

Exercice 2 : Génétique et évolution (8 points)

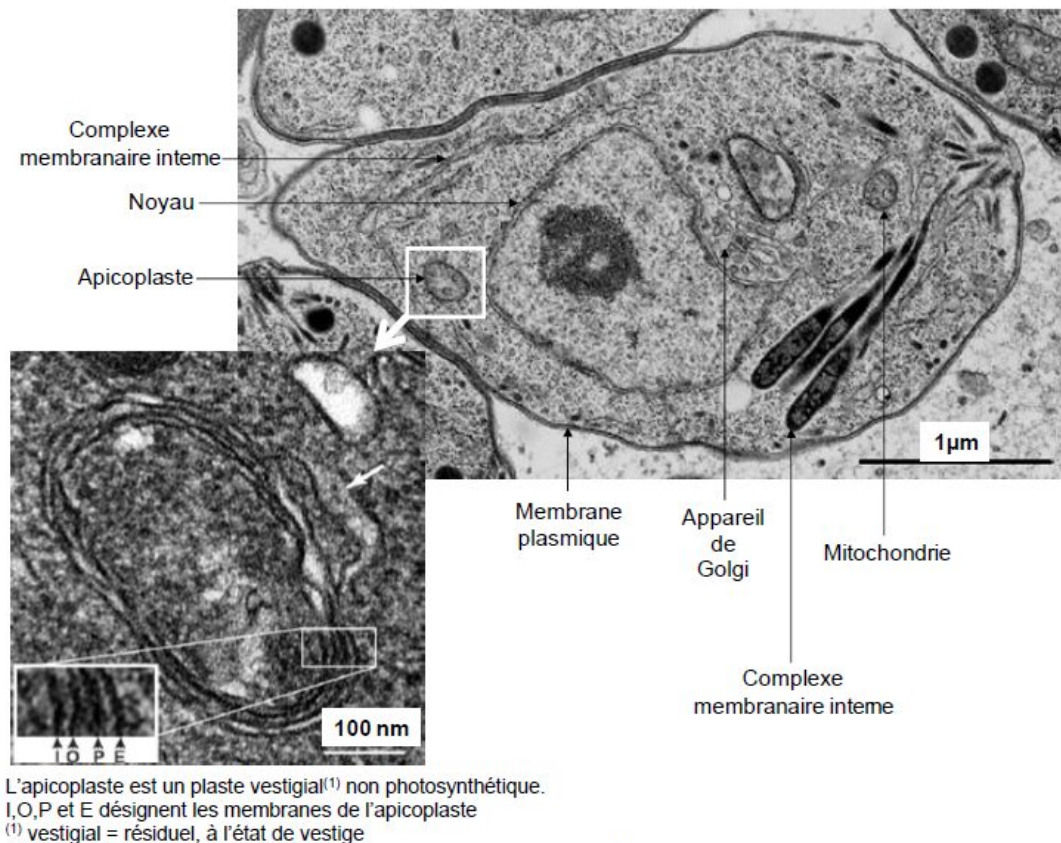
L'apicoplaste, une cible thérapeutique

Les Apicomplexa constituent un groupe de parasites responsables de maladies graves chez l'être humain, telles que le paludisme et la toxoplasmose. Les parasites responsables de ces deux maladies infestent plusieurs centaines de millions de personnes chaque année et causent la mort de près d'un million d'entre elles. L'absence de vaccin efficace et l'émergence rapide de souches multi-résistantes aux traitements soulignent l'urgence de développer de nouvelles voies thérapeutiques.

Présenter les arguments cellulaires, biochimiques et évolutifs ayant permis aux scientifiques de développer de nouvelles voies thérapeutiques contre les parasites responsables du paludisme et de la toxoplasmose.

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

Document 1 – Électronographie de *Toxoplasma gondii* (parasite responsable de la toxoplasmose), avec détail de l'apicoplaste (MET)

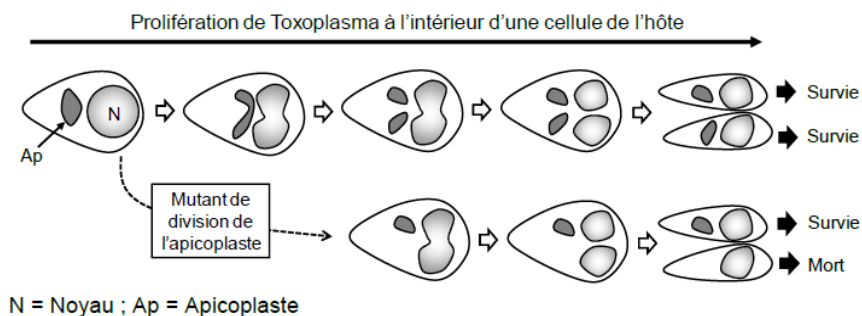


D'après Jean-François Dubremetz, Marilyn Parsons et al., modifié

Document 2 – Division de l'apicoplaste lors de la multiplication de *Toxoplasma gondii*

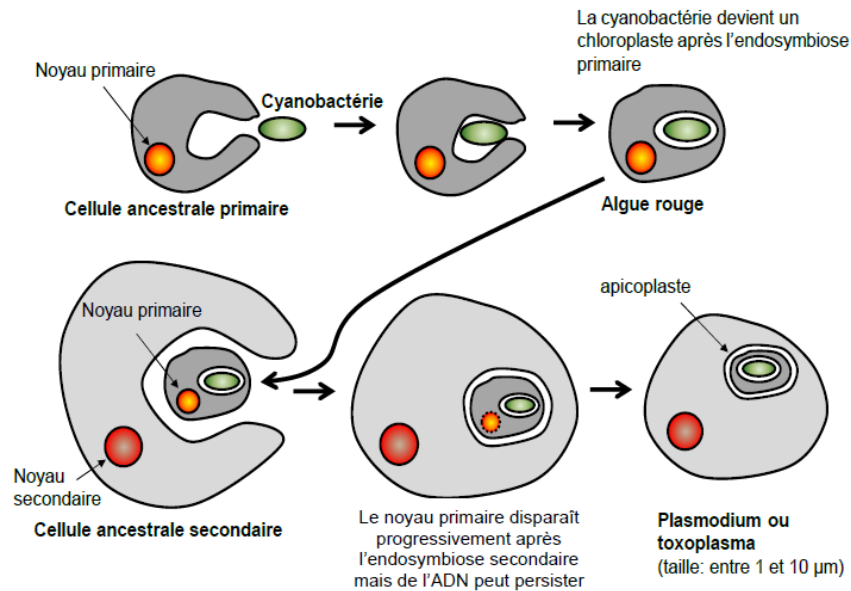
Au cours de leur prolifération, les parasites *Toxoplasma* se divisent avec des processus très variés, au cours desquels il y a division des noyaux avant la division des cellules.

Le schéma ci-dessous montre le devenir d'un mutant de *Toxoplasma* où la division de l'apicoplaste n'est plus possible.



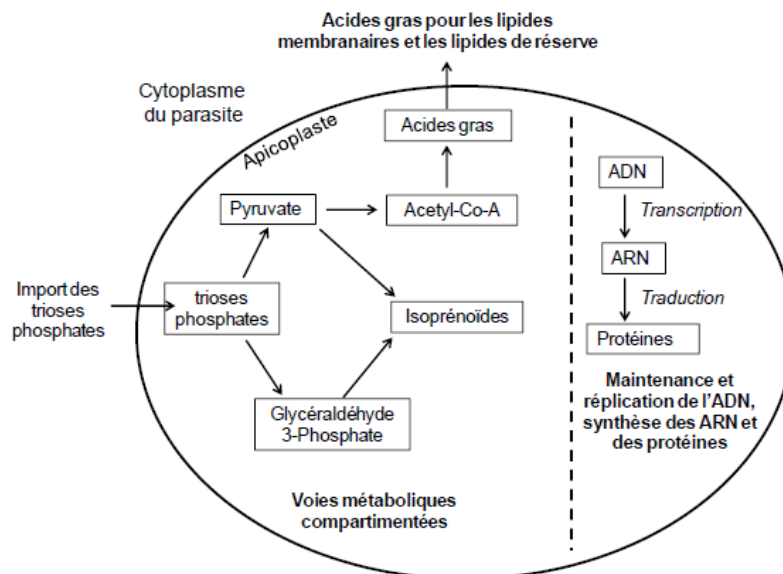
D'après Médecine et sciences, Med Sci (Paris), 28 2 (2012) 163-171, modifié

Document 3 – Modèle de la conséquence d'une double endosymbiose



D'après Médecine et science – Med Sci (Paris), 28 2 (2012) 163-171, modifié

Document 4 – Quelques fonctions biologiques de l'apicoplaste



Pendant certaines phases de leur cycle, les parasites tels que Toxoplasma et Plasmodium se multiplient activement, ce qui mobilise de grandes quantités de lipides, constituants essentiels des membranes biologiques. L'équipe de Cyrille Botté, chercheur CNRS à l'Institut for Advanced Biosciences de Grenoble a démontré que l'apicoplaste fabrique des acides gras nécessaires à la synthèse de la majorité des lipides membranaires de ces parasites.

Par une technique d'inactivation génétique de la voie de biosynthèse des acides gras, l'équipe a pu démontrer in vitro la mort du parasite lors de phases aiguës de la toxoplasmose ainsi que lors du stade de développement dans le foie du paludisme. La biosynthèse des isoprénoïdes est une voie métabolique vitale pour ces parasites.

D'après Médecine et science – Med Sci (Paris), 28 2 (2012) 163-171, et Paludisme, toxoplasmose : un talon d'Achille végétal, 05 Aout 2016, CNRS

Document 5 – Quelques pistes thérapeutiques pour traiter la toxoplasmose et le paludisme

Molécule active	Cible d'action	Effet thérapeutique observé
Rifampicine antibiotique	Bloque la transcription de l'ADN chez les bactéries	Inhibe la croissance de <i>Toxoplasma</i>
Cyprofloxacine antibiotique	Bloque la réplication de l'ADN chez les bactéries	Inhibe la multiplication de <i>Plasmodium</i>
Fosmidomycine herbicide*	Bloque la synthèse des isoprénoïdes chez les bactéries et les chloroplastes des végétaux	Efficacité antipaludique pendant la phase sanguine du parasite <i>Plasmodium</i>
Thiolactomycine antibiotique	Bloque la synthèse des acides gras chez les bactéries	Efficacité antiparasitaire pendant les phases aiguës de la toxoplasmosé et pendant la phase de développement dans le foie de <i>Plasmodium</i>
Triclosan antibiotique, pesticide**	Bloque la synthèse des acides gras chez les bactéries et les micro-organismes	Inhibe la croissance de <i>Plasmodium</i>

*herbicide = molécule qui détruit les végétaux.

**pesticide = molécule qui détruit notamment les bactéries et d'autres microorganismes.

D'après INSERM, Paludisme : Recherche de nouvelles approches thérapeutiques ciblant l'apicoplaste, un organe cellulaire d'origine algale – Christophe Biot, Cyrille Y. Botté, Faustine Dubar, et Éric Maréchal, 2012.