

# **BACCALAURÉAT TECHNOLOGIQUE**

**Série : Sciences et Technologies de Laboratoire**

**Spécialités :**

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

**SESSION 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 **9** pages.

**Partie 1 : pages 2 à 5**

**Partie 2 : pages 6 à 9**

**Les 2 parties sont indépendantes.**

# Un espoir thérapeutique pour les patients atteints d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (EBJ)

## Partie 1 : Laminine et intégrité de la peau (8 points)

L'épidermolyse bulleuse (EB) est une maladie génétique rare qui se manifeste par des décollements de la peau sous la forme de "bulles" ou de cloques entre l'épiderme et le derme. L'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (EBJ) est la forme la moins commune des EB, associée fréquemment à une mortalité précoce. La maladie apparaît généralement à la naissance. Une des formes d'EBJ est causée par une mutation au sein du gène *lamb3* codant pour une protéine : la laminine 5.

**L'objectif de cette partie est d'étudier les structures tissulaires et moléculaires affectées dans l'EBJ.**

### Étude de la peau

La peau est un organe qui recouvre entièrement le corps. Elle est formée de deux types de tissus distincts, l'épiderme et le derme, solidement associés l'un à l'autre. L'épiderme se compose de plusieurs couches distinctes. La couche cornée essentiellement constituée de cellules anucléées est la plus superficielle. Au-dessous, on trouve un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé reposant sur une lame basale. Le derme sous-jacent est un tissu conjonctif.

Le **document A** présente une micrographie d'une coupe histologique de peau humaine.

- 1.1. Reporter sur la copie, les lettres **a** à **d** du document et nommer les structures qu'elles désignent.
- 1.2. Donner un argument pour déterminer, en le justifiant, le type de microscope utilisé pour obtenir cette micrographie.

### La laminine : une protéine d'adhésion derme/épiderme

La laminine est une protéine d'ancrage localisée dans la lame basale. Elle est essentielle à l'adhésion des cellules épithéliales de l'épiderme sur cette lame basale. Cette protéine est constituée de 3 sous-unités :  $\alpha$  (alpha),  $\beta$  (bêta) et  $\gamma$  (gamma).

Le **document B** présente l'organisation structurale de la laminine.

- 1.3. À l'aide du **document B (a)** et des informations données ci-dessus, identifier le niveau d'organisation structurale de la protéine. Argumenter la réponse.
- 1.4. Nommer sur la copie les structures secondaires qui se rapportent aux chiffres 1 et 2 du **document B (b)**.

Le **document C** présente la formule de deux des vingt monomères constituant les protéines humaines.

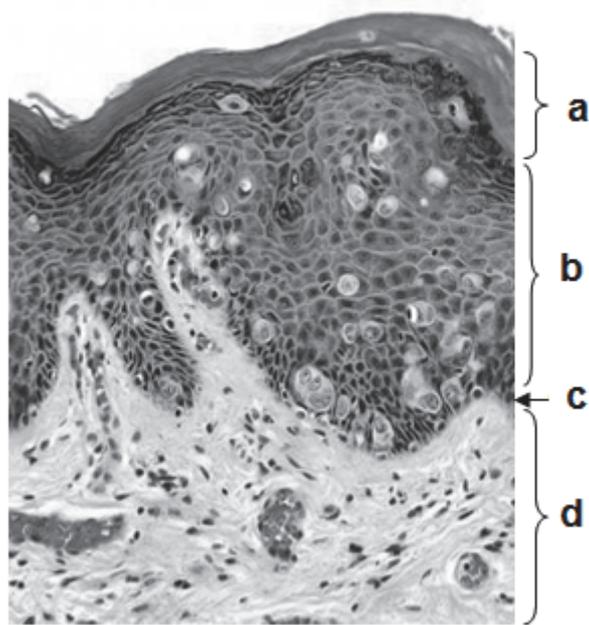
- 1.5. Préciser le nom général des monomères des protéines.
- 1.6. Identifier la représentation utilisée ici pour chacune de ces molécules : Cram, Fischer ou Haworth.
- 1.7. Parmi les atomes de carbone numérotés de 1 à 4 du **document C**, indiquer sur la copie le(les) numéro(s) du(des) atome(s) de carbone asymétrique(s).
- 1.8. Recopier sur la copie la molécule de glycine. Localiser et nommer les fonctions chimiques présentes dans cette molécule.

La synthèse des protéines nécessite la présence de monomères au niveau du cytoplasme. La glutamine est un monomère non essentiel car elle est produite à partir de l'acide glutamique.

Le **document D** présente la voie métabolique de biosynthèse de la glutamine à partir de l'acide glutamique (glutamate). Cette réaction, catalysée par la glutamine synthétase, résulte du couplage énergétique des réactions (1) et (2).

- 1.9. Écrire la relation permettant de calculer l'enthalpie libre standard ( $\Delta_r G^{\circ T}$ ) de la réaction globale à partir des enthalpies libres standard des réactions (1) et (2).
- 1.10. Préciser le signe des enthalpies libres standard des réactions (1) et (2). Expliquer l'intérêt du couplage des réactions 1 et 2.

**Document A : coupe de peau humaine saine**

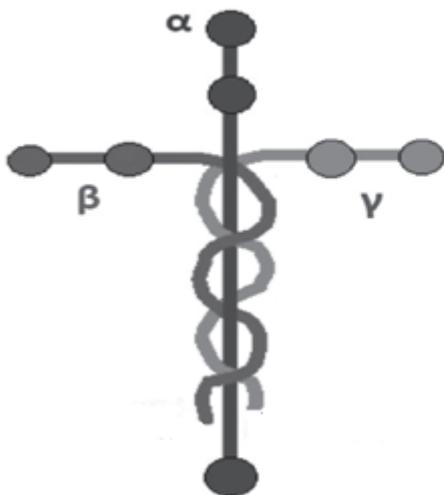


Micrographie d'une coupe histologique colorée (hématoxyline-éosine) de peau humaine saine (x1000)

Source : commons.wikimedia.org

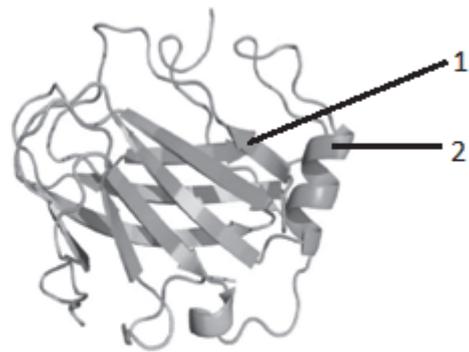
**Document B : organisation structurale de la laminine**

**a-** Représentation schématique de l'organisation de la laminine



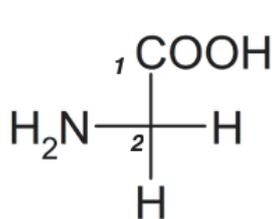
Source : wikimedia.org

**b-** Détail : modélisation 3D d'un domaine de la chaîne gamma

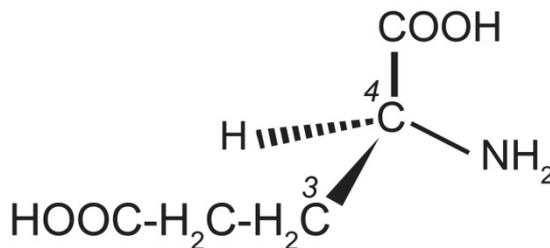


Source : Sinz et coll. 2014

**Document C : exemple de monomères constituant les protéines**



glycine



acide glutamique

**Document D : réactions de biosynthèse de la glutamine catalysées par la glutamine synthétase**

Réactions		Enthalpie libre standard de réaction dans les conditions biologiques (pH = 7,0 et T = 310 K)	
Réaction (1)	glutamate + ATP → glutamyl 5-phosphate + ADP	$\Delta_r G^{\circ}_1$	exergonique
Réaction (2)	glutamyl 5-phosphate + NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> → glutamine + Pi + H <sup>+</sup>	$\Delta_r G^{\circ}_2$	endergonique
Équation globale	glutamate + NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> + ATP → glutamine + ADP + Pi + H <sup>+</sup>	$\Delta_r G^{\circ}_T < 0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	

Source : Lehninger, Principes de biochimie

## Partie 2 : Origine et traitement de l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle : (12 points)

En février 2016, l'équipe du professeur De Luca a réussi une régénération épidermique chez un enfant de 7 ans atteint d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (EBJ), alors que son pronostic vital était engagé. Après avoir reçu une greffe de peau transgénique sur tout le corps, le patient a retrouvé une peau normale un an après l'intervention.

Ce patient portait une mutation du gène *lamb3* codant pour la laminine 5. Le gène *lamb3* est localisé sur le bras court du chromosome 1.

**L'objectif de cette partie est de comprendre l'intérêt de la thérapie génique *ex vivo* dans le cas d'une autogreffe de peau chez un enfant atteint d'EBJ.**

### Transmission et origine génétique de l'EBJ

- 2.1. À partir des données précédentes, présenter l'argument permettant d'affirmer que la transmission de la maladie est autosomique.

Le **document E** illustre un arbre généalogique d'une famille présentant la maladie.

- 2.2. Déterminer, en argumentant la réponse, si l'allèle responsable de la maladie est dominant ou récessif.

Les individus III.2 de phénotype [malade] et III.3 de génotype hétérozygote attendent un enfant dont le sexe et le phénotype sont inconnus.

- 2.3. Déterminer la probabilité que cet enfant soit atteint d'EBJ.
- 2.4. Formuler une hypothèse sur la conséquence de la mutation du gène *lamb3* sur la structure et la fonction de la laminine 5.

### Greffe de peau : approche historique

Peter Brian Medawar a reçu le prix Nobel de médecine en 1953 pour ses travaux sur les greffes de tissus, ayant permis une avancée majeure des connaissances du système immunitaire. Ces découvertes fondamentales ont conduit au développement des transplantations d'organes, dont les greffes de peau.

Le **document F** résume les premières approches expérimentales de P.B. Medawar.

- 2.5. Comparer les expériences 1 et 2 et en déduire une première propriété du système immunitaire.
- 2.6. Comparer les expériences 2 et 3 et en déduire une deuxième propriété du système immunitaire.
- 2.7. Conclure sur l'intérêt d'une autogreffe par rapport à une allogreffe.

## **Autogreffe de peau transgénique : une thérapie prometteuse pour l'EBJ**

À partir de 4 cm<sup>2</sup> de peau encore intacte prélevée chez l'enfant atteint d'EBJ, l'équipe du professeur De Luca a pu restaurer plus de 80 % de son épiderme. Le principe de cette approche thérapeutique consiste à transformer génétiquement les cellules souches contenues dans ce prélèvement en y intégrant la version non mutée du gène *lamb3*. Ces cellules souches génétiquement modifiées sont ensuite cultivées en laboratoire pour obtenir la plus grande quantité possible de peau transgénique. Cette peau sera greffée sur l'enfant atteint d'EBJ.

Le **document G** présente le principe de cette thérapie génique *ex vivo*.

2.8. Justifier l'emploi d'un vecteur dans l'étape 2 de cette thérapie génique.

Les cellules souches ainsi génétiquement modifiées vont se diviser, permettant la synthèse d'une peau transgénique ayant les mêmes caractéristiques qu'une peau saine.

2.9. Proposer une cause possible de l'échec de cette thérapie génique.

### **Suivi du traitement**

Hirsch et De Luca ont évalué l'efficacité de cette thérapie génique *ex vivo* par une technique d'immunofluorescence. La technique mise en œuvre par ces chercheurs repose sur l'utilisation d'anticorps anti-laminine 5 conjugués à un fluorochrome. Ces anticorps anti-laminine 5 forment des complexes immuns uniquement avec la laminine 5 synthétisée à partir de l'allèle *lamb3* non muté.

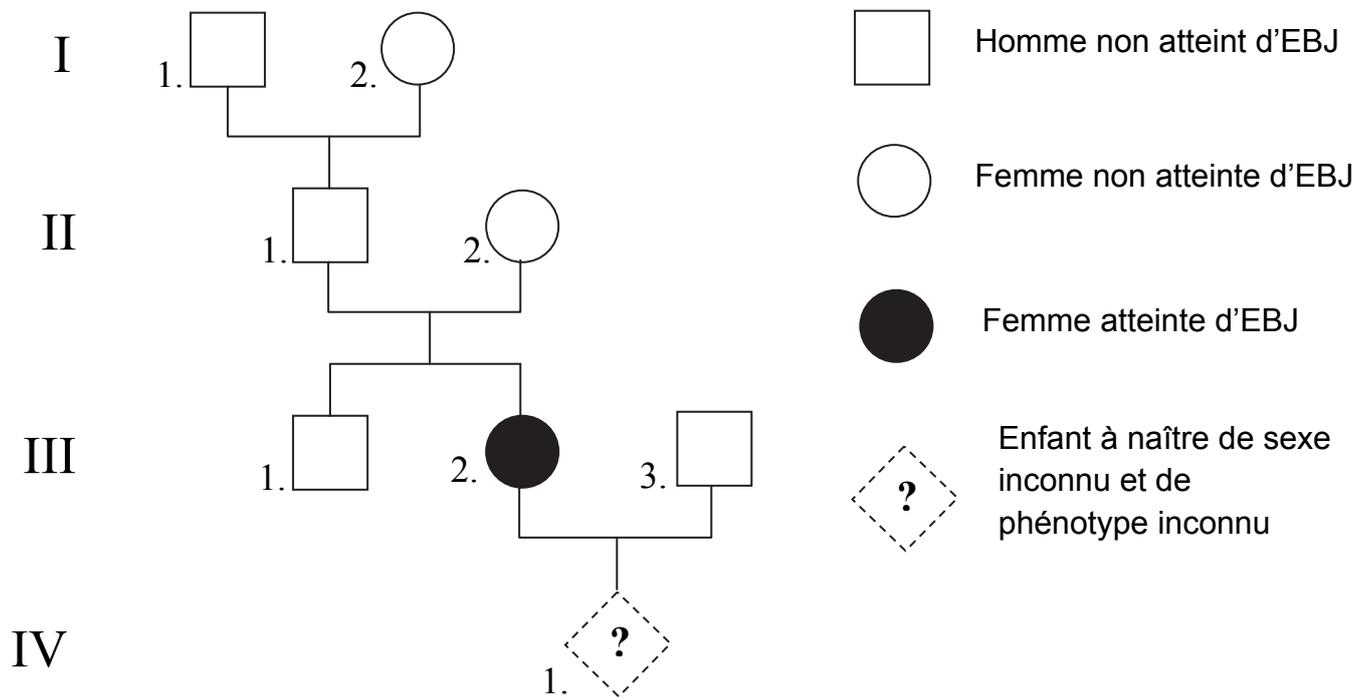
Le **document H** présente un extrait des résultats obtenus par l'équipe du professeur De Luca.

2.10. Analyser le document et conclure sur l'efficacité de la thérapie.

### **Synthèse**

2.11. Rédiger une courte synthèse sur l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle de son origine jusqu'à son traitement par thérapie génique.

**Document E : arbre généalogique d'une famille dans laquelle un membre est atteint d'EBJ**



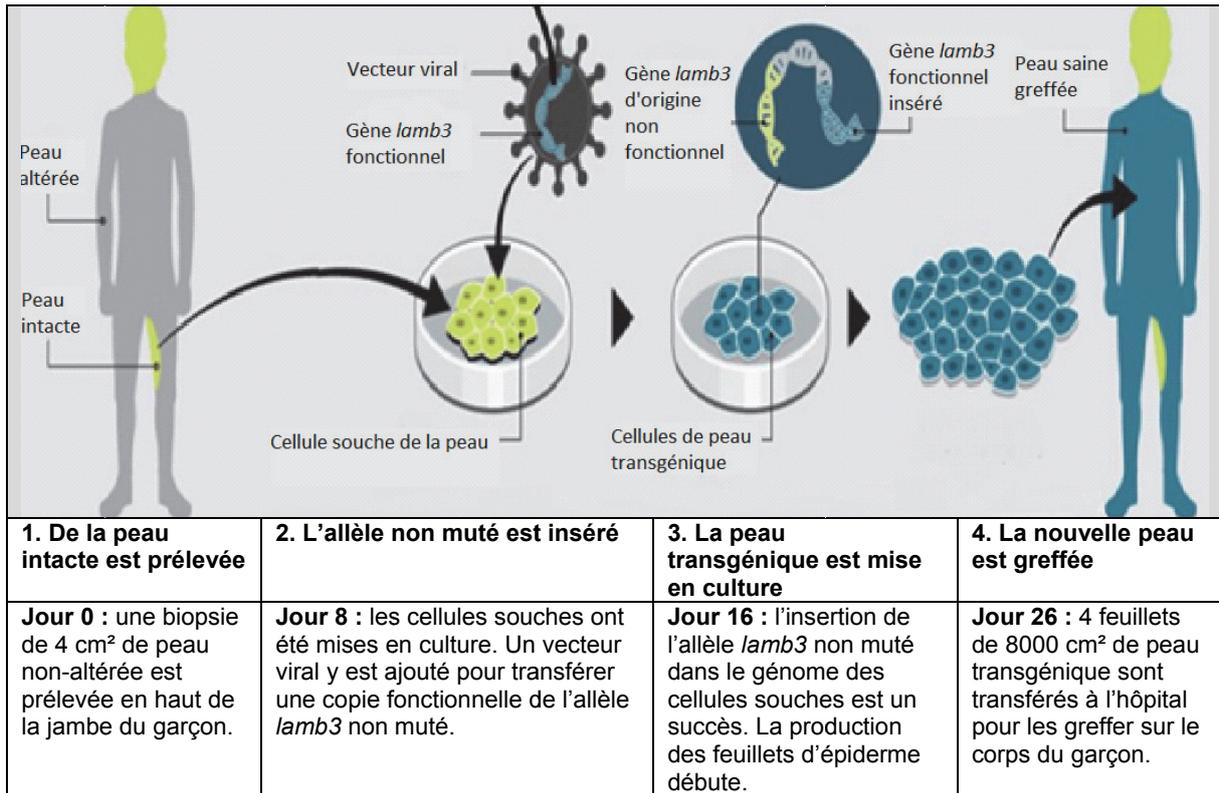
**Document F : approche expérimentale des greffes de peau**

Donnée : Les trois lignées de souris A, B et C sont génétiquement différentes.

Expérience de greffe de peau		Souris donneuse	Souris receveuse	Résultats
Exp 1	<b>Autogreffe</b>	Souris A	Souris A	Absence de rejet
Exp 2	<b>Allogreffe</b>	Première greffe Souris B	Souris C	Rejet de la greffe 10 jours après la greffe
Exp 3		Seconde greffe, 1 mois après la première greffe Souris B	Souris C	Rejet de la greffe 4 jours après la seconde greffe

*d'après les travaux de P.B. Medawar*

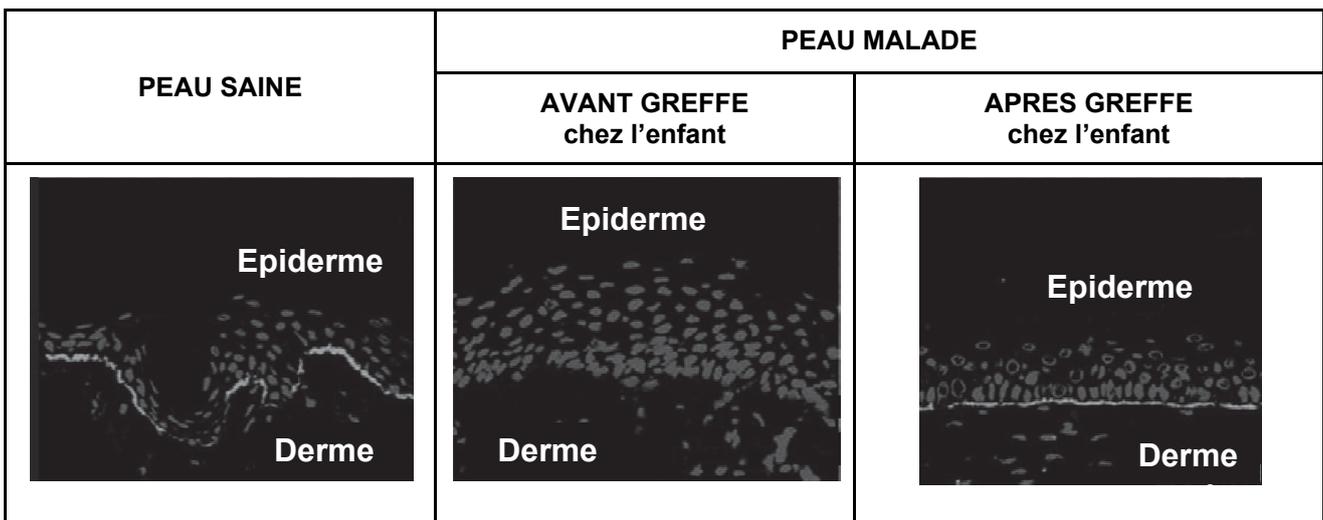
## Document G : transplantation de peau par thérapie génique



d'après Science et Vie, Janvier 2018, N°1204 d'après Nature, 2017 Hirsch et coll.

## Document H : résultats du marquage par immunofluorescence avant et après transplantation (greffe) de peau transgénique par l'équipe de De Luca et Hirsch.

Micrographies photoniques à fluorescence de 3 coupes de peau (7 µm).



Source : Hirsch et coll. Nature 2017

### Données :

Le fluorochrome des Ac anti-laminine apparaît en blanc sur le document.

Les noyaux des cellules épithéliales et de certaines cellules du derme apparaissent en gris.