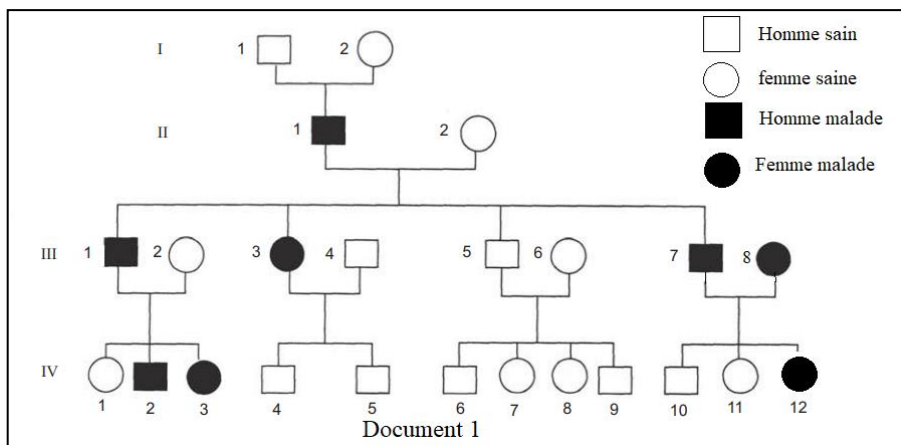


Exercice 1: Chorée de Huntington (7 pts)

La chorée de Huntington est une maladie neurologique qui apparaît tardivement, entre 30 et 50 ans, et qui se caractérise par difficulté à se concentrer et des déficits de mémoire.

Le document 1 présente l'arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont atteints de cette maladie.



- 1- Sachant que les parents I1 et I2 sont décédés avant l'âge de 30 ans, montrer que l'allèle responsable de la maladie est dominant.
- 2- Déterminer la localisation chromosomique du gène responsable de cette maladie.
- 3- Préciser le(s) génotype(s) de II-2, III-3 et IV-12.
- IV-3 et IV-5 se sont mariés et attendent un fœtus Z.
- 4- Calculer le risque pour que le fœtus Z soit affecté.

L'analyse de l'ADN est effectuée sur certains individus de cette famille en utilisant la technique de Jeffreys. La sonde utilisée permet de distinguer l'allèle normal de celui mutant. les résultats sont présentés dans le document 2.

- 5- Préciser la bande qui correspond à l'allèle mutant.

Allèles	I-1	I-2	II-2	IV-12	Foetus Z
Allèle A					
Allèle B					

- 6- Indiquer le diagnostic prénatal de Fetus Z. Justifier votre réponse.

- 7- Montrer que l'analyse de l'ADN permet d'identifier le génotype réel des individus.

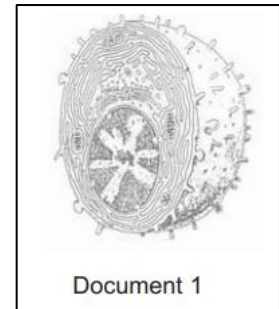
Exercice 2: Réponse immunitaire spécifique. (6 pts)

Document 1 représente une électrographie d'un plasmocyte.

1- Indiquer l'origine de cette cellule.

Cette cellule sécrete des anticorps dans le sang.

2- Expliquer, en vous référant au document 1 et aux connaissances, les caractéristiques de cette cellule en relation avec son activité.



Afin de déterminer le type de cette réponse immunitaire spécifique dirigée contre un antigène viral, on réalise les expériences suivantes:

1ère série d'expériences:

On extrait de la rate d'une souris saine, des lymphocytes B, des lymphocytes T4 et macrophages. Le document 2 résume la composition des différents milieux de culture et les résultats obtenus dans chaque milieu de culture.

Milieu de culture	Expérience	Résultats
A	Lymphocytes B + virus V	Pas de prolifération des lymphocytes B
B	Lymphocytes B + macrophage + virus V	Pas de prolifération des lymphocytes B
C	Lymphocytes B + macrophage + lymphocytes TH + virus V	Prolifération des lymphocytes B
D	Lymphocytes B + macrophage + lymphocytes TH	Pas de prolifération des lymphocytes B
Document 2		

3- Déterminer les conditions de prolifération des lymphocytes B.

4- Expliquer les résultats obtenus dans le milieu de culture C.

2ème série d'expériences:

Expérience A: un lot de souris est soumis à l'ablation du thymus (lot A) et à l'injection de virus V. Ce lot montre une multiplication importante de virus V.

Expérience B: un lot de souris est immunisé contre le virus V (lot B). Un mois plus tard, on extrait le sérum de souris du lot B et on injecte ce sérum au lot A. Le virus V cesse de se multiplier dans le lot A mais ne disparaît pas. (les souris du lot A et B sont de la même souche).

Expérience C: le lot A est soumis au prélèvement des lymphocytes B et à la greffe du thymus. Deux semaines plus tard, on constate la disparition du virus V de ce lot.

Expérience D: on prélève des lymphocytes T du lot A de l'expérience B. On injecte ces lymphocytes ainsi que le virus V à des souris du lot C qui ont des CMH différents du lot A. On observe une multiplication importante du virus V dans le lot C.

5- Nommer le phénomène effectué par les anticorps dans le lot A dans l'expérience B.

6- Montrer que la réponse immunitaire spécifique à l'origine de l'élimination du virus V est principalement à médiation cellulaire”.

7- Expliquer les résultats de l'expérience D.

Exercise 3: Tay Sachs (7 pts)

La maladie de Tay Sachs est causée par des mutations du gène HEXA sur le chromosome 15. Cette maladie s'exprime uniquement chez les individus porteurs de deux copies de cet allèle mutant. Le gène HEXA code pour une enzyme appelée bêta-hexosaminidase A, qui joue un rôle essentiel dans le cerveau et la moelle épinière. Cette enzyme aide à décomposer une substance grasse appelée ganglioside GM2. Des mutations du gène HEXA perturbent l'activité de la bêta-hexosaminidase A, qui empêche l'enzyme de décomposer le ganglioside GM2. En conséquence, cette substance s'accumule à des niveaux toxiques, en particulier dans les neurones du cerveau et de la moelle épinière. Les dommages progressifs causés par l'accumulation de ganglioside GM2 entraînent la destruction de ces neurones. **Document 1**

- 1- En se référant au document 1:
- 1.1- Préciser le mode de transmission de la maladie de Tay Sachs.
- 1.2- Relever le rôle de la Beta-hexosaminidase.

	séquence nucléotidique du brin non-transcrit d'ADN
Normal	1↓ CGT ATA TCC TAT GCC CCT GAC ↓21
Mutant	1↓ CGT ATA TCT ATC CTA TGC CCC TCA C ↓25

Document 2

Document 2 montre une partie de la séquence nucléotidique de l'allèle normal ainsi que celui mutant du gène codant pour l'enzyme Beta-hexosaminidase.

- 2- Identifier le type et la position de la mutation représentée dans le document 2.
- 3- En se référant aux documents 2 et 3, déterminer la séquence d'acides aminés de chaque allèle.
- 4- Expliquer comment la modification de la séquence nucléotidique de l'allèle conduit à l'apparition de Tay Sachs.

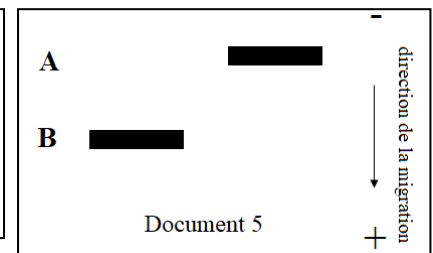
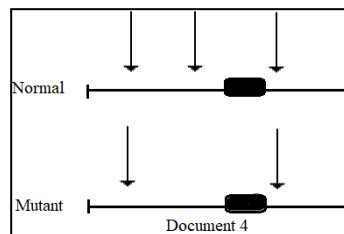
		Nucléotides 2 ^e position					
		U	C	A	G		
Nucléotides 1 ^{re} position	U	UUU } phényl-alanine UUC } UUA } leucine UUG }	UCU } sérine UCC } UCA } UCG }	UAU } tyrosine UAC } UAA } non-sens UAG }	UGU } cystéine UGC } UGA } non-sens UGG } tryptophane	U	C
	C	CUU } leucine CUC } CUA } CUG }	CCU } proline CCC } CCA } CCG }	CAU } histidine CAC } CAA } glutamine CAG }	CGU } arginine CGC } CGA } CGG }	U	C
	A	AUU } isoleucine AUC } AUA } méthionine AUG }	ACU } thréonine ACC } ACA } ACG }	AAU } asparagine AAC } AAA } lysine AAG }	AGU } sérine AGC } AGA } arginine AGG }	U	C
	G	GUU } valine GUC } GUA } GUG }	GCU } alanine GCC } GCA } GCG }	GAU } acide aspartique GAC } GAA } acide glutamique GAG }	GGU } glycine GGC } GGA } GGG }	U	C

A : Adénine U : Uracile G : Guanine C : Cytosine.

Document 3 : le code génétique

Le document 4 montre les sites de restriction d'une enzyme de restriction Hind III dans les deux allèles du document 2, le normal et le mutant. (chaque fleche représente un site de clivage).

- 5- Distinguer le site de reconnaissance et le site de clivage.
- 6- Préciser le nombre de fragments de restriction obtenus lors de l'action de la restriction Hind III sur les allèles normal et mutant.



Le document 5 montre les résultats de l'analyse d'ADN par la technique de Southern blot utilisant l'enzyme de restriction Hind III et une sonde radioactive (représentée par la région noire dans le document 4) qui s'hybride à une séquence du gène HEXA.

- 7- A partir des documents 4 et 5, Identifier l'allèle normal et mutant.

Barème

Partie	Exercice 1: Chorée de Huntington	Note
1	Les parents III7 et III8 sont atteints et ont des enfants normaux IV 10 et 11 qui doivent avoir hérité l'allèle normal d'au moins un des parents. Ainsi, l'allèle normal est masqué chez les parents et donc récessif. Par conséquent, l'allèle responsable de la maladie est dominant. Symboles: H: huntington n: normal	1/2
2	Si l'allèle normal est localisé sur la partie propre de Y, alors le garçon IV-10 devrait avoir le génotype XY ⁿ et devrait hériter Y ⁿ de son père qui devrait avoir comme génotype XY ⁿ et devrait être normal. Mais, il est malade donc ce n'est pas le cas. Si l'allèle normal est localisé sur la partie propre de X, alors la fille IV-11 devrait avoir le génotype X ⁿ X ⁿ et devrait hériter X ⁿ de son père qui devrait avoir comme génotype X ⁿ Y et devrait être normal. Mais, le père est malade donc ce n'est pas le cas. Si l'allèle normal est localisé sur le segment homologue de X et Y, alors le garçon IV-10 devrait avoir le génotype X ⁿ Y ⁿ et devrait hériter Y ⁿ de son père et la fille IV-11 devrait avoir le génotype X ⁿ X ⁿ et devrait hériter X ⁿ de son père qui devrait alors avoir comme génotype X ⁿ Y ⁿ et devrait être normal. Mais, il est malade donc ce n'est pas le cas. Alors, le gene est autosomal.	1
3	II-2: nn. L'allèle normal étant récessif, il ne s'exprime qu'à l'état homozygote. (la récessivité est un critère de pureté). III-3: Hn. Puisqu'elle est malade et a des enfants normaux qui ont hérité l'allèle normal de chacun des parents. IV-12: HH ou Hn puisque l'allèle responsable de la maladie est dominant. Il s'exprime en homozygote et en hétérozygote.	1.5
4	Le génotype de IV-3 est Hn puisque cette femelle est malade et a hérité l'allèle normal de sa mère III-2. Elle ne peut donner que deux types de gamètes: 1/2 H et 1/2 n. IV-5 est normal de génotype nn. Il peut donner un seul type de gamète 1n. Les combinaisons de gamètes sont : 1/2 H × 1 n = 1/2 Hn et 1/2 n × 1 n = 1/2 nn. Par conséquent, le risque que le fœtus Z soit malade est de 1/2.	1
5	II-2 est normal avec le génotype nn. Puisque l'analyse d'ADN montre que II-2 a une seule bande au niveau de l'allèle B. Par conséquent, l'allèle B est l'allèle normal et l'allèle A est celui responsable de la maladie.	1
6	Le fœtus Z est atteint puisqu'il possède 2 bandes au niveau des allèles A (allèle mutant) et B (allèle normal). Alors, son génotype sera Hn. Et puisque l'allèle responsable de la maladie est dominant, alors le fœtus exprimera la maladie.	1
7	Selon l'arbre généalogique, la femelle IV-12 est normale et pourrait avoir le génotype HH ou Hn. Cependant, l'analyse de l'ADN montre que cette femelle ne possède qu'une seule bande au niveau de l'allèle A correspondant à l'allèle responsable de la maladie. Par conséquent, le génotype réel de cette femelle est HH. Par conséquent, l'analyse de l'ADN peut déterminer les génotypes réels.	1

Partie	Exercice 2: Réponse immunitaire spécifique	Note
1	Lymphocyte B (issu des cellules souches myéloïdes de la moelle osseuse)	1/2

2	Le document 1 montre que le plasmocyte a un cytoplasme volumineux et un réticulum endoplasmique granulé bien développé (abondant). Ces caractéristiques sont nécessaires à la synthèse des protéines où la protéine dans ce cas est l'anticorps.	1/2
3	La différenciation des lymphocytes B a lieu lorsque les lymphocytes B, macrophage et Th sont cultivés ensemble en présence de virus V mais cette différenciation n'a pas lieu lorsqu'une de ces cellules est absente. Ceci montre que la différenciation des lymphocytes B nécessite la coopération entre BL, macrophage et TH en présence de l'antigène.	1
4	La prolifération des LB a lieu UNIQUEMENT lorsque les LB, les macrophages et les TH sont cultivés dans le même milieu C avec le virus V. donc, les BL prolifèrent lorsqu'il y a une coopération entre les LB, les macrophages et les TH en présence de l'antigène..	1
5	Neutralisation	1/2
6	Une multiplication importante du virus V est mise en évidence après l'ablation du thymus, cela montre que la présence du thymus inhibe la multiplication du virus. Alors que ce virus disparaît dans le lot A après un prélèvement de LB et greffe du thymus (expérience C). et comme le thymus est responsable de la maturation des LT, les LT ont pu éliminer le virus et donc la réponse immunitaire spécifique est principalement à médiation cellulaire.	1
7	Le virus V se multiplie après son injection dans le lot C en présence de LT de souris A. Les LT de souris A reconnaissent le complexe self HLA I-peptide viral (de souris A) présenté par les cellules infectées (double reconnaissance). Et comme les HLA I de la souris C sont différents de ceux de la souris A, alors le complexe HLA-peptides viraux ne sera pas reconnu par le LT de la souris A et ne sera pas détruit par cytotoxicité.	1

Partie	Exercice 3: Tay Sachs	Note
1.1	Tay Sachs est une maladie autosomal puisque le gène codant pour cette maladie se trouve sur le chromosome 15. L'allèle responsable de cette maladie est récessif puisqu'il ne s'exprime que chez les individus porteurs de deux copies de cet allèle mutant.	1/2 1/2
1.2	La bêta-hexosaminidase aide à décomposer une substance grasse appelée ganglioside GM2s.	1/2
2	Le nombre de nucléotides dans l'allèle mutant est 25 supérieur à celui de l'allèle normal 21. Les nucléotides 9, 10, 11 et 12 sont ajoutés dans l'allèle mutant. Cependant, le reste de la séquence nucléotidique est le même. (OU Les 8 premiers nucléotides sont identiques dans les deux séquences. Cependant, la séquence de nucléotides restante est différente.) Par conséquent, le type de mutation est l'insertion et a lieu entre le 8e et le 9e nucléotide de l'allèle normal.	1/4 1/4 1/2
3	L'ADN et l'ARNm non transcrits ont les mêmes nucléotides mais le T de l'ADN est remplacé par U dans l'ARNm. ADN normal: CGT ATA TCC TAT GCC CCT GAC ARNm normal: CGU AUA UCC UAU GCC CCU GAC Peptide normal: arginine-isoleucine-sérine-tyrosine-alanine-proline-acide aspartique ADN mutant: CGT ATA TCT ATC CTA TGC CCC TGA C	1

	ARNm mutant: CGU AUA UCU AUC CUA UGC CCC UGA C Peptide inactif: arginine-isoleucine-serine- isoleucine-leucine- cysteine-proline	
4	La mutation par insertion dans l'ADN a été transcrite au niveau de l'ARNm par l'ajout de codons qui se traduit par l'ajout d'acides aminés et le changement de toute la séquence d'acides aminés (décalente/ frame shift). Cette nouvelle séquence d'acides aminés affecte la forme tridimensionnelle de la protéine (bêta-hexosaminidase) qui devient non fonctionnelle. Comme cette enzyme contribue à la dégradation du ganglioside GM2, la modification de sa fonction conduira à l'accumulation de cette substance à des niveaux toxiques, en particulier dans les neurones du cerveau et de la moelle épinière, entraînant la maladie de Tay Sachs.	1
5	Le site de reconnaissance est une séquence spécifique de nucléotides reconnue par l'enzyme de restriction. Cependant, le site de clivage est le site à l'intérieur du site de reconnaissance et où l'enzyme de restriction coupe ou clive la séquence.	$\frac{1}{2}$
6	Le nombre de fragments de restriction obtenus lors de l'action de l'enzyme de restriction sur l'allèle normal est de 4 fragments de restriction puisqu'il existe 3 sites de clivage (3 + 1). Alors que le nombre de fragments de restriction obtenus lors de l'action de l'enzyme de restriction sur l'allèle mutant est de 3 fragments de restriction puisqu'il existe 2 sites de clivage (2 + 1)	1
7	La sonde s'hybride à un fragment plus grand dans l'allèle mutant en raison de l'absence d'un site de clivage dû à la mutation. Ce fragment migrera sur une distance plus courte et sera donc plus proche du pôle négatif. Alors, l'allèle A est l'allèle mutant et l'allèle B est l'allèle normal.	1