

Partie 1 /15: Le *xeroderma pigmentosum* est une maladie rare d'origine génétique, caractérisée par une sensibilité excessive de la peau aux rayons ultraviolets et multipliant par 1000 le risque de développer un cancer de la peau.

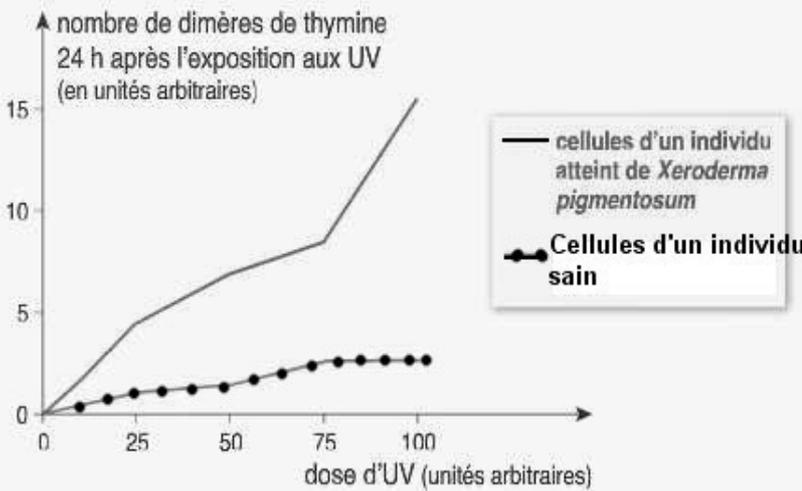
A partir de l'étude de ces documents, expliquez l'origine, les mécanismes de cette maladie.
 Dans un premier temps analysez chaque document et dans un deuxième temps liez ces documents dans une synthèse explicative.
 De plus, à partir du document 2, vous écrirez les génotypes (...//...) d'une personne malade, et d'une personne non malade.

Document 1

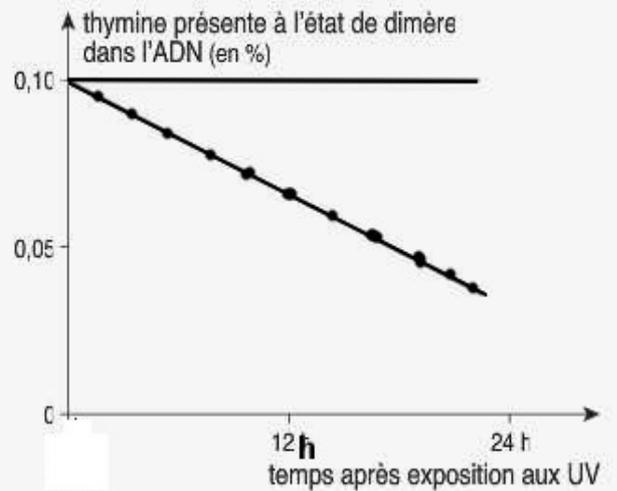
Les rayons UV sont des agents mutagènes qui provoquent dans l'ADN l'établissement de liaisons entre deux nucléotides T successifs. Ces dimères T=T déforment l'ADN, perturbent sa répllication et son expression.

On a mesuré chez des malades et des individus sains la fréquence des dimères T=T pour différentes expositions aux UV (graphique 1) et l'évolution du pourcentage de dimères T=T dans les cellules après une exposition aux UV (graphique 2).

Graphique 1



Graphique 2



Document 2:

Le gène *xpc* code (permet de produire) une enzyme *xpc* qui intervient dans la réparation des dimères de thymine présents dans l'ADN. On compare les séquences de deux allèles de ce gène : *xpcNorm* et *xpc1*. Seuls les personnes possédant uniquement l'allèle *xpc1* sont malades.

| | 1720 | 1730 | 2440 | 2450 | 2460 | 2810 | 2820 |
|-----------------------|-------------------|------|---------------------------|------|------|----------------|------|
| Traitement | ◀ ▶ 0 | | ◀ ▶ 0 | | | ◀ ▶ 0 | |
| allèle <i>xpcNorm</i> | ACAGTGACGGCTGGGTC | | TGGGAGGAATTCAAGACGTGCTCCT | | | TTGAGAAGCTGTGA | |
| allèle <i>xpc1</i> | ----- | | -----C----- | | | ----- | |

Partie2 /5: Quel peut être le devenir d'une mutation dans une cellule germinale et d'une mutation dans une cellule somatique ? /5

Correction de la partie 1

Les individus atteints de **Xeroderma pigmentosum**, maladie d'origine **généétique**, très sensibles aux **UV** ont un risque élevé de développer un cancer de la peau. Quels sont les mécanismes de cette maladie? +1
(-0,5 ou -1 pour les consignes manquantes)

Document 1:

Graph 1 Titre : Evolution du nombre de dimère de thymine 24h après l'exposition aux UV en fonction de la dose d'UV pour des cellules d'un individu non xérodermique et pour des cellules d'un individu xérodermique / 1

Description : 24 h après une exposition aux UV, le nombre de dimères de thymine présents dans leurs cellules est beaucoup plus élevé que chez les individus sains, surtout si la dose reçue est importante. Par exemple, pour une dose de 100, le nombre de dimères de thymine est 7 fois plus élevé chez les individus atteints de Xeroderma pigmentosum. /2

Graph 2 Titre : évolution du % de thymine à l'état de dimère dans l'ADN au cours du temps, après exposition aux UV ; pour de cellules saines et xérodermiques. /1

Description : Le second graphique montre que, chez un individu sain, la quantité de thymine présente à l'état de dimère diminue très rapidement. Chez les individus atteints de Xeroderma pigmentosum, la quantité de thymine présente à l'état de dimère est la même au début mais reste constante. /2

Conclusion : /2

Dans le graphique 2, la **disparition des dimères** au cours du temps chez une personne saine, s'explique par **une réparation de l'ADN**. Chez une personne xérodermique, le taux de dimères reste **constant car il n'y a pas de réparation de l'ADN**.

D'après le graphique 1, l'augmentation de la dose d'UV fait augmenter le nombre de dimères, mais cet effet est atténué, limité par la réparation de l'ADN chez une personne saine alors que l'absence de réparation de l'ADN chez une personne xérodermique ne permet pas de corriger l'effet des UV.

La comparaison montre donc que le Xeroderma pigmentosum est dû à un **déficit dans la réparation de l'ADN**.

Document 2:

Constat : Je constate que le gène Xpc qui permet de produire l'enzyme Xpc réparatrice de l'ADN existe est modifié chez les personnes malades: un nucléotide de la séquence est différent. Il s'agit de **mutations** de nucléotides: par **substitution** pour l'allèle Xpc1 (**A/C en 2452**) /2

Conclusion (interprétation) : Comme l'enzyme codée par ce gène intervient dans la réparation des dimères de thymine, on peut penser que l'allèle modifié, muté chez les personnes atteintes code une **enzyme (protéine) non fonctionnelle**, qui n'accomplit plus correctement son rôle de réparation de l'ADN. /1

Synthèse: /3

Chez les personnes xérodermiques comme chez les personnes saines, les **UV déforment l'ADN** en provoquant des dimères. Mais chez les personnes xérodermiques, le **gène permettant de produire une enzyme de réparation de l'ADN est muté**. Cette enzyme, non fonctionnelle ne permet plus de réparer les erreurs de **L'ADN modifié (dimères) par les UV**. L'ADN non réparé entraîne des anomalies génétiques dans les cellules de la peau qui peuvent alors se transformer en cellules cancéreuses.

Génotypes : xpcN//xpcN ou xpcN//xpc1 pour les personnes non malades /1
xpc1//xpc1 pour les personnes xérodermiques