

**ÉCOLES NORMALES SUPÉRIEURES  
ÉCOLE NATIONALE DES PONTS ET CHAUSSÉES**

**CONCOURS D'ADMISSION SESSION 2021**

**FILIÈRE BCPST  
COMPOSITION DE BIOLOGIE**

Épreuve commune aux ENS de Lyon, Paris, Paris-Saclay et à l'ENPC

Durée : 6 heures

L'utilisation des calculatrices n'est pas autorisée pour cette épreuve.

\*\*\*

**Le sujet comprend 14 pages numérotées de 1 à 14.**

# Thème : Le génome humain.

Le séquençage du génome humain a été une réalisation scientifique majeure à laquelle ont contribué des centaines de scientifiques du monde entier entre 1990 et 2003. Aujourd'hui, les technologies de séquençage de l'ADN ont beaucoup progressé, et permettent d'obtenir la séquence du génome d'un individu en quelques heures. Cet accès à notre information génétique promet de révolutionner la médecine et la compréhension de notre évolution, mais n'est pas sans danger pour la protection de la vie privée et des informations personnelles. Nous vous proposons de vous interroger sur le génome humain comme enregistrement de notre histoire et support de notre diversité.

## Organisation de l'épreuve

L'épreuve est composée **d'une synthèse et d'une analyse de documents comportant trois parties indépendantes.**

Ces exercices peuvent être abordés dans l'ordre de votre choix mais doivent tous être traités. Pour ce faire, le temps à y consacrer est conseillé ci-dessous.

Exercice	Durée conseillée
Synthèse	2 h
Analyse de documents	4 h

Les expériences présentées ont été reproduites plusieurs fois : les graphiques présentent la moyenne des résultats ainsi que l'écart-type sous forme de barres d'erreur. Les images et données brutes sont représentatives de l'ensemble des résultats obtenus.

Lors de l'évaluation, les correctrices et les correcteurs attacheront une importance particulière à :

- la justification des raisonnements
- la clarté et la concision des réponses
- la qualité et la précision des illustrations
- l'orthographe, la grammaire et la présentation.

---

# Synthèse

---

Début du sujet.

## La variabilité génétique dans la population humaine

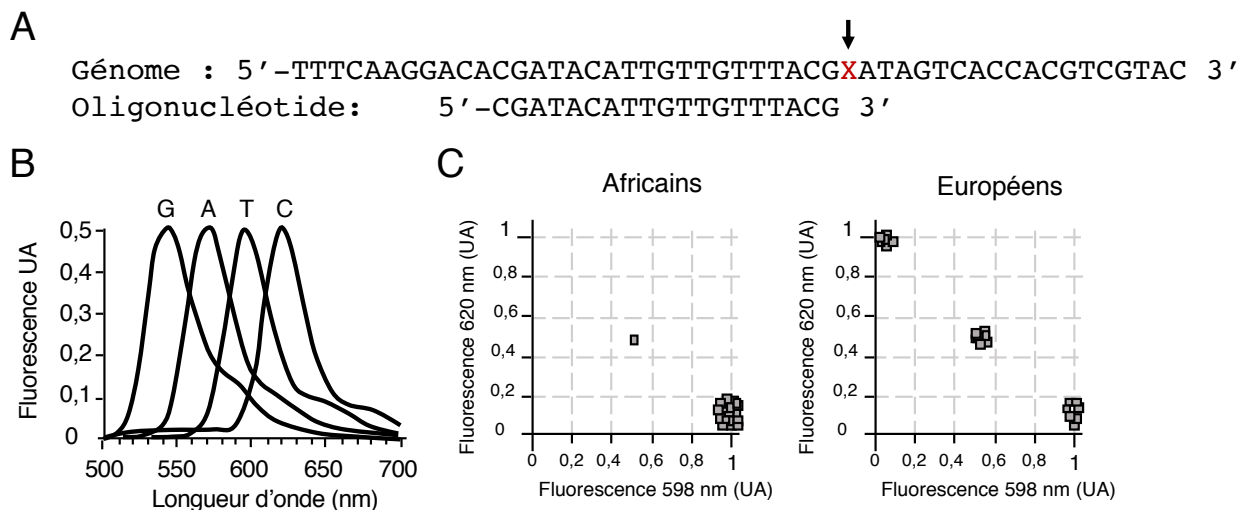
La population est considérée ici comme l'ensemble des individus.

# Analyse de documents

## Histoire et géographie dans le génome

On dispose de la séquence du génome de plusieurs milliers d'individus représentant la diversité de la population mondiale. Dans ces séquences, on identifie des positions auxquelles un nucléotide varie d'un individu à l'autre. Ces positions sont appelées SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Des scientifiques cherchent à identifier les variations de séquence possibles (les allèles) dans les populations africaine et européenne, au niveau d'un SNP décrit figure 1. L'identification des variations de séquence s'appelle le génotypage.

Les ADN extraits de 20 individus africains et 20 individus européens sont dénaturés et mis en présence de l'oligonucléotide décrit sur la figure 1A. On ajoute alors des di-désoxyribo-nucléotides (sans fonction hydroxyle en 3'OH ; ddNTPs) fluorescents dont les spectres d'émission sont décrits figure 1B et une ADN polymérase. Après élimination des nucléotides non incorporés, on mesure pour chaque individu, les fluorescences à 545, 572, 598 et 620 nm. On note que pour tous les individus, la fluorescence à 545 et 572 nm est négligeable.



**Figure 1** : Génotypage de SNP dans le génome humain **A**. Exemple de SNP dans la séquence du génome. En haut, fragment de séquence du génome commune à tous les individus connus. La séquence varie entre individus à la position indiquée par un X (flèche). En bas : séquence de l'oligonucléotide utilisé pour génotyper le SNP. **B**. Spectre d'émission des di-désoxyribo-nucléotides fluorescents utilisés dans l'expérience de génotypage. **C**. Intensités de fluorescence émise (unités arbitraires ; UA) lors du génotypage. Chaque individu est identifié par un carré.

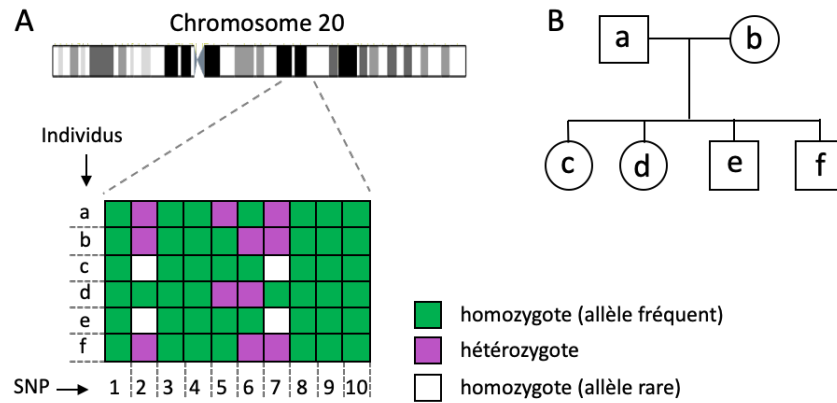
### Question 1 :

**1a** : D'après vos connaissances, quelle est l'origine des SNP ?

**1b** : Expliquer comment l'expérience décrite figure 1 permet de connaître la séquence du SNP.

**1c** : Quels allèles sont présents à la position X dans les populations africaine et européenne, et à quelles fréquences ? Justifiez votre réponse.

On appelle 'haplotype' la combinaison d'allèles portés par plusieurs positions polymorphiques successives sur un même chromosome. Dans une région du génome donnée, chaque individu hérite d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel. On utilise la méthode présentée figure 1 pour identifier chez 6 individus (nommés a à f) d'une même famille, les allèles de 10 SNP dans une région de 11000 paires de bases (pb) du chromosome 20, connus pour être polymorphiques dans la population humaine (figure 2A). Les génotypes des 6 individus sont représentés sous forme d'un tableau récapitulatif (A). On considère ici qu'il n'existe que deux allèles possibles à chaque position, l'un fréquent et l'autre rare dans la population.



**Figure 2** : Génotypage de 10 SNP dans une famille. **A**. Allèles présents au niveau de 10 SNP dans une région de 11 000 pb du chromosome 20 humain. Les SNP sont numérotés de 1 à 10 ; les individus d'une même famille, dont les liens familiaux sont décrits en **B**, sont identifiés a à f. Les ronds symbolisent les femmes et les carrés les hommes.

**Question 2 :**

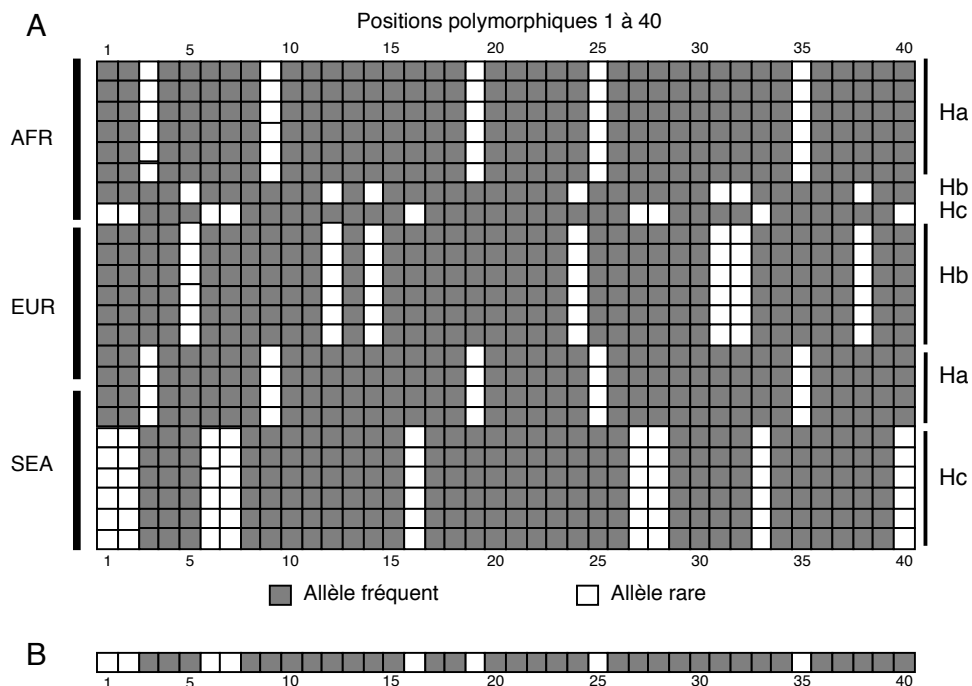
**2a :** Chez chaque individu, les positions 2 et 7 sont conjointement soit homozygotes soit hétérozygotes. Proposez une hypothèse pour l'expliquer.

**2b :** Proposez un schéma représentant les allèles fréquents et rares aux positions 1 à 10 sur les deux paires de chromosomes des parents. La justification du raisonnement n'est pas attendue.

**2c :** Combien d'haplotypes distincts sont présents dans cette famille pour cette région du génome ?

**2d :** Quelle(s) difficulté(s) d'interprétation pose(nt) le génotypage de plusieurs positions polymorphiques?

On génotype une autre région du génome chez 12 individus non apparentés issus de populations d'Afrique subsaharienne (AFR), d'Europe (EUR) et d'Asie du sud-est (SEA). Grâce à des méthodes bioinformatiques, on a pu déterminer les haplotypes présents chez les individus génotypés, représentés sous la forme d'un tableau récapitulatif (figure 3A) où chaque ligne représente un chromosome avec sa succession d'allèles. Trois haplotypes différents (Ha, Hb et Hc) ont été détectés chez ces individus. On considère que la fréquence des haplotypes chez ces individus est représentative de la fréquence de ces haplotypes dans chaque population. Un chromosome porté par un 13<sup>e</sup> individu dont l'origine n'est pas connue est représenté sur la figure 3B.



**Figure 3** : Génotypage de 40 SNP le long d'une région de 40 000 paires de bases sur le chromosome 5. **A**. Représentation des chromosomes de 12 individus de trois populations humaines (AFR, EUR et SEA). Les haplotypes sont indiqués à droite. **B**. Représentation du chromosome d'un individu d'origine géographique inconnue.

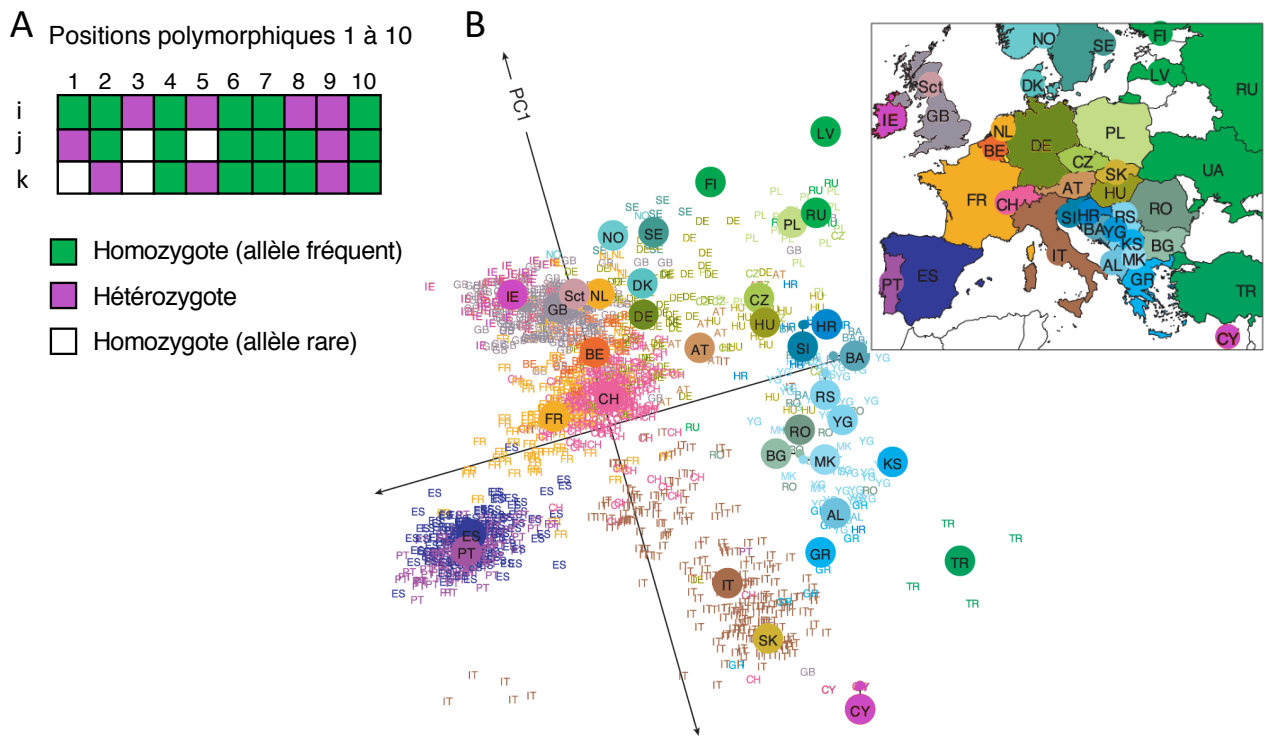
**Question 3 :**

**3a :** Commentez la fréquence des trois haplotypes dans les populations génotypées. Proposez une ou des hypothèse(s) pour expliquer ces différences.

**3b :** Expliquez comment l'haplotype représenté figure 3B est apparu. Quelle est l'origine géographique la plus probable de l'individu portant cet haplotype ?

**3c :** Chaque génome humain porte en moyenne 4 millions de SNP. On choisit en général d'analyser seulement environ 1 million de SNP. Commentez ce choix, ses avantages et ses inconvénients au vu de la figure 3.

A partir des données de génotypage, telles que celles présentées en figure 4A, il est possible de calculer une distance génétique qui correspond au nombre de SNP différents portés par les génomes de deux individus, rapporté au nombre total de SNP génotypés. Dans le cadre d'un grand projet sur la variabilité génétique de la population humaine en Europe, environ 200 000 SNP ont été génotypés chez 1387 individus de différents pays. Les distances génétiques entre ces individus ont été calculées et représentées géométriquement sur la figure 4B en projetant toutes les distances sur un repère orthonormé selon les deux axes de variation principaux (notés PC1 et PC2).



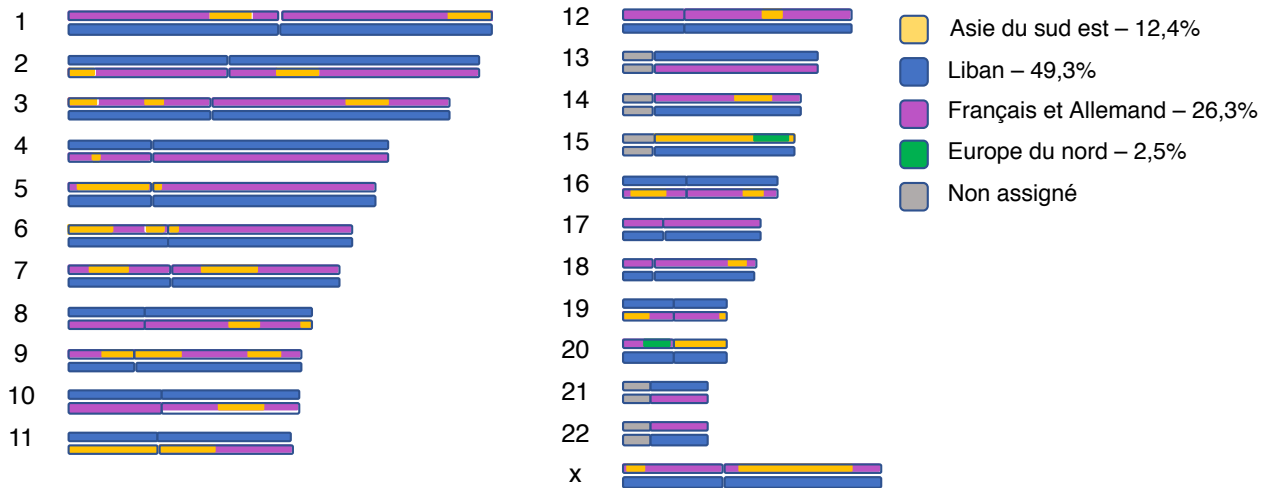
**Figure 4 :** Distances génétiques entre individus. **A.** Génotypes de 3 individus i, j, k sur 10 positions polymorphiques successives. **B.** Distances génétiques entre 1387 individus d'Europe projetées sur un repère orthonormé. Chaque individu est un point représenté par les deux lettres et la couleur correspondant à son pays d'origine (carte-légende en haut à droite). Le barycentre des individus de chaque pays est marqué par un cercle de couleur contenant les initiales du pays. Encart : carte de l'Europe. AL, Albanie; AT, Autriche; BA, Bosnie-Herzégovine; BE, Belgique; BG, Bulgarie; CH, Suisse; CY, Chypre; CZ, République Tchèque; DE, Allemagne; DK, Danemark; ES, Espagne; FI, Finlande; FR, France; GB, Royaume Uni; GR, Grèce; HR, Croatie; HU, Hongrie; IE, Irlande; IT, Italie; KS, Kosovo; LV, Lituanie; MK, Macédoine; NO, Norvège; NL, Pays-bas; PL, Pologne; PT, Portugal; RO, Roumanie; RS, Serbie; RU, Russie; Sct, Ecosse; SE, Suède; SI, Slovénie; SK, Slovaquie; TR, Turquie; UA, Ukraine; YG, Yougoslavie.

**Question 4 :**

**4a :** Calculez la distance génétique entre les individus i, j et k pris deux à deux à partir de la région génotypée présentée figure 4A. Placez les individus i, j et k les uns par rapport aux autres sur un plan, de manière à représenter géométriquement leurs distances génétiques respectives.

**4b :** Analysez et commentez la figure 4B. A quoi correspondent les axes de variation principaux PC1 et PC2 ?

Des sociétés commerciales proposent d'analyser l'ascendance génétique et l'origine géographique à partir de l'analyse des SNP du génome de leurs clients. Le résultat d'une de ces analyses est présenté sur la figure 5.



**Figure 5 :** Ascendance génétique d'un individu déterminée par une société commerciale. Les couleurs indiquent l'origine géographique de la portion de génome ; les pourcentages indiquent la fraction du génome attribuée à cette origine. Les zones grises n'ont pas d'origine géographique identifiée.

**Question 5 :**

**5a :** Comment la société commerciale procède-t-elle pour attribuer une origine géographique à chaque région du génome d'un individu à partir des données de génotypage ? Quelles sont les limites de cette approche ?

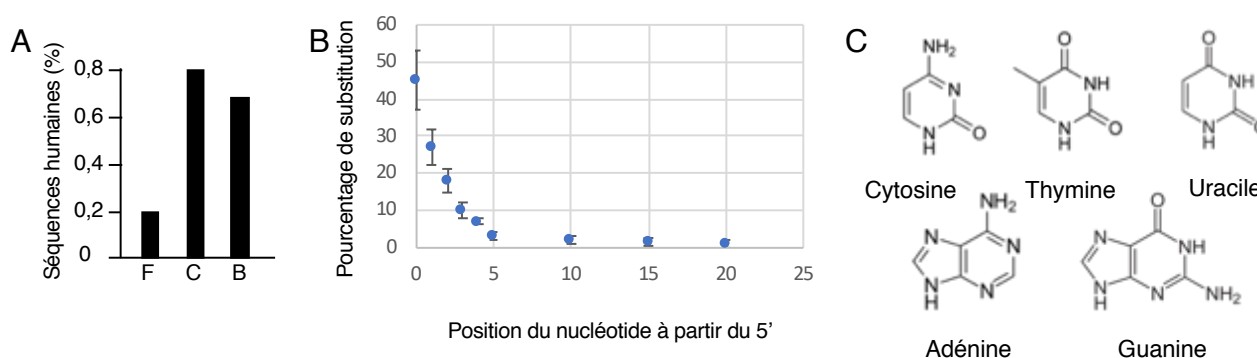
**5b :** Pourquoi certaines régions du génome ne sont-elles pas assignées à des régions géographiques ? Proposez des hypothèses.

**5c :** Proposez – en la justifiant – une origine probable des parents et des grands-parents de cet individu.

## Trouver le Néandertal qui est en nous

Selon un modèle récent, un groupe d'humains est sorti d'Afrique il y a 450 000 ans, et a évolué en différentes populations en Europe et en Asie, dont les Néandertaliens. Il y a 60 000 à 70 000 ans, des humains anatomiquement modernes sont apparus en Afrique puis se sont étendus en Europe et en Asie. Ces populations humaines modernes sont entrées en contact il y a environ 50 000 ans avec les populations humaines néandertaliennes locales et les ont remplacées il y a environ 30 000 ans.

On s'intéresse à des os humains fossiles découverts dans des grottes. On extrait et on analyse l'ADN contenu dans ces os. On constate que cet ADN est fragmenté de manière aléatoire et qu'une partie seulement de ces fragments est d'origine humaine (figure 6A). D'autre part, on analyse le pourcentage de substitutions C vers U au niveau des extrémités 5' de ces fragments. La figure 6B montre le pourcentage de ces substitutions en fonction de la position de la base considérée. Des résultats équivalents sont trouvés au niveau des extrémités 3'.



**Figure 6** : Caractérisation des fragments d'ADN trouvés dans des os humains fossiles. **A**. Pourcentage de séquences humaines dans l'ADN extrait d'os découverts en 2009, 2010 et 2017 dans trois grottes situées respectivement en Belgique (B) en France (F) et en Croatie (C). **B**. Fréquence de substitution C > U dans les fragments d'ADN en fonction de la position à partir du 5'. Des résultats équivalents sont obtenus à partir du 3'. **C**. Structure des bases azotées.

### Question 6 :

**6a** : Analysez la figure 6A. Proposer des hypothèses pour expliquer le faible pourcentage d'ADN d'origine humaine dans ces échantillons.

**6b** : Proposez des expériences pour valider vos hypothèses.

**6c** : Proposez un mécanisme pour expliquer la haute fréquence de substitutions C > U décrite sur la figure 6B. Proposez des hypothèses qui expliquent la restriction des substitutions aux extrémités des fragments d'ADN.

Les os sont constitués principalement de cristaux d'hydroxyapatite  $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})]_2$  et on réalise quatre expériences pour étudier les modalités d'interaction de l'ADN avec ces cristaux :

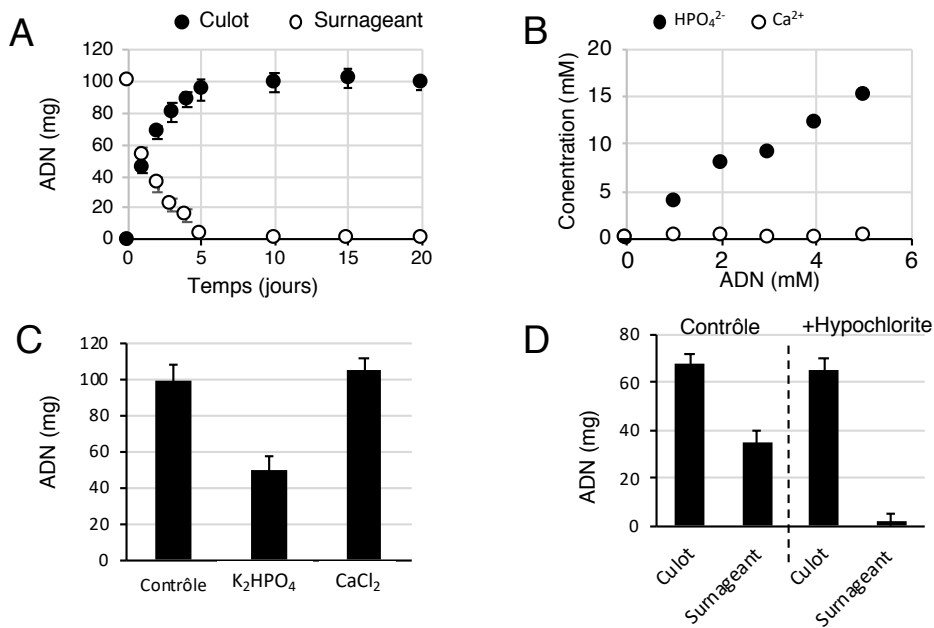
1- Cent milligrammes d'ADN en solution dans de l'eau sont incubés avec des cristaux d'hydroxyapatite. Après des temps variables, le mélange ADN + hydroxyapatite est centrifugé et on mesure la quantité d'ADN dans le surnageant ou dans le culot (figure 7A).

2- Des quantités variables d'ADN sont incubées pendant 5 jours avec des cristaux d'hydroxyapatite. Après centrifugation, on mesure les concentrations de  $\text{HPO}_4^{2-}$  et de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le surnageant (figure 7B).

3- De l'ADN est incubé pendant 5 jours avec des cristaux d'hydroxyapatite en présence de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  ou de  $\text{CaCl}_2$  et on mesure, après centrifugation, la quantité d'ADN dans le culot (figure 7C).

4- De l'ADN est incubé avec des cristaux d'hydroxyapatite pendant 2 jours puis on ajoute ou non de l'hypochlorite. Après centrifugation, on mesure la quantité d'ADN dans le culot et dans le surnageant (figure 7D).





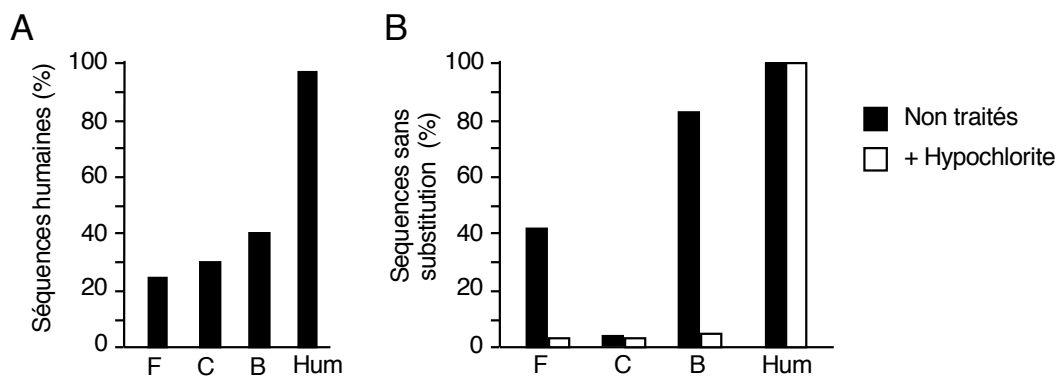
**Figure 7 :** Interaction ADN – hydroxyapatite. Des cristaux d’hydroxyapatite sont incubés avec de l’ADN dans des conditions variables. L’ensemble est ensuite centrifugé et on détecte l’ADN dans le culot ou le surnageant. **A.** Quantité d’ADN dans le surnageant (cercles blancs) ou le culot (cercles noirs) après des temps variables d’incubation. **B.** Concentration de  $HPO_4^{2-}$  ou de  $Ca^{2+}$  dans le surnageant en fonction de la quantité d’ADN incubé. **C.** Quantité d’ADN dans le culot après incubation en présence de  $K_2HPO_4$  ou de  $CaCl_2$ . **D.** Quantité d’ADN dans le culot ou le surnageant en situation contrôle ou en présence d’hypochlorite.

**Question 7 :**

**7a :** Analysez et interprétez les figures 7A-C.

**7b :** Analyser et interpréter la figure 7D.

Les os humains fossiles décrits figure 6 ainsi que des os humains récents prélevés 1 mois post-mortem sont incubés dans une solution d’hypochlorite avant d’en extraire les ADN et de les séquencer. On mesure alors la proportion de séquences humaines (figure 8A), puis la proportion de ces séquences humaines sans substitution C > U à leurs extrémités selon qu’elles ont été ou non traitées à l’hypochlorite (figure 8B).



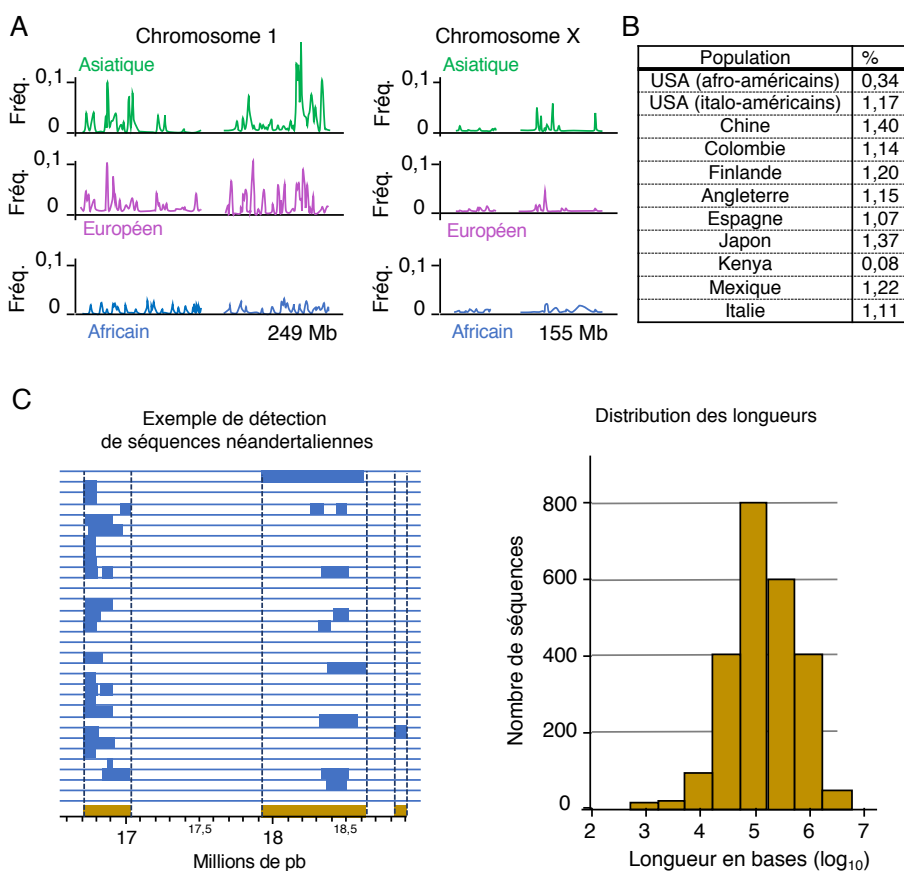
**Figure 8 :** Caractérisation des ADN humains extraits des os fossiles excavés dans les grottes en France (F), Croatie (C) et Belgique (B) ou d’os humains modernes prélevés 1 mois post-mortem (Hum). **A.** Pourcentage de séquences humaines retrouvées dans l’ADN des os soumis à un traitement à l’hypochlorite. **B.** Pourcentage de séquences humaines sans substitution C > U retrouvés dans l’ADN des os avant ou après traitement à l’hypochlorite.

**Question 8 :**

**8a :** En vous aidant des résultats des figures 6 et 7, proposez une explication aux résultats de la figure 8A.

**8b :** Que quantifie-t-on en mesurant la proportion de séquences humaines sans substitution C > U à leurs extrémités ? Quelle information apporte la figure 8B ?

Grâce à l'ADN ancien purifié à partir des os retrouvés dans les grottes, les génomes d'individus néandertaliens ont été reconstitués et ils ont la même taille que ceux des humains modernes. Pour trouver des traces de séquences néandertaliennes dans les génomes humains actuels, on recherche des positions polymorphiques (SNP) satisfaisant trois conditions : (1) l'allèle le plus fréquent est partagé entre l'homme et le chimpanzé ; (2) l'allèle rare est trouvé chez tous les néandertaliens séquencés, et (3) cet allèle rare est absent chez les individus Yoruba, une population actuelle de l'Ouest de l'Afrique. En analysant de nombreux génomes, une carte de la fréquence des séquences d'origine néandertalienne a été établie sur le génome d'individus africains, européens et asiatiques. La carte des fréquences du chromosome 1, représentatif de l'ensemble des chromosomes autosomiques, est montrée sur la figure 9A, ainsi que celle du chromosome X. Le pourcentage moyen de séquences néandertaliennes dans le génome des individus de chaque population a également été calculé (figure 9B). Enfin, les scientifiques ont établi une cartographie des régions du génome humain où la séquence néandertalienne subsiste chez au moins un individu séquencé. Une portion de séquence analysée est représentée en figure 9C. La distribution de la longueur de ces régions est présentée sur la figure 9D.



**Figure 9 :** Caractérisation des séquences néandertaliennes dans les génomes humains actuels. **A.** Fréquence des allèles hérités de Néandertal sur les chromosomes 1 et X dans les populations asiatique (vert), européenne (violet) et africaine (bleu). Mb = millions de paires de bases **B.** Pourcentage moyen du génome d'origine néandertalienne dans différentes populations actuelles. **C.** Quantification des séquences néandertaliennes dans les génomes actuels. A gauche, exemple de comparaison d'une région du chromosome 9 chez 31 humains actuels (une ligne par individu). En bleu : séquences d'origine néandertalienne. En marron : régions du génome humain avec ascendance néandertalienne chez au moins un individu. A droite : Distribution des longueurs des régions du génome humain avec une ascendance néandertalienne chez au moins un individu.

### Question 9 :

**9a :** Pourquoi y a-t-il des séquences d'origine néandertalienne dans le génome humain moderne ?

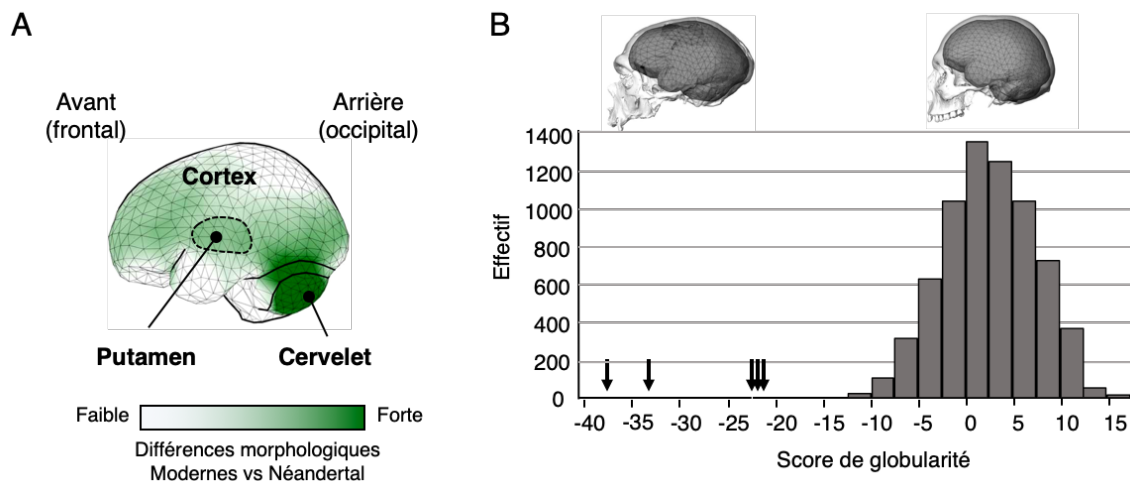
**9b :** Justifiez l'utilisation de trois conditions pour identifier des allèles néandertaliens dans les génomes humains modernes.

**9c :** Commentez les figures 9A et 9B. Quelle(s) hypothèse(s) pourrai(en)t expliquer le faible taux de séquences néandertaliennes sur le chromosome X ?

**9d :** A l'aide de la figure 9C, estimez la fraction du génome néandertalien qui subsiste dans la population humaine actuelle (on considérera pour le calcul que  $10^{0,5} = 3$ ). Commentez ce résultat en regard de la figure 9B.

## Comment avoir une tête ronde.

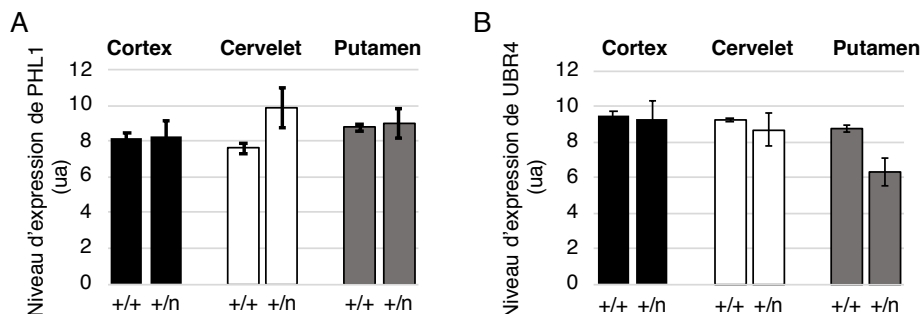
Une caractéristique morphologique qui distingue les humains modernes des néandertaliens est la forme de leur endocrâne (la surface intérieure du crâne) qui reflète la forme du cerveau (figure 10). Chez les humains modernes, l'aire frontale est plus grande, les aires occipitales (en arrière du crâne) plus arrondies et le cervelet est plus grand et plus globulaire (figure 10A). Le volume moyen de l'endocrâne est de  $1330 \pm 160$  mL chez l'humain moderne et de  $1450 \pm 190$  mL chez les Néandertaliens. Un score de globularité a été défini pour mesurer la forme de l'endocrâne de telle sorte que plus le score est élevé plus l'endocrâne est globulaire. A l'inverse, un score négatif reflète un endocrâne allongé (figure 10B). On mesure le score de globularité de 5 endocrânes néandertaliens fossiles, ainsi que de 4500 individus européens modernes (figure 10B) dont on séquence également l'ADN génomique.



**Figure 10** : Scores de globularité des endocrânes d'individus néandertaliens et modernes. **A**. Vue latérale d'un endocrâne moderne. Les zones colorées indiquent les régions les plus différentes par rapport aux crânes néandertaliens. **B**. Les crânes de 4500 individus européens modernes (barres) et de 5 individus néandertaliens (flèches) ont été scannés et un score de globularité a été attribué à leur endocrâne.

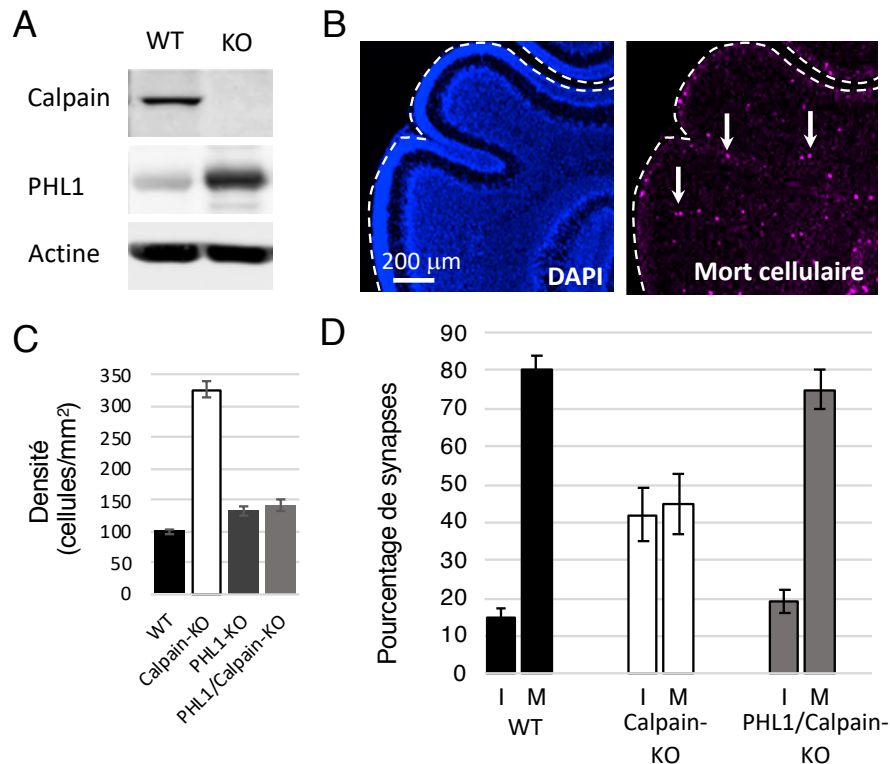
**Question 10** : Proposez une stratégie pour identifier les séquences néandertaliennes conservées dans le génome des humains modernes, qui pourraient influencer la globularité de l'endocrâne.

En utilisant la stratégie proposée à la question 10, deux gènes candidats sont identifiés : *UBR4* et *PHL1* dont on mesure le niveau d'expression dans trois régions du cerveau de 400 individus modernes en fonction de leur génotype (figure 11A).



**Figure 11** : Niveau d'expression (unités arbitraires) des gènes codant PHL1 (**A**) et UBR4 (**B**) dans le cortex, le cervelet et le putamen de 400 individus modernes en fonction de leur génotype pour le gène testé. +/+ : les sujets portent deux allèles modernes, +/- : les sujets portent un allèle moderne et un allèle néandertalien. ua : unités arbitraires

Dans une première série d'expériences, on étudie les cerveaux de souris présentant une invalidation homozygote (knock-out) des gènes codant PHL1 et/ou la Calpain, une protéine impliquée dans la différenciation cellulaire (souris PHL1-KO ; Calpain-KO ; PHL1/Calpain-KO). On réalise un Western blot à partir d'extraits de cerveaux de souris sauvages ou Calpain-KO (figure 12A). Puis à l'aide d'un marqueur fluorescent spécifique, on détecte la mort cellulaire (apoptose) dans les cerveaux des souris sauvages ; Calpain-KO ; ou PHL1/Calpain-KO (figure 12B et C). On mesure enfin la proportion de synapses immatures et matures dans des cerveaux de jeunes souris (figure 11D).

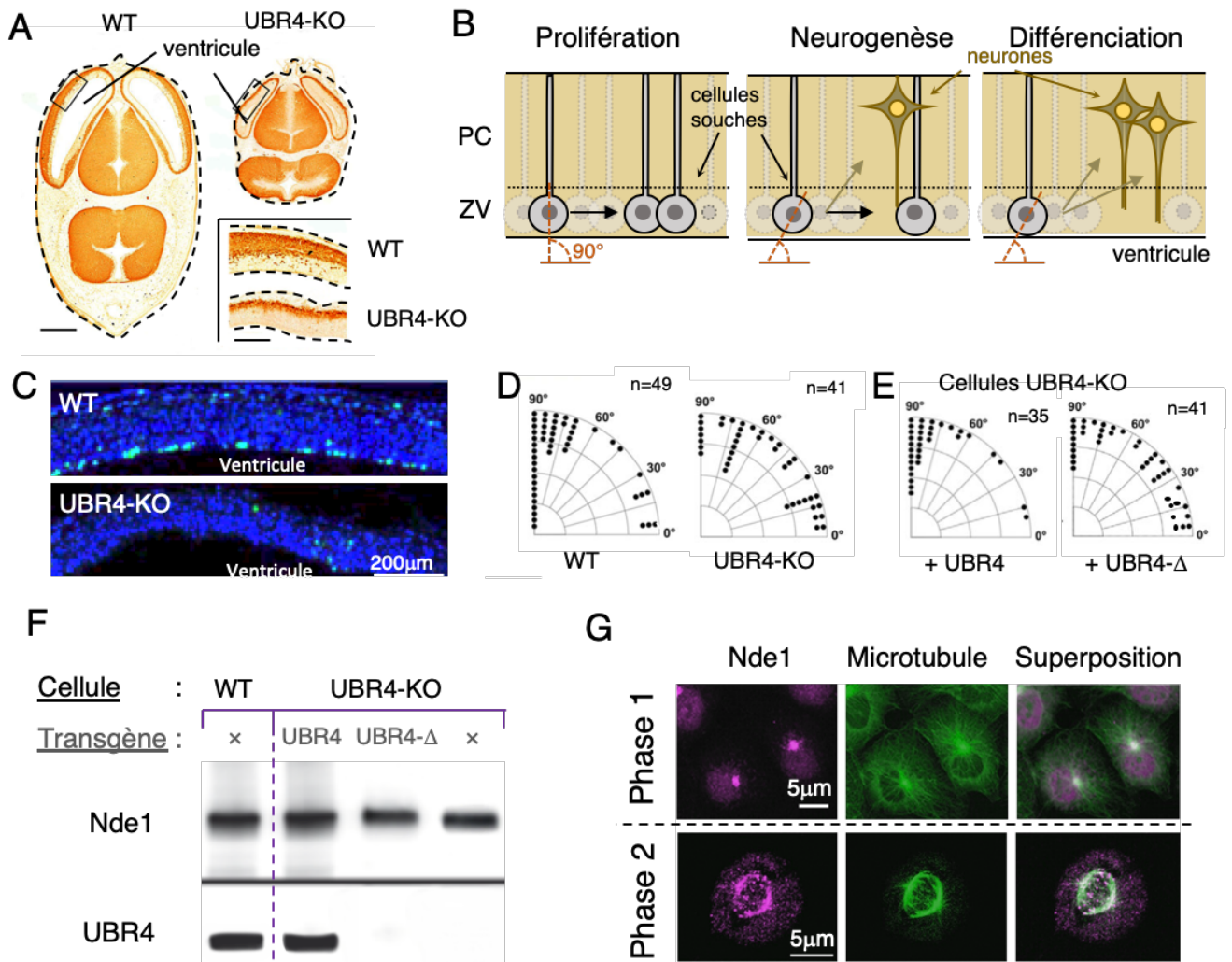


**Figure 12** : Conséquences d'une inactivation de Calpain et/ou PHL1 sur les neurones. **A**. Western blots réalisés à partir de protéines extraites de cerveaux de souris sauvages (WT) ou Calpain-KO. Les anticorps utilisés dans ce western blot sont dirigés contre les protéines indiquées à gauche. **B**. Cervelet de souris sauvages incubé avec un marqueur de l'ADN (DAPI) et un marqueur fluorescent de mort cellulaire. **C**. Densité de cellules en apoptose dans des cervelets de souris sauvages ; Calpain-KO; PHL1-KO ou PHL1/Calpain-KO. **D**. Pourcentage de synapses immatures (I) ou matures (M) 10 jours après la naissance dans les cerveaux de souris sauvages, Calpain-KO ou PHL1/Calpain-KO.

**Question 11** : Analysez et interprétez la figure 12. En quoi ces résultats éclairent-ils les résultats de la figure 11A ?

Dans une deuxième série d'expériences, les cerveaux de souris sauvages ou UBR4-KO sont analysés au 13<sup>e</sup> jour du développement embryonnaire (qui dure 19 jours chez la souris). On marque d'abord la totalité des neurones (figure 13A). On analyse ensuite le neuro-épithélium, qui est la zone du cerveau bordant les ventricules et où sont générés les neurones en trois étapes (figure 13A insert ; figure 13B). Pendant la mitose des cellules souches progénitrices, l'angle entre le plancher du ventricule et la plaque métaphasique détermine le devenir des cellules filles. Pendant l'étape de prolifération, l'angle est de 90° et les deux cellules filles restent progénitrices dans la zone ventriculaire (ZV). Pendant l'étape de neurogénèse, l'angle est inférieur à 90° : une cellule fille reste à l'état progéniteur dans la zone ventriculaire et l'autre migre dans la plaque corticale (PC) où elle se différencie en neurone. Pendant l'étape de différenciation, les deux cellules filles migrent dans la plaque corticale où elles se différencient en neurones. Dans le neuro-épithélium, on détecte la présence de phospho-histone H3, une forme d'histone associée aux ADN les plus compacts (figure 13C). On y mesure également l'angle de division des cellules en mitose (figure 13D). Enfin, on introduit dans des cellules du neuro-épithélium de souris UBR4-KO un transgène permettant l'expression de UBR4 ou d'une forme d'UBR4 tronquée dans sa région N-terminale appelée UBR4-Δ et on mesure l'angle de division de ces cellules (figure

13E). A partir de ces cellules, on isole les complexes protéiques contenant Nde1, une protéine impliquée dans la régulation du cycle cellulaire. On réalise alors un western blot à partir des protéines isolées en utilisant des anticorps anti-Nde1 ou anti-UBR4 (figure 13F). Enfin, on marque la protéine Nde1 et les microtubules dans des cellules à deux stades de la mitose (figure 13G).



**Figure 13** : Conséquences de l'inactivation de UBR4 sur les cellules du neuro-épithélium. **A**. Coupes transversales de cerveaux de souris sauvage (WT) et UBR4-KO. Tous les neurones sont marqués en brun. Insert : grossissement de la région encadrée qui montre le neuro-épithélium. Barre de calibration : 500  $\mu$ m et 40  $\mu$ m dans l'insert. Les pointillés délimitent les tissus. **B**. Modèle de différenciation neuronale en trois étapes dans le neuro-épithélium. PC : plaque corticale ; ZV : zone ventriculaire. **C**. Phospho-histone H3 (vert) et ADN (bleu) dans le neuro-épithélium de souris WT et UBR4-KO. **D**. Pour chaque cellule en division, on note sur un quart-de-cercle l'angle entre le plancher du ventricule et la plaque métaphasique dans des souris WT et dans des souris UBR4-KO. Chaque point représente une division. **E**. Angle de l'axe de division dans les cellules UBR4-KO contenant un transgène qui permet l'expression de UBR4 ou d'une protéine UBR4 tronquée dans sa région N-terminale (UBR4- $\Delta$ ). **F**. Western blot des protéines isolées avec Nde1 à partir des cellules WT ou UBR4-KO contenant ou non (x) un transgène qui permet d'exprimer UBR4 ou UBR4- $\Delta$ . Les anticorps utilisés dans ce western blot sont dirigés contre les protéines indiquées à gauche. **G**. Localisation cellulaire de Nde1 (violet) et des microtubules (vert) dans des cellules du neuro-épithélium à deux phases différentes de la mitose. Les régions blanches correspondent aux zones où les deux marquages sont présents.

**Question 12** : Analysez et interprétez la figure 13, en lien avec la figure 11B. Indiquez les limites des interprétations et proposez si c'est utile des expériences complémentaires.

**Question 13** : En utilisant vos réponses aux questions précédentes, proposez un ou des mécanismes pour rendre compte de la forme de l'endocrâne des humains modernes.

Fin du sujet.

