

BACCALAURÉAT TECHNOLOGIQUE

Série : Sciences et Technologies de Laboratoire

Spécialités :

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

SESSION 2019

Jeudi 20 Juin 2019

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.

La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative entraînant des troubles moteurs invalidants : rigidité, tremblements et difficultés à effectuer des mouvements. Cette maladie est provoquée par la perte progressive de neurones dopaminergiques qui transportent notamment des messages nerveux de la substance grise au striatum, deux structures cérébrales.

Partie 1 : la perte de neurones dopaminergiques entraîne la maladie de Parkinson (8 points)

Les neurones dopaminergiques synthétisent et libèrent de la dopamine au niveau des synapses. La perte de ces neurones entraîne une diminution de la libération de la dopamine dans le striatum qui intervient dans le contrôle des mouvements, entraînant l'apparition des symptômes.

L'objectif de cette partie est d'étudier certaines caractéristiques de la dopamine et des neurones dopaminergiques.

Mode d'action de la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur synthétisé dans les neurones pré-synaptiques. Elle est stockée dans les vésicules synaptiques au niveau de la terminaison nerveuse. À l'arrivée d'un potentiel d'action, la dopamine est libérée dans la fente synaptique. Elle peut alors se fixer sur des récepteurs spécifiques des neurones post-synaptiques.

- 1.1. En utilisant les données fournies, reporter sur la copie les légendes correspondant aux numéros 1 à 4 du **document A**.

Biosynthèse de la dopamine

Le **document B** présente la voie de biosynthèse de la dopamine à partir de la tyrosine, un acide aminé.

- 1.2. Nommer, sur la copie, les fonctions chimiques associées aux lettres **a** et **b** du **document B**.
- 1.3. L'atome de carbone portant un astérisque (*) dans la tyrosine est asymétrique. Justifier cette appellation.
- 1.4. Proposer une représentation de Cram d'un des énantiomères de la tyrosine.

La première réaction de biosynthèse de la dopamine est une transformation de la tyrosine en L-Dopa par réaction avec le dioxygène. Cette réaction est catalysée par l'enzyme tyrosine hydroxylase. Elle met en jeu le cofacteur tétrahydrobioptérine noté BH_4 qui est transformé en dihydrobioptérine noté BH_2 en présence de dioxygène.

- 1.5. Établir les demi-équations impliquant les couples oxydant/réducteur suivants : (L-Dopa / Tyrosine) noté ($C_9H_{11}NO_4 / C_9H_{11}NO_3$) et (O_2 / H_2O).
- 1.6. En déduire l'équation de la réaction entre la tyrosine et O_2 .
- 1.7. Indiquer quelle est l'espèce oxydée et quelle est l'espèce réduite au cours de la réaction. Justifier la réponse.
- 1.8. La dopamine est capable de se fixer sur la tyrosine hydroxylase pour diminuer l'activité de cette enzyme. À l'aide des connaissances et du **document B**, proposer un terme scientifique précis correspondant à ce mécanisme de régulation.

Perte des neurones dopaminergiques impliqués

La biosynthèse de la dopamine a lieu dans les corps cellulaires des neurones dopaminergiques qui se situent dans une zone nommée « substance noire ».

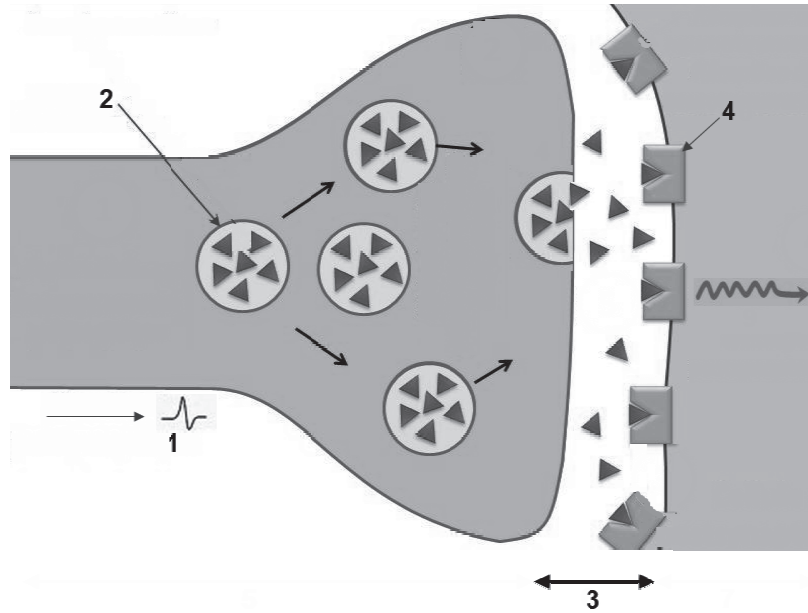
Le **document C** montre des micrographies de la substance noire prélevée *post mortem*, c'est à dire après la mort :

- chez des individus ayant été atteints de la maladie de Parkinson pendant des durées différentes ;
- chez un individu non atteint de la maladie de Parkinson.

1.9. Proposer un argument afin d'identifier le type de microscopie utilisé pour observer ces structures.

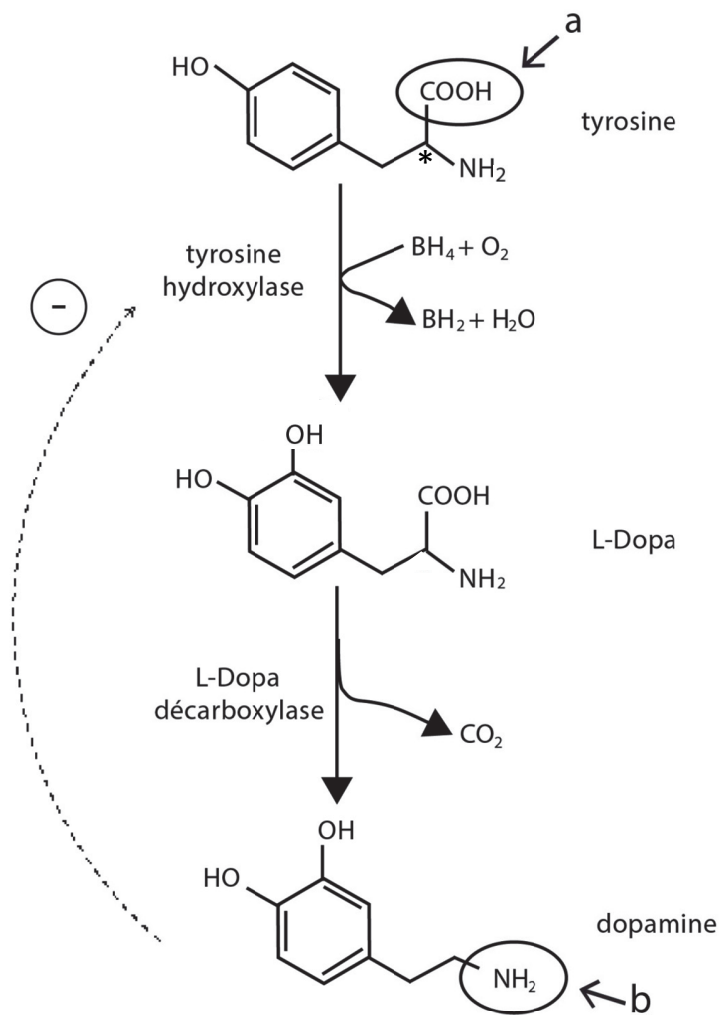
1.10. Exploiter le **document C** pour décrire l'évolution de la maladie de Parkinson.

Document A : schéma représentant le mode d'action de la dopamine



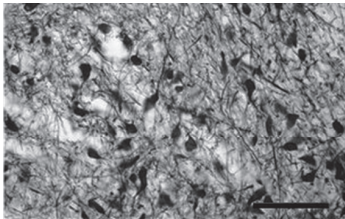
Source : <http://svt-oehmichen.over-blog.fr>

Document B : voie de biosynthèse de la dopamine

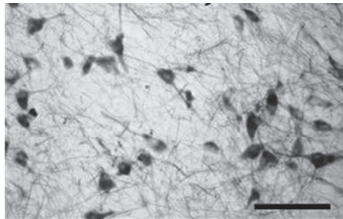


Document C : détection *post mortem* par immunohistochimie des neurones dopaminergiques de la substance noire chez un individu non atteint et chez deux individus ayant été atteints de la maladie de Parkinson

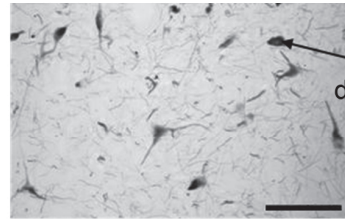
Les neurones dopaminergiques sont visibles après coloration par immunohistochimie. Cette technique permet de détecter, sur des coupes de tissus, la tyrosine hydroxylase grâce à des anticorps spécifiques. La présence de ces anticorps est visualisée par une coloration noire.



individu non atteint de la maladie de Parkinson



individu atteint de la maladie de Parkinson pendant 5 ans



neurone dopaminergique

individu atteint de la maladie de Parkinson pendant 11 ans

La barre d'échelle est de 100 μ m pour les 3 observations.

Source : article "Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease" par Kordower et collaborateurs, Brain 2003.

Partie 2 : implication de la parkine dans une forme génétique de la maladie de Parkinson et stratégie thérapeutique (12 points)

Une majorité des cas de la maladie de Parkinson correspond à des formes tardives qui touchent des individus âgés de plus de 60 ans. Cependant, il existe également des formes génétiques précoces de la maladie qui touchent des individus plus jeunes.

De nombreuses études ont été menées pour identifier les gènes dont les allèles mutés pourraient être responsables de l'apparition de cette maladie. On s'intéresse ici au gène *park2* codant la protéine parkine pour lequel différentes mutations ont été retrouvées chez des familles atteintes de la forme précoce (dite aussi juvénile) de la maladie de Parkinson.

Le but de cette partie est d'étudier comment une mutation du gène *park2* peut entraîner la maladie de Parkinson, de tester un modèle animal et de comprendre une stratégie thérapeutique.

Comparaison de l'allèle normal du gène *park2* avec l'allèle muté *T240R*

L'étude concerne une mutation du gène *park2* retrouvée dans l'allèle muté de ce gène nommé *T240R*.

Le **document D** indique une portion des séquences nucléotidiques des brins non transcrits de l'allèle normal et de l'allèle muté *T240R*.

À l'aide des **documents de référence** :

- 2.1. Décrire la(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 *park2*, établir la séquence de l'ARN messenger et en déduire la séquence correspondante d'acides aminés.
- 2.3. Comparer les séquences d'acides aminés obtenues pour les deux allèles.
- 2.4. Formuler une hypothèse présentant les conséquences possibles de la mutation sur la fonction de la protéine parkine.

Étude du mode de transmission de la forme juvénile de la maladie de Parkinson

On cherche à étudier les caractéristiques de la transmission du gène *park2* à l'aide de l'arbre généalogique, présenté dans le **document E**, d'une famille atteinte par une forme juvénile de la maladie de Parkinson. On notera P l'allèle normal et p l'allèle muté *T240R*.

- 2.5. Démontrer que le mode de transmission de cette maladie est récessif.
- 2.6. Argumenter l'affirmation « la transmission du gène *park2* est autosomale ».
- 2.7. Établir la probabilité que l'individu III.4 soit atteint de la forme précoce de la maladie de Parkinson.

Mise au point d'un modèle animal déficient en parkine

À ce jour, il n'existe pas de traitement permettant de soigner la maladie de Parkinson. Il est donc important de disposer de modèles animaux reproduisant le plus fidèlement possible la maladie humaine afin de comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de la perte des neurones dopaminergiques et de tester des stratégies thérapeutiques. Le but est donc ici de mettre au point des souris déficientes en parkine et de tester si l'absence de parkine est suffisante pour provoquer les mêmes anomalies cellulaires que chez un malade, c'est-à-dire pour entraîner la perte des neurones dopaminergiques.

Le **document F** présente les résultats d'une électrophorèse permettant d'identifier la parkine à partir d'extraits de cerveau de différentes souris.

- 2.8. Exploiter le **document F** afin de confirmer l'absence de parkine chez la souris homozygote pour l'allèle muté.

Le **document G** compare le nombre de neurones dopaminergiques dans la substance noire chez différentes souris.

- 2.9. Analyser le **document G** et conclure sur la pertinence de ce modèle pour tester des stratégies thérapeutiques.

Prise en charge actuelle proposée aux patients

Le traitement actuel, notamment pour les formes précoces de la maladie de Parkinson, vise à augmenter la quantité de dopamine dans le cerveau.

La dopamine administrée par voie sanguine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, barrière qui sépare le sang des cellules du cerveau. Il est donc prescrit de la L-Dopa. Cette dernière est aussi administrée par voie sanguine mais peut franchir cette barrière. Elle est ensuite transformée dans le cerveau en dopamine.

Le **document H** présente le devenir de la L-Dopa dans l'organisme.

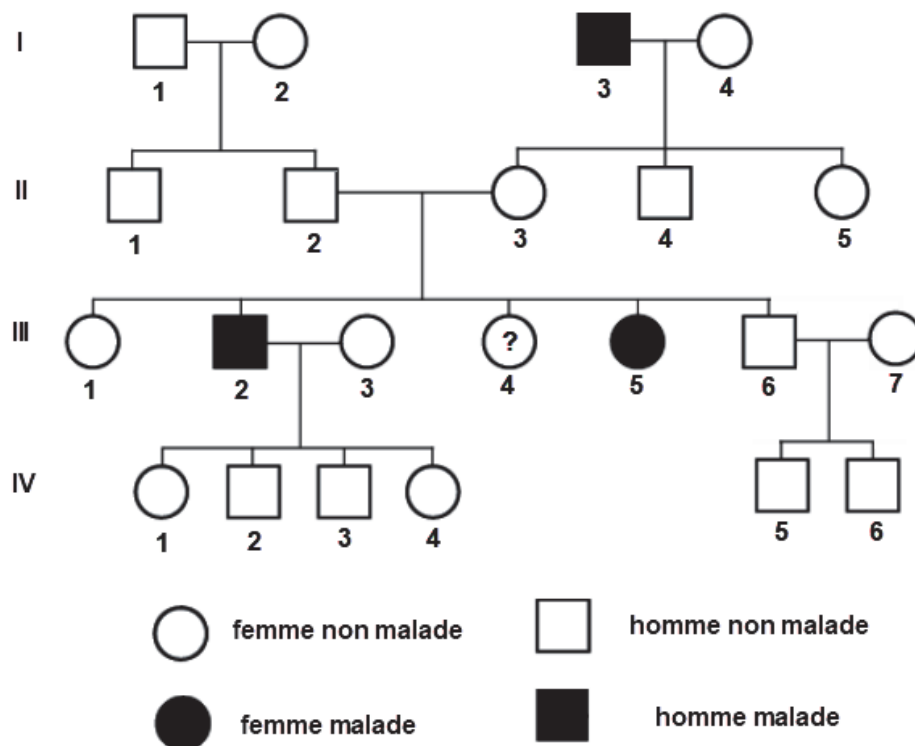
- 2.10. À partir du **document H**, expliquer l'intérêt d'associer à la L-Dopa, ainsi administrée dans le traitement de la maladie de Parkinson, une molécule inhibitrice qui empêche l'action de l'enzyme L-Dopa décarboxylase.

Document D : portion de séquences de nucléotides des brins non transcrits de l'allèle normal et de l'allèle muté du gène *park2*

n° de nucléotides	...810	833...
Allèle normal	5'...TGC ATT ACG TGC ACA GAC GTC AGG...3'	
Allèle muté <i>T240R</i>	5'...TGC ATT ACG TGC AGA GAC GTC AGG...3'	

Source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/BC022014.2>

Document E : arbre généalogique d'une famille atteinte par une forme juvénile de la maladie de Parkinson



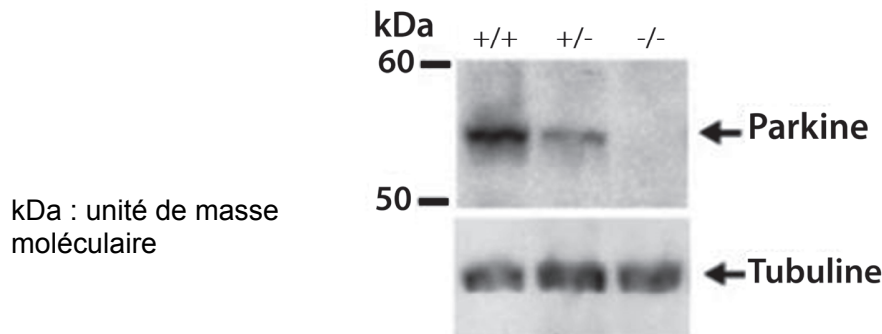
Document F : recherche de la présence de la parkine dans le cerveau de souris homozygotes non atteintes (+/+), possédant un allèle non muté et un allèle muté (+/-) ou possédant deux allèles mutés (-/-)

Les protéines du cerveau de chaque type de souris sont déposées sur un gel d'électrophorèse et séparées selon leur masse.

La protéine que l'on souhaite observer peut être visualisée grâce à des anticorps marqués, spécifiquement dirigés contre elle, qui permettent d'obtenir une coloration foncée.

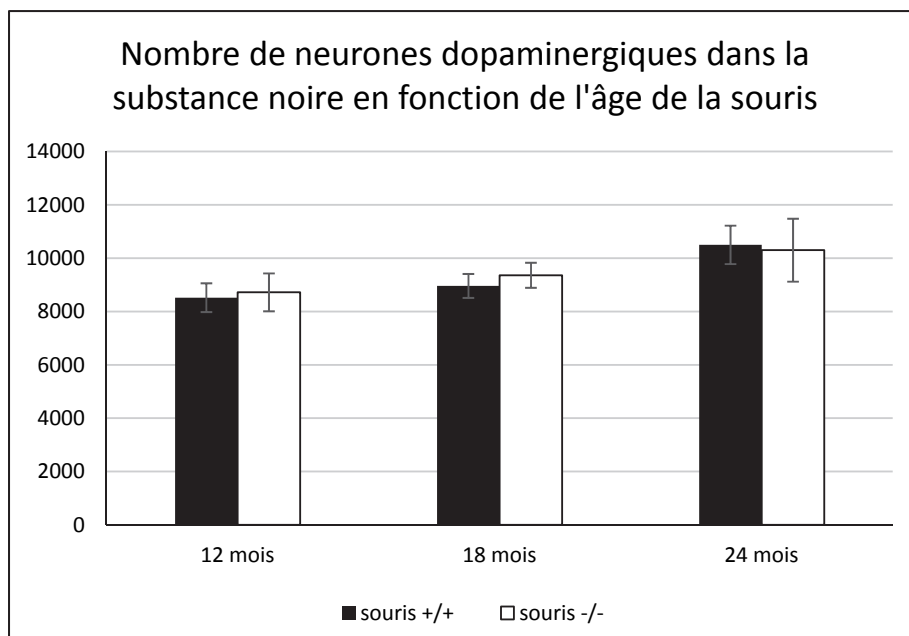
La protéine témoin tubuline a été révélée, à titre de contrôle interne, pour vérifier qu'une même quantité totale de protéines a été déposée pour chaque échantillon.

La coloration est proportionnelle à la quantité de protéines présente.



Source: article "Parkin-deficient mice exhibit nigrostriatal deficits but not loss of dopaminergic neurons" par Goldberg et collaborateurs, *Journal of Biological Chemistry* 2003.

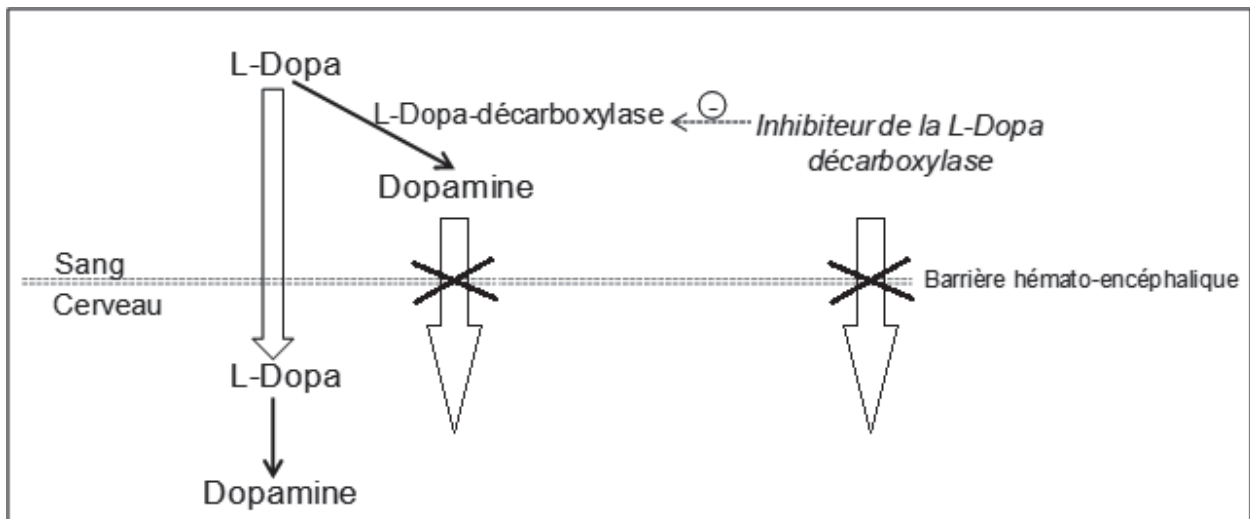
Document G : comparaison du nombre de neurones dopaminergiques de la substance noire chez les souris homozygotes non atteintes (+/+) et homozygotes pour l'allèle muté (-/-) en fonction de l'âge de la souris



On considère qu'à partir de 70 % de perte de neurones dopaminergiques, le modèle est pertinent pour étudier la maladie de Parkinson.

D'après l'article "Parkin-deficient mice exhibit nigrostriatal deficits but not loss of dopaminergic neurons" par Goldberg et collaborateurs, *Journal of Biological Chemistry* 2003.

Document H : Devenir de la L-Dopa dans l'organisme



Documents de référence

Les différents types de mutation et leurs conséquences

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