotopiques d'échantillons de la roche A.

Echantillons de la roche A	$^{87}\text{Rb}/^{86}\text{Sr}$	$^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$
1	1,90	0,717
2	2,9	0,721
3	4,08	0,726
4	4,69	0,729

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.

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.

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 $1,5 \cdot 10^{-11} \text{ an}^{-1}$.

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

→ **Réalisez une coupe à main levée** selon le trait AB qui figure sur la carte, en utilisant le profil topographique fourni (p. 12).

Les barres verticales sur les graphes et histogrammes représentent l'erreur standard à la moyenne (ou écart standard). Dans certains documents, on admettra que les résultats sont différents si les barres d'erreurs ne se chevauchent pas.

UA signifie « unités arbitraires » ; WT signifie « wild type », la version sauvage d'un allèle ou d'une protéine ; Rac1 signifie Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1.

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

Les cancers regroupent l'ensemble des maladies résultant d'une prolifération cellulaire anarchique.

Les cellules cancéreuses peuvent présenter un dysfonctionnement du mécanisme d'apoptose, mort cellulaire programmée déclenchée par signal. Ce mécanisme physiologique est normalement en équilibre constant avec la prolifération cellulaire.

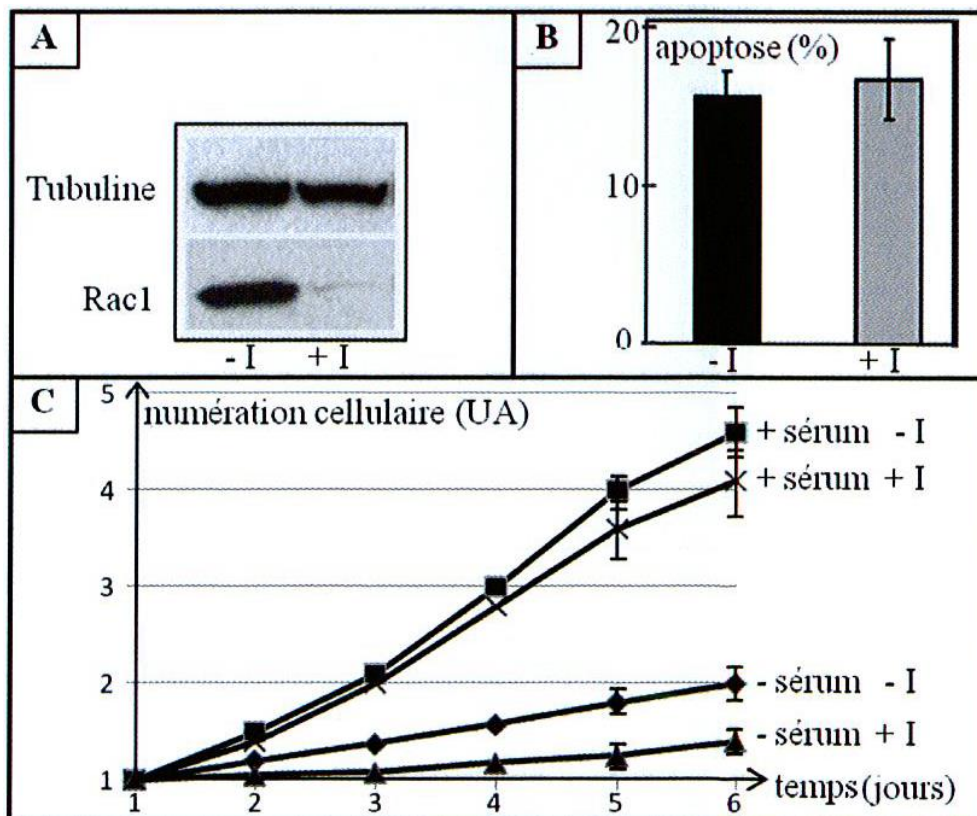
En se divisant, les cellules cancéreuses peuvent parfois migrer, envahir d'autres organes et y former des métastases, petits massifs de cellules cancéreuses en division.

Selon le stade de la maladie, la cancérisation peut impliquer plusieurs dysfonctionnements cellulaires : insensibilité aux signaux locaux (messagers chimiques), altération de la migration cellulaire et de la capacité à quitter un tissu.

Une activité anormalement élevée de la protéine Rac1 est observée dans plusieurs types de cancers. Dans le cadre du développement de stratégies thérapeutiques, les effets d'un inhibiteur de la synthèse de la protéine Rac1 sont testés (documents 1-1 et 1-2).

Document 1-1 : Prolifération et mort cellulaires.

Des cellules cancéreuses extraites d'une tumeur maligne (c'est-à-dire issue d'une dissémination de cellules cancéreuses) mises en culture en présence (+I) ou en l'absence (-I) d'un inhibiteur spécifique de la synthèse de la protéine Rac1.



A : Après 3 jours de culture, les protéines sont extraites des cellules, séparées par électrophorèse et transférées sur membrane. Elles sont repérées à l'aides d'anticorps spécifiques de la tubuline et de la protéine Rac1 (Western blot).

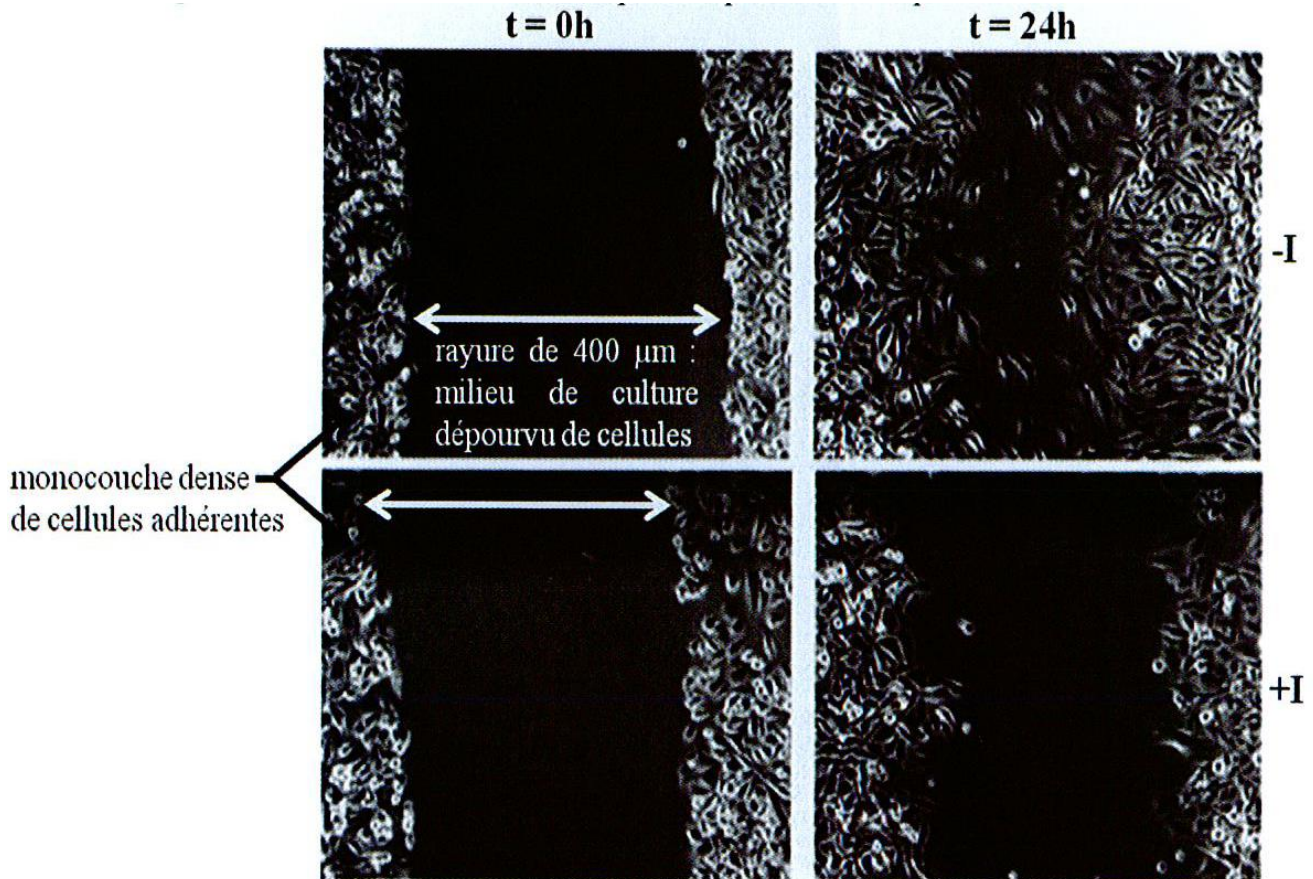
B : Après 6 jours de culture, le pourcentage de cellules mortes par apoptose est quantifié dans les 2 lots de cellules.

C : A partir d'un jour de culture, les cellules sont dénombrées tous les jours pendant 6 jours dans les deux cultures. L'expérience est reproduite en ajoutant au milieu de culture un sérum contenant des facteurs de croissance qui stimulent la division cellulaire.

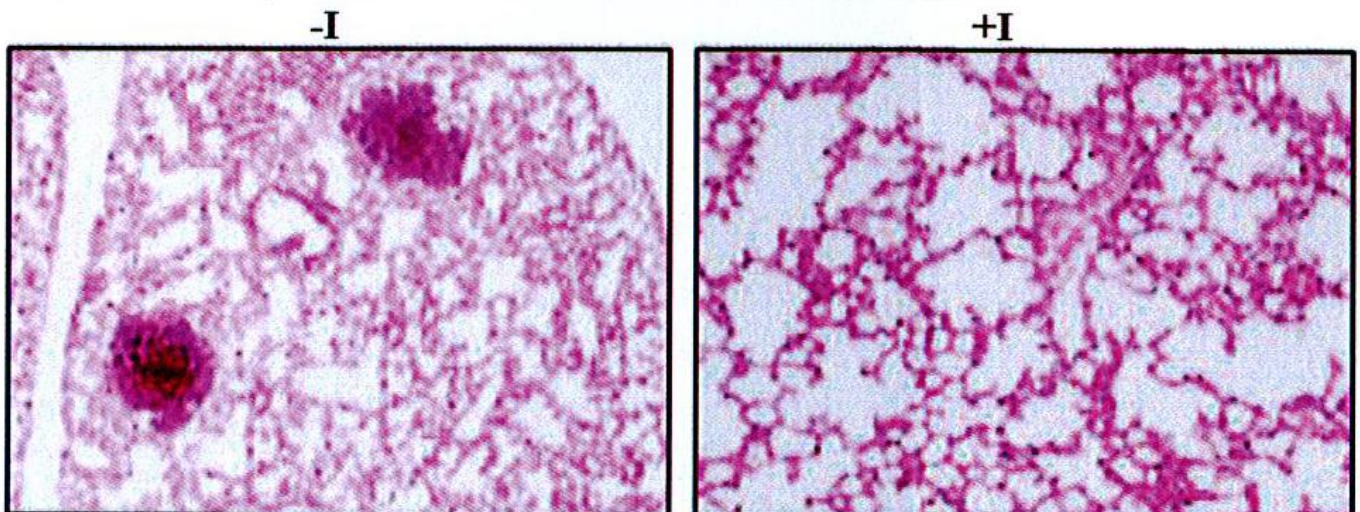
1. Précisez l'objectif de chacune des expériences dont les résultats sont présentés dans le document 1-1.
2. A partir de l'exploitation de ces résultats, que pouvez-vous conclure quant aux conséquences d'une activité anormalement élevée de Rac1 dans les cellules étudiées ?

Document 1-2 : Migration cellulaire.

Document 1-2A : Les cellules cancéreuses utilisées dans les expériences du document 1-1 sont étalées sur un milieu nutritif solide (sans ajout de sérum), en présence (+) ou en l'absence (-) de l'inhibiteur spécifique de la synthèse de Rac1. Dans ces conditions, il se forme dans les deux cultures une monocouche dense de cellules adhérentes. Une rayure franche est réalisée à la surface de la monocouche de cellules. La réponse des cellules est suivie au microscope à contraste de phase. Les résultats 24 heures après l'opération sont présentés ci-dessous.



Document 1-2B : Les mêmes cellules cancéreuses sont cultivées en présence (+) ou en l'absence (-) d'inhibiteur spécifique de la synthèse de la protéine Rac1. L'effet de cet inhibiteur est durable dans le temps, dans les cellules qui le contiennent. Ces cellules sont transplantées dans la rate de souris. Dix jours après l'opération, des foyers de prolifération (métastases) sont recherchés. Les résultats ci-dessous présentent des coupes histologiques réalisées au niveau des poumons et observées au microscope optique : coloration des cytoplasmes en rose et des noyaux en violet, grossissement x100 (-) ou x200 (+). Les clichés sont choisis pour être représentatifs des résultats de l'expérience.



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.

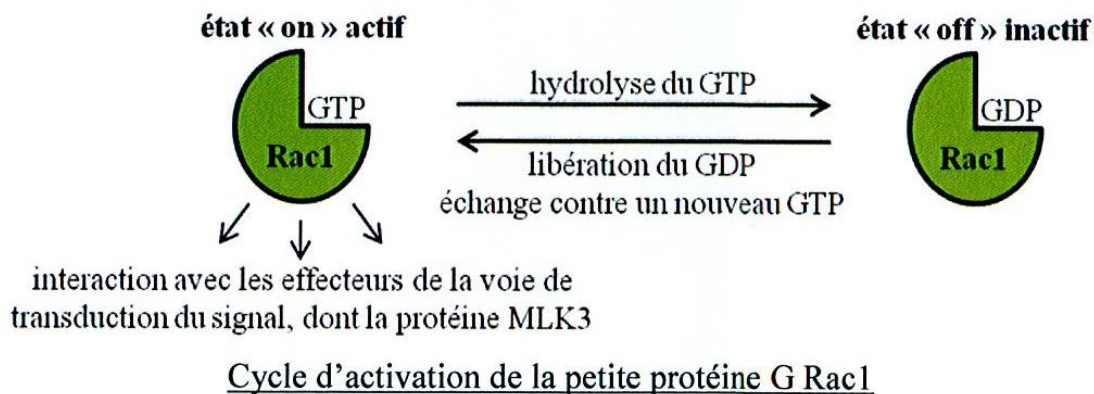
Partie 2 : Dysfonctionnements moléculaires liés à une forme altérée de la protéine Rac1 (P29S)

Parmi les versions altérées de la protéine Rac1 conduisant à une activité anormalement élevée, le variant Rac1 P29S, qui résulte d'une mutation, a été identifié dans plusieurs types de cancers, dont 9 % des cancers de la peau.

On cherche à identifier des dysfonctionnements de la forme P29S de la protéine Rac1 (documents 2-1 à 2-4). On s'intéresse en particulier au cycle d'activation de la protéine, ainsi qu'à sa sensibilité au Mg^{2+} .

Annexe : le cycle d'activation de la protéine Rac1, une petite protéine G (donnée à titre informatif et à ne pas analyser pour elle-même)

La protéine Rac1 est une petite protéine G impliquée dans les voies de transduction de nombreux signaux. Les petites protéines G fonctionnent comme des interrupteurs moléculaires, oscillant réversiblement entre un état « on » actif lié au GTP et un état « off » inactif lié au GDP. Au cours de la transduction d'un signal, le cycle d'activation de la petite protéine G Rac1 peut être résumé ainsi :



NB1 : le GTP est un nucléotide triphosphate dont les propriétés sont identiques à celle de l'ATP.

NB2 : les protéines G sont des protéines membranaires qui permettent le transfert d'informations à l'intérieur de la cellule : liées à un récepteur situé dans la membrane plasmique, elles participent à la transduction du signal.

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

La protéine kinase MLK3 (mixed-lineage kinase 3) est un effecteur qui interagit avec la protéine Rac1 lors de la transduction du signal. L'affinité de la forme mutée de la protéine Rac1 (P29S) pour cet effecteur est recherchée, à l'aide du protocole suivant :

- **étape 1** : des protéines Rac1 sous leur forme sauvage (WT) ou mutée (P29S) sont fixées sur des billes ;
- **étape 2** : ces billes sont incubées pendant 8 heures avec un lysat de cellules cancéreuses (ce lysat contient toutes les protéines solubles présentes dans ces cellules), seul ou en présence d'un excès de GDP ou de GTP ;
- **étape 3** : les billes sont récupérées et lavées. Les protéines fixées dessus sont dissociées, dénaturées et séparées par électrophorèse. La protéine MLK3 est révélée à l'aide d'un anticorps spécifique (Western-blot). Les résultats relatifs aux formes sauvages (WT) et mutées (P29S) de la protéine Rac1 sont présentés ci-dessous. D'autres effecteurs connus sont également recherchés à l'aide d'autres anticorps spécifiques : les résultats sont les mêmes que pour la protéine MLK3 (résultats non montrés).

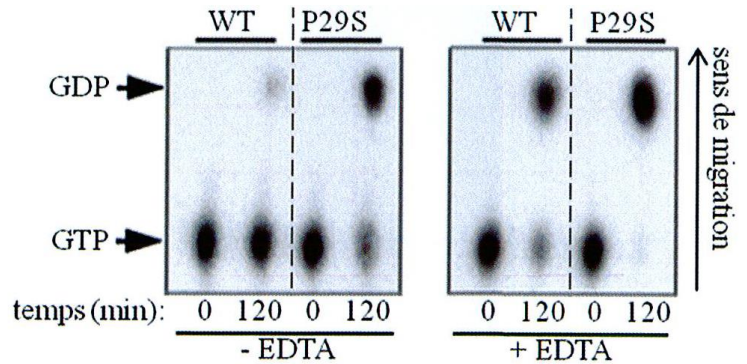
protéine préalablement fixée sur les billes (étape 1)	aucune	Rac1 WT		Rac1 P29S				
nucléotide ajouté au mélange d'incubation (étape 2)	aucun	aucun	GDP	GTP	aucun	GDP	GTP	
protéine MLK3 révélée par un anticorps spécifique (étape 3)								

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

Document 2-2 : Devenir du GTP.

La protéine Rac1 sous sa forme sauvage (WT) ou mutée (P29S) est purifiée pour un test d'activité *in vitro*. Elle est incubée en présence de GTP radioactif (marqué sur le groupement phosphate lié au ribose) et de Mg²⁺ avec ou sans EDTA, qui est un puissant chélateur des ions divalents tels que le Mg²⁺ (en présence d'EDTA, il n'y a plus de Mg²⁺ libre en solution, ils sont fixés sur l'EDTA).

A t=0 ou 120 minutes après incubation, les composants sont séparés par chromatographie sur couche mince et la radioactivité est révélée par autoradiographie. Les résultats relatifs à la protéine Rac1 sauvage (WT) ou mutée (P29S) sont présentés ci-contre.



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

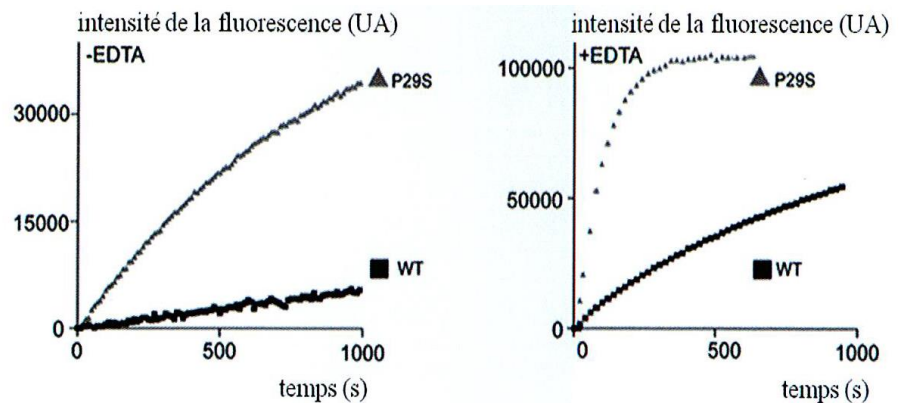
6. A partir de l'exploitation des résultats présentés dans le document 2-2, montrez le rôle du Mg²⁺ dans l'activité de la protéine Rac1 WT. Quelle différence fonctionnelle présente la protéine Rac1 P29S ?

Document 2-3 : Devenir du GDP.

Un test est réalisé *in vitro* :

- la protéine Rac1 purifiée sous sa forme sauvage (WT) ou mutée (P29S) est chargée de GDP, suite à une incubation longue en présence d'un excès de GDP ;
- à t=0 la protéine Rac1 WT ou P29S chargée de GDP est incubée avec un analogue non hydrolysable et fluorescent du GTP, noté GTP* ;
- la fluorescence du GTP* associé à la protéine Rac1 est quantifiée.

Les résultats relatifs à la protéine Rac1 WT ou P29S, en présence ou en l'absence d'EDTA sont présentés ci-contre.



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

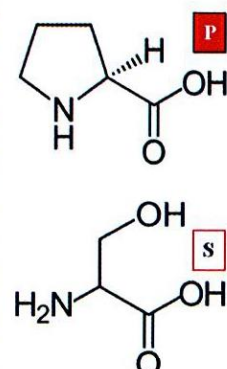
8. A partir de l'exploitation des résultats présentés dans le document 2-3, dégagez une nouvelle différence fonctionnelle entre les protéines Rac1 WT et P29S.

Document 2-4 : Fixation du GTP.

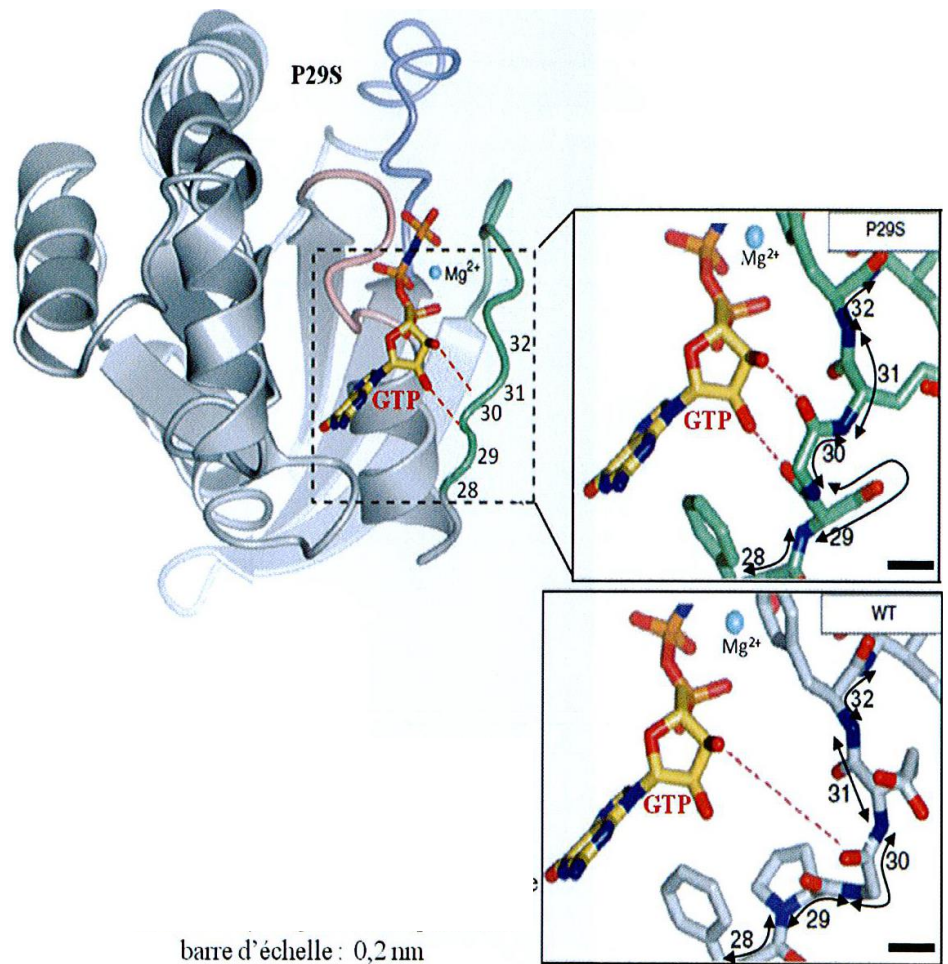
Le variant Rac1 P29S résultant d'une mutation, une modification de séquence est recherchée, ainsi que ses conséquences à l'échelle moléculaire.

Document 2-4A : Les séquences en acides aminés de quelques membres de la famille des petites protéines G humaines, à laquelle la protéine Rac1 appartient, sont alignées pour comparaison. Seul un extrait partiel de l'alignement des séquences, incluant le 29^e acide aminé, est présenté. Le document présente également les séquences de la protéine Rac1 sous sa forme sauvage (WT) ou mutée (P29S). Chaque ligne correspond à un membre de la famille des petites protéines G chez l'Homme. La structure de la proline (P) et celle de la sérine (S) sont indiquées.

	29	
RAC1-WT	CLLISYTTNAF	PGEYIPVFDNYSANVMVDGKPVNLGL
RAC1-P29S	CLLISYTTNAF	SGEYIPVFDNYSANVMVDGKPVNLGL
RAC2	CLLISYTTNAF	PGEYIPVFDNYSANVMVDSKPVNLGL
RAC3	CLLISYTTNAF	PGEYIPVFDNYSANVMVDGKPVNLGL
RHOG	CLLICYYTNAF	PKEYIPVFDNYSQAQSAVDGRTVNLNL
RHOJ	CLLMSYANDAF	PEEYVPVFDHYAVTVTVGGKQHLGL
CDC42	CLLISYTTNKF	PSEYVPVFDNYAVTVMIGGEPYTLGL
RHOV	SLVVSYYTNGY	PTEYIPAFDNFSAVVSVDGRPVRLQL
RHOA	SLIVSYTCNGY	PARYRPALDTFSVQVLVDGAPVRIEL
RND2	CLLIVFSKDOF	PEVYVPVFENYVADIEVDGKQVELAL
RND1	ALLQVFAKDAY	PSYVVPVFENYASFEIDKRRIELNM
RHOD	AMLQVLAKDCY	PETYVVPVFENYTACLETEEQRVELSL
RHOE	SLLMVFADGAF	PESTYTPVFERYMVNLQVKGKPVHLHI
RHOF	SLLMVYSQGSF	PEHYAPVFEKYTASVTVGSKEVTLNL



Document 2-4B : La structure de la protéine Rac1 a été résolue par cristallographie aux rayons X, sous sa forme mutée (P29S) ou sauvage (WT), complexée au GTP et au Mg²⁺. Les numéros 28 à 32 indiquent la position de l'acide aminé dans la séquence. La zone encadrée est détaillée en modèle éclaté.



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

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.

Ce schéma bilan sera réalisé en complétant l'annexe fournie en p. 13 (à rendre avec votre copie). Vous envisagerez sur chaque moitié du schéma la situation d'une cellule non cancéreuse, quand l'activité de Rac1 est normale, et la situation d'une cellule cancéreuse, quand l'activité de Rac1 est anormalement élevée.

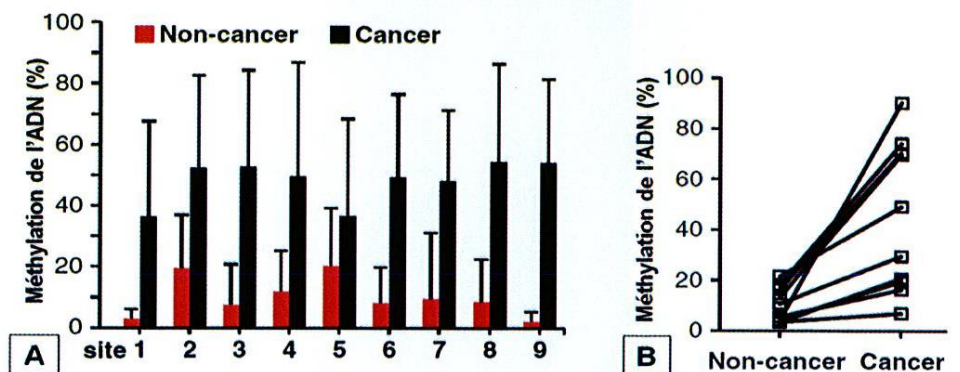
Partie 3 : Une autre origine possible pour la cancérisation liée à la protéine Rac1

Document 3.

Le petit ARN régulateur miR-124 étant connu pour inhiber la synthèse de la protéine Rac1, le gène codant miR-124 est séquencé chez des patients atteints d'un cancer du pancréas. Aucune modification de séquence n'est identifiée. Le pourcentage de méthylation de l'ADN au niveau de 9 sites de méthylation du gène codant miR-124 est quantifié chez 10 patients atteints d'un cancer du pancréas (« Cancer ») et chez 10 personnes saines (« Non-cancer »).

Document 3A : Chaque barre correspond à la moyenne des pourcentages de méthylation pour un site de méthylation donné, chez 10 personnes atteintes d'un cancer ou non.

Document 3B : Chaque carré représente la moyenne des pourcentages de méthylation des 9 sites de méthylation, chez une personne atteinte d'un cancer ou non.

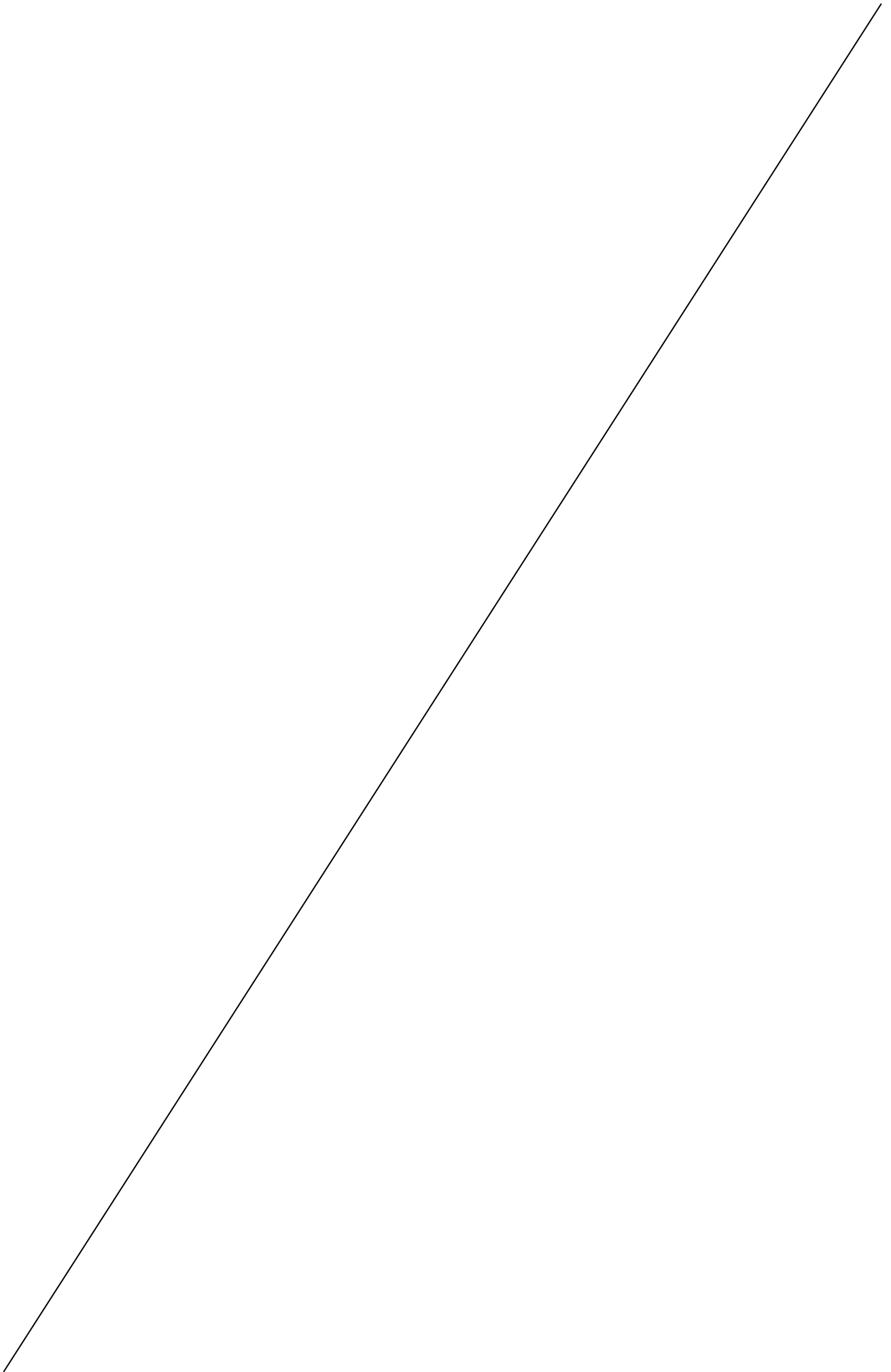


11. Justifiez que l'on étudie la séquence du gène codant miR-124 chez des patients atteints d'un cancer du pancréas, puis que l'on s'intéresse à la méthylation de l'ADN au niveau de certains sites associés à ce gène.

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

Références bibliographiques :

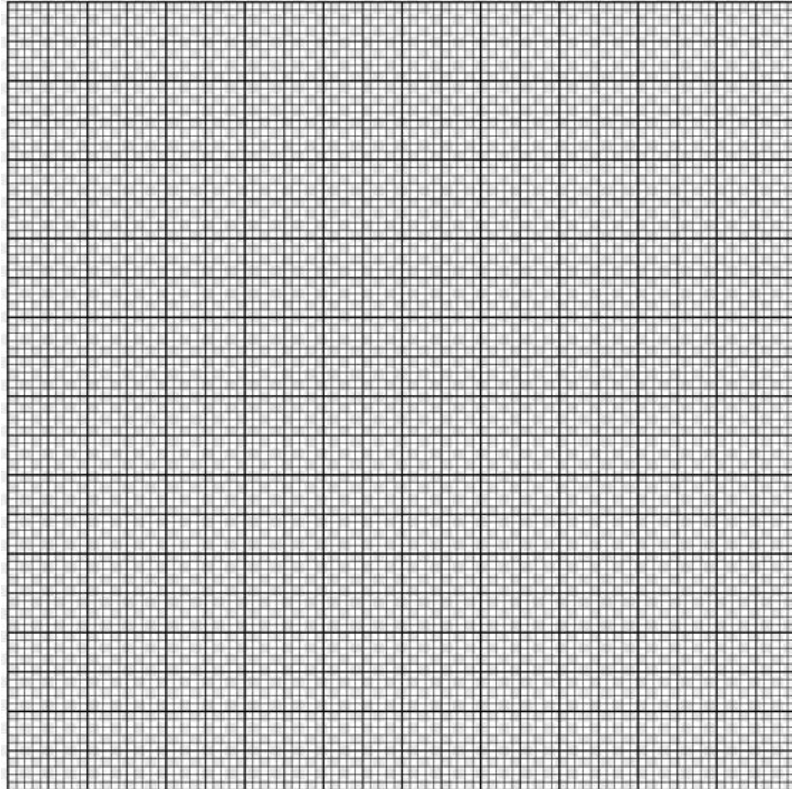
Davis, M-J. et al. 2013. *PNAS* **110**:912-917
 Wang, P. et al. 2013. *Oncogene* **32**:1-11
 Krauthammer, M. et al. 2012. *Nature Genetics* **44**:1006-1018
 Joffre, C. et al. 2011. *Nature cell biology* **13**:827-840
 Chan, A-Y. et al. 2005. *Oncogene* **24**:7821-7829
 Singh, A. et al. 2004. *Oncogene* **23**:9369-9380

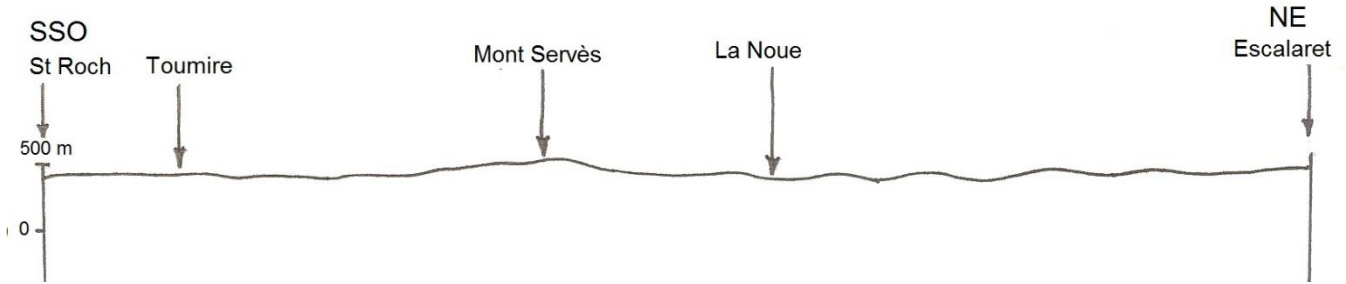


NOM :

Prénom :

A rendre avec la copie

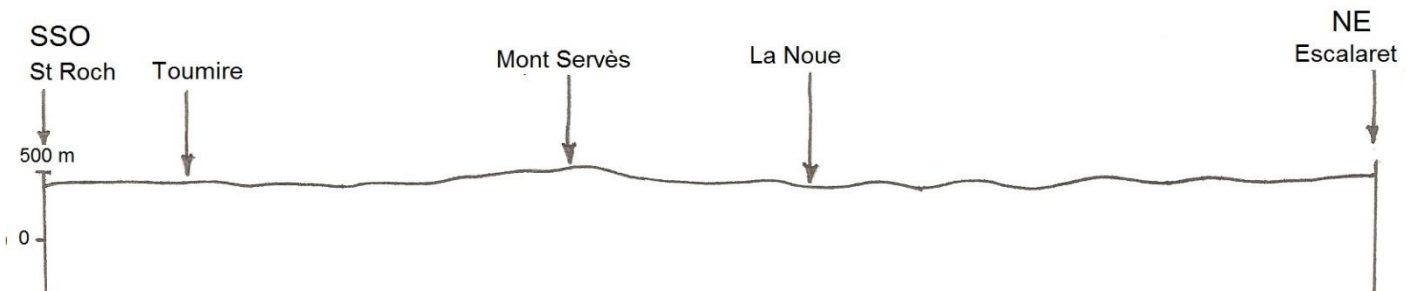




Utilisez le profil dont la largeur coïncide avec le trait de coupe placé sur votre carte.

Echelle des longueurs 1: 50 000

Echelle des hauteurs : 1: 50 000



Echelle des longueurs 1: 50 000

Echelle des hauteurs : 1: 50 000

Légendes:

a² – Alluvions modernes

P – Pliocène. Argile à galets du plateau de Lannemezan. Argile rouge ou ocre, plus ou moins sableuse, emballant des cailloux roulés où les quartzites prédominent. Epanchage de nature torrentielle.

m³ – Pontien. Argiles rouges ou grises plus ou moins sableuses à petits galets siliceux, de nature torrentielle.

m² – Tortonien inférieur et Helvétien. 150 m. Partie terminale du remplissage molassique d'Aquitaine : marnes bariolées, glaises bigarrées, avec niveaux sableux, gréseux, graveleux, conglomératiques, et des intercalations de calcaires marneux et crayeux.

e²⁻¹ – Bartonien-Lutétien supérieur et moyen. 150 m. Poudingues de Palassou. Poudingues à galets surtout calcaires, alternant avec des grès jaunes et des marnes rubéfiées. On les trouve dans les fonds de synclinaux de Petites Pyrénées.

e_{II-III} – Lutétien inférieur et Yprésien (marin). 70 m. Grès et marnes jaunes, au-dessus de calcaires massifs. Marnes à la base.

e_{IV} – Sparnacien. 50 m. Marnes grises et marno-calcaires.

e_v – Thanétien. 50 m. Calcaires durs.

e_{VI} – Montien. 70 m. Ensemble complexe de marno-calcaires, plus ou moins gréseux, de sables et de calcaires compacts.

c⁹ – Danien. 150 m. Calcaires durs lithographiques au sommet, calcaires crayeux blancs à la base.

c^{8c} – Maestrichtien supérieur. 200 m. Marnes d'Auzas : marnes argileuses à intercalations de calcaires marneux, de sables et de niveaux ligniteux.

c^{8b} – Maestrichtien moyen. 200 m. Calcaires nankin, bicolores, associés à des marno-calcaires noduleux mal stratifiés.

c^{8a} – Maestrichtien inférieur et Campanien. Marnes de Plagne et de Saint-Martory, de grande épaisseur, avec intercalations de calcaires lités et de grès argileux.

N.B. : correspondance entre séries ou périodes et indices : m : Miocène ; e = Paléocène / Eocène ; c = Crétacé

NOM :

Prénom :

A rendre avec la copie

