

BACCALAURÉAT TECHNOLOGIQUE

Série : Sciences et Technologies de Laboratoire

**Spécialités : - Biotechnologies
- Sciences physiques et chimiques en laboratoire**

SESSION 2017

**Sous-épreuve écrite de
Chimie – Biochimie – Sciences du vivant**

Mardi 20 juin 2017

Coefficient de cette sous-épreuve : 4

Ce sujet est prévu pour être traité en deux heures.

**Les sujets de CBSV et de spécialité seront traités
sur des copies séparées.**

L'usage de la calculatrice est autorisé.

Ce sujet comporte **9** pages.

Partie I : pages 2 à 5

Partie II : pages 6 à 9

Les deux parties sont indépendantes.

L'hémochromatose : une maladie associée à une surcharge en fer

Partie I : dosage du fer dans l'organisme (8 points)

La transferrine est une protéine circulant dans le sang et comportant deux sites de fixation du fer. Le dosage du fer lié à la transferrine, associé à d'autres examens, permet d'évaluer les réserves et la disponibilité en fer de l'organisme. Cela permet de diagnostiquer une carence ou une surcharge en fer.

Les valeurs physiologiques de la concentration en fer plasmatique pour un adulte sont comprises entre 0,6 et 1,9 mg.L⁻¹.

L'objectif de cette partie est d'étudier le dosage du fer associé à la transferrine.

La molécule de transferrine plasmatique

- 1.1. Le plasma est un compartiment liquidien de l'organisme. Citer un autre compartiment liquidien de l'organisme.
- 1.2. Le **document A** présente des cellules ou des molécules se trouvant dans le plasma. Associer **sur la copie** chaque représentation (1 à 5) à sa légende (A à E).
- 1.3. Indiquer sur la copie le mode de représentation (Cram, Fischer, Haworth ou Lewis) de la molécule 4 du **document A**.

La transferrine est une protéine formée d'une seule chaîne polypeptidique. Le **document B** présente sa structure tridimensionnelle.

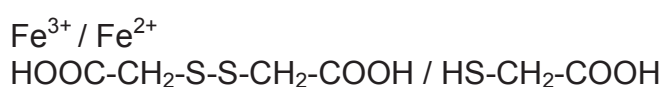
- 1.4. Nommer la molécule élémentaire qui constitue une chaîne polypeptidique et représenter sa forme générique.
- 1.5. Nommer le type de liaison caractéristique qui se crée lors de la formation d'une chaîne polypeptidique. Préciser le nom de la fonction organique ainsi obtenue.
- 1.6. Citer les interactions qui permettent de stabiliser les repliements constituant la structure tridimensionnelle de la transferrine.

Dosage du fer lié à la transferrine

L'étape préparatoire du dosage débute par la rupture des liaisons fer-transferrine en présence d'acide chlorhydrique. Puis, l'échantillon est déprotéinisé avec de l'acide trichloroéthanoïque. Enfin, les ions Fe³⁺ sont réduits en ions Fe²⁺ par l'acide thioglycolique.

- 1.7. Recopier la formule semi-développée de la molécule d'acide thioglycolique du **document C**. Entourer un groupement caractéristique présent dans la molécule. Nommer la fonction organique (ou groupement) correspondant.

La réduction des ions Fe³⁺ met en jeu les couples oxydant / réducteur suivants :



- 1.8. Écrire les demi-équations redox correspondantes et établir l'équation de réaction de la réduction des ions Fe³⁺ par l'acide thioglycolique C₂H₄SO₂.

La dernière étape consiste en un dosage spectrophotométrique UV-visible du complexe de couleur orange après ajout d'orthophénantroline. L'échantillon de plasma est traité dans les mêmes conditions qu'une gamme d'étalonnage.


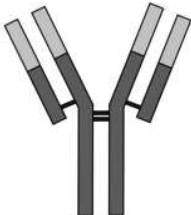
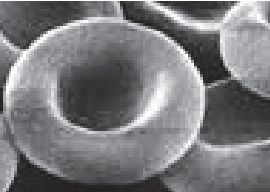
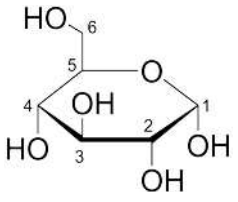
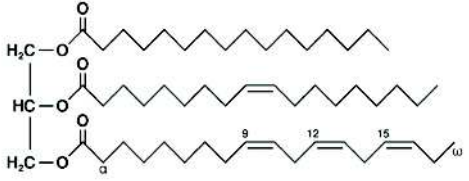
L'indication de l'absorbance A mesurée pour un échantillon de plasma d'un patient adulte est $A = 1,0$.

1.9. À l'aide du **document D**, déterminer la concentration en fer plasmatique de ce patient.

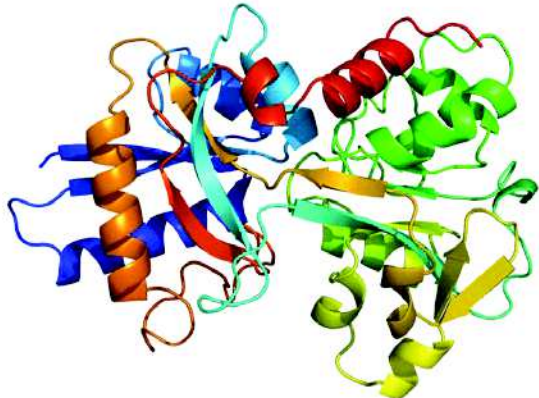
En déduire si le patient peut être atteint d'hémochromatose.

DOCUMENTS

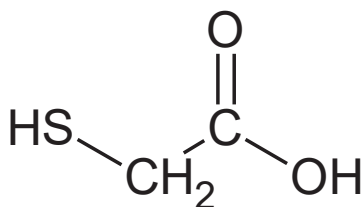
Document A : cellules et molécules présentes dans le plasma

Cellules et molécules		Légende	
1	 <p><i>dessin d'une observation au microscope optique diamètre réel : 15 μm</i></p>	A	triglycéride
2	 <p><i>schéma taille réelle : 10 nm</i></p>	B	globule rouge
3	 <p><i>photographie prise au microscope électronique diamètre réel : 8 μm</i></p>	C	glucose
4	 <p><i>représentation cyclique taille réelle : 1 nm</i></p>	D	granulocyte
5	 <p><i>formule semi-développée simplifiée taille réelle : 5 nm</i></p>	E	anticorps

Document B : structure tridimensionnelle de la molécule de transferrine (obtenue avec le logiciel RASTOP).

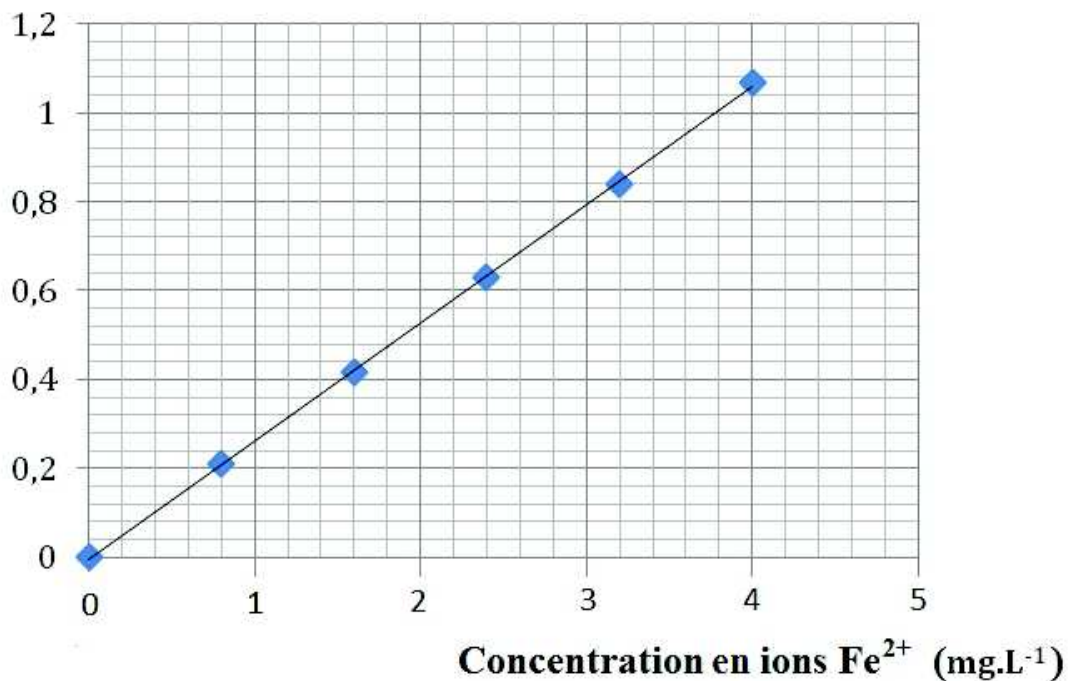


Document C : la molécule d'acide thioglycolique



Document D : courbe d'étalonnage pour le dosage spectrophotométrique des ions Fe^{2+} en présence d'orthophénantroline (longueur d'onde : 535 nm)

Absorbance



Partie II : l'hémochromatose : une maladie génétique (12 points)

L'hémochromatose est une maladie liée à une mutation du gène HFE. Le gène HFE code pour une protéine intervenant dans la régulation de l'absorption intestinale du fer. Cette maladie est caractérisée par une accumulation progressive de fer dans l'organisme au delà de la valeur physiologique seuil. Jusqu'à 30 ans, aucun symptôme n'est observable, puis des troubles apparaissent : fatigue générale, foie hypertrophié avec risque de cirrhose, diabète et cancer. Ces troubles sont liés à un dysfonctionnement des organes surchargés en fer.

L'objectif de cette partie est d'étudier le principe de dépistage de la maladie ainsi que le lien entre la mutation du gène HFE et la surcharge en fer dans le sang.

Dépistage génétique de l'hémochromatose

Le **document E** présente l'arbre généalogique d'une famille touchée par l'hémochromatose. L'allèle de référence du gène HFE sera noté H. L'allèle muté en cause dans l'hémochromatose sera noté h.

- 2.1. L'allèle h est récessif et autosomique. Argumenter cette affirmation.
- 2.2. Sachant que les individus II.1 et II.2 sont tous deux hétérozygotes pour le gène HFE, construire le tableau de croisement et déterminer la probabilité pour que l'individu III.2 soit atteint d'hémochromatose.

Un dépistage est réalisé pour l'individu III.2.

Le dépistage génétique de l'hémochromatose utilise les techniques successives de la PCR, d'hydrolyse enzymatique et d'électrophorèse. Ces techniques consistent en :

- une amplification du gène HFE permettant d'obtenir plusieurs copies du gène grâce à des réactions de polymérisation en chaîne (= PCR) ;
- une hydrolyse des copies du gène en présence d'une enzyme spécifique d'une séquence de quatre bases ;
- une migration des fragments de gènes obtenus par électrophorèse.

Le **document F** présente les séquences de nucléotides des allèles H et h du gène HFE.

- 2.3. Utiliser le **document F** pour indiquer la position de la mutation. À l'aide du **document G** identifier une enzyme qui permet une action spécifique sur l'allèle muté.

Les fragments, obtenus après digestion par l'enzyme choisie, sont mis en évidence par la technique d'électrophorèse dont les résultats sont présentés dans le **document H**.

- 2.4. Exploiter le **document H** pour déterminer le génotype de l'individu III.2. Argumenter la réponse. En déduire si cet individu est atteint ou non d'hémochromatose.

Du génotype aux phénotypes de l'hémochromatose

2.5. À l'aide du **document F** et du **document de référence**, transcrire les séquences d'ADN des allèles H et h, puis écrire les séquences protéiques correspondantes.

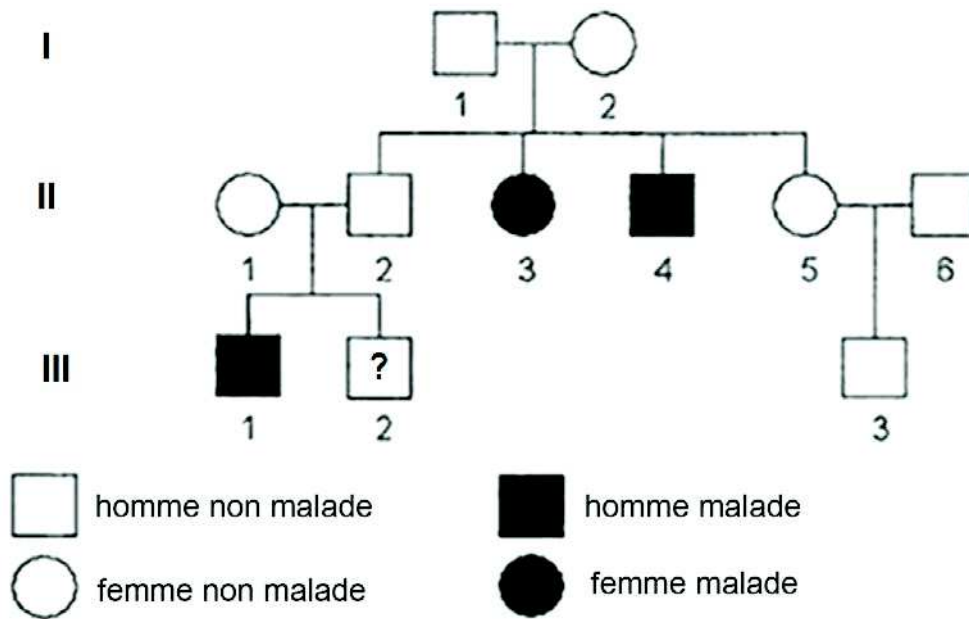
2.6. Comparer les séquences protéiques obtenues et en déduire une hypothèse expliquant la perte de fonction de la protéine HFE.

La protéine HFE fonctionnelle permet de contrôler l'absorption de fer par les cellules intestinales et participe au contrôle d'un taux plasmatique en fer inférieur à une valeur seuil.

2.7. À l'aide de l'ensemble des données, rédiger une synthèse expliquant la surcharge en fer chez un individu homozygote pour l'allèle h.

DOCUMENTS

Document E : arbre généalogique d'une famille touchée par l'hémochromatose



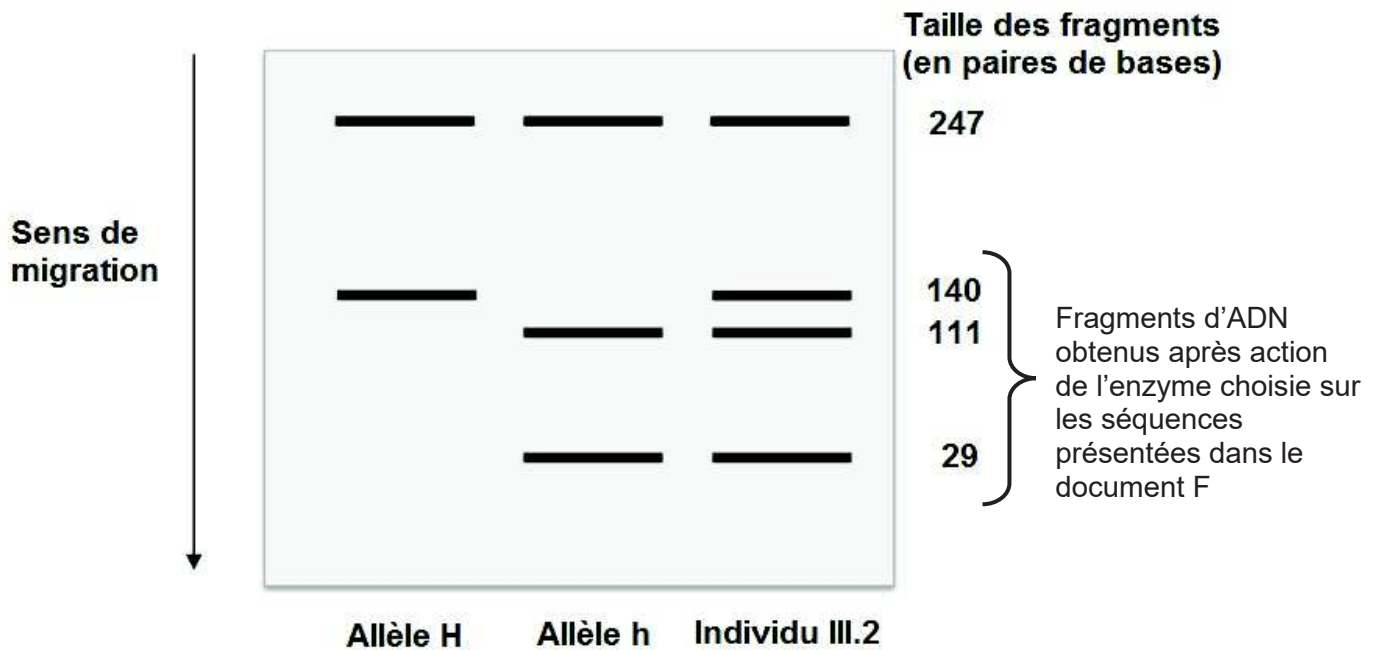
Document F : séquences de nucléotides des brins non transcrits des allèles H et h du gène HFE
 (d'après <http://www4.ac-lille.fr/~svt/hemocr/genehfe.htm>)

n° de nucléotide	832	852
	↓	↓
Allèle H (brin non transcrit)	... CAG AGA TAT ACG TGC CAG GTG ...	
Allèle h (brin non transcrit)	... CAG AGA TAT ACG TAC CAG GTG ...	

Document G : séquences de 4 bases reconnues par 3 enzymes

Nom de l'enzyme	HaeIII	HpaII	RsaI
Séquence de 4 bases reconnue par l'enzyme	GGCC	CCGG	GTAC

Document H : électrophorégramme obtenu après hydrolyse enzymatique des copies du gène HFE.



Document de référence : le code génétique

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