

BACCALAURÉAT TECHNOLOGIQUE

Série : Sciences et Technologies de Laboratoire

« Biotechnologies » ou

« Sciences physiques et chimiques en laboratoire »

Épreuve écrite commune de contrôle continu

Biochimie - Biologie

Classe de première

Ce sujet est prévu pour être traité en deux heures.

L'usage de la calculatrice est interdit.

Ce sujet comporte 8 pages.

Compétences évaluées					
C1	C2	C3	C4	C5	C6
Analyser un document scientifique ou technologique	Interpréter des données biochimiques ou biologiques	Argumenter un choix - Faire preuve d'esprit critique	Développer un raisonnement scientifique construit et rigoureux	Élaborer une synthèse sous forme de schéma ou d'un texte rédigé	Communiquer à l'aide d'une syntaxe claire et d'un vocabulaire scientifique adapté
5	3	4	4	2	2

LE SYNDROME D'ALPORT

Le syndrome d'Alport est une maladie héréditaire rare qui touche environ une personne sur 50 000. Elle a été décrite en 1927 par le docteur Cecil A. Alport chez trois générations d'une famille britannique. Chez les patients atteints, l'évolution de la maladie est progressive et provoque une surdité, une atteinte de l'œil et un mauvais fonctionnement des reins pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale terminale.

Plusieurs mutations différentes peuvent entraîner l'apparition du syndrome d'Alport. La gravité des symptômes, l'évolution de la maladie rénale et son mode de transmission varient selon le gène muté.

Des mutations du gène *col4a5* codant pour la chaîne $\alpha 5$ du collagène de type IV sont responsables de la forme la plus fréquente de la maladie.

Le collagène de type IV est un constituant essentiel de la membrane basale, structure nécessaire au soutien des cellules épithéliales, qui sert à réguler des échanges de substances et joue le rôle de charpente des tissus.

L'objectif de cette étude est de comprendre l'origine génétique et les conséquences physiologiques des mutations à l'origine du syndrome d'Alport dans la famille X.

1. Origine génétique de la maladie de monsieur X

Le document 1 présente l'arbre généalogique constitué suite à la consultation du couple « Monsieur et madame X » dont la famille présente des cas de syndrome d'Alport. Monsieur X correspond à l'individu III.8 de cet arbre.

Le gène muté responsable de la maladie se situe sur un gonosome.

Q1. (C3) Argumenter de façon rigoureuse à l'aide du document 1 si le mode de transmission du syndrome d'Alport au sein de la famille de monsieur X est dominant ou récessif.

Q2. (C2) Indiquer les génotypes des individus II.6, III.8, III.9 et IV.6.

Q3. (C4) Établir à l'aide d'un échiquier de croisement le risque pour le couple III.8 et III.9 d'avoir un autre enfant atteint par la maladie.

Monsieur X est adressé à un généticien afin de réaliser un séquençage de son ADN, dans le but d'identifier précisément le gène qui entraîne la maladie au sein de la famille, ainsi que la mutation mise en cause.

Le gène muté entraînant le syndrome d'Alport chez monsieur X est le gène *col4a5*.

Le document 2 présente deux versions du brin d'ADN non transcrit du gène *col4a5* correspondant à l'allèle non muté et à l'allèle de monsieur X.

Q4. (C1) Identifier la mutation altérant le gène *col4a5* chez monsieur X à partir des séquences nucléotidiques présentées dans le document 2.

Q5. (C4) Établir la séquence des ARN messagers de chaque allèle et puis en déduire les séquences en acides aminés correspondantes à l'aide du code génétique fourni dans le document 3.

2. Conséquences physiologiques de la mutation

Le collagène est constitué de plusieurs chaînes polypeptidiques α qui s'enroulent ensemble. Six chaînes ont été identifiées dont les chaînes α_3 , α_4 et α_5 qui s'associent principalement dans le collagène de type IV présent dans le rein.

Dans le syndrome d'Alport, des mutations dans la chaîne α_5 du collagène de type IV conduisent souvent au remplacement d'une glycine par l'acide aspartique ou l'acide glutamique, ce qui a pour conséquence d'empêcher la formation d'un réseau normal de collagène.

Le document 4 présente la formation du collagène de type IV chez un patient non atteint et chez un patient atteint du syndrome d'Alport.

Le document 5 détaille les liaisons intervenant dans la structure tridimensionnelle de ce complexe protéique.

Q6. (C1) Décrire la structure tridimensionnelle du collagène de type IV chez un individu non atteint et préciser le type de liaisons chimiques impliquées en utilisant les documents 4 et 5.

Le document 6 donne les formules développées de la glycine, de l'acide aspartique et de l'acide glutamique.

Q7. (C3) Formuler une hypothèse pour expliquer comment le remplacement d'une glycine par l'acide aspartique ou l'acide glutamique peut empêcher la formation de la structure tridimensionnelle normale du collagène IV.

Le syndrome d'Alport affecte le fonctionnement des glomérules rénaux, lieux de filtration du sang au niveau du néphron, unité fonctionnelle du rein.

Le document 7 présente la structure d'un néphron.

Q8. (C3) Q8. Identifier le type de microscope qui a permis d'obtenir les microphotographies du document 7. Argumenter la réponse.

Q9. (C1) Identifier l'emplacement du sang et de l'urine primitive dans les compartiments A et B du schéma du néphron.

Q10. (C1) Comparer les schémas du glomérule normal et anormal présentés sur le document 7.

Le document 8 présente la composition du sang et de l'urine primitive de monsieur X ainsi que les valeurs physiologiques de référence.

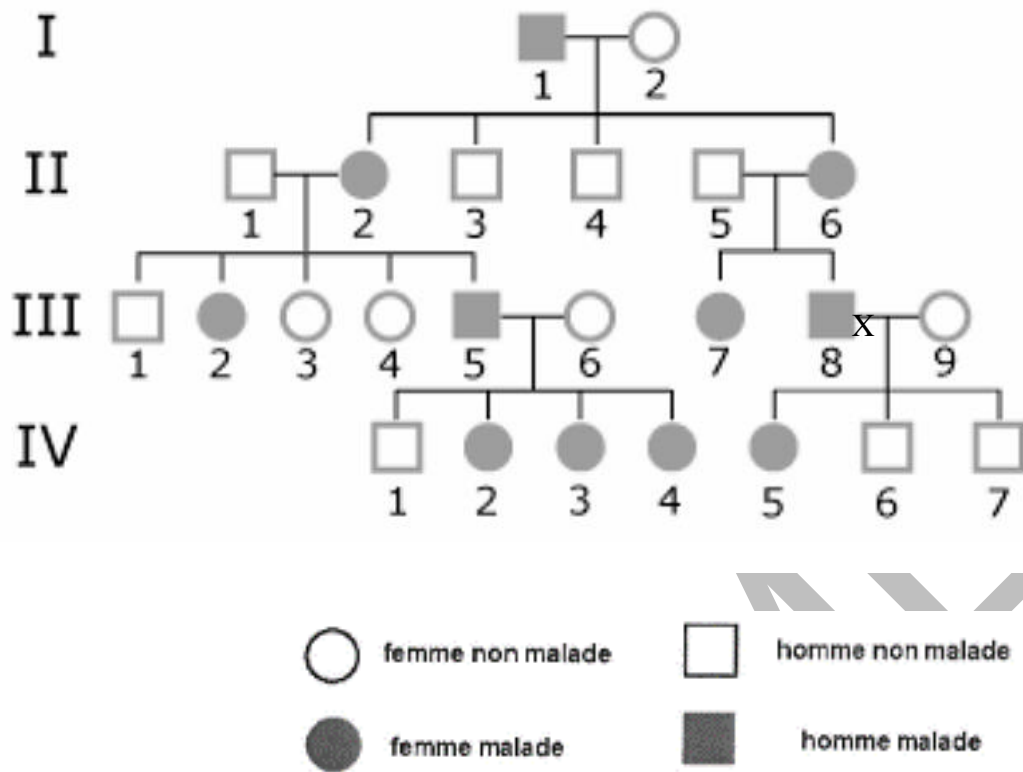
Q11. (C2) Indiquer la fonction du glomérule mise en évidence par la comparaison des valeurs physiologiques du sang et de l'urine primitive.

Q12. (C1) Relever dans le document 8 les anomalies que présentent les résultats d'analyses de monsieur X.

3. Synthèse

Q13. (C5) Élaborer une synthèse, sous forme d'un court texte ou d'un schéma, présentant l'origine et les conséquences du syndrome d'Alport dont est atteint monsieur X.

Document 1 : arbre généalogique de la famille de M. X



Document 2 : extraits des séquences de nucléotides des brins non transcrits du gène *col4a5* de l'allèle non muté et de l'allèle de monsieur X

N° de nucléotide	... 136490	136504 ...
	↓	↓
Allèle non muté	5' ...GGA GAA CGT GGA TTT... 3'	
Allèle de monsieur X	5' ...GAA GAA CGT GGA TTT... 3'	

Source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs104886069>

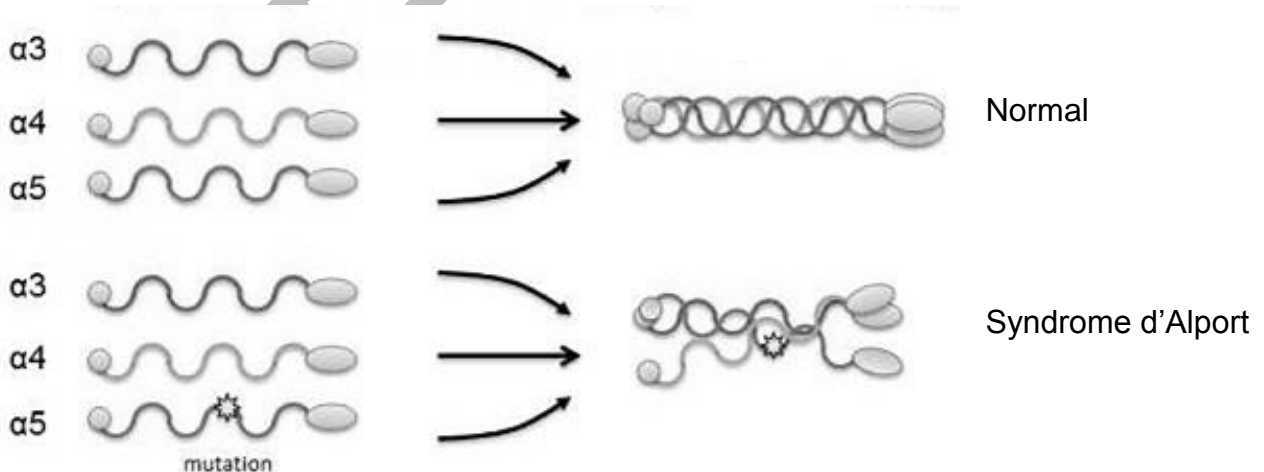
Document 3 : tableau du code génétique

		Deuxième lettre									
		U		C		A		G			
Première lettre	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U C A G	
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys		
		UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop		
		UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp		
	C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U C A G	
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg		
		CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg		
		CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg		
	A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U C A G	
		AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser		
		AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg		
		AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg		
	G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U C A G	
		GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly		
		GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly		
		GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly		

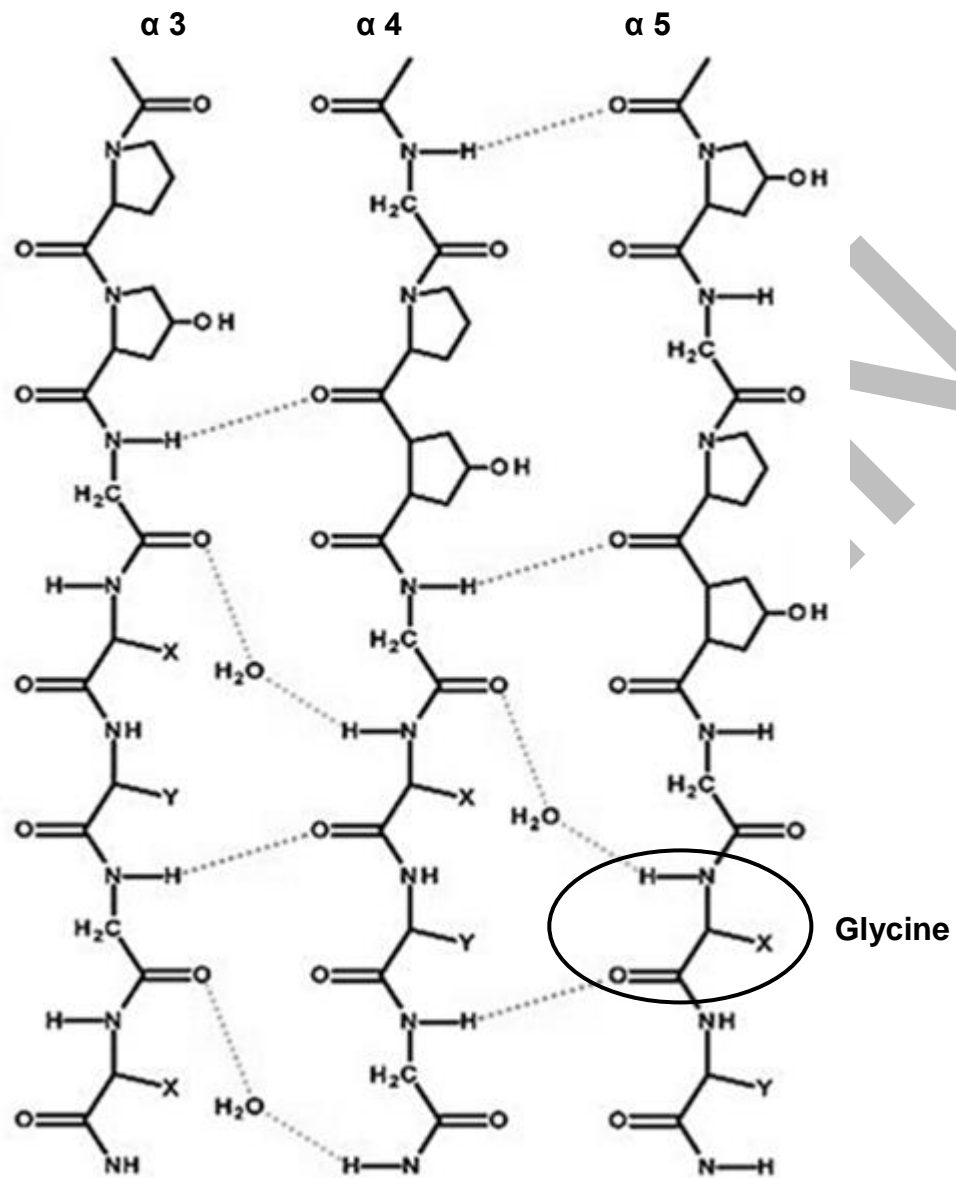
Document 4 : formation du collagène de type IV chez un patient non atteint et chez un patient atteint du syndrome d'Alport

Collagène de type IV

Complexe de collagène de type 4 (trimère)

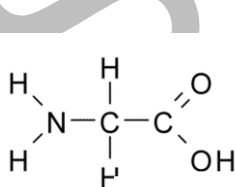


Document 5 : détail des liaisons intervenant dans la structure tridimensionnelle du collagène de type IV

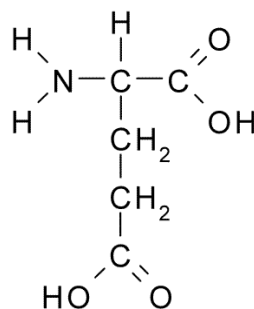


Source : <http://www.biochemj.org/content/473/8/1001.figures-only>

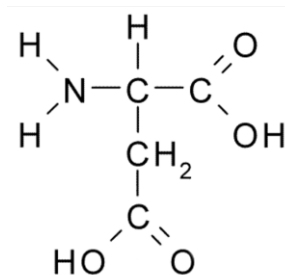
Document 6 : formules chimiques développées de trois acides aminés présents dans le collagène de type IV



Glycine

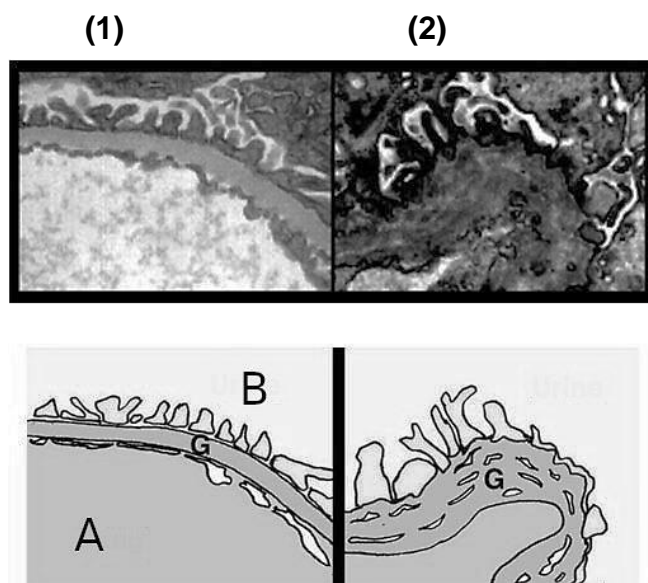
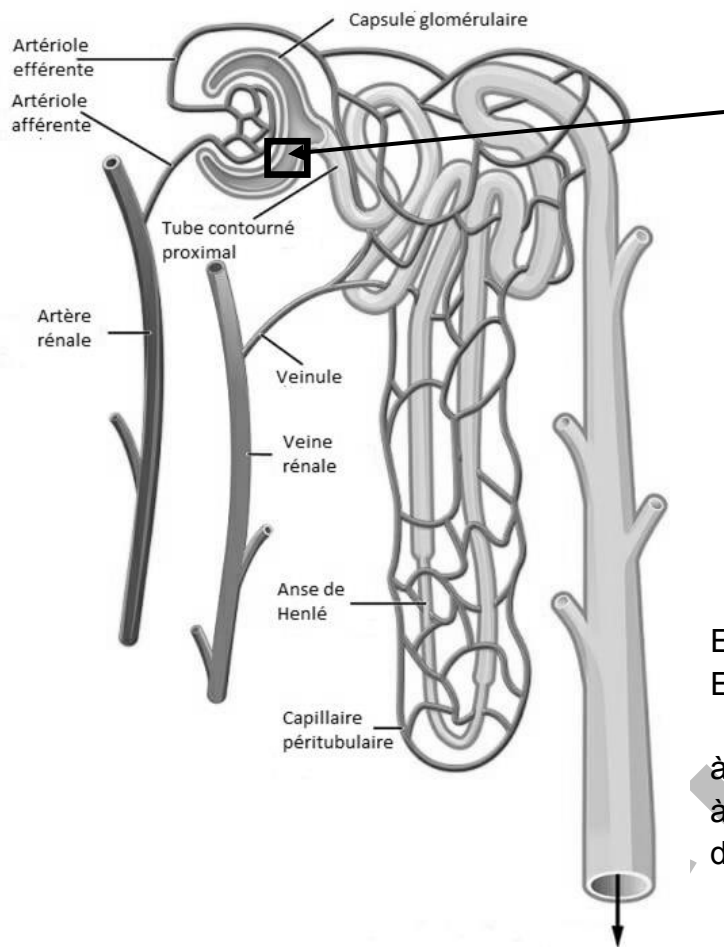


Acide glutamique



Acide aspartique

Document 7 : structure d'un néphron



En haut : Microphotographies G = x 100 000
En bas : Représentations schématiques

à gauche (1) : Glomérule non atteint
à droite (2) : Glomérule d'une personne atteinte du syndrome d'Alport

Source : <http://renux.dmed.ed.ac.uk/EdREN/EdRenINFObits/AlportLong.html>

Document 8 : résultats de l'analyse du sang et de l'urine primitive de monsieur X

Constituants	Sang		Urine primitive	
	M. X (g·L ⁻¹)	Valeurs physiologiques (g·L ⁻¹)	M. X (g·L ⁻¹)	Valeurs physiologiques (g·L ⁻¹)
Chlore	3,6	3,0 – 4,0	3,6	3,0 – 4,0
Sodium	3,3	3,0 – 3,5	3,3	3,0 – 3,5
Potassium	0,16	0,14 – 0,18	0,16	0,14 – 0,18
Phosphore	0,6	0,5 – 1,0	0,6	0,5 – 1,0
Glucose	1,0	0,8 – 1,2	1,0	0,8 – 1,2
Acide urique	0,03	0,02 – 0,07	0,03	0,02 – 0,07
Urée	0,3	0,15 – 0,45	0,3	0,15 – 0,45
Protéines	72	65 – 80	5,43	0
Hématies	Présence	Présence	Présence	Absence