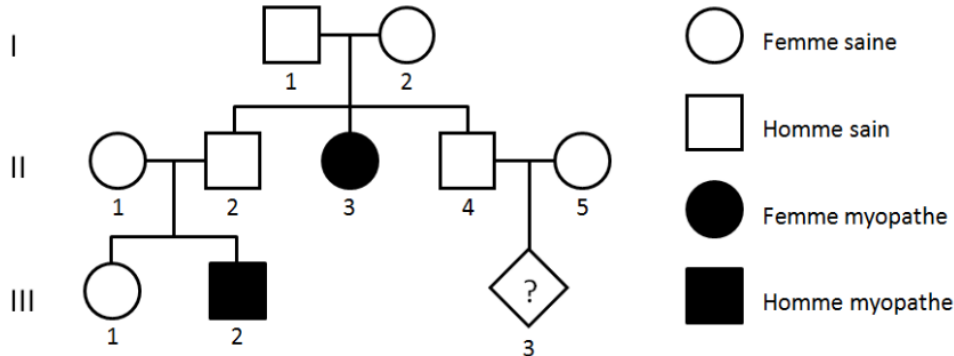


Les **dystrophies musculaires congénitales (DMC)** ou myopathies constituent un ensemble de maladies caractérisées par une **atteinte musculaire** entraînant une faiblesse musculaire présente **à la naissance** ou apparaissant dans les premiers mois de la vie ("congénitale"). Toutes les DMC sont des maladies d'origine génétique : elles sont dues à des anomalies de l'ADN. Jusqu'à présent, **près de 40 gènes** différents impliqués dans les DMC ont été identifiés.

Contexte

Arbre généalogique d'une famille présentant des cas de myopathie :



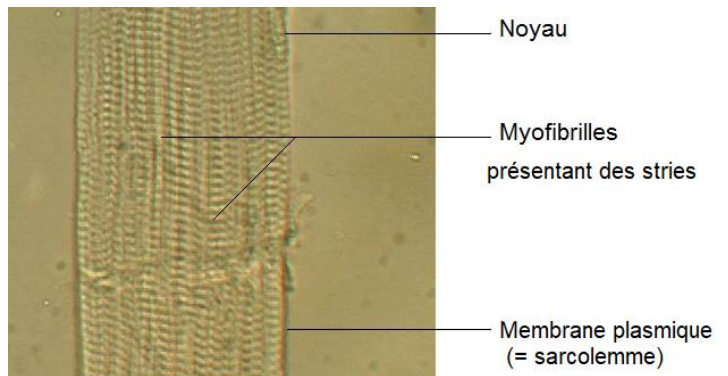
On cherche à savoir quel type de myopathie est présente chez cette famille et à déterminer si l'enfant qu'attend le couple présente un risque d'être affecté.

Vous déterminerez si cette myopathie est récessive, autosomique ou liée au sexe et la probabilité pour le couple II4 et II5 d'avoir un enfant myopathe.

Doc 1 : Cellule musculaire de muscle strié squelettique des sujets II3 et III2 (MO X 400) :

Les myopathies myofibrillaires sont dues à des anomalies génétiques conduisant à l'absence ou au mauvais fonctionnement d'une protéine essentielle de la cellule musculaire. Il s'ensuit une désorganisation de ce qui est l'élément contractile des fibres musculaires, les myofibrilles, associée à une accumulation anormale de protéines dans la cellule musculaire.

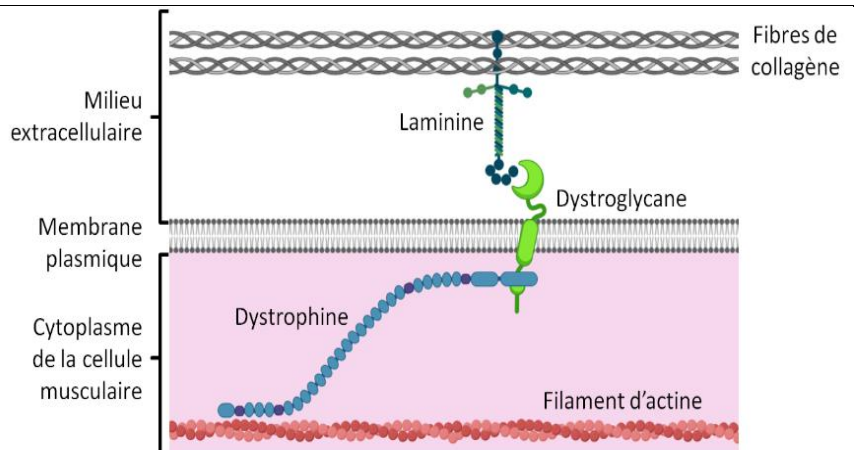
Chez un individu atteint d'une myopathie myofibrillaire, on observe que la striation n'est pas clairement apparente



En microscopie, la qualité des cellules musculaires s'évalue à leur striation. Cette striation est due à l'organisation des myofibrilles.

Doc 2 Organisation simplifiée des relations entre la cellule musculaire et la matrice extracellulaire

Le fonctionnement normal des muscles repose non seulement sur l'intégrité de la cellule musculaire et de ses myofilaments d'actine et de myosine mais aussi sur la liaison de ces myofilaments avec les fibres qui entourent les cellules musculaires. Ces fibres, principalement constituées de collagène, forment la matrice extracellulaire. Les principales protéines qui relient l'actine au collagène sont la **dystrophine**, le **dystroglycane** et la **laminine**.



Doc.3 Etude de séquences nucléotidiques et peptidiques

Afin d'établir l'origine de la dystrophie musculaire, on séquence différents gènes de l'individu II3 afin de les comparer à des séquences non mutées. Les deux allèles de chaque gène sont étudiés.

Pour cela, vous allez utiliser le logiciel anagène. Le fichier à utiliser est dans le groupe T02.

Consignes :

- Ouvrir Anagène
- dans fichier, cliquer sur « ouvrir » puis rechercher le fichier Myopathie.edi
- Avec le logiciel Anagène, vous allez comparer les différents allèles de chaque gène
- Puis vous effectuerez une traduction.

Aide :

Gène	Séquence	Statut	ATG
COL6A1 - Référence	COL6A1 - Référence	0	ATG
	III-2 COL6A1 Allèle 1	0	ATG
	III-2 COL6A1 Allèle 2	0	ATG
LAMA2 - Référence	LAMA2 - Référence	0	ATG
	III-2 LAMA2 Allèle 1	0	ATG
	III-2 LAMA2 Allèle 2	0	ATG
DAG2 - Référence	DAG2 - Référence	0	ATG
	III-2 DAG2 Allèle 1	0	ATG
	III-2 DAG2 Allèle 2	0	ATG
DMD - Référence	DMD - Référence	0	ATG
	III-2 DMD Allèle 1	0	ATG
	III-2 DMD Allèle 2	0	ATG

Sélection : 1/12 lignes

Gène du collagène => référence : non muté
Col6A1 : allèle 1
Col6A1 : allèle 2

Gène de la laminine => référence : non muté
Lama2allèle1
Lama2allèle 2

Gène du dystroglycane => référence : non muté
DGA2allèle1
DGA2allèle 2

Gène de la dystrophine => référence : non muté
DMD allèle1
DMD allèle 2

* Vous traiterez dans un premier temps, le gène du collagène et les deux allèles : pour cela, sélectionner les trois puis « Traiter » puis « Comparer » (comparaison simple).

- 1^{er} cas : si les trois séquences sont identiques, pas de mutation de ce gène, inutile de traduire : la protéine présentera la même séquence en acides aminés.

- 2nd cas : si vous observez une ou des mutations (qu'il faudra nommer), dans ce cas

* vous sélectionnez à nouveau les 3 séquences nucléotidiques puis « Traiter » puis « Convertir les séquences » puis sélectionnez « Placer le résultat dans la fenêtre » puis cliquez sur « séquence peptidique » et « traduction simple » puis OK. La traduction en acides aminés s'affiche.

* Sélectionnez alors les trois séquences peptidiques puis « Traiter » puis « Comparer les séquences » (comparaison simple).

Vous effectuerez la même démarche pour chaque gène.

Document 4 Les principales maladies héréditaires touchant les muscles

<u>La myopathie d'Ullrich</u> La maladie est due à des mutations des gènes COL6A1, COL6A2 ou COL6A3 codant pour le collagène. Elle se caractérise par une faiblesse des muscles, des contractures (en particulier des coudes et des genoux), et une hyperextensibilité des articulations des mains, chevilles, pieds et doigts. Un retard de croissance et un déficit respiratoire sont fréquents. La probabilité d'être porteur d'un allèle muté est de 0,002.	<u>Dystrophie musculaire associée à LAMA2</u> La maladie est due à des mutations du gène LAMA2 codant pour la laminine. Elle se caractérise par un faible tonus musculaire dès la naissance, le développement de contractures des grosses articulations, et une atteinte respiratoire progressive. L'atrophie musculaire et la faiblesse sévère empêchent généralement l'acquisition d'un déplacement autonome. La probabilité d'être porteur d'un allèle muté est de 0,002.
<u>Syndrome de Walker-Warburg</u> La maladie est due à des mutations du gène DAG2 codant pour le dystroglycane. Elle se caractérise par un faible tonus musculaire, une faiblesse musculaire, un développement psychomoteur absent ou très pauvre, une atteinte oculaire et des convulsions. La probabilité d'être porteur d'un allèle muté est de 0,008.	La maladie est due à des mutations du gène DMD codant pour la dystrophine. Elle touche principalement les garçons. Elle se caractérise par une dégénérescence des muscles chez l'enfant. La faiblesse musculaire se propage à l'ensemble du corps jusqu'à une insuffisance respiratoire ou cardiaque fatale. La probabilité d'être porteur d'un allèle muté est de 0,3.