

Sujet exercice de type 2 Sciences de la vie et de la Terre (voir à la fin pour une aide méthodologique)

Les **dystrophies musculaires congénitales (DMC)** 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.

Une grande partie des protéines codées par ces gènes intervient dans les interactions entre **la cellule musculaire et son environnement** immédiat et préserve les cellules musculaires du stress mécanique lors des contractions musculaires.

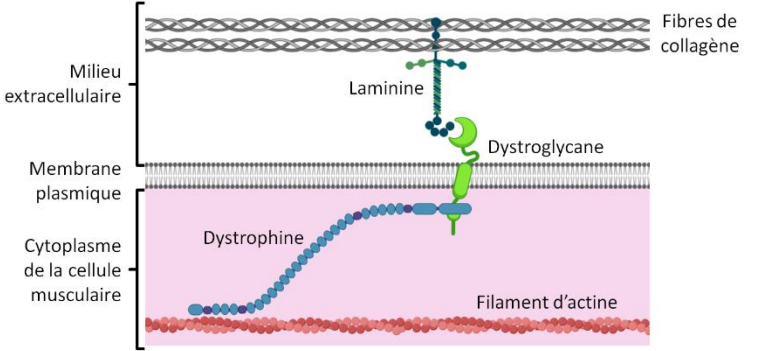
Question : A l'aide des documents et de vos connaissances, déterminer le type de dystrophie musculaire touchant la famille présentée et les risques pour un enfant à naître.

Document 1 Les principales maladies héréditaires touchant les muscles

<p>La myopathie d'Ullrich 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.</p>	<p>Dystrophie musculaire associée à LAMA2 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.</p>
<p>Syndrome de Walker-Warburg 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.</p>	<p>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.</p>

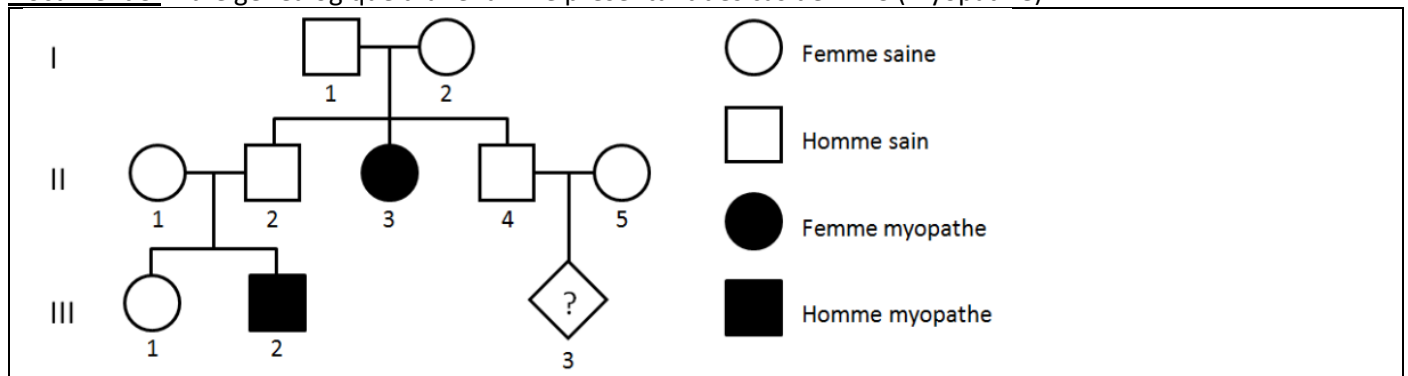
Src :Orphanet

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

<p>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.</p>	 <p>Le schéma illustre la connexion entre la matrice extracellulaire et le cytoplasme de la cellule musculaire. Dans le milieu extracellulaire, des fibres de collagène sont reliées à la membrane plasmique par la laminine. Cette dernière est connectée au dystroglycane, qui s'insère dans la membrane. Le dystroglycane est lié à la dystrophine, une protéine qui s'attache au filament d'actine dans le cytoplasme de la cellule musculaire.</p>
--	---

Remarque : sur le schéma, les échelles ne sont pas respectées.

Document 3 Arbre généalogique d'une famille présentant des cas de DMC (myopathie)



Document 4 Comparaison des séquences des gènes impliqués dans différentes DMC

Dans un certain nombre de cas (risque élevé, maladie grave), un conseil génétique peut être proposé à des parents qui attendent un enfant ou qui projettent d'en concevoir un. On a alors recours au séquençage de l'ADN et à l'utilisation de banque de données.

Dans le cas de cette famille on a prélevé l'ADN de l'enfant III-2 et comparé ses allèles à la séquence d'un allèle de référence (non muté). Les pointillés ----- indiquent que les nucléotides sont identiques à la séquence de référence. Les chiffres indiquent les numéros de nucléotides.

Tableau 4A Gène Col6A1 Comparaison des séquences nucléotidiques

Matrice de similarité : (pourcentage d'identité)

	(1)	(2)	(3)
COL6A1 - Référence (1)	100	100	100
III-2 COL6A1 Allèle 1 (2)	100	100	100
III-2 COL6A1 Allèle 2 (3)	100	100	100

Les allèles 1 et 2 présentent 3087 nucléotides comme l'allèle de référence

Tableau 4B Gène LAMA2 Comparaison des séquences nucléotidiques

Matrice de similarité : (pourcentage d'identité)

	(1)	(2)	(3)
LAMA2 - Référence (1)	100	100	100
III-2 LAMA2 Allèle 1 (2)	100	100	100
III-2 LAMA2 Allèle 2 (3)	100	100	100

Les allèles 1 et 2 présentent 9369 nucléotides comme l'allèle de référence

Tableau 4C Gène DGA2 Comparaison des séquences nucléotidiques

Matrice de similarité : (pourcentage d'identité)

	(1)	(2)	(3)
DAG2- référence (1)	100	99,9	99,9
III-2 DAG2 allèle 1 (2)	99,9	100	100
III-2 DAG2 allèle 2 (3)	99,9	100	100

Les allèles 1 et 2 présentent 1164 nucléotides comme l'allèle de référence.

Tableau 4D Gène DMD Comparaison des séquences nucléotidiques

Matrice de similarité : (pourcentage d'identité)

	(1)	(2)	(3)
DMD- référence (1)	100	99,99	99,99
III-2 DMD allèle 1 (2)	99,99	100	100
III-2 DMD allèle 2 (3)	99,99	100	100

Les allèles 1 et 2 présentent 11058 nucléotides comme l'allèle de référence

Document 5 Traduction des gènes et de leurs allèles

La synthèse d'une protéine se déroule en deux étapes dans une cellule eucaryote. La transcription permet de recopier le message nucléotidique à partir du brin transcrit de l'ADN. Cette étape permet la synthèse de l'ARNm. Ce dernier est ensuite traduit dans le cytoplasme. Le logiciel anagène permet d'effectuer cette traduction et de comparer les séquences en acides aminés des protéines (séquences peptidiques).

Les résultats sont indiqués dans les tableaux A à D. Les pointillés ----- indiquent que les acides aminés sont identiques à la séquence de référence. Les traits continus _____ indiquent l'absence d'acides aminés.

Les chiffres indiquent les numéros des acides aminés.

Tableau 5A Collagène Comparaison des séquences peptidique	
	<p>100 % d'identité entre les protéines collagène</p> <p>1028 acides aminés</p>

Tableau 5B Laminine Comparaison des séquences peptidique	
	<p>100 % d'identité entre les protéines laminine</p> <p>3122 acides aminés</p>

Tableau 5C Dystroglycane Comparaison des séquences peptidique	
	<p>Protéine de référence : 387 acides aminés</p>

Tableau 5D Dystrophine Comparaison des séquences peptidique	
	<p>100 % d'identité entre les protéines dystrophine</p> <p>3685 acides aminés</p>

Aide méthodologique

Pour ce type d'exercice :

- Rédiger une introduction
- Après avoir lu et annoté les différents documents, établir un plan apparent.
- Chaque paragraphe comporte un titre
(exemple: I Les dystrophies musculaires et les dysfonctionnements de la cellule musculaire => doc.1 et 2,
II Analyse génétique de l'arbre généalogique => doc. 2 => type de transmission ? et argumentation ! génotypes ? Echiquier de croisement et risque
III Gène impliqué dans la DMD et conséquence doc.4, 5 et 2. Comparaison de séquences, type de mutation et conséquence, phénotype moléculaire, cellulaire et macroscopique. Allèles présents chez cette famille.
- Attention : lors de l'utilisation des documents, vous devez rapidement présenter le document (de quoi s'agit-il ?).
- Chaque paragraphe est articulé avec le suivant à l'aide de phrase liaison Exemple : « Les DMD ont donc plusieurs origines possibles. On se propose d'étudier la transmission d'une DMD au sein d'une famille ».
- Utiliser des connecteurs logiques : cependant, par contre, or, car, donc, de même,
- Sauter des lignes, aller à la ligne quand vous passez d'un sujet d'étude à un autre.
- Rédiger enfin une conclusion résumant les idées clefs répondant clairement à la question initiale.