

BACCALAURÉAT TECHNOLOGIQUE

ÉPREUVE D'ENSEIGNEMENT DE SPÉCIALITÉ

SESSION 2026

SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LABORATOIRE

Biochimie, Biologie et Biotechnologies

Durée de l'épreuve : **3 heures**

*L'usage de la calculatrice avec mode examen actif est autorisé.
L'usage de la calculatrice sans mémoire, « type collègue », est autorisé.*

Dès que ce document vous est remis, assurez-vous qu'il est complet.
Ce document comporte 12 pages numérotées de 1/12 à 12/12

COMPÉTENCES ÉVALUÉES					
C1	C2	C3	C4	C5	C6
Analyser un document	Effectuer les calculs	Interpréter des données	Argumenter un choix technique	Élaborer une synthèse	Communiquer à l'écrit
2 points	2 points	5 points	5 points	5 points	1 point

PRODUCTION DE BIOMÉDICAMENT : LA PRODIGIOSINE, MOLÉCULE ANTICANCÉREUSE

En France, près de 4 millions de personnes sont atteintes ou ont été atteintes d'un cancer. La stratégie de lutte contre le cancer vise à développer de nouvelles molécules anticancéreuses.

Le plan France 2030, qui comporte un volet d'investissement sur les biomédicaments, prévoit de financer, entre autres, cet axe de recherche.

La prodigiosine est un pigment produit par *Serratia marcescens*, une bactérie environnementale. Elle fait partie des molécules en cours d'étude et présente de grandes potentialités médicales car elle pourrait avoir des propriétés antioxydantes, immunorégulatrices et anticancéreuses.

Partie I – Questionnement scientifique et technologique (durée indicative 2 h 30)

Une équipe de chercheurs veut déterminer si le pigment appelé prodigiosine peut être utilisé à des fins thérapeutiques pour le traitement des cancers.

La stratégie expérimentale développée par les chercheurs se décompose en trois parties :

- sélection d'une souche bactérienne susceptible de produire la prodigiosine ;
- optimisation des techniques de production et de détection de la prodigiosine ;
- étude de l'effet cytotoxique de la prodigiosine sur une lignée cellulaire issue d'un cancer du sein.

1. SÉLECTION D'UNE SOUCHE PRODUCTRICE DE PRODIGIOSINE

Dans un premier temps, les chercheurs souhaitent identifier les souches bactériennes disponibles au laboratoire et susceptibles de produire la prodigiosine. Pour cela, les chercheurs déterminent si le gène codant la protéine PigA, enzyme qui participe à la biosynthèse du pigment, est présent au sein des souches dont ils disposent.

1.1. Recherche du gène *pigA* par PCR

Afin d'identifier la présence du gène *pigA*, les chercheurs mettent en œuvre une technique de PCR.

Le protocole utilisé pour rechercher le gène *pigA* par PCR est présenté dans le **document 1**. Deux souches de *Serratia marcescens* sont analysées.

Q1. ☐ C2 Calculer la température de fusion T_m pour l'amorce sens.

Q2. ☐ C4 Argumenter alors le choix de l'amorce anti-sens à utiliser pour amplifier le gène *pigA*.

Q3. ☐ C4 Identifier, dans les paramètres de réglage du thermocycleur, les étapes du cycle d'amplification correspondant aux lettres A et B en argumentant la réponse à l'aide des températures.

Q4. [C2] Calculer le nombre d'amplicons attendus après 35 cycles de PCR.

Q5. [C4] Montrer que le nombre de cycles choisi pour la PCR permet la formation d'une quantité d'amplicons détectable par électrophorèse.

Données :

- seuil de détection de l'ADN sur gel en présence d'un révélateur : 5 ng
- masse d'un amplicon : $36 \cdot 10^{-20}$ g
- l'intégralité du produit de PCR est déposé sur gel d'agarose

1.2. Analyse des produits de PCR par électrophorèse

Les produits issus de la PCR sont analysés par électrophorèse sur gel d'agarose. L'électrophorégramme obtenu est présenté dans le **document 2**.

Q6. [C3] Estimer la taille de l'amplicon obtenu expérimentalement au cours de l'amplification par PCR du gène *pigA*. Comparer cette taille avec celle indiquée dans le **document 1**.

Q7. [C3] Indiquer les caractéristiques auxquelles doivent répondre les souches utilisées comme contrôle positif et contrôle négatif.

Q8. [C3] Vérifier alors, à l'aide des résultats obtenus pour les pistes 2 et 3, que les amorces sont spécifiques du gène *pigA*.

Q9. [C1] Analyser les résultats de l'électrophorèse afin d'identifier la ou les souches potentiellement adaptées à la production de prodigiosine.

2. SUIVI DE CROISSANCE DE DEUX SOUCHES DE *SERRATIA MARCESCENS* ET DOSAGE DE LA PRODIGIOSINE

2.1. Optimisation de la production de prodigiosine

Le suivi de croissance de deux souches de *Serratia marcescens* est réalisé en bouillon nutritif sous agitation dans les mêmes conditions expérimentales. Le dosage de la prodigiosine est mis en œuvre en parallèle à différents temps de la croissance. Les résultats sont présentés dans le **document 3**.

Q10. [C2] Calculer la valeur de la vitesse spécifique de croissance exponentielle pour la souche *Serratia marcescens* 1.

Q11. [C2] Calculer alors le temps de génération *G* pour la souche *Serratia marcescens* 1.

Q12. [C1] Déterminer la concentration en prodigiosine au bout de 7 h.

Q13. [C1] Analyser la production de prodigiosine au cours du temps pour la souche *Serratia marcescens* 1, afin de déterminer la phase de la croissance bactérienne au cours de laquelle il est possible d'obtenir de la prodigiosine.

Q14. [C4] Argumenter le choix de la souche à retenir pour optimiser la production de prodigiosine.

Dans le but de déterminer les conditions optimales pour la production de prodigiosine, à partir de la souche retenue, plusieurs milieux de culture sont testés à différentes températures. La concentration en masse de prodigiosine obtenue après culture est déterminée pour chaque condition. L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau du **document 4**.

Q15. [C3] Déterminer les conditions optimales pour la production de prodigiosine à partir du tableau du **document 4**. Montrer que l'une de ces conditions peut présenter un intérêt économique pour l'industriel.

2.2. Choix des conditions d'extraction de la prodigiosine

Après culture des bactéries dans les conditions expérimentales déterminées précédemment, la prodigiosine peut être extraite par deux procédures différentes : lyse alcaline et lyse acide. Le dosage de ce pigment, alors présent dans une solution basique ou une solution acide, se fait ensuite par une mesure de l'absorbance à une longueur d'onde donnée. L'impact du pH sur l'absorbance de la prodigiosine à différentes longueurs d'onde est présenté dans le **document 5**.

Q16. [C1] Analyser les courbes du **document 5** afin de déterminer la longueur d'onde de mesure pour doser la prodigiosine.

Q17. [C4] Argumenter le choix du protocole d'extraction pour permettre un dosage optimal de la prodigiosine.

Après extraction, purification et quantification de la prodigiosine, cette dernière est testée pour son éventuelle action anticancéreuse.

3. ÉTUDE DE L'ACTION ANTICANCÉREUSE DE LA PRODIGIOSINE

L'activité cytotoxique de la prodigiosine est testée *in vitro* à différentes concentrations sur une lignée de cellules cancéreuses, MCF-7, issues d'un cancer du sein. Les résultats sont présentés dans le **document 6**.

Q18. [C3] Proposer la composition qualitative d'un contrôle permettant de vérifier la viabilité des cellules dans les conditions opératoires. Préciser le pourcentage de viabilité attendu.

Dans une démarche d'identification d'une molécule à visée thérapeutique antitumorale, une molécule est considérée comme potentiellement efficace lorsqu'elle entraîne la mort d'au moins 50 % des cellules cancéreuses.

Lors d'un essai clinique, la toxicité de la molécule doit également être prise en compte. Ainsi, la concentration minimale permettant d'obtenir l'effet attendu sera privilégiée.

Q19. C4 Argumenter le choix de la concentration à laquelle la prodigiosine pourrait être utilisée en essai clinique pour ses propriétés cytotoxiques.

4. BILAN

Q20. C5 Présenter, sous forme d'un tableau, les conditions optimales pour la production, l'extraction, le dosage et la potentielle utilisation de la prodigiosine en tant que molécule anticancéreuse.

Partie II – Question de synthèse (durée indicative 30 min)

Le **document 7** présente un communiqué du CEA (Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives) sur les biomédicaments et la bioproduction ainsi qu'un article du même organisme public de recherche scientifique portant sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques.

Q21. C5 À partir de l'exemple des anticorps monoclonaux, montrer en quoi les biomédicaments répondent à des enjeux de santé publique tout en soulevant des questions économiques et technologiques.

DOCUMENT 1 : Conditions expérimentales de réalisation de la PCR pour la recherche du gène *pigA*

Source : *Characterization of prodigiosin produced by Serratia marcescens strain isolated from irrigation water in Egypt – Faraag et al, 2017 - Nature and Science*

Les chercheurs ont choisi d'amplifier une séquence de 334 paires de bases du gène *pigA*.

- **Choix des amorces :**

Type d'amorce	Séquence	T_m en °C
Amorce sens	5'– TCGGCATGTCCTTCTCGCTC – 3'	à déterminer
Amorce anti-sens 1	5' – GTGCAGTTCCGTAGTGC GGT – 3'	64
Amorce anti-sens 2	5' – ACGAGCTCTTTCCCTACGGTCC – 3'	70

- **Formule pour le calcul de la température de fusion T_m d'une amorce (en °C) :**

Formule de Wallace : $T_m = 2 \times (n_A + n_T) + 4 \times (n_C + n_G)$

n_A : nombre de nucléotides « A » dans l'amorce

n_T : nombre de nucléotides « T » dans l'amorce

n_C : nombre de nucléotides « C » dans l'amorce

n_G : nombre de nucléotides « G » dans l'amorce

- **Choix de la température d'hybridation des amorces :**

La température de la phase d'hybridation des amorces de la PCR (T_H) est choisie en fonction de la température de fusion (T_m) des deux amorces sélectionnées. La T_H doit être inférieure d'au moins 4 °C à la T_m de chaque amorce. De plus, la différence entre les températures de fusion des amorces ne doit pas excéder 5 °C.

Choix de l'enzyme

L'ADN polymérase utilisée est la Taq polymérase dont la température optimale d'activité est de 72 °C

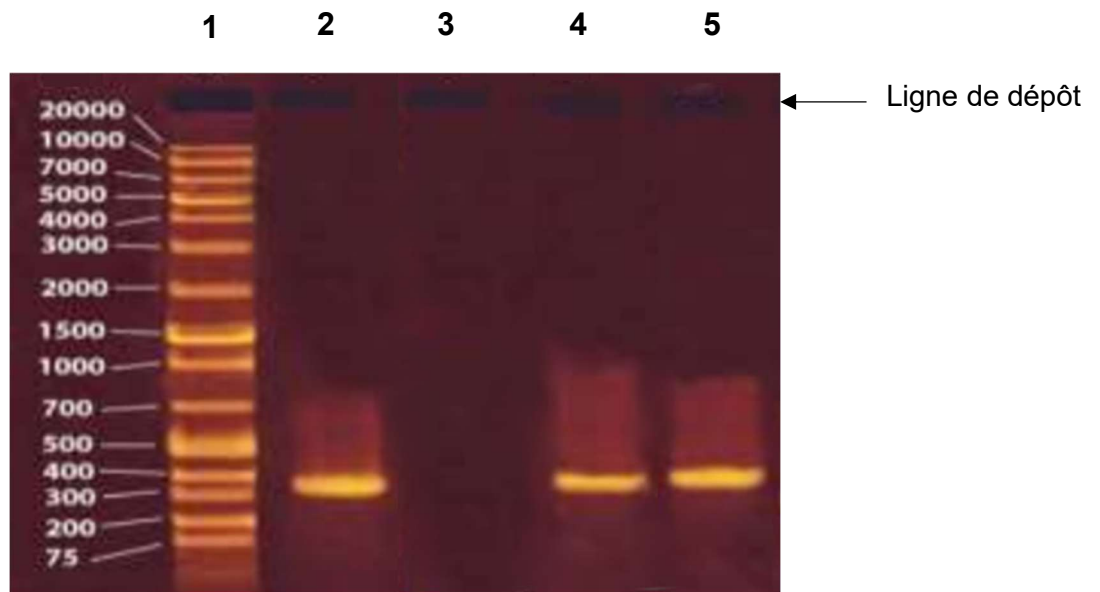
- **Paramètres de réglage du thermocycleur :**

Étape		Température	Durée
Étape initiale		95 °C	5 min
35 cycles d'amplification par PCR	A	95 °C	1 min 30
	Hybridation	59 °C	1 min
	B	72 °C	1 min 30
Étape finale		72 °C	10 min

DOCUMENT 2 : Électrophorégramme des produits de PCR

Source : Adapté de *Characterization of prodigiosin produced by Serratia marcescens strain isolated from irrigation water in Egypt – Faraag et al, 2017 - Nature and Science*

Les produits d'amplification obtenus par PCR après 35 cycles sont soumis à une électrophorèse sur gel d'agarose.

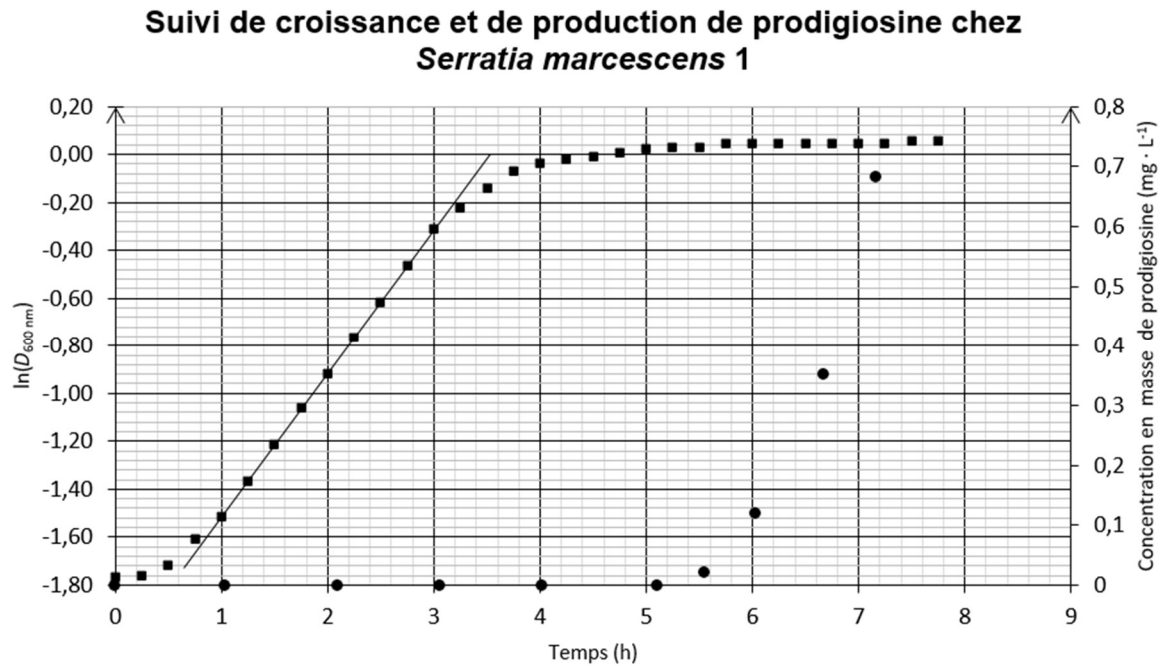


- piste 1 : marqueur de taille en paires de base (pb)
- piste 2 : produit d'amplification obtenu par PCR à partir de l'ADN d'une bactérie utilisée comme contrôle positif de l'expérience d'amplification.
- piste 3 : produit d'amplification obtenu par PCR à partir de l'ADN d'une bactérie utilisée comme contrôle négatif de l'expérience d'amplification.
- piste 4 : produit d'amplification obtenu par PCR à partir de l'ADN de la souche de *Serratia marcescens* 1
- piste 5 : produit d'amplification obtenu par PCR à partir de l'ADN de la souche de *Serratia marcescens* 2

DOCUMENT 3 : Suivi de croissance de deux souches bactériennes et de production de prodigiosine

Le suivi de croissance est effectué sur deux souches de *Serratia marcescens*, en bouillon nutritif et sous agitation à 30 °C.

Résultats expérimentaux obtenus pour la souche *Serratia marcescens* 1



Légende : ■ : $\ln(D_{600 \text{ nm}})$, D : atténuation mesurée à 600 nm
● : concentration en masse en prodigiosine en $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$

Données : $\mu_{\text{expo}} = \frac{\ln D_2 - \ln D_1}{t_2 - t_1}$ et $G = \frac{\ln(2)}{\mu_{\text{expo}}}$

Données expérimentales obtenues pour la souche de *Serratia marcescens* 2

μ_{expo}	$0,52 \pm 0,05 \text{ h}^{-1}$
G	1,3 h
$\rho_{\text{(prodigiosine ; milieu) à la fin de la culture}}$	$0,25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$

DOCUMENT 4 : Production de prodigiosine, dans différents milieux de culture, par la souche de *Serratia marcescens*

Source : Adapté de A novel medium for the enhanced cell growth and production of prodigiosin from *Serratia marcescens* isolated from soil – Giri et al, 2004 - BMC Microbiology

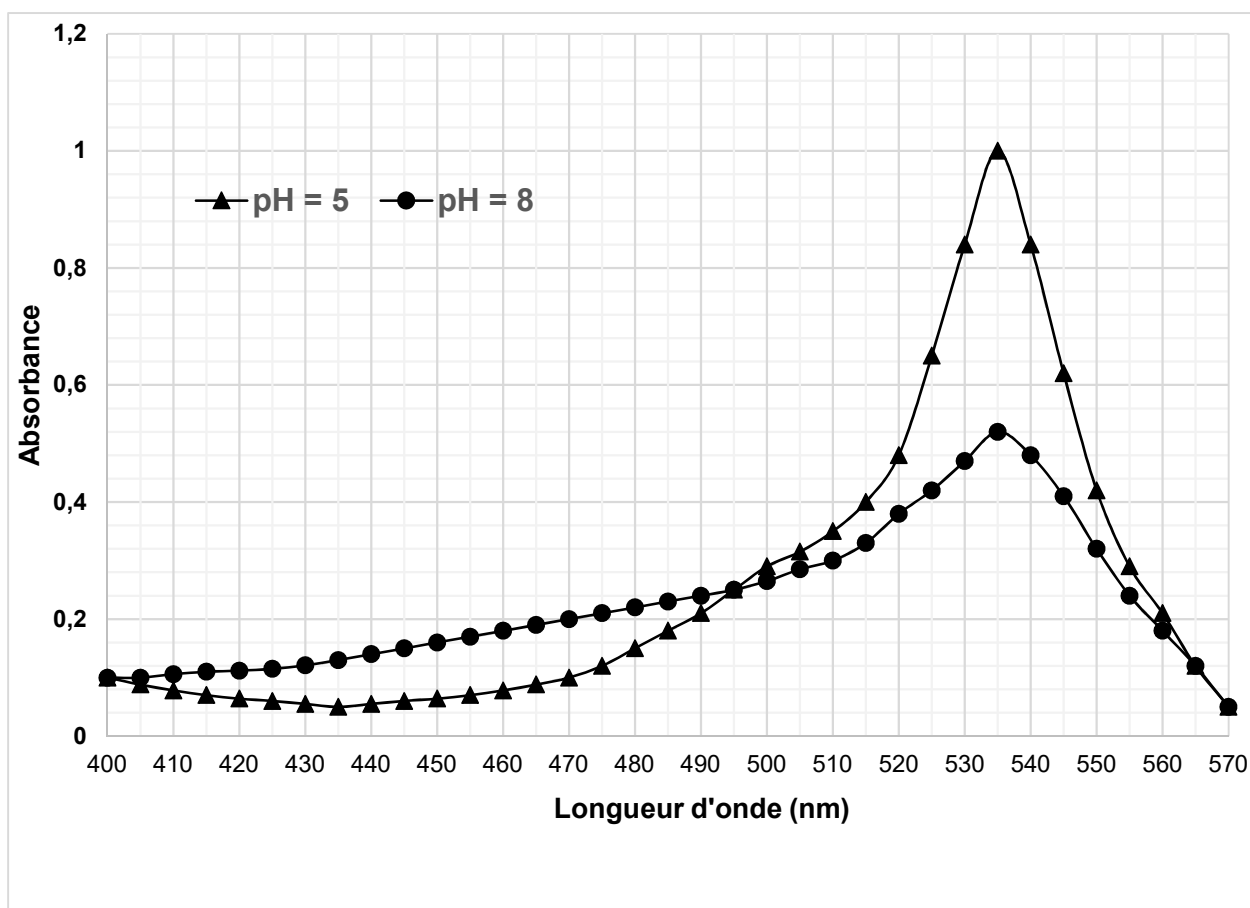
La culture de la souche bactérienne retenue est réalisée pendant 36 heures dans un bouillon nutritif sous agitation à différentes températures.

		ρ (prodigiosine ; culture souche retenue) (mg·L ⁻¹)		
Milieu utilisé	Température	28 °C	30 °C	37 °C
Bouillon nutritif (BN)		0,60	0,71	0,15
BN + peptones + glycérol		0,53	0,98	0,14
BN + graines de sésame broyées		21,56	12,64	0,54
BN + cacahuètes broyées		51,12	33,47	4,56
BN + huile de cacahuètes		6,92	0,85	0,15

DOCUMENT 5 : Choix des conditions de dosage de la prodigiosine

Source : Adapté de *A Novel Determination Method quantifying Serratia marcescens prodigiosin Concentrations Independent of Acidic and Alkali Conditions* - Peizhou et al, 2016 - *Academia Journal of Microbiology Research*

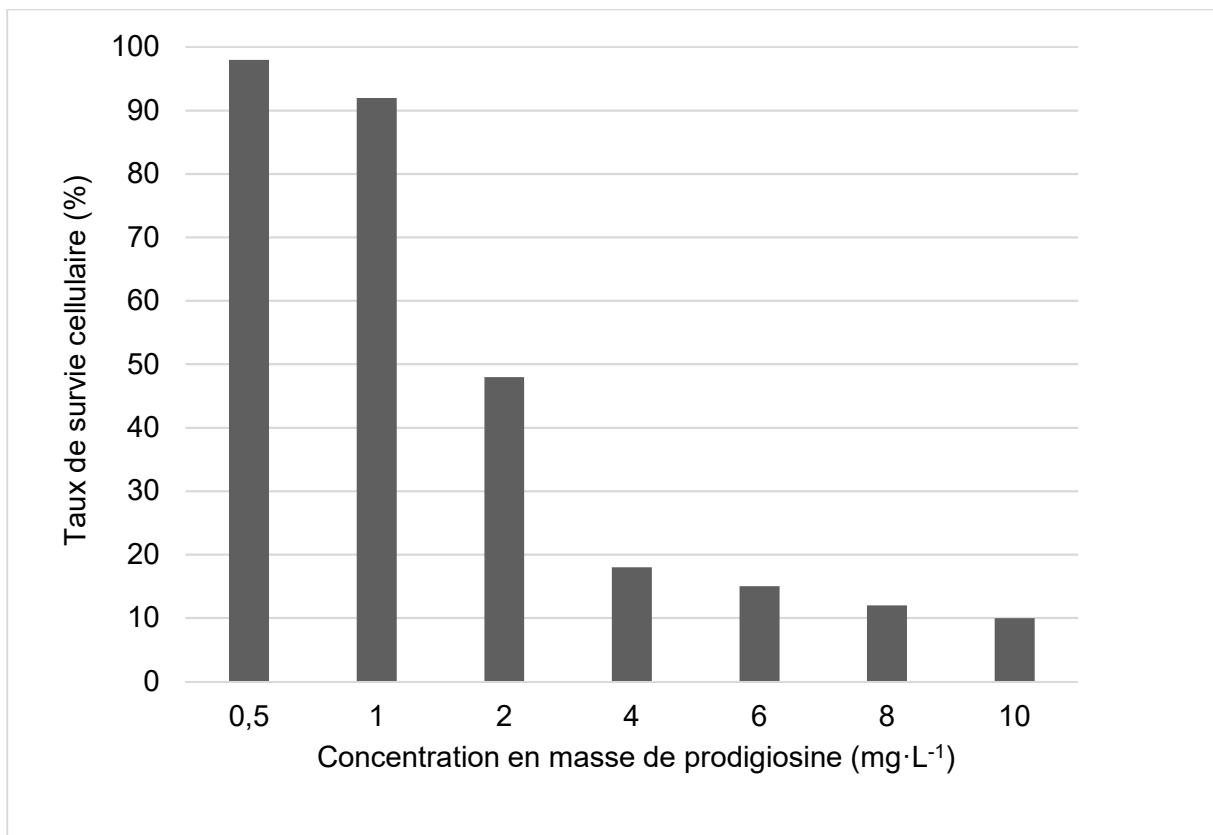
Spectres d'absorption de la prodigiosine à différents pH



DOCUMENT 6 : Étude de la cytotoxicité de la prodigiosine sur des cellules cancéreuses *in vitro*

Source : *Study on the anticancer activity of prodigiosin from variants of Serratia marcescens QBN VTCC 910026 – SLT Nguyen et al, 2021 - BioMed Research International*

Les cellules utilisées appartiennent à la lignée MCF-7, cellules humaines tumorales.
L'expérience consiste à traiter 10^5 cellules avec différentes concentrations de prodigiosine pendant 24 heures.



Données :

$$\text{Viabilité} = \frac{\text{Nombre de cellules vivantes dans la condition testée}}{\text{Nombre de cellules vivantes dans la condition contrôle}}$$

Une viabilité de 1 correspond à 100 % de survie cellulaire.

DOCUMENT 7 : Les biomédicaments, un enjeu stratégique pour 2030

« L'arrivée des biothérapies, c'est-à-dire de médicaments dont les principes actifs sont produits à partir du vivant et issus des recherches les plus fondamentales en biotechnologies, constitue une véritable révolution pour la filière des industries de santé et une opportunité pour la France. »

Sylvie Retailleau, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche – Nov 2023

Biomédicaments et bioproduction : innover pour demain

D'après <https://www.cea.fr/> consulté le 15/11/23

Les biomédicaments sont une gamme de médicaments regroupant les protéines dites « recombinantes », car produites par un micro-organisme génétiquement modifié, les anticorps thérapeutiques, les vaccins et les produits de thérapies innovantes, comme la thérapie génique.

La bioproduction regroupe l'ensemble des procédés et biotechnologies permettant de produire ces biomédicaments (...) Elle obéit à des procédés et réglementations très stricts. C'est dans un milieu confiné, au sein d'un bioréacteur, que l'on fait d'abord croître des cellules vivantes afin qu'elles synthétisent le produit voulu, par exemple une protéine d'intérêt. (...) La bioproduction peut durer de 5 à 21 jours voire plus selon le type de cellule utilisé et de biomédicament à produire. De nombreux contrôles qualité ont lieu en cours de bioproduction et à l'issue de celle-ci, ce qui là aussi prend beaucoup de temps. Alors que dans des processus chimiques, les procédés sont plus courts et maîtrisés, permettant des rendements de production assez élevés, quand on a recours au biologique, les processus sont plus variables, complexes et difficiles à paramétrer.

Soigner avec les anticorps monoclonaux

Source : Les défis du CEA n°250, 30 sept 2022

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques existent depuis plus de trente ans. Mais c'est l'arrivée des anticorps dits « humanisés » à la fin des années 1990 qui a véritablement lancé leur usage. Si bien qu'aujourd'hui, plus de cent molécules sont commercialisées dans le monde, dont environ trente en France. La spécificité de ces traitements réside dans leur capacité à atteindre une cible avec une très grande précision, ce qui les classe parmi les outils les plus puissants de la médecine moderne. « Depuis une dizaine d'années, ils révolutionnent le domaine de l'oncologie », indique Bernard Maillère, immunologiste au CEA-Joliot. Bien plus ciblée et tolérée que la chimiothérapie, cette immunothérapie a en effet changé la prise en charge de certains cancers considérés comme incurables. « On commence aussi à voir apparaître de nouvelles applications, observe l'expert, comme des anticorps antimigraineux, d'autres qui régulent le cholestérol. Et avec la Covid-19, c'est seulement la deuxième fois qu'on en développe contre les maladies infectieuses ! »

(...)

Un anticorps est une molécule complexe impossible à fabriquer par synthèse chimique comme pour les médicaments. L'idée est donc de le faire produire par un organisme vivant.

Cela nécessite deux étapes :

- la sélection des anticorps, puis des gènes correspondants. Pour cela, des cellules sanguines d'animaux (en général de souris) sont confrontées à l'antigène et vont produire des anticorps. Le gène permettant la production du meilleur anticorps est ensuite extrait puis doit être « humanisé ».
- la production de l'anticorps monoclonal sélectionné. Pour cela, le gène de ce dernier est inséré dans des cellules de mammifères, choisies pour leur capacité à produire de grandes quantités d'anticorps. Ces mini-usines cellulaires sont mises en culture dans un bioréacteur.