

L'ADN comme toute molécule, est susceptible de subir des réactions chimiques et d'être modifié. Le taux de mutation est pourtant faible : de l'ordre d'une mutation pour cent millions de nucléotides répliqués.

A partir de l'exemple d'une maladie génétique, le Xéroderma pigmentosum, notre objectif était d'expliquer pourquoi les taux de mutation sont faibles dans les cellules.

Le **xeroderma pigmentosum** (maladie des enfants de la Lune) est une maladie génétique rare qui touche une personne sur 1 million en France. Elle est caractérisée par l'apparition de taches brunes sur les zones de la peau exposées aux radiations ultraviolettes (UV) du Soleil. Cette pigmentation anormale est due à une mortalité cellulaire importante et à des cancers cutanés. La maladie multiplie en effet par 1000 le risque de développer un tel cancer.

Il n'existe actuellement aucun traitement du xeroderma pigmentosum qui frappe dès le plus jeune âge. Il est donc indispensable pour les personnes atteintes de supprimer ou de limiter toute exposition aux UV. L'Agence spatiale européenne (ESA) a mis au point une combinaison intégrale de protection aux UV.

Les individus atteints de cette maladie (**individus xérodérmiques**) ont ainsi une sensibilité excessive de la peau au soleil mais également des troubles oculaires. Les symptômes de la maladie sont très variables d'un sujet à l'autre. Selon leur importance, on parle d'une hypersensibilité plus ou moins grande aux UV.



Un enfant atteint du xeroderma pigmentosum (source : forgotten diseases research foundation)

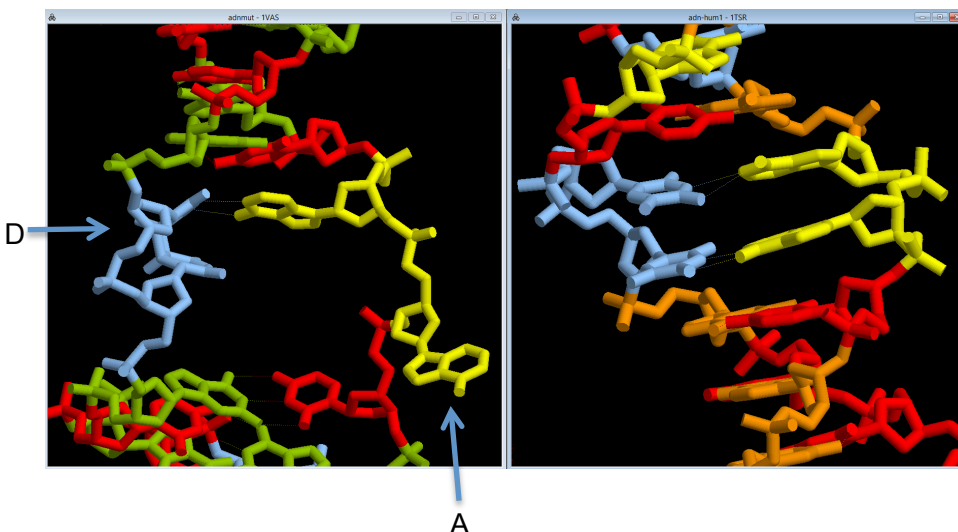
1. Relevez des arguments indiquant qu'il existe un mécanisme héréditaire qui limite l'apparition de mutations.

Dans les cultures de cellules in vitro (doc 2) **je vois que** le nombre de dimères de thymine dans l'ADN 24h après exposition aux UV augmente davantage dans les cellules d'un individu atteint du xeroderma que dans celles d'un témoin non atteint. **Or je sais que** (document 1) ces dimères sont à l'origine du xeroderma car ils perturbent le fonctionnement cellulaire et provoquent la mort des cellules. **J'en déduis que** les cellules normales possèdent un moyen d'empêcher la formation des dimères T-T dans l'ADN, ou de les réparer, et que les cellules d'un individu atteint de xeroderma en sont dépourvues.

Or, dans le document 3 **je vois que** dans des cellules qui viennent juste d'être exposées aux UV, le taux de dimères T-T diminue rapidement dans les cellules d'un individu non-atteint alors qu'il reste maximal dans les cellules d'un individu atteint de xeroderma. **J'en déduis que** les cellules d'un individu non-atteint sont capables de réparer les dimères T-T, contrairement aux cellules d'un individu atteint de xeroderma.

Conclusion : il existe bien un mécanisme cellulaire de réparation des dimères T-T dans l'ADN mais ce mécanisme dysfonctionne dans les cellules des individus atteints de xeroderma.

2. Indiquez en quoi consiste l'altération provoquée par les UV en réalisant le protocole Rastop 1.



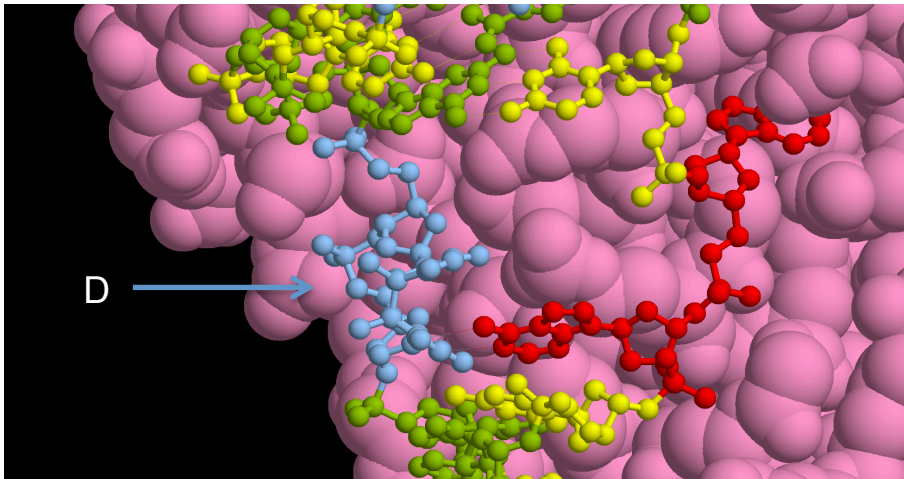
Résultat du travail sur rastop.

À gauche ADN endommagé par les UV, à droite ADN normal.

Sur la molécule endommagée, deux thymines (en bleu) forment un dimère (D), ce qui empêche une des deux thymines de former une liaison hydrogène avec l'adénine (A) du brin complémentaire. Cette adénine se déporte avec l'extérieur de la double hélice.

3. Indiquez comment agit l'enzyme XPA en réalisant le protocole Rastop 2.

Habituellement, chez la plupart des individus, 80% de l'ADN est réparé en 15 minutes grâce à l'intervention de protéines réparatrices. Dans le cas du Xeroderma pigmentosum, le taux de réparation n'est que de 10%. La réparation de l'ADN fait intervenir un certain nombre de protéines dont l'enzyme XPA. L'enzyme XPA est codée par le gène XPA localisé sur le chromosome 9. L'enzyme XPA se lie étroitement aux dimères de thymine de l'ADN par une zone appelée site actif. Cette liaison permet ensuite la réparation du dimère.



Détail de l'interaction entre l'enzyme XPA (en rose) et l'ADN endommagé.

Le dimère T-T (D) se lie étroitement au site actif de l'enzyme.

4. Expliquez le manque d'efficacité des protéines réparatrices XPA chez les individus xérodermiques en réalisant les protocoles Anagène 1 et 2

L'individu qui possède l'enzyme XPA 4 présente une hypersensibilité très forte aux UV ; il n'y a pas réparation de son ADN. L'individu qui possède l'enzyme XPA 5 présente une sensibilité moins marquée aux UV ; son ADN peut être réparé mais l'efficacité de ces réparations est diminuée.

Les causes génétiques de ces deux phénotypes sont présentées dans le tableau suivant.

allèle	nature de la mutation	conséquence sur la protéine (enzyme XPA)	activité de la protéine mutée
XPA4	C remplacé par T en position 457	protéine raccourcie	protéine totalement inefficace : pas de réparation
XPA5	A remplacé par G en position 557	remplacement d'un acide aminé (histidine) par (arginine) en position 186	protéine partiellement efficace : réparation d'un certain pourcentage des dimères.

5. A partir de toutes les informations récoltées, présentez sous la forme d'un schéma-bilan l'origine de cette maladie.

Voir page suivante.

Niveaux d'organisation :

Génotype

Allèle et mutation

mutation dans la séquence du gène codant
l'enzyme XPA

Phénotype moléculaire

Effet sur la protéine

enzyme XPA tronquée ou moins efficace

Phénotype cellulaire (cellules de la
peau)

Pas de réparation ou réparation insuffisante des
dimères de thymine dans l'ADN, forte mortalité des
cellules, apparition de cellules cancéreuses

Phénotype macroscopique

nombreuses taches sur la peau et risque élevé
d'apparition de cancers de la peau, nécessité
d'éviter toute exposition aux UV.

Schéma-bilan : l'origine du xeroderma pigmentosum.