Le sujet est constitué de deux parties autour d'un thème commun.

Dans la première partie, le candidat répondra aux questions posées dans l'ordre du sujet en reprenant la numérotation des questions. La deuxième partie est un exercice de synthèse intégrant l'exploitation de documents.

L'évaluation de la copie prendra en compte la clarté, la rigueur et la concision des propos. Une attention particulière sera apportée à l'illustration et à l'argumentation.

L'expression du génome nucléaire eucaryote

Ce sujet contient une page de questions, huit documents et un document-réponse à rendre obligatoirement avec la copie.

Partie 1
Les mécanismes de l'expression génétique chez les Eucaryotes

Durée indicative : 2 heures

1- Construisez un tableau permettant de comparer la structure moléculaire des molécules d'ADN et d'ARN.

2- La synthèse d'un ARN est réalisée par transcription d'un fragment d'ADN. Présentez le rôle biologique d'un promoteur dans ce processus de transcription, puis représentez l'étape d'élongation sous la forme d'un schéma en pleine page.

3- Réalisez un schéma d'interprétation de l'électronographie du **document 1**. Expliquez en quoi le processus mis en évidence dans ce document peut être qualifié d'amplification.

4- Le **document 2** présente le code génétique et le **document 3** présente quelques mutations et leurs conséquences :

4.1- Définissez le code génétique et présentez ses propriétés en les illustrant à l'aide du **document 2**.

4.2- En vous appuyant sur le **document 3**, exposez une conséquence fonctionnelle des propriétés du code génétique.

5- Présentez les acteurs et les mécanismes moléculaires de la traduction de l'information portée par un ARN messager.
Votre réponse prendra la forme d'un texte de 30 lignes au maximum, sans introduction ni conclusion.

6- Complétez le **document réponse** afin de permettre au lecteur de suivre l'ensemble des étapes de l'expression d'un ADN de séquence imposée. Déterminez la séquence des différents produits obtenus successivement.
Complétez les cases concernant l'étape 1 et ajoutez autant d'étapes que vous estimerez nécessaire, éventuellement sur une ou des pages supplémentaires.
Le document est à rendre avec votre copie.

Partie 2
Le contrôle de l'expression du génome nucléaire eucaryote

Durée indicative : 3 heures

Montrez la diversité des mécanismes de contrôle de l'expression du génome eucaryote et leur importance fonctionnelle de l'échelle cellulaire à l'échelle de l'organisme.
Vous utiliserez vos connaissances ainsi que les informations tirées de l'analyse des **documents 4 à 8**.

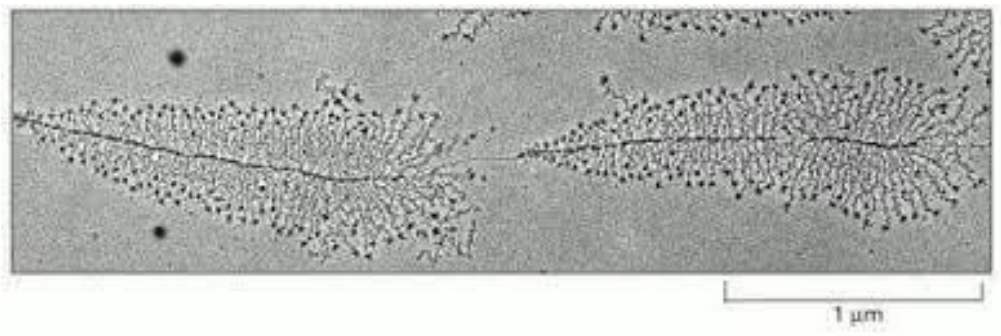
Cette partie est un exercice de synthèse : votre réponse s'appuiera sur un développement structuré, argumenté, comprenant texte et graphismes. Il est attendu une introduction, un plan apparent (une attention particulière sera portée à la formulation des titres) et une conclusion.

Les informations extraites des documents sont à intégrer dans votre démarche, en mentionnant les numéros des documents au moment opportun.

Document 1 : Électronographie d'un ADN nucléaire au cours de la transcription

d'après Miller O et Beatty B, *Science* **164** (3882), 955-957, 1969.

L'ADN est extrait dans un tampon non dénaturant, étalé délicatement, et ombré avec des sels métalliques. On a choisi un ADN issu du nucléole du noyau.



Document 2 : Le code génétique

1ère base	2e base U		2e base C		2e base A		2e base G		3e base
U	UUU	Phénylalanine (Phe, F)	UCU	Sérine (Ser, S)	UAU	Tyrosine (Tyr, Y)	UGU	Cystéine (Cys, C)	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	Leucine (Leu, L)	UCA		UAA	STOP	UGA	STOP	A
	UUG		UCG		UAG	STOP	UGG	Tryptophane (Trp, W)	G
C	CUU		CCU	Proline (Pro, P)	CAU	Histidine (His, H)	CGU	Arginine (Arg, R)	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	Glutamine (Gln, Q)	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	Isoleucine (Ile, I)	ACU	Thréonine (Thr, T)	AAU	Asparagine (Asn, N)	AGU	Sérine (Ser, S)	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	Lysine (Lys, K)	AGA	Arginine (Arg, R)	A
	AUG	Méthionine (Met, M)	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	Valine (Val, V)	GCU	Alanine (Ala, A)	GAU	Aspartate (Asp, D)	GGU	Glycine (Gly, G)	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	Glutamate (Glu, E)	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

Document 3 : Étude de mutations de la séquence du gène codant la chaîne bêta de l'hémoglobine humaine

d'après les séquences NM_000518.5, NM_000518.5:c.9T>C, NM_000518.5:c.20A>T, ClinVar HBB:c.118C>T

Le gène codant la chaîne bêta de l'hémoglobine a été séquencé en 1978. Plusieurs mutations ont ensuite été décrites ; la plupart de ces mutations sont associées à une maladie héréditaire, la bêta-thalassémie.
Le tableau ci-dessous donne un extrait de la séquence codante de ce gène, du codon n°1 au codon n°7 puis du codon n°38 au n°40, dans le sens 5' vers 3'. Pour la séquence sauvage, le tableau fournit aussi en rouge la séquence en acides aminés correspondante. Les différences entre les séquences apparaissent en vert.

	Séquence partielle du gène	Phénotype
Sauvage	ATG GTG CAC CTG ACT CCT GAG …. CAC CAG AAG … 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 38. 39. 40 M. V. H. L. T. P. E. D. Q. K.	sain
Mutant 1	ATG GTG CAC CTG ACT CCT G**T**G …. CAC CAG AAG … 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 38. 39. 40	bêta-thalassémie de type anémie falciforme
Mutant 2	ATG GTG CA**T** CTG ACT CCT GAG …. CAC CAG AAG … 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 38. 39. 40	sain
Mutant 3	ATG GTG CAC CTG ACT CCT GAG …. CAC **T**AG AAG … 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 38. 39. 40	bêta-thalassémie

Document 4 : La myogénine et les facteurs myogéniques lors de la différenciation des cellules musculaires de Mammifère

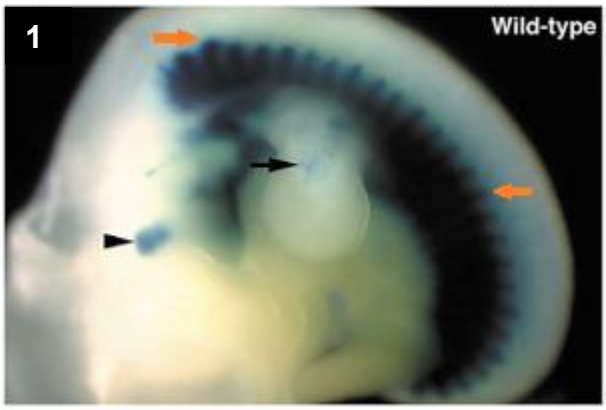
d'après Bablar B. *et al. Developmental Biology* **258**, 307-318, 2003.

La myogénine est une protéine exprimée spécifiquement dans les cellules musculaires au début de leur différenciation : elle est utilisée dans cette étude comme un marqueur des lignées de cellules musculaires.

Document 4.A : Territoire d'expression de la myogénine

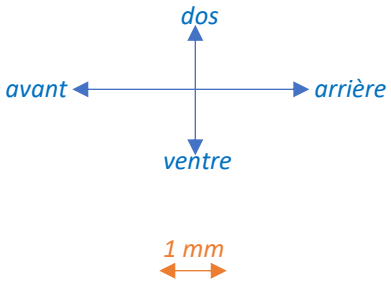
On utilise ici une lignée de souris génétiquement modifiées pour que le domaine d'expression de la myogénine puisse être coloré en bleu.
On observe des embryons de souris avec coloration bleue du domaine d'expression de la myogénine, au stade 11,5 jours.

- photo 1 (*wild-type*) : pas de modification génétique supplémentaire.
- photo 2 (*Myf5*$^{-/-}$, *MyoD*$^{-/-}$) : l'embryon ne possède aucune copie fonctionnelle des gènes codant les facteurs myogéniques.





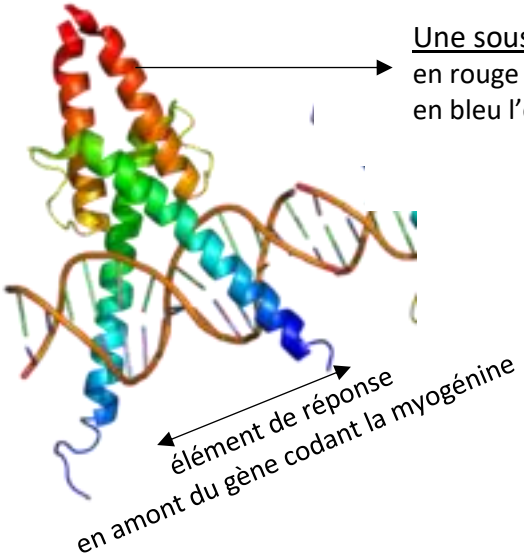
Photographies de l'embryon au stade 11,5 jours



tête de flèche noire = arcs branchiaux
flèche noire = bourgeon de membre
flèche orange = myotomes (somites)

Document 4.B : Modèle moléculaire d'un facteur myogénique

Le facteur myogénique présenté adopte une conformation quaternaire et est capable de se fixer sur l'ADN au niveau d'une séquence particulière dite « élément de réponse » ; on trouve notamment un élément de réponse en amont du gène codant la myogénine.

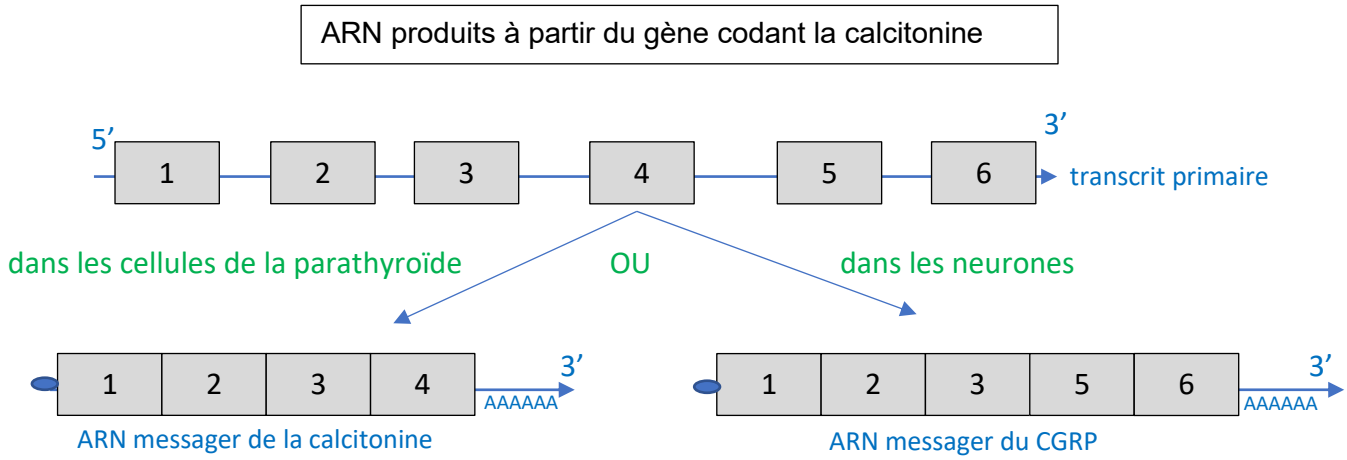


Document 5 : Expression différentielle du gène codant la calcitonine et spécialisation des cellules

Le gène codant la calcitonine est un gène morcelé comportant six exons (notés de 1 à 6). Ce gène est exprimé dans deux types cellulaires seulement chez un mammifère adulte :

- les cellules de la parathyroïde produisent à partir de ce gène l'hormone calcitonine ;
- certains neurones produisent à partir de ce gène le neuromédiateur CGRP.

Dans ces deux types cellulaires on observe que les ARN messagers fonctionnels obtenus à partir de ce gène diffèrent par leur extrémité 3'.



Document 6 : La protéine HIF1 et la réponse adaptative à l'hypoxie chez un Mammifère

d'après Tojo *et al. Mol. Cell. Biol.* **35** (15) 2658-2672, 2015 ; Semenza G *et al. PNAS* **88** 5680-5684, 1991 ; Peyssonnaux C. *Médecine Sciences* **2** (24) 2008.

Le gène *EPO* code l'érythropoïétine, une hormone polypeptidique agissant sur les cellules de la moelle osseuse et stimulant la production de globules rouges. Le gène *EPO* s'exprime dans plusieurs organes, dont le foie, lors de situations d'hypoxie; l'hypoxie désigne une situation où le dioxygène est en quantité trop faible par rapport aux besoins cellulaires.

Par ailleurs, en situation d'hypoxie, la concentration en protéines HIF (*Hypoxia Inductible Factor*) augmente dans de nombreux types cellulaires dont les cellules hépatiques.

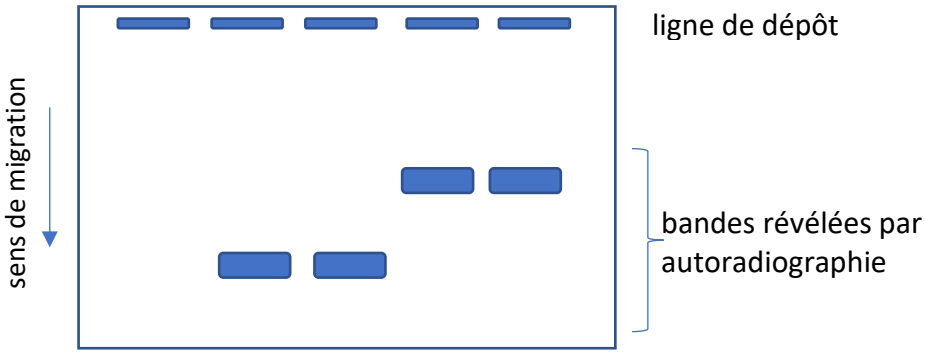
Document 6.A : Mise en évidence d'un effet de l'hypoxie sur le gène *EPO*
Des cellules hépatiques sont cultivées en normoxie (21 % O_2) ou hypoxie (5 % O_2) pendant 24 heures. Les ARN sont extraits et traités par RT-PCR, de façon à quantifier l'ARNm EPO.

	Quantité d'ARNm EPO normalisée par rapport à la quantité en normoxie
En normoxie	100 %
En hypoxie	500 %

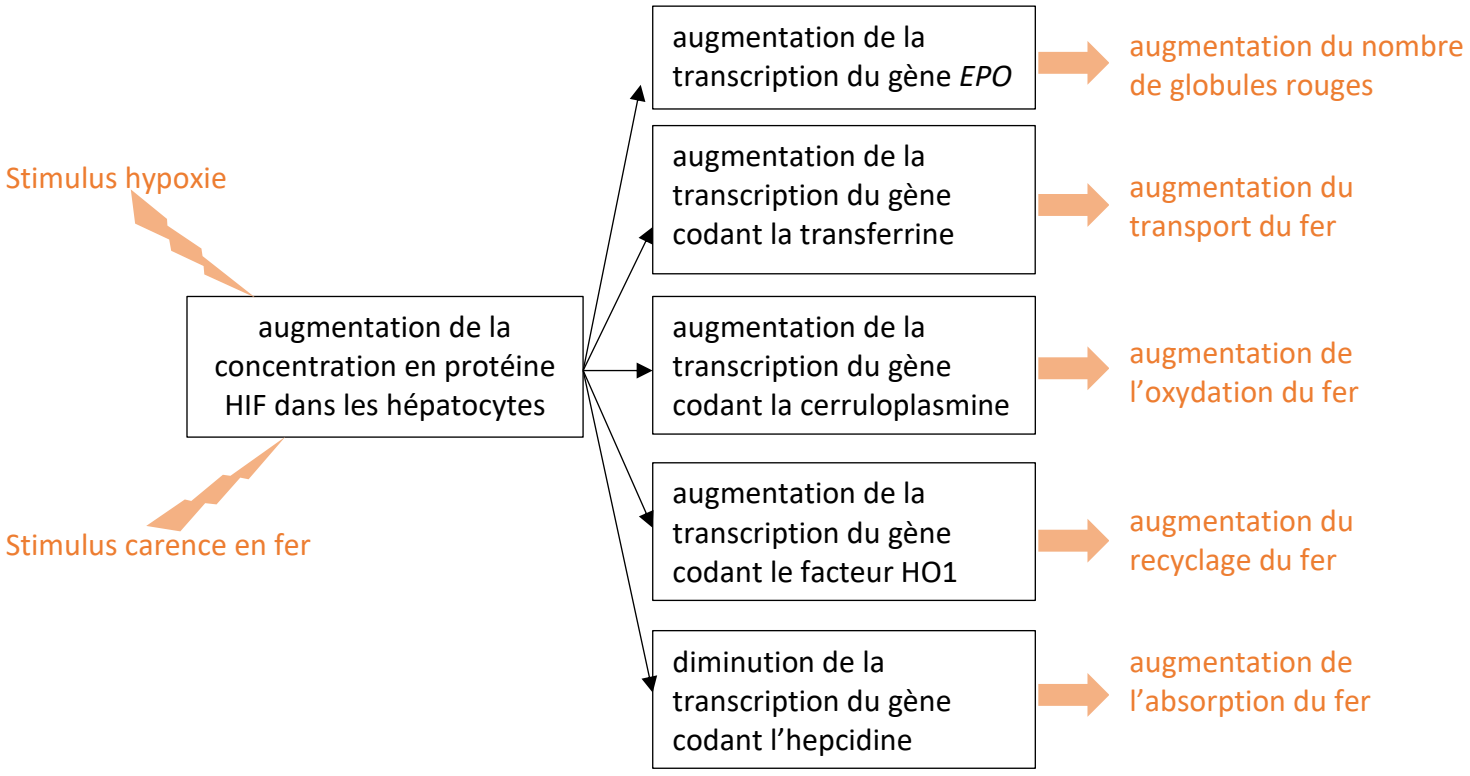
Document 6.B : Mise en évidence d'une fixation de HIF en amont du gène *EPO* en situation d'hypoxie, par la technique du gel retard

Une séquence de 30 paires de bases (pb) située en amont du gène *EPO* semble contenir un enhancer du gène, d'après des données expérimentales non montrées ici.
Cette séquence d'ADN est marquée au phosphore 32 (^{32}P) et est mise à migrer dans un gel d'électrophorèse en condition non dénaturante, éventuellement après incubation avec un extrait de cellules hépatiques ou avec la protéine HIF. Le gel est révélé par autoradiographie.

Présence de l'ADN de 30 pb	-	+	+	+	+
Extrait d'hépatocytes en normoxie	-	-	+	-	-
Extrait d'hépatocytes en hypoxie	-	-	-	+	-
Ajout de HIF purifié	-	-	-	-	+



Document 6.C : De multiples cibles pour la protéine HIF dans les hépatocytes



Document 7 : Rôle de l'ARN non codant asDOG dans la régulation de la germination chez *Arabidopsis thaliana*

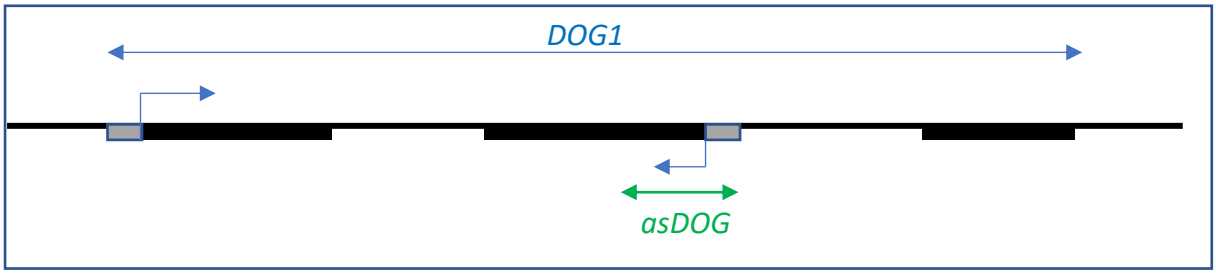
d'après Yatusevich R. *et al. EMBO Reports* **18**(12) 2186-2196, 2017 ; Fedak H. *et al. PNAS*, E7846-E7855, 2016.

Le gène *DOG1* code une protéine impliquée dans le maintien de la dormance des graines chez *Arabidopsis thaliana* : cette protéine bloque la germination.

Document 7.A : Structure du gène *DOG1*

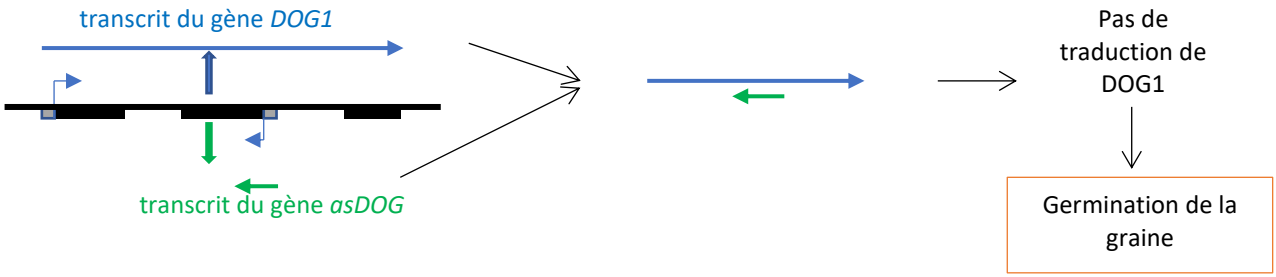
Le gène *DOG1* est composée de trois parties codantes espacées ; il inclut le gène *asDOG* qui ne code pas de protéine mais fournit un court ARN non codant. Les transcriptions des gènes *DOG1* et *asDOG* sont indépendantes, démarrent en des promoteurs différents et se font sur les brins opposés de l'ADN. La transcription du gène *DOG* se fait toujours avec la même efficacité ; la transcription de *asDOG* dépend des conditions du milieu.

- en noir, les parties codantes du gènes *DOG1*
- en gris les promoteurs de *DOG1* et de *asDOG*
- flèche fine bleue : point de démarrage et sens de la transcription
- double flèche bleue : gène *DOG1*
- double flèche verte : gène *asDOG* inclus dans le gène *DOG1*



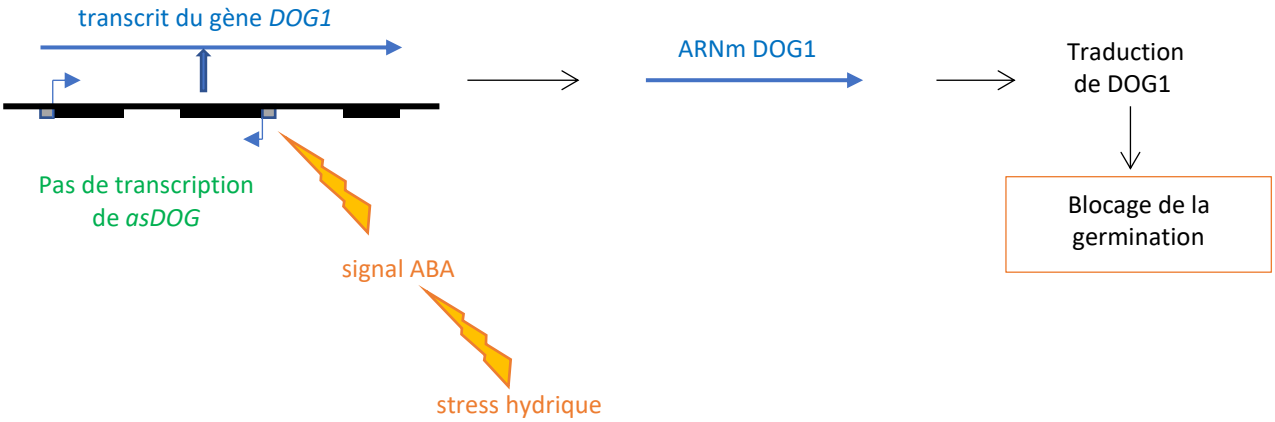
Document 7.B : Contrôle de l'expression du gène *DOG1* selon les conditions hydriques

(1) quand la graine est hydratée : les gènes *DOG1* et *asDOG* sont transcrits.



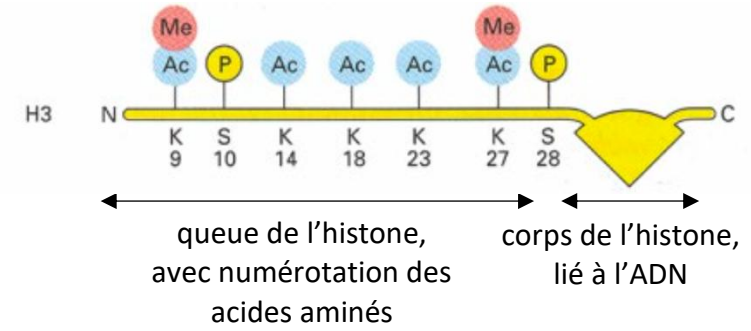
(2) en situation de stress hydrique

En cas de stress hydrique la graine produit de l'acide abscissique ou ABA, une phytohormone. L'ABA inhibe l'expression du gène *asDOG* :



Document 8 : Effet des principales modifications de la queue de l'histone H3

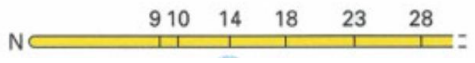
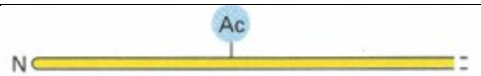
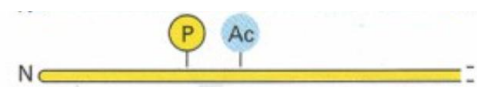
Document 8.A : Modèle moléculaire simplifié de l'histone H3



Légende :

- N = extrémité N-terminale de l'histone H3
- C = extrémité C-terminale de l'histone H3
- K = résidu lysine
- S = résidu sérine
- Me = groupement méthyle
- Ac = groupement acétyle
- P = groupement phosphate

Document 8.B : Conséquence des modifications de la queue de l'histone H3 sur l'expression du gène dont la séquence est enroulée autour de l'histone considérée

	Modification	Conséquence
	Aucune modification	Gène silencieux
	Acétylation de l'acide aminé 14	Gène exprimé
	Acétylation de l'acide aminé 9	Gène exprimé
	Méthylation de l'acide aminé 9	Gène silencieux
	Phosphorylation des acides aminés 10 et 28	Gène silencieux
	Phosphorylation de l'acide aminé 10 et acétylation de l'acide aminé 14	Gène exprimé

Document réponse – Question 6
A rendre obligatoirement avec la copie

Voici un extrait de molécule d'ADN : la séquence est fournie à partir de la première base transcrite ; les nucléotides des exons sont en majuscule tandis que les nucléotides des introns sont en minuscule.

```
brin codant       5’ -----CCGTCATATGTTTCTTagtctagaatcgcgatggCACTCGATCTAAGCGG----- 3’
brin transcrit    3’ -----GGCAGTATACAAAGAAtcagatcttagcgctaccGTGAGCTAGATTCGCC----- 5’
```

Étape 1

- nom de l'étape :
- localisation cellulaire :
- enzyme(s) :

- nom du produit de l'étape 1 :
- séquence du produit :

Étape 2