

1.1.3) Le pouvoir pathogène d'une bactérie peut alors se manifester selon deux grands processus parfois associés :

- pouvoir invasif,
- toxinogénèse.

1.1.3.1) Définir l'expression "pouvoir pathogène".

1.1.3.2) Au moyen de deux exemples judicieusement choisis, montrer en quoi les mécanismes cités ci-dessus diffèrent l'un de l'autre.

1.1.3.3) Afin de s'opposer aux défenses de l'hôte et en particulier à la phagocytose, certaines bactéries pathogènes disposent d'éléments **structuraux** qui constituent autant de facteurs propices au pouvoir invasif. Illustrer en présentant deux types d'éléments répondant à cette constatation.

1.2) Le pouvoir infectieux d'un agent viral (22 points)

Des recherches effectuées dans des fractions de cerveaux d'animaux atteints d'encéphalopathie spongiforme ont montré :

- l'existence de paramètres permettant de suspecter un virus : taille, densité, composition chimique, ...
- la présence d'ARN pouvant constituer des "séquences virales candidates".

Ces particules infectieuses, analogues au virus de la poliomyélite quant à leur taille et à la nature de leur génome pourraient se comporter comme des virus lents.

1.2.1) Rappeler l'organisation générale des virus et indiquer en quoi celle-ci entraîne un parasitisme intracellulaire strict et obligatoire.

1.2.2) Les virus ne peuvent être cultivés de la même façon que les bactéries et que les microorganismes eucaryotes. Or la culture des virus est un préalable à leur purification, à leur titrage et à leur étude.

1.2.2.1) Quelles sont les principales méthodes de culture des virus spécifiques des cellules animales ?

1.2.2.2) La méthode des plages est utilisée afin de mesurer l'infectivité d'une préparation virale.

Des dilutions virales sont préparées et étalées sur des cellules hôtes appropriées.

Après incubation, 0,1 mL de la dilution 10^{-6} de la préparation virale donne 100 plages de nécrose.

a) Sur quel principe est basé le titrage d'une suspension virale ?

b) Calculer la concentration originale en unités formatrices de plages (UFP) par mL.

1.2.3) Si l'hypothèse de l'analogie avec le virus de la poliomyélite se confirmait, l'agent de l'encéphalopathie bovine spongiforme, non encore classé, pourrait figurer dans la famille des *Picornaviridae*.

1.2.3.1) Préciser les caractéristiques et les propriétés retenues pour établir la classification des virus animaux.

1.2.3.2) Les virus dont le génome est constitué d'ARN forment un groupe original.

a) Présenter les différents constituants d'un ARN.

b) Préciser la nature des liaisons entre ces différents constituants dans un ARN simple brin.

1.2.3.3) Les virus à ARN sont beaucoup plus divers dans leur stratégie de multiplication que ne le sont les virus à ADN.
Ils se rangent dans 4 groupes essentiels :

- virus à ARN double brin **(1)**,
- virus à intermédiaire ADN **(2)**,
- virus à ARN positif simple brin ou ARN⁺ **(3)**,
- virus à ARN négatif simple brin ou ARN⁻ **(4)**.

a) Légèrer les schémas du **document n°1** (à remettre avec la copie).

b) Indiquer le type de symétrie de chacun des deux virus du **document 1**.

c) Que signifient ARN⁺ et ARN⁻ ?

Décrire succinctement la manière dont les virus de type **(3)** et **(4)** se répliquent.

1.3) L'hypothèse du prion (20 points)

Rappel : le prion est un ATNC contenant au moins une protéine, la protéine PrP.
L'hypothèse du prion est étayée par des expériences d'inactivation de cet agent infectieux.

1.3.1) Des prions, extraits de fractions cérébrales d'animaux malades, ont été purifiés et traités par les réactifs ci-dessous :

- (1)** l'urée,
- (2)** le dodécylsulfate de sodium (SDS),
- (3)** des protéases dont la trypsine,
- (4)** des nucléases.

1.3.1.1) Exposer avec précision l'action de chacun des réactifs **(1)** à **(4)** sur la structure protéique.

1.3.1.2) Pour ces expériences d'inactivation, on aurait pu utiliser un autre réactif : le 2-mercapto-éthanol (2-ME).

a) Préciser son action sur la structure protéique.

b) Ce réactif n'a aucune action sur la protéine PrP. Interpréter ce résultat.

1.3.2) La protéine PrP pourrait exister sous deux formes : une forme normale (inoffensive) et une forme anormale (cf **document n° 2 - fig A et B** -)

1.3.2.1) Commenter chacune des **figures A et B**.

1.3.2.2) Définir les termes d'hélice α et de feuillet plissé β .
A quel niveau de la structure protéique interviennent-ils ?

1.3.2.3) Quel est le principal type de liaisons stabilisatrices de ces motifs structuraux (représentation schématique exigée) ?

1.3.2.4) La protéine PrP peut passer de la forme A à la forme B par changement de conformation.
Exposer les conséquences possibles de ce phénomène en biochimie.

1.4) Du prion aux modifications cellulaires (13 points)

Dans des cultures de neurones infectées, la protéine PrP est retrouvée en grande abondance dans les lysosomes.

1.4.1) Donner les légendes des numéros 1 à 12 des schémas du **document n°3**.

1.4.2) Dans le cerveau, les lysosomes pleins finissent par éclater.

1.4.2.1) Citer quelques unes des principales enzymes contenues dans les lysosomes et indiquer l'ordre de grandeur du pH à l'intérieur de ces organites.

1.4.2.2) Par quel mécanisme le pH intralysosomal est-il maintenu ?

1.4.2.3) Indiquer les principaux rôles des lysosomes. Que se passe-t-il lorsqu'ils éclatent ?

2) Des symptômes et une pathologie obscure (43 points)

Les maladies neuro-dégénératives se traduisent par des lésions cérébrales : formation de vacuoles, suivie de la mort neuronale.

Par ailleurs, plusieurs travaux ont montré que les chaînes métaboliques de certains neurotransmetteurs ou de leurs récepteurs étaient altérées.

2.1) Un aperçu des interrelations neurotransmetteur-récepteur (12 points)

2.1.1) Définir les termes de neurotransmetteur et de récepteur.

2.1.2) Certaines drogues peuvent interagir avec les récepteurs et avoir des effets divers : il s'agit des agonistes et des antagonistes. Définir ces termes.

A partir du **document n°4**, définir puis déterminer graphiquement la DE_{50} du neurotransmetteur naturel X testé.

Sur le même graphique, représenter l'allure de la courbe obtenue avec un agoniste complet ayant plus d'affinité que l'effecteur naturel.

Sur le même graphique, d'une autre couleur, représenter l'allure de la courbe obtenue après addition d'un antagoniste compétitif.

Justifier l'aspect des deux tracés ainsi réalisés.

2.2) Un aperçu des métabolismes modifiés (21 points)

Parmi les neurotransmetteurs dont le métabolisme est altéré au cours des encéphalopathies spongiformes figurent : la sérotonine et le GABA (ou acide γ -amino-butyrique) dont les métabolismes sont reliés à celui des acides aminés.

2.2.1) Quelques aspects du métabolisme de la sérotonine

La sérotonine ou 5-HT (5-hydroxytryptamine) est synthétisée à partir d'un acide aminé : le tryptophane. Sa biosynthèse et son catabolisme figurent dans le **document n° 5 fig. A et B**.

2.2.1.1) Nommer la réaction constituant l'étape 2 de la **figure A**.

Préciser le nom de l'enzyme.

Le coenzyme participant à cette étape dérive de la vitamine B₆ : quel est ce coenzyme ? En donner une formule simplifiée.

2.2.1.2) Nommer la réaction constituant l'étape 3 de la **figure B**.

Justifier la réponse.

Ecrire l'équation de cette réaction en utilisant comme substrat le glutamate (formules chimiques non exigées), puis préciser l'importance de cette transformation dans le catabolisme des acides aminés.

2.2.2) Quelques aspects du métabolisme du GABA

Le GABA peut provenir du glutamate, lequel dérive de l' α -cétoglutarate (2-oxoglutarate) par transamination.

2.2.2.1) Ecrire l'équation générale d'une transamination.

A quelle classe appartiennent les enzymes catalysant cette réaction ? Justifier la réponse.

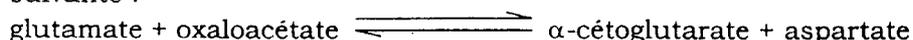
2.2.2.2) La réaction de transamination nécessite l'intervention d'un coenzyme.

- Quel est ce coenzyme ?
- Décrire le mécanisme de cette réaction en impliquant le coenzyme.

2.2.2.3) La transamination est une réaction enzymatique à deux substrats. Son mécanisme est du type "bi-bi ping-pong".

- Expliquer cette expression.
- En utilisant la représentation de CLELAND, écrire le mécanisme d'une transamination.

2.2.2.4) On a mesuré (à pH=7 et à $\theta=25^\circ\text{C}$) la constante d'équilibre de la réaction suivante :



Sa valeur est de 6,8.

- Calculer la variation d'enthalpie libre standard de cette réaction, en $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.
- Est-ce la variation d'enthalpie libre réelle, dans la cellule ? Justifier la réponse.

Donnée : $R = 8,32 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$.

2.3) Un cas particulier de transmission de la maladie (10 points)

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ressemble beaucoup à la maladie humaine de Creutzfeld-Jacob, pour laquelle, à côté des formes sporadiques, purement infectieuses, existent des formes familiales : ces formes, qui concernent environ 10 % des cas, touchent une proportion importante des membres des familles concernées.

2.3.1) Préciser la formule chromosomique normale de l'espèce humaine.

A l'aide d'exemples, définir les termes suivants : "homozygote", "hétérozygote".

2.3.2) A l'aide du **document n°6**, préciser le déterminisme génétique des formes familiales de la maladie de Creutzfeld-Jacob (caractère dominant ou récessif, hérédité autosomale ou liée au sexe). Justifier la réponse.

Dans le cas d'un homme et d'une femme chacun hétérozygote, quelle sera la chance pour chaque enfant d'échapper au risque d'être atteint de la maladie ?

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE

Concours
ou
Examen

Section
ou Spécialité :
ou Option (éventuellement)

NOM :
(en majuscules)

Prénoms :

Académie d'inscription :

N° d'inscription :

Nature ou repère de l'épreuve :

Repère : GBT1

SESSION 1997

Durée : 4 H

Page : 6/11

Coefficient : 6

DOCUMENT N°1 : A compléter et à rendre avec la copie.

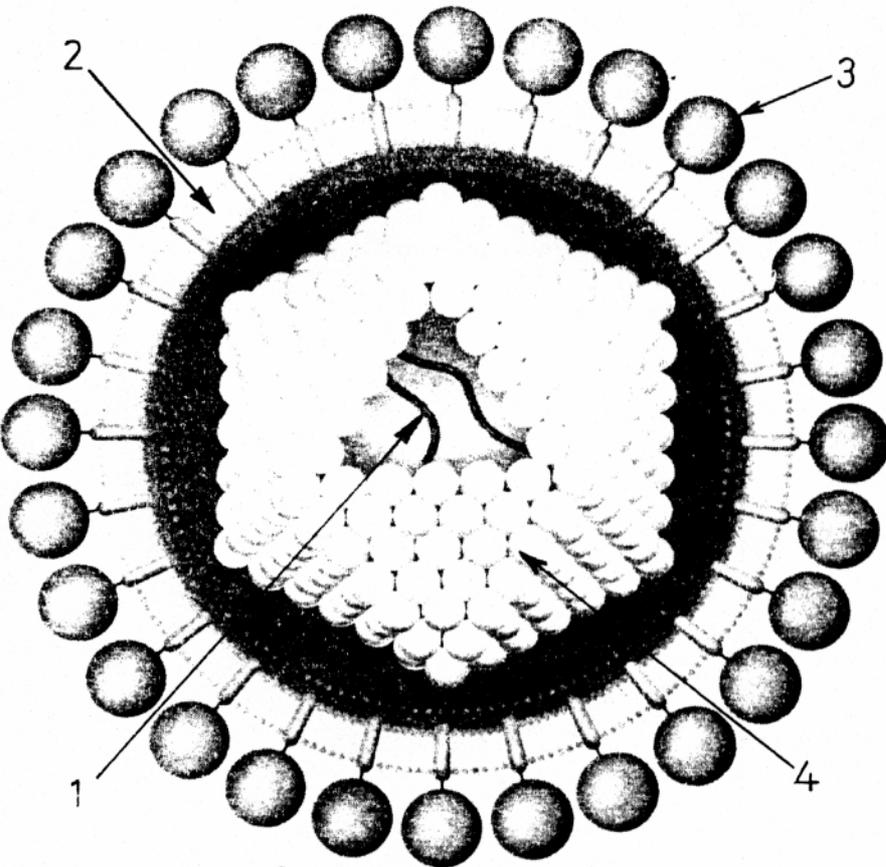


Figure (A)

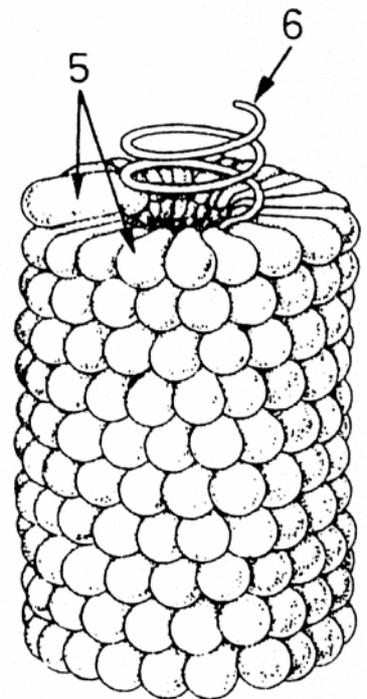


Figure (B)

1: _____

2: _____

3: _____

4: _____

5: _____

6: _____

DOCUMENT N°2 : Représentation schématique de la protéine PrP.

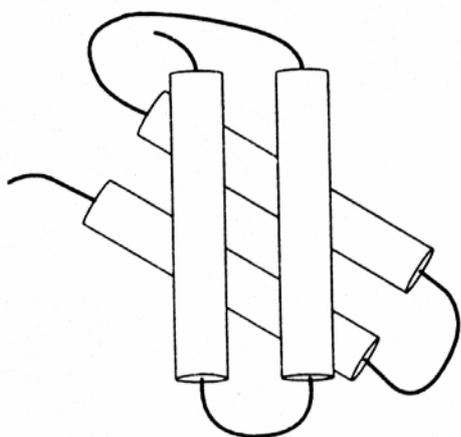


Fig. A : forme normale

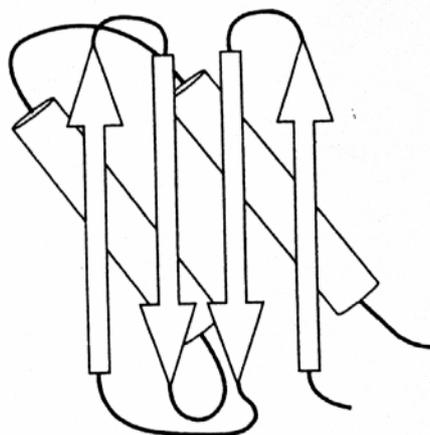
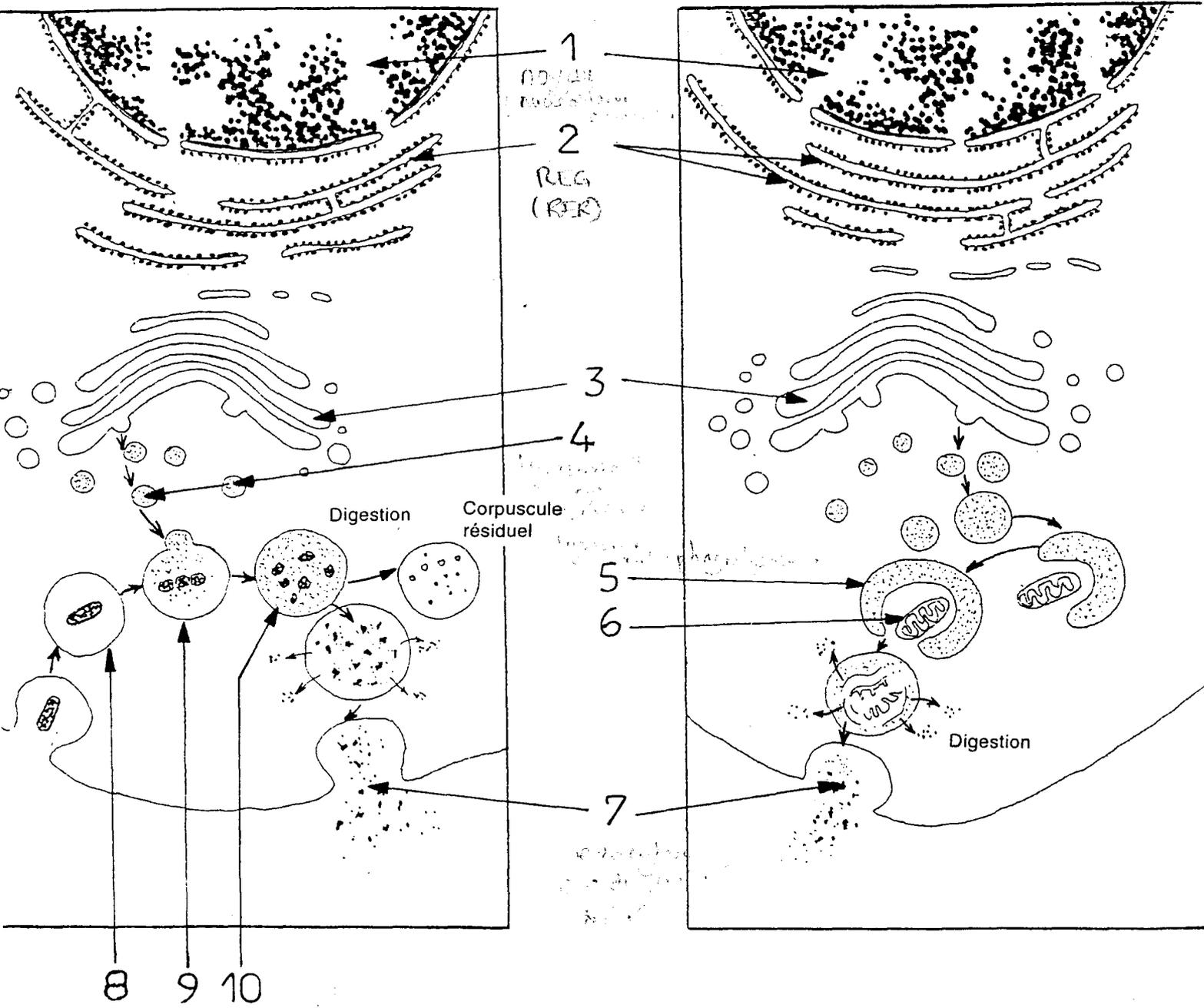


Fig. B : forme anormale

DOCUMENT N°3 :



Titre : 11

Titre : 12

0,5 par légende

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

Concours
ou
Examen

Section
ou Spécialité :
ou Option (éventuellement)

NOM :
(en majuscules)

Prénoms :

Académie d'inscription :

N° d'inscription :

Nature ou repère de l'épreuve :

Repère : GBT1

SESSION 1997

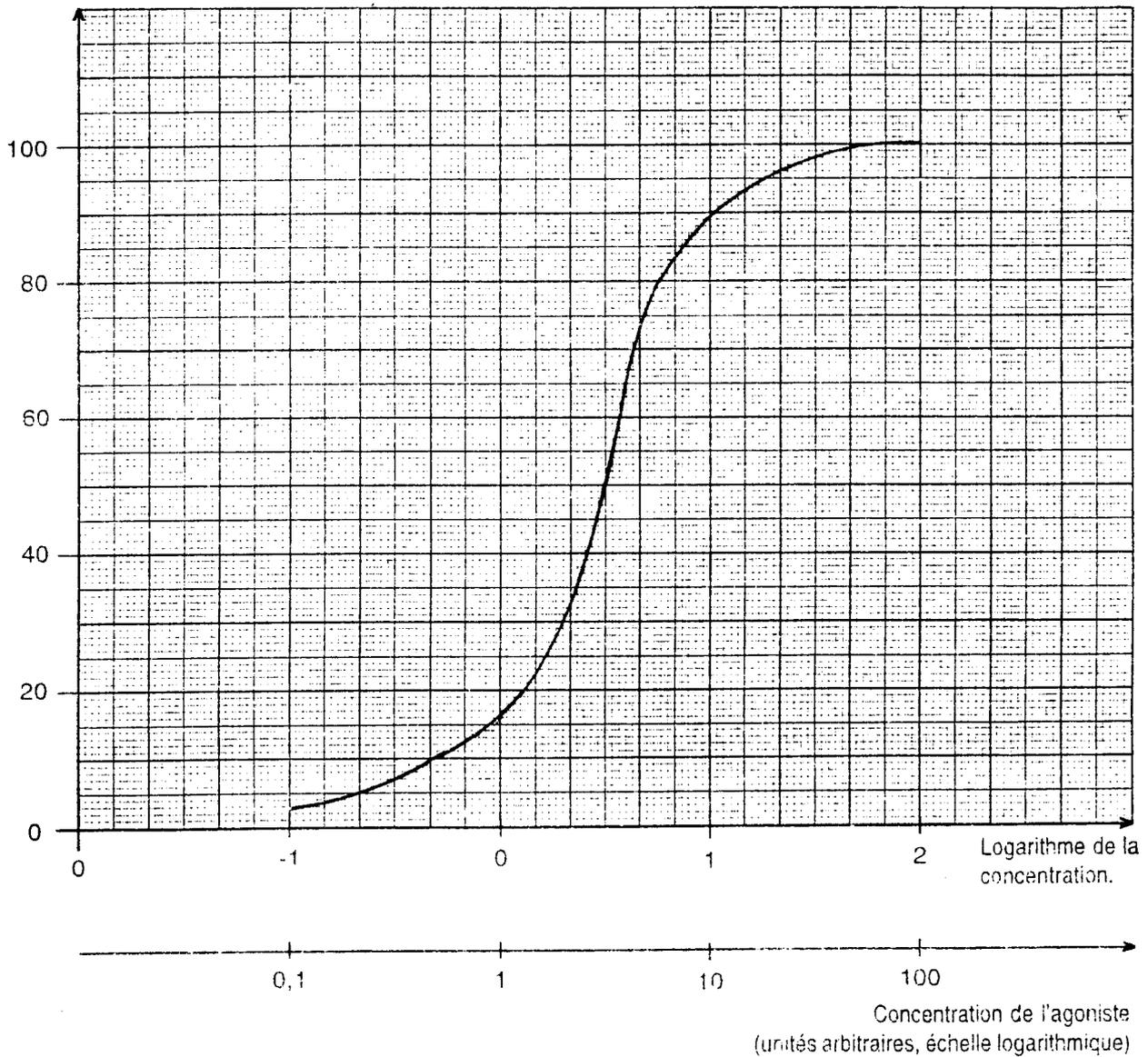
Durée : 4 H

Page : 9/11

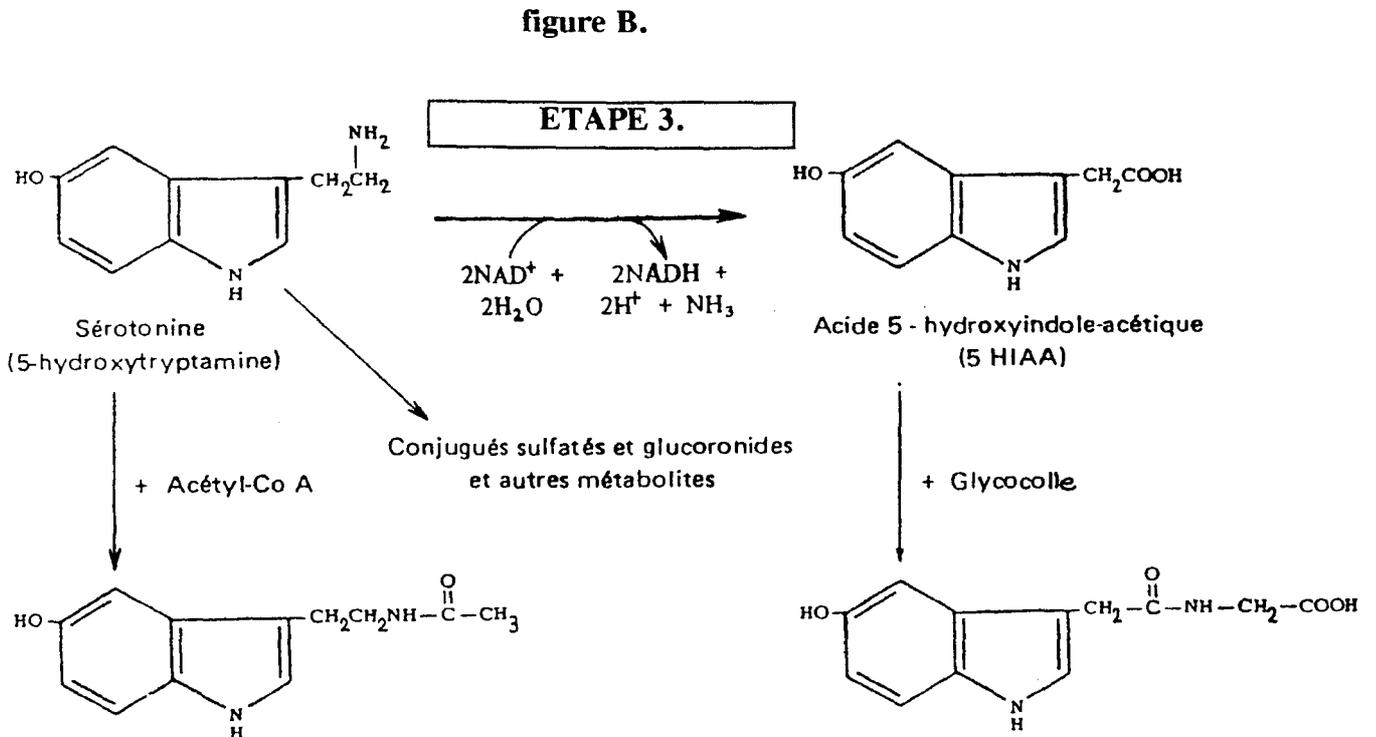
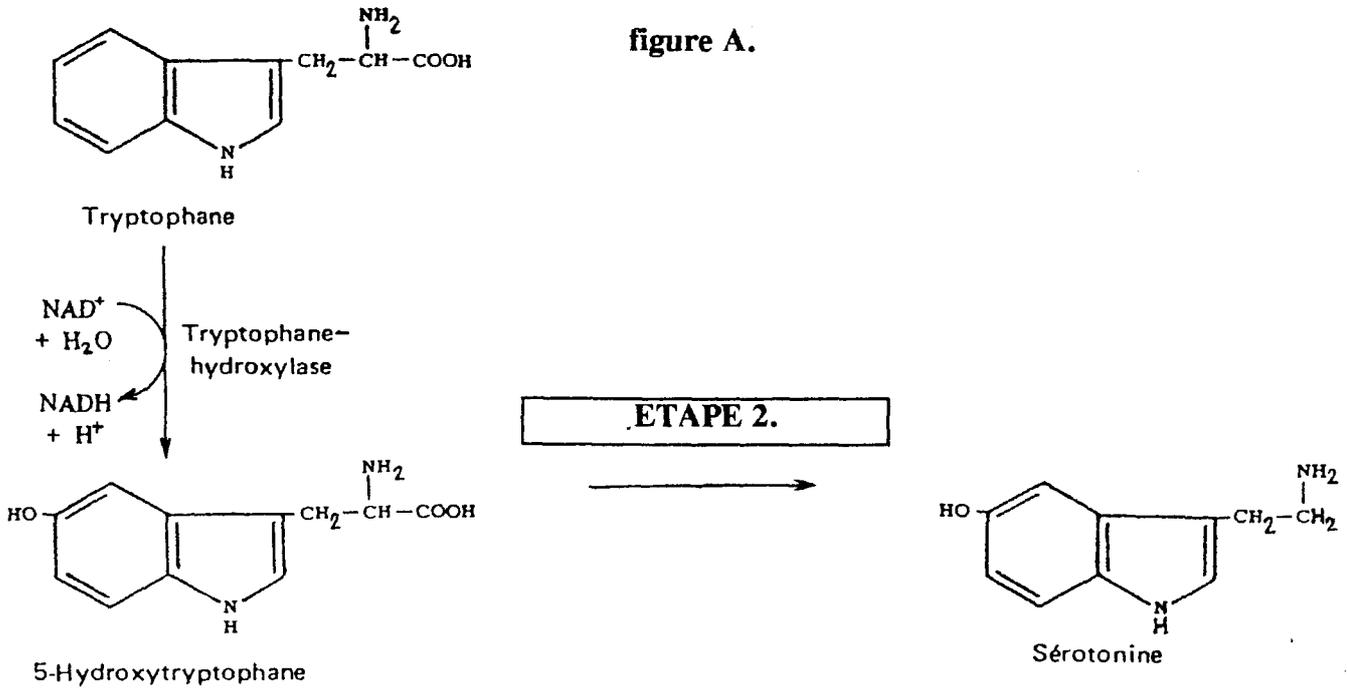
Coefficient : 6

DOCUMENT N°4 : A compléter et à rendre avec la copie.

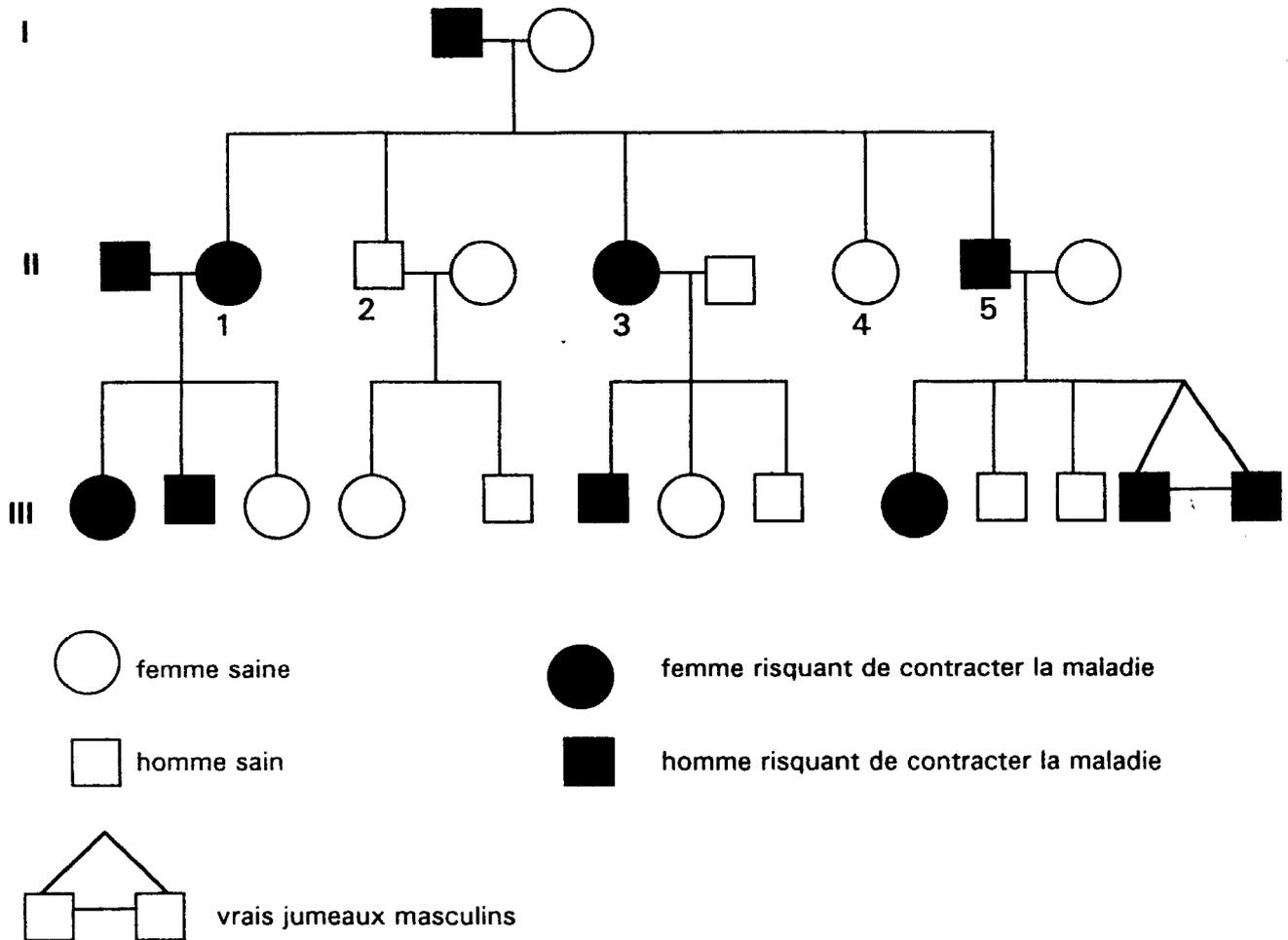
Réponse biologique
en % de la réponse maximale



DOCUMENT N°5 : Métabolisme de la sérotonine.



DOCUMENT N°6 : Filiation de la famille A...



Les chiffres romains indiquent les générations successives.
Les chiffres arabes indiquent l'ordre des enfants dans la fratrie.