

Mise en situation et recherche à mener

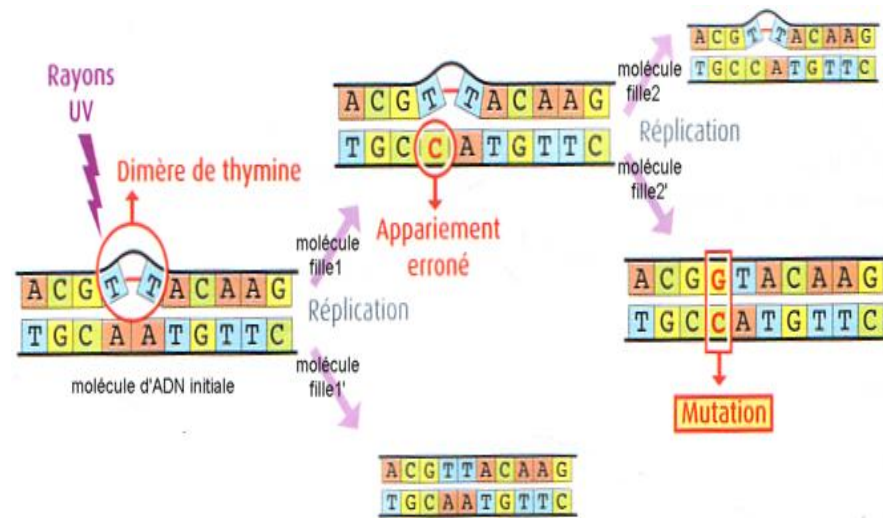
Les **rayons ultraviolets** (UV) sont des rayons invisibles émis par le soleil ou les lampes à bronzer, qui ne chauffent pas mais sont **nocifs pour la peau à forte dose**. A court terme, ils provoquent des brûlures de la peau et des yeux, et à long terme, ils sont responsables du vieillissement prématuré de la peau en cas d'expositions trop intenses au soleil, et de l'apparition de cancers cutanés. En fait, **les UV endommagent l'ADN** des cellules exposées ce qui entraîne des **mutations**. Chez les individus standards, **80% des mutations sont détectées et réparées**.

Il existe une maladie génétique, le **Xéroderma pigmentosum** (XP) responsable d'une sensibilité extrême aux rayons UV en raison d'une **déficience de ce système de réparation l'ADN**. S'ils ne sont pas totalement protégés de la lumière du soleil, les malades subissent un vieillissement accéléré de la peau et des lésions des yeux et de la peau pouvant conduire à de multiples cancers.

**On s'intéressera aux conséquences des mutations induites par les UV, chez des individus Xérodérmiques ou non**

Ressources

**Doc. 1 : Action des rayonnements UV sur les molécules d'ADN** (Belin)°



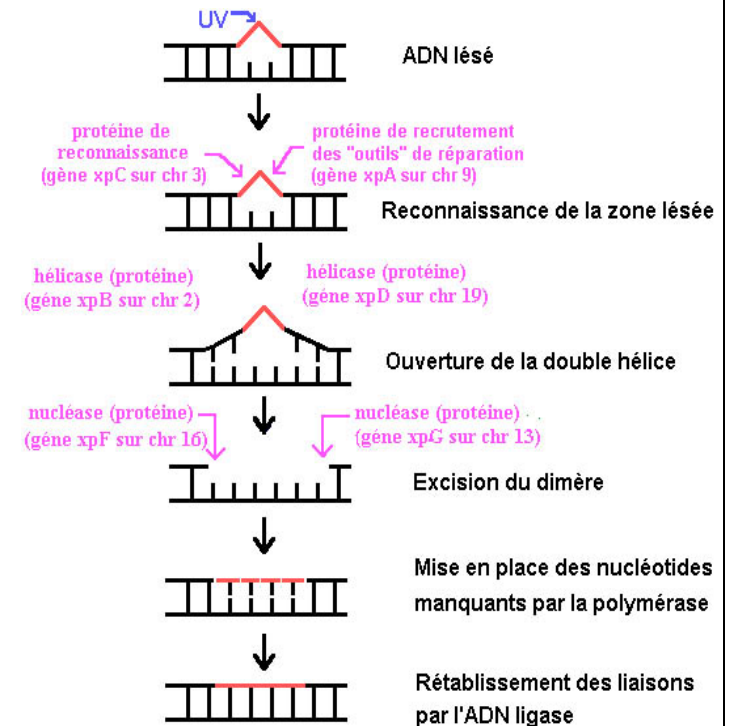
Les rayons ultraviolets, stimulent, chez tous les individus, la formation de liaisons entre deux nucléotides successifs du même brin : **dimères T=T ou T=C ou C=C**. Par exemple. Ces mutations entraînent une déformation de la molécule d'ADN et stoppent la plupart des **ADN polymérases lors de la réplication**, induisant la **mort de la cellule**. Certaines ADN polymérases parviennent toutefois à les franchir, mais elles commettent alors des erreurs d'appariement. L'effet des radiations est **cumulatif**, plus la dose de rayonnement reçu est élevée plus les mutations sont nombreuses.

**Doc. 2 : La réparation des mutations.**

Plusieurs protéines codées par des gènes différents, sont impliquées dans la réparation de l'ADN lésé. Ces gènes assurent différentes fonctions qui concourent ensemble à la réparation de l'ADN :

- Gènes contrôlant la recherche et la reconnaissance des lésions,
- Gènes contrôlant l'ouverture de la double hélice, la coupure et l'enlèvement de la lésion,
- Gènes contrôlant la resynthèse de la partie enlevée etc.

*La possession de deux allèles mutés non fonctionnels, pour un des gènes, entraîne une déficience de la réparation de l'ADN et rend l'individu très sensible aux UV*



**Matériel :- Anagène** : logiciel permettant de faire des analyses de séquences d'ADN (et de protéines) C'est une banque de données sur de nombreuses séquences nucléiques (de nucléotides) et peptidiques (d'acides aminés) que l'on peut comparer+ la séquence du gène XPC normal et de quelques- uns de ses allèles.

Etape 1- Concevoir une stratégie pour répondre à la problématique

1-Proposer une démarche permettant de répondre à la problématique

Etapes 2, 3, 4-Mettre en œuvre un protocole, présenter les résultats pour les communiquer, répondre à la problématique

2-Mettre en œuvre le protocole proposé pour obtenir des résultats exploitables.

3-Présenter vos résultats pour les communiquer (RasTop saisie d'écran, Anagène tableau.)

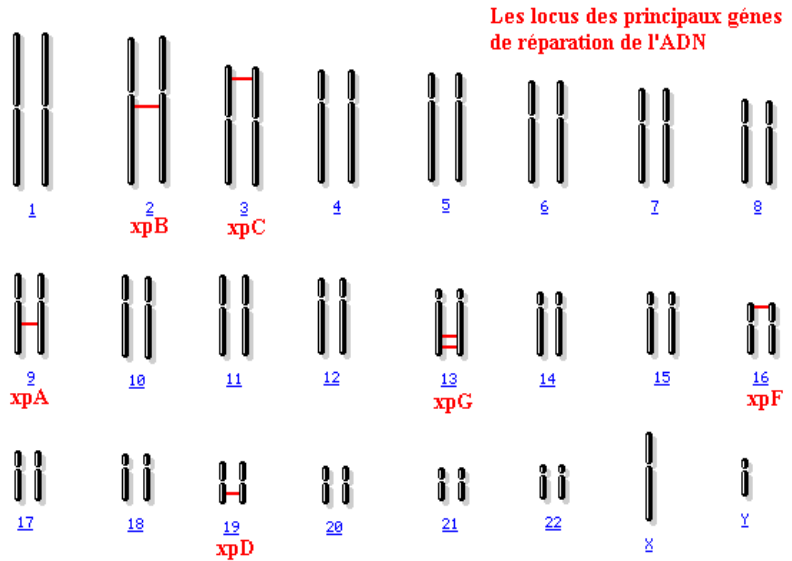
4-Interprétez résultats et ressources pour réaliser un schéma fonctionnel (cadres, flèches) expliquant les effets différents des UV, chez les individus sains et chez les individus Xérodérmiques.

## FICHE DOCUMENT

### Document 3-Locus des gènes de réparation

Plusieurs gènes sont impliqués dans l'apparition de Xéoderma pigmentosum. On peut étudier les gènes XpB , Xpc, XpA, XpG, XpF, XpD.

**Notre choix se portera sur le gène XPc.**



d'après GenMap (NIH)

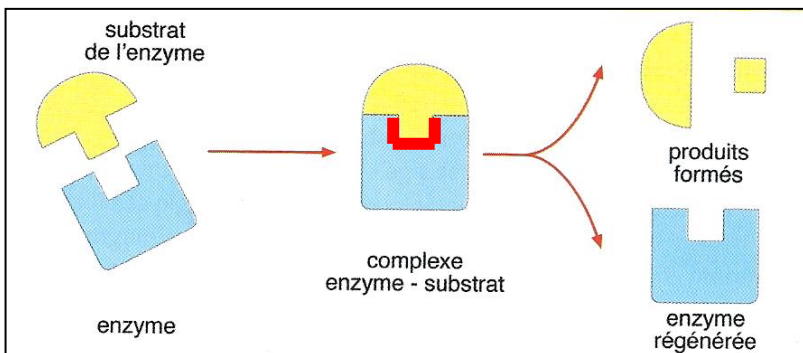
### Document 4-Les protéines codées par les gènes Xp sont enzymes de réparation

Les enzymes de réparation ont la particularité de se fixer sur la molécule d'ADN (= molécule de **substrat** ) au niveau de la lésion lorsqu'elle est repérée.

#### Généralités sur le mode d'action moléculaire des enzymes

- Comme toutes les enzymes les protéines Xp, sont constituées de centaines d'acides aminés.
- Pour agir, l'enzyme doit rentrer en contact avec la **molécule de substrat qui lui est spécifique** pour former un complexe enzyme-substrat. Cette liaison avec la molécule de substrat est suivie de la libération des produits de la réaction
- Ce contact s'établit au niveau d'une zone particulière de l'enzyme, **zone en creux et complémentaire de forme d'une partie de la molécule de substrat** que l'on nomme le **site actif**. Le site actif est constitué de quelques acides aminés qui assurent une liaison temporaire avec le **substrat spécifique** ce qui permet le déroulement de la réaction

Schéma montrant le mode d'action d'une enzyme








D'après Hachette 1ère S 2006

**site actif**

## FICHE PROTOCOLE

### I-UTILISER LES FONCTIONNALITES DU LOGICIEL RASTOP : Utilisation de la fiche technique RasTop

**Pour mettre en évidence la relation entre la protéine de réparation Xpc et une molécule d'ADN en cours de réparation.**

- Ouvrir le fichier **1vas.pdb**, qui représente un complexe entre l'enzyme Xpc et un fragment d'ADN en cours de réparation.
- Ouvrir l'éditeur de commande , sélectionner la molécule d'ADN, en écrivant **DNA** dans l'éditeur de commande, puis la colorer  et l'afficher en bâtonnets .
- Faire apparaître les 4 types de nucléotides avec 4 couleurs différentes : taper « **A** » dans l'éditeur de commande pour sélectionner les nucléotides à adénine, colorer le type de nucléotide choisi, procéder de même avec les 3 autres types de nucléotides (T, C, G).
- Sélectionner ensuite la chaîne d'acides aminés de la protéine de réparation : clic sur  ensuite clic sur la protéine dans la fenêtre, puis affichage en sphères .
- Présenter les résultats pour les communiquer : capture d'écran ou schéma

#### Coup de pouce :



- 1-Pour comprendre le modèle moléculaire proposé (complexe entre l'enzyme de réparation et l'ADN), il faut comprendre le mode d'action des enzymes (fiche documents, doc.4)
- 2- Mettre le fond en blanc avant de procéder à une capture d'écran (à insérer dans la fiche réponse). Attention schéma ou capture, respecter les règles de communication (légende précise et titre +lisibilité et soin).

### II-UTILISER LES FONCTIONNALITES DU LOGICIEL ANAGENE : Utilisation de la fiche technique Anagène

**Pour repérer des mutations sur des allèles du gène XPC et sur les protéines codées par ces allèles.** Le logiciel Anagène permet d'aligner et de comparer les séquences de nucléotides des allèles étudiés et les séquences d'acides aminés (= peptidiques) des protéines codées par les gènes (ici ces protéines sont des enzymes de réparation de l'ADN).

#### 1-Etudes des allèles du gène XPC :

On s'intéresse à trois des allèles du gène (doc.3 fiche document) pour montrer que des mutations peuvent induire un défaut de fonctionnement de l'allèle à l'origine d'un cancer.

- a-Sélectionner les allèles du gène : *Anagène, banque de séquences, premières S, ES, L, génotype phénotype environnement, complexité des relations..., Xérodérma, polyallélisme et diversité des phénotypes*, sélectionner les 4 allèles proposés, **OK**.
- b-A l'aide des fonctionnalités du logiciel, **traiter et comparer** les séquences nucléiques des allèles **Xpc1, Xpc2 et Xpc3** en référence à l'allèle **XpcNorm**, choisir **alignement avec discontinuités**.

#### Coup de pouce :



L'allèle de référence doit toujours être situé en haut de la liste

2-Utiliser le curseur pour comparer les séquences à la protéine de référence:

- =identité des nucléotides par rapport à la séquence de référence, — =délétion d'un ou plusieurs nucléotides par rapport à la séquence de référence, **une lettre A, T, C, G** indique une **substitution** par rapport à la séquence de référence, **un trait continu** indique une interruption de la protéine **aide doc.3 p 37 (Bordas)**.

c-Reporter la nature et les positions (**règle en nucléotides au dessus des séquences, utilisation du curseur**) des mutations dans le tableau des mutations (fiche réponse) pour les trois types de mutations.

#### 2-Mise en évidence des conséquences des mutations sur les protéines XPC codées par les allèles.

- a-Sélectionner la protéine normale **protéine XpcNorm.pro** et les protéines mutées, **protéine Xpc1 à Xpc 3 pro**.
- b-A l'aide des fonctionnalités du logiciel, **traiter et comparer** les protéines Xpc1, Xpc2 et Xpc3 avec la protéine normale (Choisir **alignement avec discontinuités**)

c-, retrouver l'emplacement des mutations des gènes Xpc1 à 3 (**utiliser les règles** en nucléotides et en triplets et le **grand curseur**), pour montrer qu'elles correspondent bien à des différences en acides aminés sur les protéines pro\_Xpc1 et pro\_Xpc2 et pro\_Xpc3.

d-Compléter le tableau des mutations (attention une délétion ou une addition entraîne un décalage du cadre de lecture du nombre de nucléotides délaissés ou ajoutés sur les autres séquences). Notation : «  $T253 \rightarrow C$  » signifie substitution d'un nucléotide à thymine en 253 par un nucléotide à cytosine.

### IV-Répondre à la problématique

## TP7-

PB :

### 3-Présenter les résultats pour les communiquer

**I-Utiliser RasTop** (complexe *xpc\_ADN* : saisie d'écran légendée correctement -3 pts-/ schéma simplifié légendé correctement 2 pts)

### II-Utiliser Anagène

TABLEAU DES MUTATIONS			
	xpc_1	xpc_2	xpc_3
<b>Nature et position des différences entre allèles</b> (par rapport à l'allèle de référence <i>xpcNorm.cod</i> )			
<b>Nature et position des différences entre protéines</b> (par rapport à la référence <i>pro_xpcNorm</i> ).			
<b>Conséquences sur le phénotype</b> <i>XpcNorm.pro</i> est faiblement sensible aux UV et répare l'ADN normalement.	faible sensibilité, légère altération de la fonction réparatrice	faible sensibilité, légère altération de la fonction réparatrice	forte sensibilité aux UV pas de fonction réparatrice

### 4-Répondre à la problématique (schéma fonctionnel)