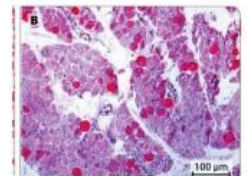
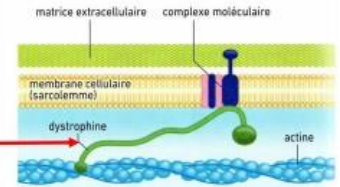
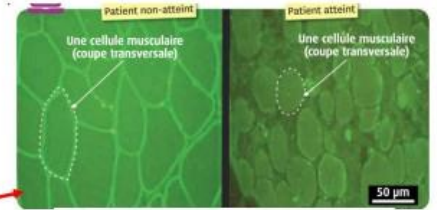


**Document 1 Phénotype de la myopathie à différentes échelles**

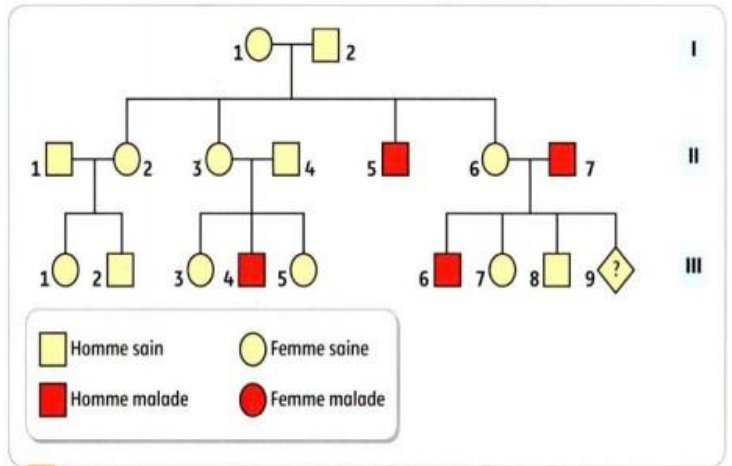
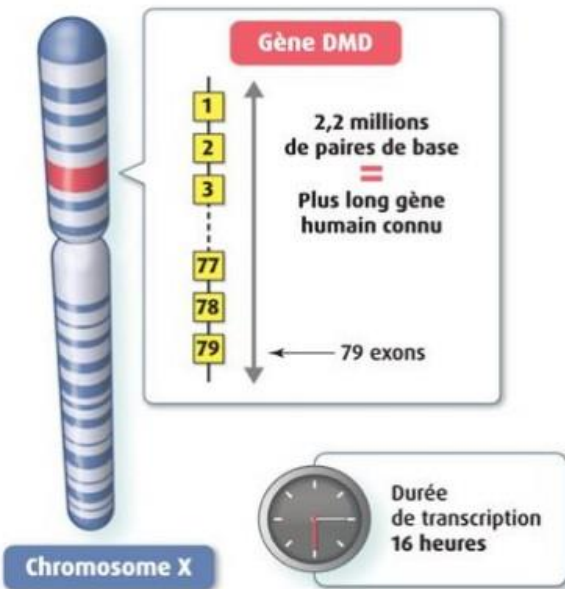
**IV Une dégénérescence des cellules musculaires : la myopathie de Duchenne**

<https://www.youtube.com/watch?v=qdZcWnwLl8A>

Phénotype moléculaire	Absence de dystrophine Pas de liaison des filaments d'actine du cytoplasme à la matrice extracellulaire.
Phénotype cellulaire	La membrane est fragilisée Les fibres musculaires dégèrent
Phénotype macroscopique	Faiblesse musculaire Les muscles ne contractent plus Gagne les membres postérieurs puis tous les muscles de l'organisme



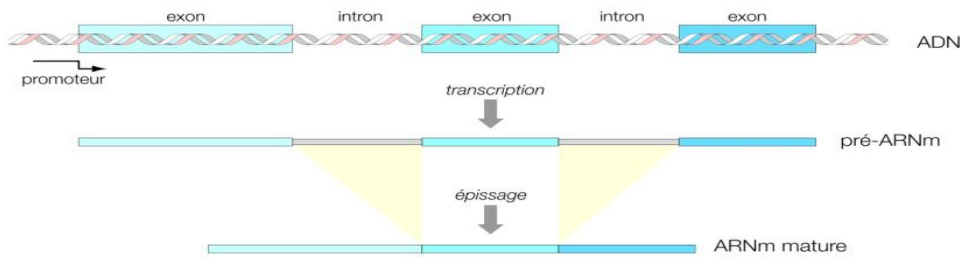
**Document 2 Mode de transmission de la myopathie de Duchenne**



1 Arbre génétique d'une famille présentant des cas de myopathie de Duchenne avec un enfant à naître.

Dans la population, la fréquence de l'allèle responsable de la myopathie de Duchenne est de 1 sur 30.

### Document 3 Les gènes mosaïques des eucaryotes

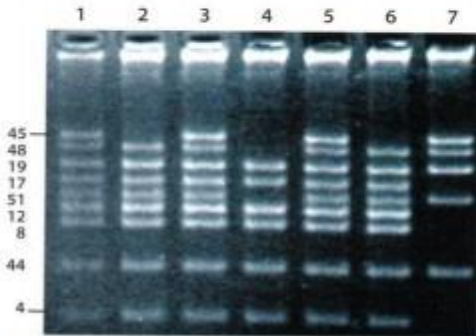


### Document 4

- Le gène responsable de la DMD a été localisé sur le chromosome X. Il est constitué de  $2,3 \cdot 10^6$  paires de nucléotides, ce qui en fait le gène humain le plus long, et donc le plus susceptible de subir des mutations.
- Ce gène est constitué de 79 exons\*, permettant aux fibres musculaires de diriger la synthèse de la dystrophine. Chez les sujets en bonne santé, la partie centrale de la dystrophine, qui se lie au sarcolemme, est composée de motifs en hélice se répétant jusqu'à 24 fois. Chez les malades, on constate une réduction de cette partie de la protéine.



A La production de protéines défectueuses à l'origine de la DMD.



B Résultats de la recherche par PCR de certains exons du gène de la DMD.

- Grâce à la technique de PCR\*, neuf exons du gène ont été recherchés chez plusieurs sujets (exons 4, 8, 12, 17, 19, 44, 45, 48 et 51).

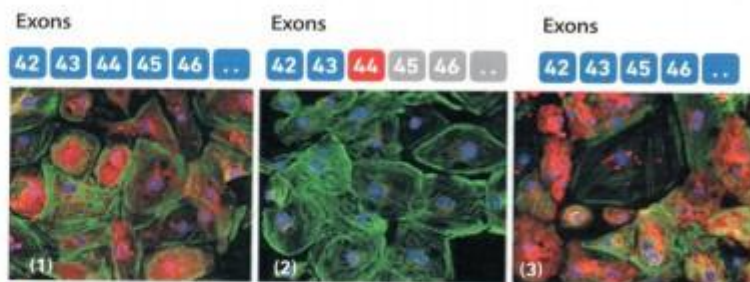
L'électrophorèse ci-contre montre les résultats obtenus :  
 - 1, 3, 5 : sujets en bonne santé.  
 - 2, 4, 6 et 7 : sujets atteints de DMD.

### Document 5 Différentes mutations et conséquences

	allèle			protéine		
	Nb de bases	Site de mutation	Type de mutation	Nb d'aa	Site de transformation	Nature de changement
Allèle référence	13750	-	-	3684	-	-
Mut 1	13750	2645	soustractive	3684	881	Soustractive : asp pour Gly
Mut 2	13750	3469-3571	soustractives	1155	1155	Codon stop
Mut 3	13750	5234	soustractive	3684	1744	Soustractive : His pour Arg
Mut 4	13750	5530	soustractive	3684	3684	Codon stop
Mut 5	13750	5551	soustractive	1849	1849	Codon stop

### Document 6 Thérapie génique

- L'une des formes graves de la DMD provient d'une mutation de l'exon 44 : un codon stop\* arrête de façon très prématurée la synthèse de la dystrophine. Par **thérapie génique\*** utilisant le « scalpel moléculaire CRISPR-Cas9\* », des chercheurs parviennent à éliminer cet exon.
- Les photographies ci-contre montrent les fibres musculaires cardiaques d'un témoin non malade (1), d'un sujet avant le traitement (2) et d'un sujet après traitement (3). La dystrophine apparaît en rouge dès lors qu'elle est suffisamment longue.



C Un essai de thérapie génique prometteur.

100 µm

(d'après Yi-Li Min et al, CRISPR-Cas9 corrects Duchenne muscular dystrophy exon 44 deletion mutations in mice and human cells)