

BACCALAURÉAT TECHNOLOGIQUE

Série : Sciences et Technologies de Laboratoire

Spécialités :

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

SESSION 2018

JEUDI 21 JUIN 2018

**Sous-épreuve écrite de
Chimie – biochimie – sciences du vivant**

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 tout modèle de calculatrice, avec ou sans mode examen, est autorisé.

Ce sujet comporte **10** pages.

Partie 1 : pages 2 à 5

Partie 2 : pages 6 à 10

Les 2 parties sont indépendantes.

Importance du cholestérol dans l'organisme

Partie 1 : le cholestérol dans la membrane plasmique (8 points)

Le cholestérol est un lipide, constituant structural essentiel des membranes. Il sert aussi de précurseur à la formation de nombreuses molécules de l'organisme telles que les stéroïdes, les hormones sexuelles, les acides biliaires et la vitamine D.

L'objectif de cette partie est d'étudier la structure du cholestérol au sein de la membrane plasmique ainsi que sa voie de biosynthèse.

Structure du cholestérol

Le **document A** montre l'image de deux cellules adjacentes.

- 1.1. Indiquer la technique d'observation utilisée pour obtenir la photographie présentée dans le **document A**. Argumenter la réponse.
- 1.2. Citer une fonction exercée par la membrane plasmique.

Parmi les molécules constituant la membrane plasmique, on peut citer les phospholipides et le cholestérol.

Le **document B** présente la formule topologique de la molécule de cholestérol et la formule d'une espèce de phospholipides, la phosphatidylsérine, à pH = 7.

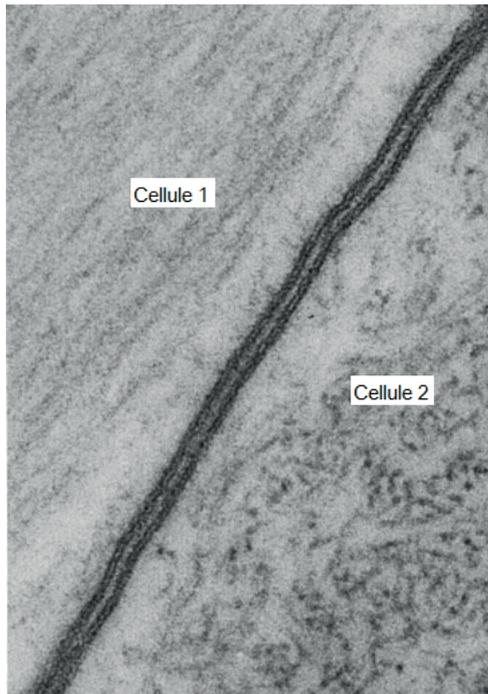
- 1.3. Nommer, sur la copie, les fonctions chimiques associées aux lettres a, b et c du **document B**.
- 1.4. Indiquer sur la copie, parmi les atomes de carbone numérotés 1, 2 et 3 du **document B**, lesquels sont asymétriques.
- 1.5. La représentation de la molécule de phosphatidylsérine présentée dans le **document B** fait apparaître deux parties notées P1 et P2. Préciser, en utilisant un vocabulaire adapté, les propriétés de chacune de ces deux parties en termes d'interactions avec l'eau.
- 1.6. Expliquer pourquoi la phosphatidylsérine, et plus largement les phospholipides, sont qualifiés d'espèces chimiques amphiphiles.
- 1.7. Préciser, en l'explicitant, la disposition adoptée par les deux espèces chimiques, phosphatidylsérine et cholestérol, au sein d'une membrane plasmique en milieu aqueux.

Biosynthèse du cholestérol

Le **document C** représente les dernières étapes de la voie de biosynthèse du cholestérol. La dernière réaction, développée dans le **document D**, est catalysée par l'enzyme 7-déshydrocholestérol réductase notée 7-DHCR.

- 1.8. Préciser, sur la copie, le nombre d'atomes d'hydrogène portés par les atomes de carbone 5 et 6 des molécules de 7-déshydrocholestérol d'une part et de cholestérol d'autre part.
- 1.9. À l'aide du **document E**, écrire les demi-équations d'oxydoréduction relatives aux couples mis en jeu dans la réaction décrite dans le **document D**.
- 1.10. À l'aide des données du **document E**, donner la condition que doit respecter le potentiel standard apparent d'oxydo-réduction du couple (7-DHC/cholestérol) noté E_1° pour que la réaction décrite dans le **document D** soit favorisée.

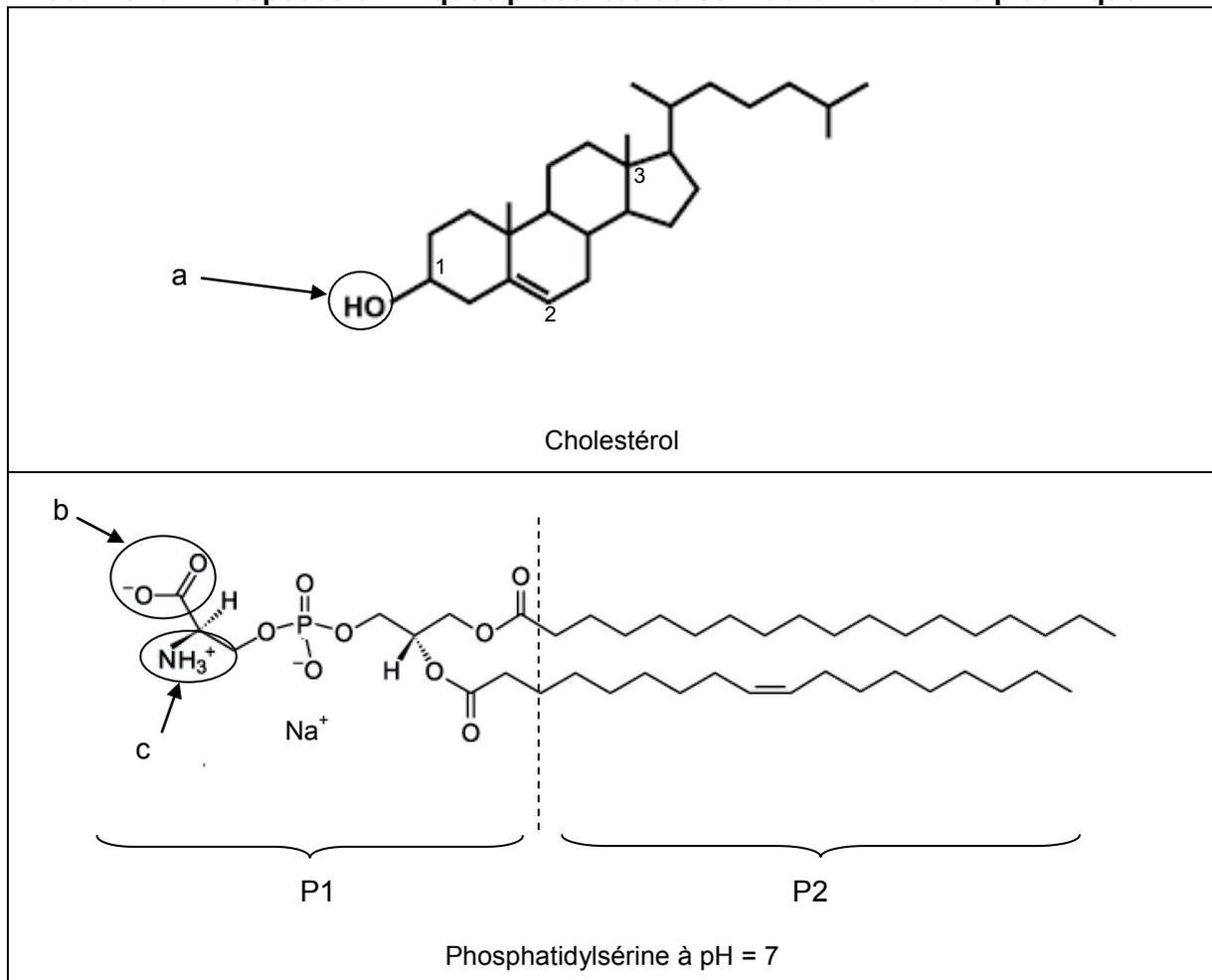
Document A : image de deux cellules adjacentes



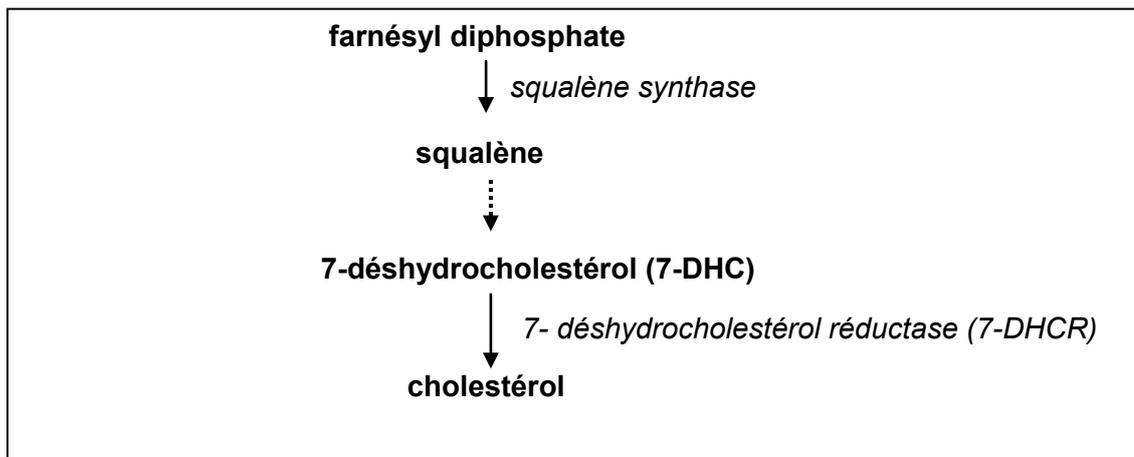
Remarque : la distance mesurée de l'espace situé entre les cellules est de 15 nm

Source : CIL 1088 (Cell Image Library accession number)

Document B : espèces chimiques présentes au sein de la membrane plasmique

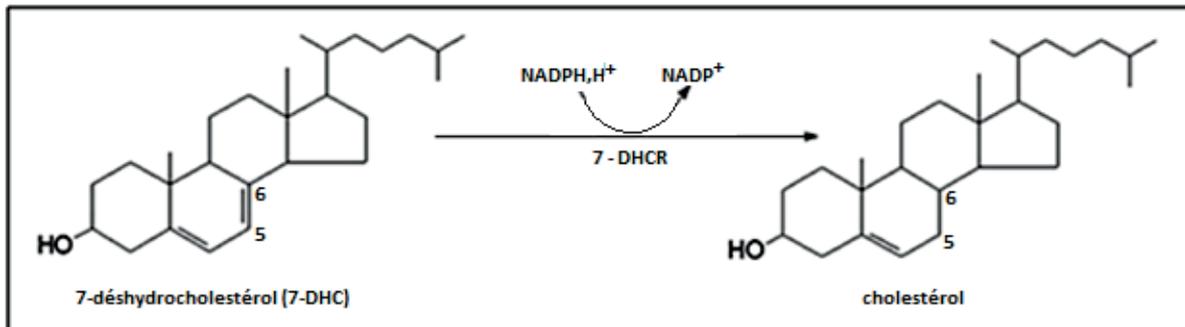


Document C : dernières étapes de la voie de biosynthèse du cholestérol



Source : document adapté de la revue « *Journal of Lipid Research*, mars 1998»

Document D : réaction catalysée par l'enzyme 7-déshydrocholestérol réductase (7-DHCR)



Document E : couples oxydant-réducteur

Lors de la réaction décrite dans le **document D**, deux couples oxydant-réducteur sont mis en jeu :

- couple 1 : 7-DHC/cholestérol ($E_1^{\circ'}$)
- couple 2 : NADP⁺/NADPH, H⁺ ($E_2^{\circ'} = - 0,32 \text{ V}$ à 37 °C et pH = 7)

Partie 2 : les dangers du déficit en cholestérol : le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (12 points)

Alors que l'excès de cholestérol dans l'organisme fait l'objet de nombreuses publications, son insuffisance est plus rarement mentionnée. Pourtant, en 1964 fut décrit le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (syndrome SLO), une maladie génétique rare, liée à des mutations du gène DHCR7, codant l'enzyme 7-déshydrocholestérol réductase intervenant dans la synthèse du cholestérol à partir du 7-déshydrocholestérol.

Le syndrome SLO est caractérisé cliniquement par une microcéphalie (taille anormalement petite du crâne) accompagnée de diverses anomalies et d'un retard intellectuel sévère.

L'objectif de cette étude est de comprendre le lien entre une mutation possible du gène DHCR7 et le déficit en cholestérol observé chez les patients et d'étudier un modèle animal reproduisant le déficit en cholestérol du syndrome SLO en vue de tester différentes approches thérapeutiques.

Origine génétique du syndrome SLO

L'enzyme 7-déshydrocholestérol réductase (7-DHCR) est codée par le gène DHCR7. Parmi les nombreuses mutations pouvant affecter le gène DHCR7 et provoquer le syndrome SLO, figure la mutation W151X.

Le **document F** présente un extrait de la séquence nucléotidique de l'allèle de référence et d'un allèle muté du gène DHCR7. À l'aide des **documents de référence** :

- 2.1. Décrire la ou les différence(s) constatée(s) entre les séquences nucléotidiques et conclure sur le type de mutation.
- 2.2. Pour chacune des séquences de l'allèle du gène DHCR7, établir la séquence de l'ARN messager et en déduire la séquence correspondante d'acides aminés.
- 2.3. Comparer les séquences d'acides aminés obtenues.
- 2.4. Formuler une hypothèse sur une conséquence possible sur la structure et sur la fonction de l'enzyme 7-DHCR chez les patients homozygotes pour la mutation W151X.

Étude d'un modèle animal reproduisant le déficit en cholestérol du syndrome SLO en vue de tester différentes approches thérapeutiques.

À la fin des années 1990, des scientifiques ont construit un modèle animal cherchant à reproduire chez le rat un déficit en cholestérol. L'objectif du modèle est de provoquer l'anomalie biochimique censée se produire dans le cas du syndrome SLO. Pour cela, ils ont procédé à l'expérience décrite dans le **document G**.

- 2.5. Comparer les résultats obtenus pour les deux lots de rats.
- 2.6. Conclure sur l'effet de la molécule BM 15.766 sur l'activité de l'enzyme 7-DHCR.

- 2.7. Exploiter ces résultats pour confirmer ou non l'intérêt de ce modèle animal dans l'étude du syndrome SLO.

Avec ce modèle animal, les scientifiques ont testé une possibilité de traitement thérapeutique du déficit en cholestérol. L'expérience et les résultats sont présentés dans le **document H**.

- 2.8. Analyser les résultats présentés dans le **document H**.
- 2.9. En déduire si un régime alimentaire adapté est une solution envisageable pour traiter un déficit en cholestérol chez le rat.

Synthèse

- 2.10. Rédiger une synthèse sur l'origine du syndrome SLO et proposer, d'après cette étude chez le rat, un traitement qui pourrait être envisagé chez les patients atteints de SLO.

Document F : séquences nucléotidiques des brins non transcrits de l'allèle de référence et de l'allèle muté du gène DHCR7 comportant 27 239 paires de bases

n° de nucléotides	...410	433...
Allèle de référence	5'...CTG CAA GCC TGG CTC CTC ACG CAC...3'	
Allèle muté W151X	5'...CTG CAA GCC TGA CTC CTC ACG CAC...3'	

Document G : étude des effets de la molécule BM 15.766 sur les stérols plasmatiques pour reproduire un déficit en cholestérol chez le rat

Les concentrations plasmatiques de cholestérol et de 7-déshydrocholestérol ont été mesurées :

- d'une part, chez des rats traités par une molécule, la BM 15.766, qui agit sur l'enzyme 7-déshydrocholestérol réductase,
- d'autre part, chez des rats non traités.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Lots de rats	Lot de rats non traités	Lot de rats traités par BM 15.766
Concentration plasmatique moyenne de cholestérol (mg.dL ⁻¹)	48,1	15,7
Concentration plasmatique moyenne de 7-déshydrocholestérol (mg.dL ⁻¹)	Traces	17,0

On considère que la valeur physiologique de la cholestérolémie des rats est de 48 mg.dL⁻¹.

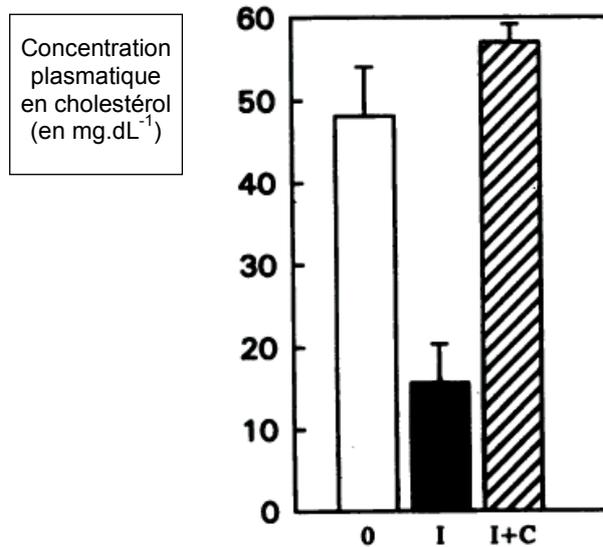
Source : article « Reproducing abnormal biosynthesis as seen in the Smith-Lemli-Opitz syndrome by inhibiting the conversion of 7-dehydrocholesterol to cholesterol in rats » par Xu et auteurs associés, J Clin Invest 1995

Document H : effets d'une alimentation enrichie en cholestérol sur la concentration plasmatique en cholestérol

Les concentrations massiques de cholestérol plasmatique ont été mesurées chez différents lots de rats ayant subi, pendant deux semaines, les traitements suivants :

- lot de rats non traités (**symbole 0**) ;
- lot de rats traités par la molécule BM 15.766 (**Symbole I**) ;
- lot de rats traités par la molécule BM 15.766 et recevant une alimentation enrichie en cholestérol (**Symbole I + C**).

Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous :



Source : article « Reproducing abnormal biosynthesis as seen in the Smith-Lemli-Opitz syndrome by inhibiting the conversion of 7-dehydrocholesterol to cholesterol in rats » par Xu et auteurs associés, J Clin Invest 1995

Documents de référence

Les différents types de mutation et leur conséquence

Type de mutation	Conséquence dans la séquence nucléotidique
Insertion	Ajout d'un nucléotide
Délétion	Suppression d'un nucléotide
Substitution	Remplacement d'un nucléotide

Tableau du code génétique

		DEUXIEME NUCLEOTIDE								
		U	C	A	G					
PREMIER NUCLEOTIDE	U	UUU	Phé	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
		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
						TROISIEME NUCLEOTIDE				