BAC BLANC N°1

Sciences de la Vie et de la Terre

Durée : 3h30

Calculatrice interdite

Ce sujet comprend 6 pages (y compris celle-ci)

Exercice 1 : (10 points)

Mécanismes de diversification du vivant autres que les brassages génétiques

La reproduction sexuée produit de la diversité en partie grâce aux mécanismes du brassage génétique. Il existe également d'autres mécanismes génétiques et non génétiques qui peuvent être à l'origine d'une diversification des êtres vivants. Cela peut se faire au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes.

Expliquer comment la diversification du vivant peut se faire en dehors des brassages génétiques.

Vous rédigerez un texte argumenté. On attend des expériences, des observations, des exemples pour appuyer votre exposé et argumenter votre propos.

Exercice 2 : (10 points)

L'obésité monogénique

L'obésité a un déterminisme complexe multifactoriel. Toutefois, chez environ 5 % des individus obèses, il existe des formes monogéniques (liée à l'expression d'un seul gène) pour lesquelles une seule mutation est suffisante pour entraîner une obésité. Elle correspond à des situations très rares, héréditaires et responsables de surcharges pondérales sévères, à début précoce depuis la petite enfance.

Un nouveau traitement, le Setmelanotide est en cours de développement.

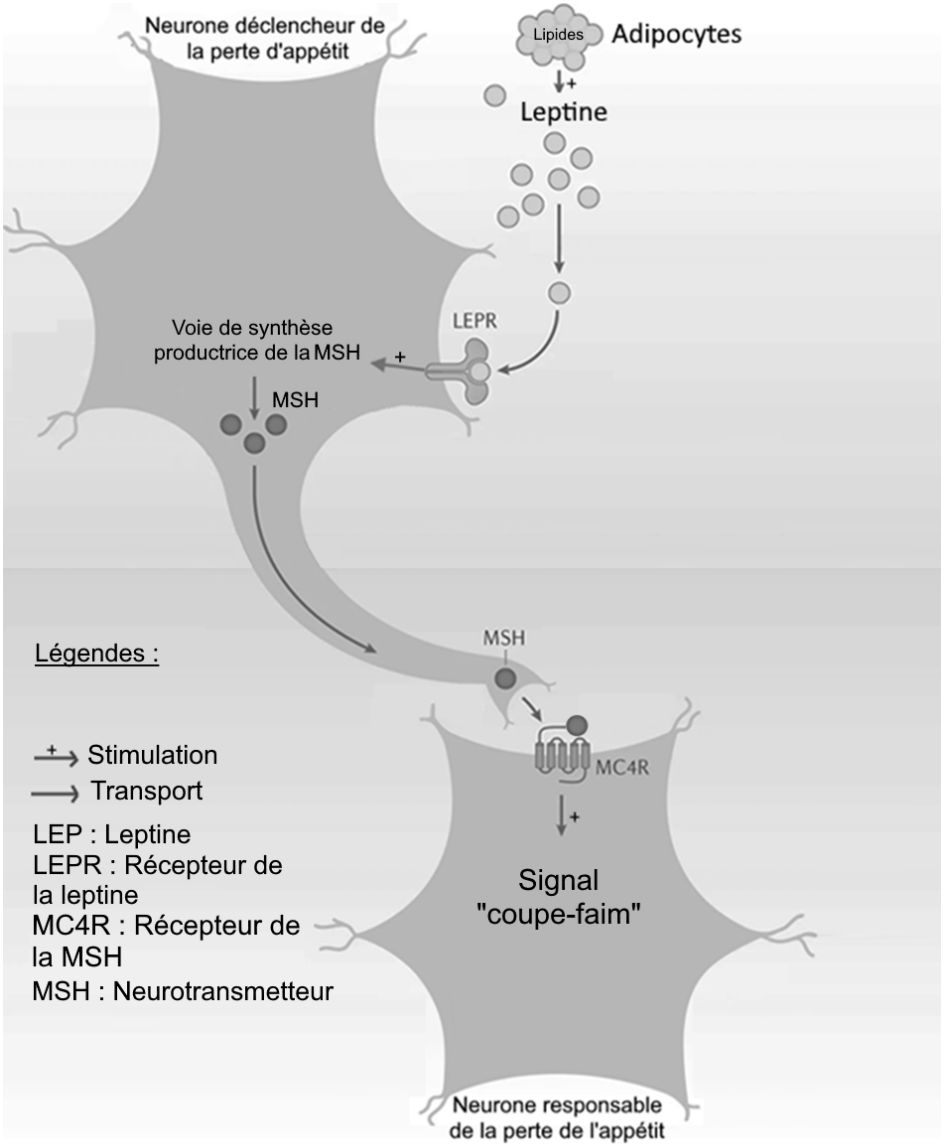
Montrer que le modèle des souris « L536H » permet d'expliquer l'efficacité du traitement au Setmelanotide chez l'humain atteint d'obésité monogénique.

Vous organiserez votre réponse selon une démarche de votre choix intégrant des données des documents et les connaissances utiles

<u>Document 1</u> : Voie de contrôle de l'appétit par la leptine par des neurones de l'hypothalamus, chez la souris et chez l'humain

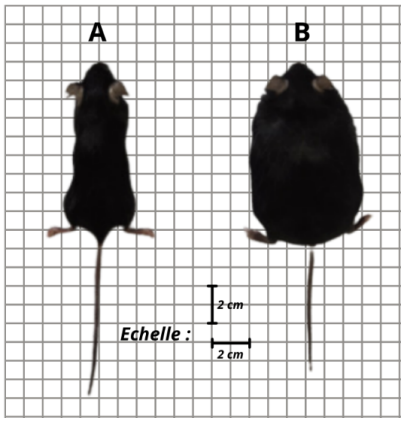
La leptine est une hormone produite à partir de lipides (molécules graisseuses) par les adipocytes (cellules de réserves graisseuses). Elle intervient dans le processus de perte d'appétit. La concentration de leptine diminue après une privation alimentaire et augmente après un apport de nutriments.

La leptine se fixe sur son récepteur (LEPR) au niveau des neurones qui déclenchent la perte d'appétit. Cette fixation entraine la synthèse de MSH. Ce neurotransmetteur, une fois libéré, se fixe sur son récepteur (MC4R) situé sur le neurone responsable de la perte d'appétit. Cette fixation déclenche un signal « coupe faim ».



Source : The Genetics of obesity : from discovery to biology. Ruth J. F. Loos & Giles S. H. Yeo (2022)

<u>Document 2</u> : Aspect d'une souris saine (A) et d'une souris atteinte d'obésité monogénique « L536H » (B)

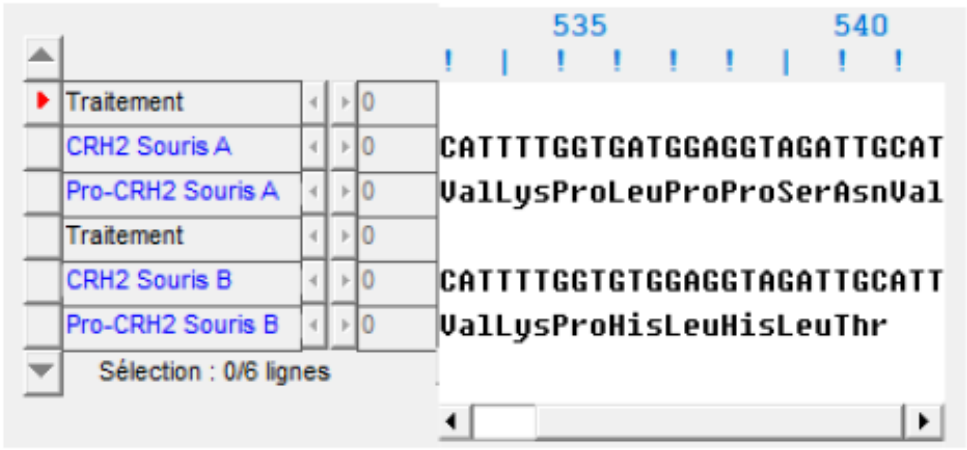


Des équipes de chercheurs ont identifié une mutation sur le gène responsable de la synthèse de la protéine LEPR des souris. Cette mutation se nomme : L536H.

Source : Claudia Berger et son équipe, 2021

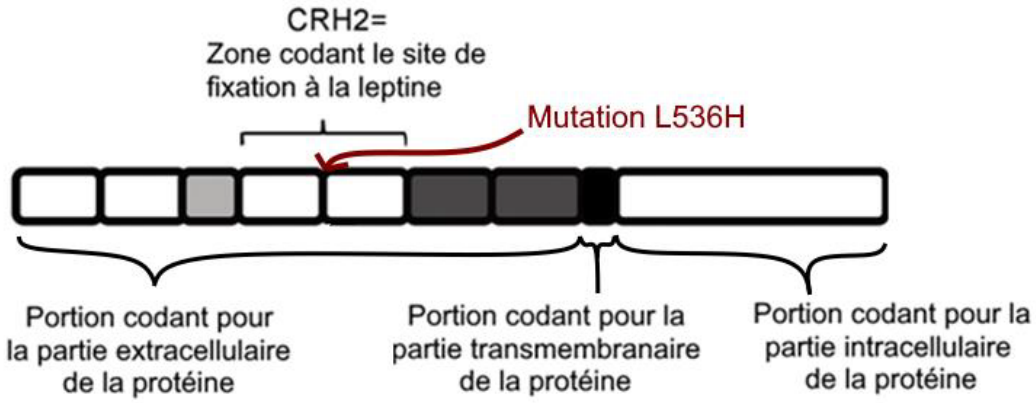
<u>Document 3</u> : Caractérisation de la mutation L536H

On compare un fragment de la séquence du gène et de la protéine LEPR des souris A et B pour la zone CRH2.



ATT, ATC, ACT : Initiateur de codon stop (arrêt de la chaine d'acide-aminés).

Le document ci-dessous présente l'organisation du gène codant la protéine LEPR.

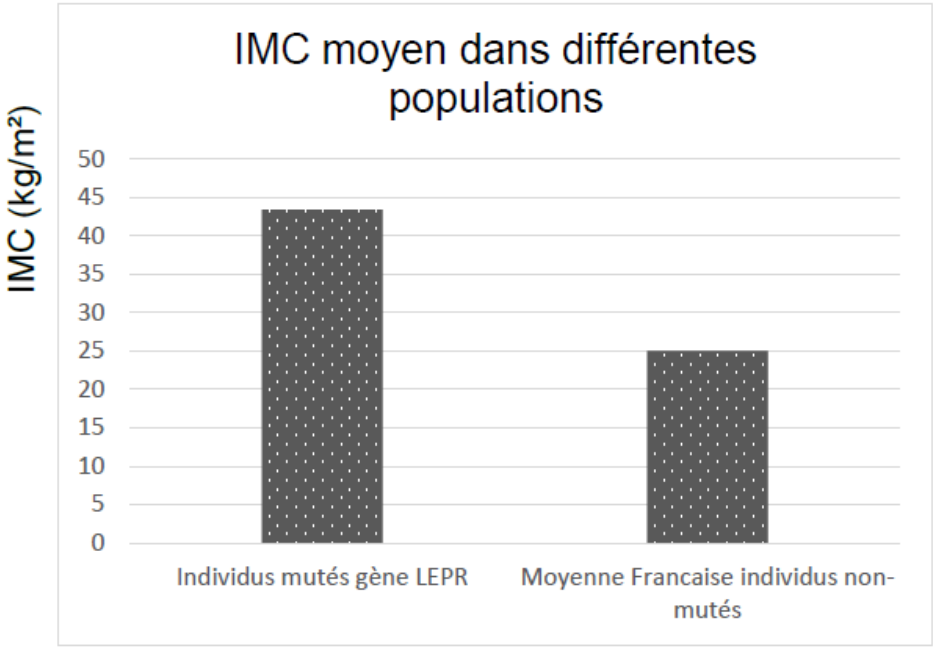


Source : Claudia Berger et son équipe, 2021

<u>Document 4</u> : IMC et mutation du gène LEPR

Une équipe de chercheurs a publié de 1998 à 2018, différents résultats de recherches effectuées chez des individus humains souffrant d'une pathologie liée à une mutation du gène LEPR humain (localisé sur le chromosome 1).

Ces derniers ont calculé l'IMC moyen (indice de masse corporelle) basé sur les relevés effectués. Voici les résultats :



On considère un individu en surpoids si l'IMC dépasse les 25 kg/m², en obésité modérée au-delà de 30kg/m², obésité sévère si plus de 35kg/m² et enfin obésité massive au-delà de 40kg/m².

Source : Caractéristiques fonctionnelles et phénotypiques des mutations des récepteurs de la leptine humaine, par Adriana Nunziat, 2018

<u>Document 5</u> : Effet du Setmelanotide sur la masse chez l'humain

Le Setmelanotide est le premier agent « coupe faim » disponible, capable de se fixer sur le récepteur MC4R de la MSH pour traiter l'obésité causée par une maladie monogénétique rare.

Quatre études portant sur 176 patients atteints d'obésité monogénique ont rapporté la différence moyenne de variation de masse sur une période de 4 à 14 semaines. 109 patients sont traités avec du Setmelanotide et 67 reçoivent un placebo, c'est-à-dire sans Setmelanotide.

	Setmelanotide		Placebo	
Étude ou groupe d'étude	**Différence de masse (%) constatée**	**Nombre de participants**	**Différence de masse (%) constatée**	**Nombre de participants**
Étude 1	-2,5	21	+5,2	21
Étude 2	-3,29	11	+0,2	5
Étude 3	-2,47	61	+0,5	24
Étude 4	-2,4	16	-0,3	17

Source : Setmelanotide, Azhar Hussein ; Khashayar Farzam, StatPearls, 2024 et J Pers, 2023