

SVT	Thème 3A : Comportement, mouvement et système nerveux	Term Spé SVT
AP	Chapitre 1 : Les réflexes	ESTHER

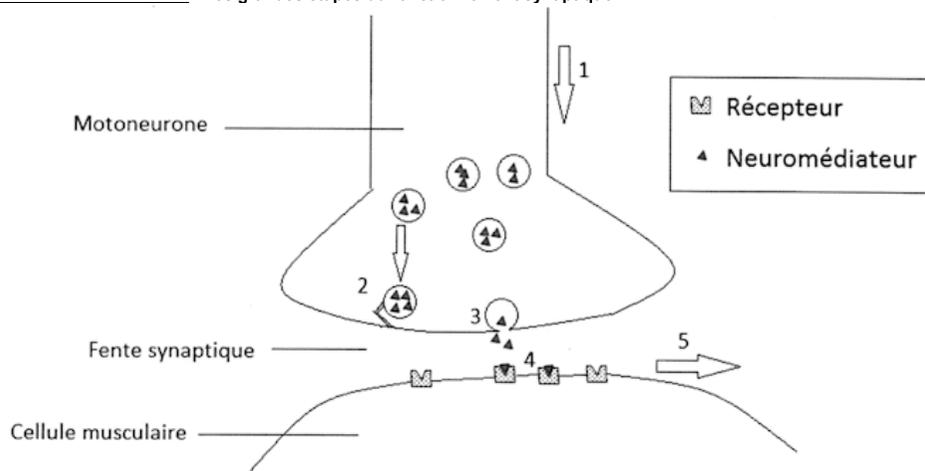
Exercice de type 2 possible

Sujet – Niveau Facile

Caenorhabditis elegans est un petit ver nématode dont le système nerveux, formé de 302 neurones et 7000 synapses, est bien connu. Il constitue un animal modèle pour étudier le fonctionnement de la synapse neuromusculaire. Des études de la synapse sont réalisées sur des vers portant une mutation au niveau du gène *unc-13* et présentant une paralysie complète des muscles.

À partir des informations extraites des documents et de vos connaissances, expliquer la paralysie des mutants *unc-13* et le rôle possible de la protéine codée par le gène *unc-13* chez le ver sauvage.

DOCUMENT DE REFERENCE : Les grandes étapes du fonctionnement synaptique



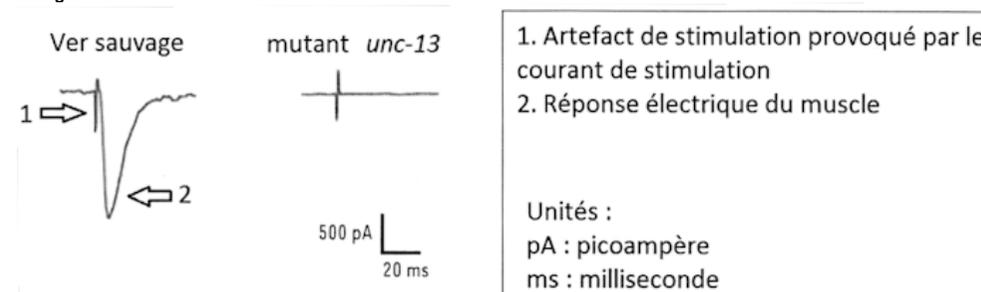
1. Arrivée d'un message nerveux de nature électrique.
2. Arrimage des vésicules synaptiques sur la membrane présynaptique. Cet arrimage nécessite la participation de nombreuses protéines.
3. Exocytose des vésicules nécessitant la participation de nombreuses protéines et la libération du neuromédiateur dans la fente synaptique.
4. Fixation du neuromédiateur sur les récepteurs post-synaptiques.
5. Naissance d'un potentiel d'action musculaire qui provoquera la contraction.

Document 1 : Résultats de la stimulation de motoneurones chez un ver sauvage et un ver mutant *unc-13*

Dispositif expérimental

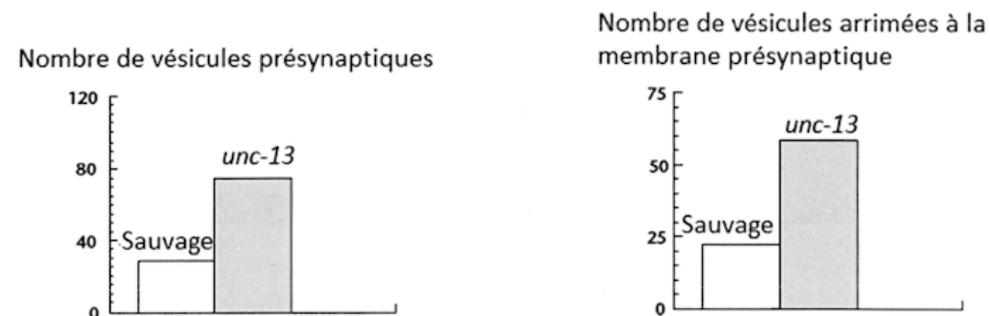
- Il permet :
- de stimuler électriquement les motoneurones qui innervent le muscle.
 - d'enregistrer des phénomènes électriques au niveau du muscle.

Enregistrements obtenus



D'après Gracheva E. O et al. *J. Physiol*, 2007 et Christelle C., BESSEREAU J.C., *Médecine Sciences*, 2003

Document 2 : Nombre de vésicules dans les terminaisons synaptiques après stimulation des motoneurones



D'après Richmond J.E. et al. *Nature America Inc* 1999

Document 3 : Contenu des vésicules présynaptiques et réponse électrique du muscle lors de l'injection de nicotine dans la fente synaptique chez le ver sauvage et le ver mutant *unc-13*

	Ver sauvage	Ver mutant <i>unc-13</i>
Contenu des vésicules présynaptiques	Acétylcholine	Acétylcholine
Injection de nicotine* dans la fente synaptique	Contraction de la cellule musculaire	Contraction de la cellule musculaire

*La nicotine est une molécule ayant une structure tridimensionnelle proche de celle de l'acétylcholine

D'après Boulin T. et al, 2008

SVT	Thème 3A : Comportement, mouvement et système nerveux	Term Spé SVT
AP	Chapitre 1 : Les réflexes	ESTHER

Exercice de type 2 possible

Sujet – Niveau Confirmé

Mode d'action du Botox®

Les toxines botuliques sont à l'origine d'une maladie grave et mortelle appelée botulisme. Elles sont cependant très utilisées par toutes celles et ceux qui veulent gommer les traces du vieillissement en réalisant régulièrement des injections de Botox®.

Expliquer comment les toxines botuliques agissent et comment ces molécules toxiques peuvent également être utilisées à des fins médicales.

La réponse s'appuiera sur l'exploitation du dossier documentaire et sur l'utilisation des connaissances. Elle sera accompagnée d'un schéma du fonctionnement de la synapse neuromusculaire sur lequel sera localisé le lieu d'action du Botox®.

Document 1 : le botulisme

Le botulisme est une maladie rare et grave, due à des neurotoxines bactériennes appelées toxines botuliques, provoquant des paralysies. Ces neurotoxines sont produites par des bactéries appartenant au genre *Clostridium*. Le botulisme est principalement d'origine alimentaire et survient lorsque *Clostridium botulinum* se multiplie et produit les toxines dans des aliments qui ont été insuffisamment cuits pour les inactiver.

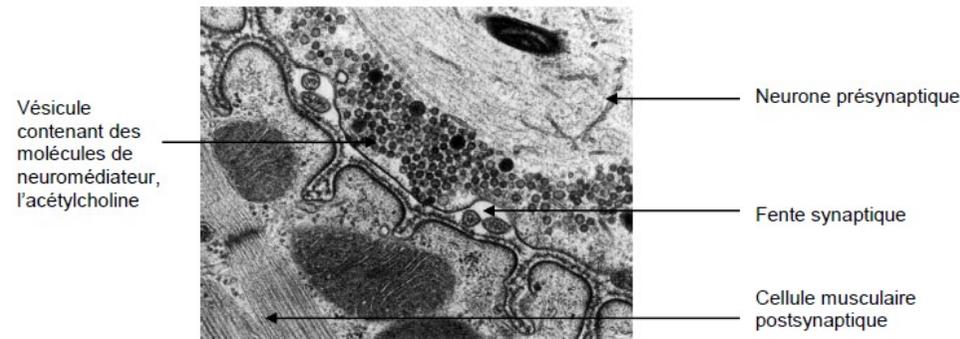
Cette bactérie se multiplie le plus souvent dans des aliments qui n'ont pas subi un processus poussé de conservation : poissons ou produits carnés fermentés, salés ou fumés, conserves réalisées à la maison et insuffisamment stérilisées. Il arrive que des produits du commerce soient également impliqués.

La maladie concerne l'ensemble des muscles ; elle débute avec une faiblesse au niveau du cou et des bras (paralysie flasque), avant de toucher les muscles respiratoires et ceux du bas du corps. La paralysie peut rendre la respiration difficile et provoquer la mort.

D'après site de l'OMS <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs270/fr/>

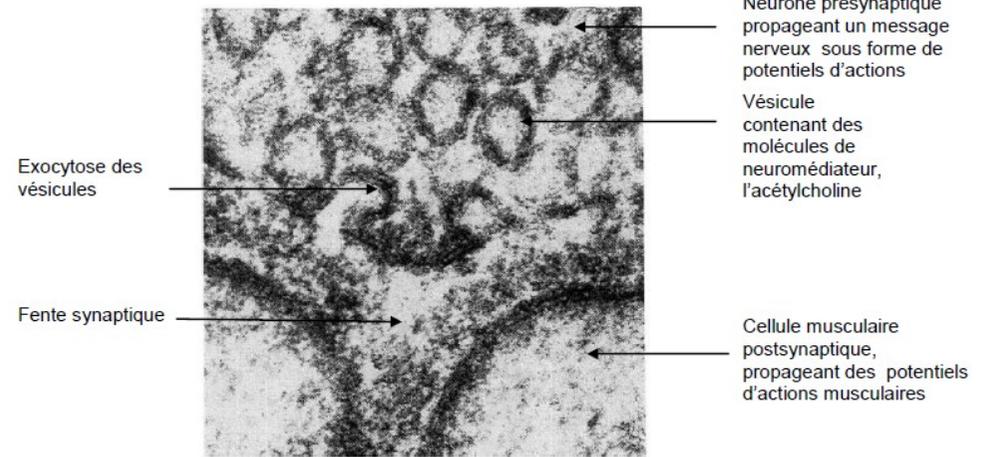
Document 2 : la synapse neuromusculaire

Électronographie d'une synapse neuromusculaire sans stimulation présynaptique



Observation au microscope électronique à transmission Echelle : 1 micromètre

Électronographie d'une synapse neuromusculaire avec stimulation présynaptique



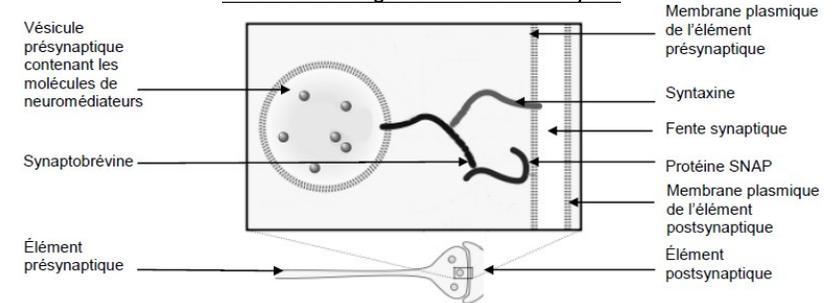
Observation au microscope électronique à transmission Echelle : 0.2 micromètre

D'après Pour la Science et <http://www.ac-nancy-metz.fr/enseign/svt/program/fichacti/fich1s/synapse/Index.htm>

Document 3 : le déroulement de l'exocytose et le mode d'action des toxines botuliques

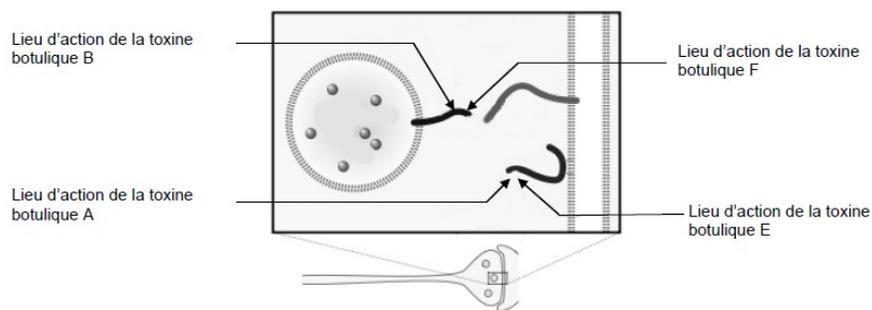
L'exocytose est le processus de fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique de l'élément présynaptique, permettant la libération des molécules de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Cette fusion fait intervenir 3 protéines : la syntaxine, la synaptobrevine et la protéine SNAP. Ces 3 protéines interagissent et s'accrochent les unes aux autres, ce qui permet la fusion de la vésicule avec la membrane plasmique présynaptique et la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Schéma de l'ancrage d'une vésicule d'exocytose



Parmi les 7 types de neurotoxines connues, seuls 4 types de neurotoxines sont la cause du botulisme chez l'homme : les neurotoxines A, B, E et F. Ces neurotoxines sont des enzymes (protéases) qui agissent sur le mécanisme de l'exocytose en coupant certaines protéines à différents niveaux.

Schéma des lieux et mode d'action des toxines botuliques



D'après Physiologie médicale par William Ganong De Boeck Université et <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no10/04-1279.htm>

Document 4 : les principales indications du Botox®

Le Botox® contient la toxine botulique de type A sous forme de molécule protéique purifiée.

Indications fréquentes du Botox®

La contraction incessante des muscles du visage leur fait acquérir, avec le temps, une hypertonicité, qui combinée à la perte d'élasticité de la peau, entraîne la formation de rides d'expression. Elles sont principalement présentes sur le haut du visage : rides du front et rides de la patte d'oie. En supprimant cette hypertonicité musculaire, le Botox® efface les rides.

Le traitement consiste en une série d'injections réalisées à l'aide d'une aiguille fine dans les muscles responsables des rides d'expression. Chaque flacon de Botox® contient une faible quantité de toxine botulique. On injecte au niveau de chaque ride une dose de Botox® en ne dépassant pas 50 doses par séance pour l'ensemble du visage.

Il n'y a aucun risque de provoquer le botulisme car il faudrait au moins 1000 fois cette dose, on est donc très loin du risque de la toxine poison qui peut être ingérée par exemple lors d'une intoxication alimentaire.

Les effets apparaissent dès le 2ème jour, se stabilisent en une quinzaine de jours et durent de 4 à 6 mois, selon les individus.

Autres indications du Botox®

Aujourd'hui, le Botox® trouve de nombreuses indications en médecine comme par exemple le traitement du blépharospasme (battements incontrôlés des paupières) ou de la dystonie cervicale (contractions musculaires involontaires dans le cou).

D'après www.futura-sciences.com

Une nouvelle indication pour la toxine botulique de type A, autorisée par L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en septembre 2011

Les patients souffrant d'incontinence* urinaire d'origine neurologique, provoquant des contractions involontaires des muscles de la vessie, peuvent être traités par des injections ciblées de Botox®.

Ces injections ont permis une réduction de la fréquence des contractions involontaires de la vessie et donc une diminution de l'incontinence.

*Incontinence : correspond à l'absence de contrôle volontaire de l'émission d'urine.

D'après afsep.fr

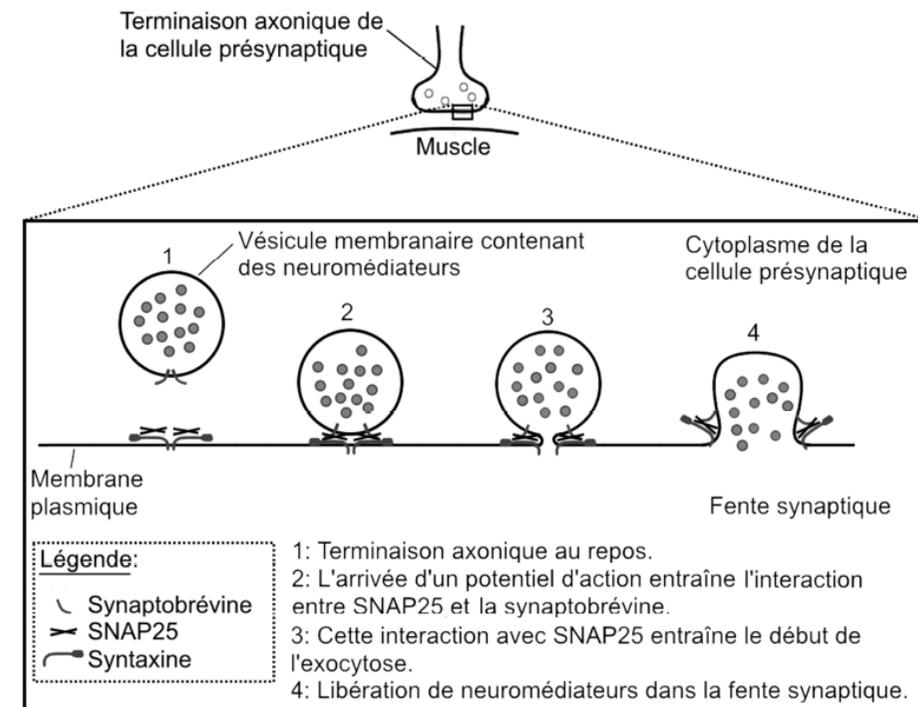
SVT	Thème 3A : Comportement, mouvement et système nerveux	Term Spé SVT
AP	Chapitre 1 : Les réflexes	ESTHER

Exercice de type 2 possible

Sujet - Niveau Expert / Challenge

À partir de l'étude des documents et des connaissances, expliquez comment l'utilisation d'extrait de venin de veuve noire peut constituer un espoir de traitement contre le botulisme.

DOCUMENT DE REFERENCE : Le mécanisme de libération de neurotransmetteurs au niveau d'une synapse.



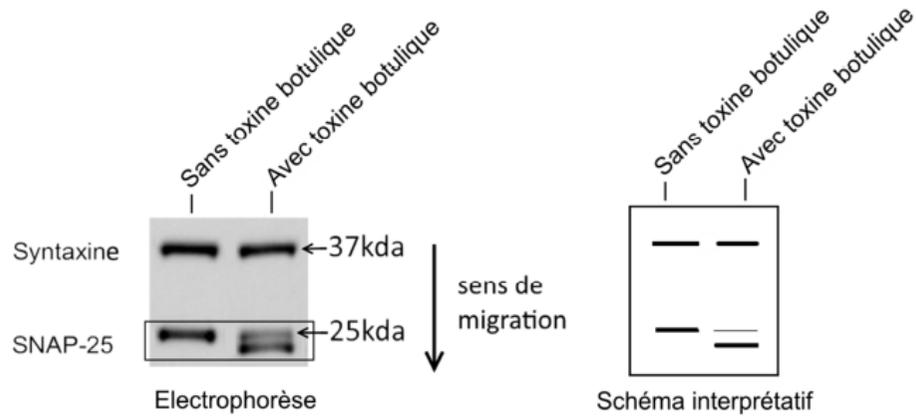
D'après <http://biochimej.univ-angers.fr>

Documents 1 : Action de la toxine botulique A sur la jonction neuromusculaire.

1a : Effet moléculaire de la toxine botulique A.

La toxine botulique de type A est produite par une bactérie du sol appelée *Clostridium botulinum*. Elle agit au niveau des jonctions neuromusculaires dans la terminaison du neurone présynaptique.

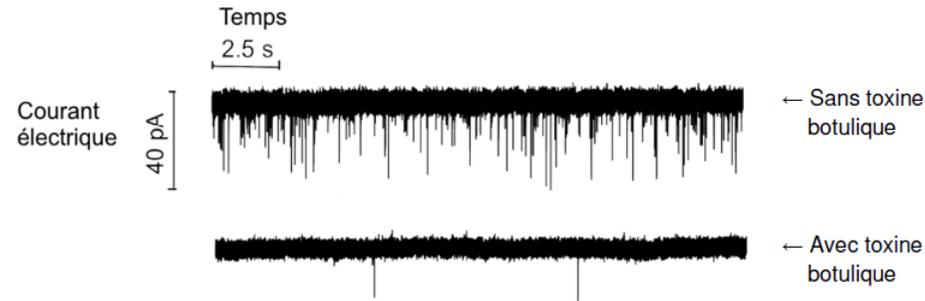
Pour observer son action moléculaire, on réalise une électrophorèse de la syntaxine et de SNAP25 présents dans la terminaison axonique de la cellule présynaptique, avec ou sans contact avec la toxine botulique A.



D'après Hubbard et al, Journal of visualized experiments, 2015

Remarque : L'électrophorèse est une technique permettant de séparer les molécules selon leur poids en les faisant migrer sur une membrane dans un champ électrique. Plus la molécule migre, plus elle est légère. Le chiffre indique un poids moléculaire exprimé en kilodalton (kda).

1b : Effet de la toxine botulique A sur l'activité électrique de la cellule post-synaptique.



Remarque : Les enregistrements ci-dessus montrent l'activité électrique d'une cellule post synaptique. Chaque pic vers le bas représente une réponse postsynaptique.

D'après Hubbard et al, Journal of visualized experiments, 2015

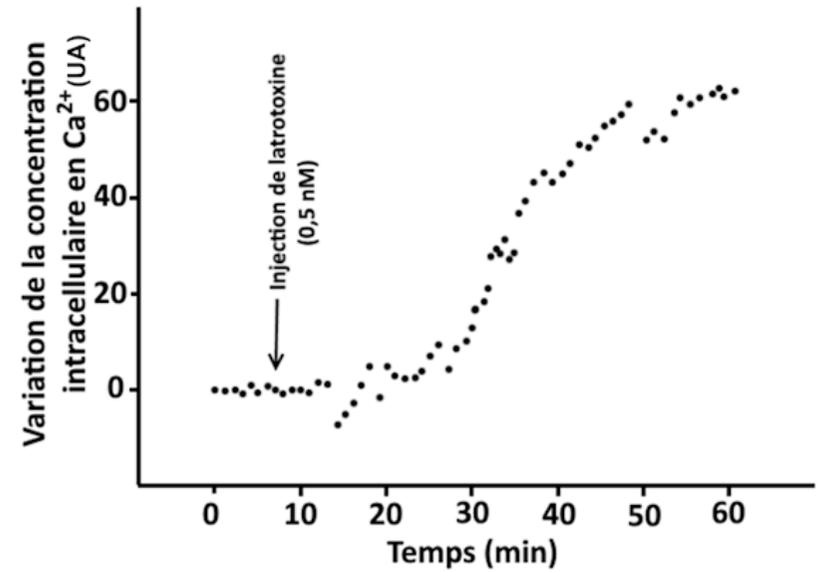
Documents 2 : Action de la toxine contenue dans le venin de l'araignée appelée veuve noire (*Latrodectus sp.*).

2a : Le venin de veuve noire.

Le venin de la veuve noire contient une molécule appelée latrotoxine agissant au niveau de la terminaison de l'axone de la jonction neuromusculaire.

D'après Hostelge, Baer, Pines, Brady, Visual Diagnosis in Emergency and Critical Care Medicine, 2011

2b : Effet de la latrotoxine sur la terminaison axonique du neurone présynaptique.

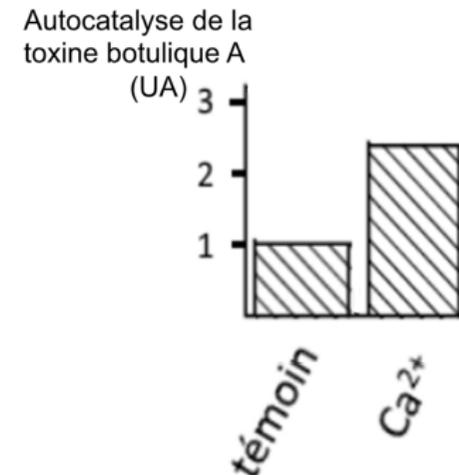


D'après Tsang et al, The Journal of Neurosciences, 2000

Documents 3 : Effet d'un essai de traitement expérimental du botulisme par des injections de toxine de veuve noire.

3a : L'autocatalyse de la toxine botulique A dans la terminaison du neurone présynaptique.

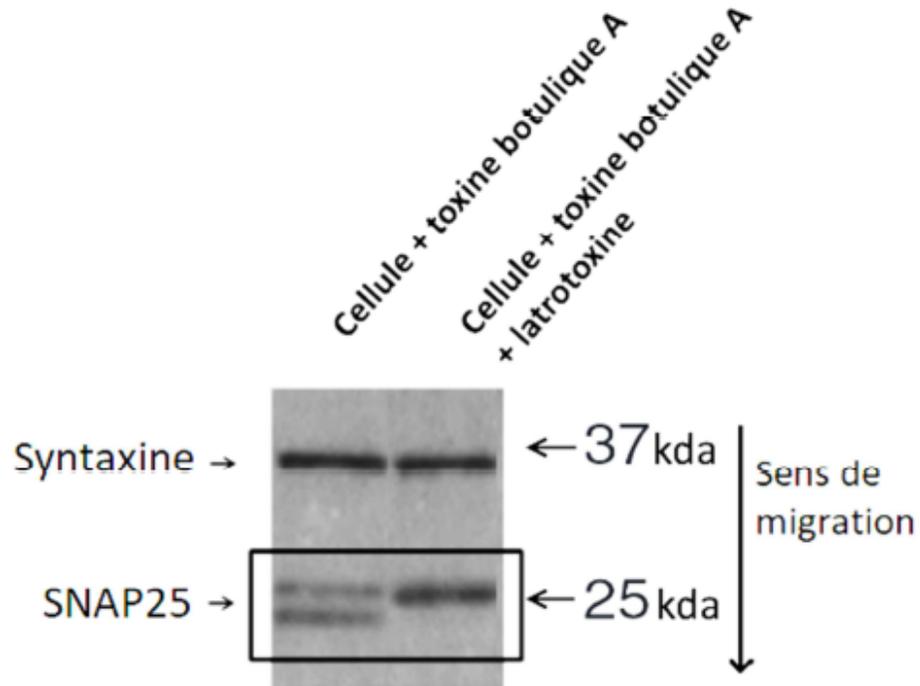
Il a été mis en évidence qu'une des extrémités de la toxine botulique A entraîne spontanément sa propre dégradation (= autocatalyse) et son inactivation. L'importance de cette dégradation spontanée a été testée en présence de Ca^{2+} ou en absence de Ca^{2+} (témoin).



D'après S. Ashraf Ahmed et al, The Protein Journal, 2004

3b : Effet de la latrotoxine sur les protéines impliquées dans l'exocytose.

Des cellules intoxiquées par la toxine botulique A sont soumises (ou non) à la présence de latrotoxine pendant 13 minutes. On réalise 48h plus tard une électrophorèse de la syntaxine et de SNAP25 de la cellule.



D'après Mesngon et McNutt, 2011

SVT	Thème 3A : Comportement, mouvement et système nerveux	Term Spé SVT
AP	Chapitre 1 : Les réflexes	ESTHER

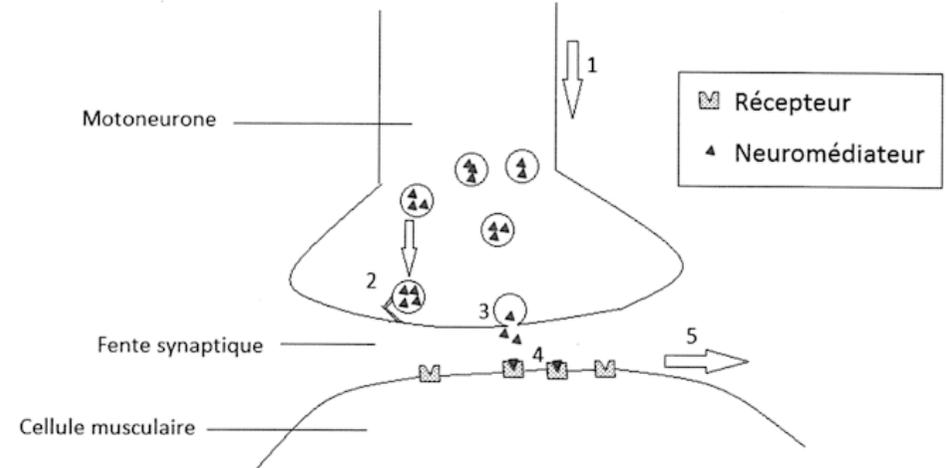
Exercice de type 2 possible

Sujet - Niveau Facile

Caenorhabditis elegans est un petit ver nématode dont le système nerveux, formé de 302 neurones et 7000 synapses, est bien connu. Il constitue un animal modèle pour étudier le fonctionnement de la synapse neuromusculaire. Des études de la synapse sont réalisées sur des vers portant une mutation au niveau du gène *unc-13* et présentant une paralysie complète des muscles.

À partir des informations extraites des documents et de vos connaissances, expliquer la paralysie des mutants *unc-13* et le rôle possible de la protéine codée par le gène *unc-13* chez le ver sauvage.

DOCUMENT DE REFERENCE : Les grandes étapes du fonctionnement synaptique



1. Arrivée d'un message nerveux de nature électrique.
2. Arrimage des vésicules synaptiques sur la membrane présynaptique. Cet arrimage nécessite la participation de nombreuses protéines.
3. Exocytose des vésicules nécessitant la participation de nombreuses protéines et la libération du neuromédiateur dans la fente synaptique.
4. Fixation du neuromédiateur sur les récepteurs post-synaptiques.
5. Naissance d'un potentiel d'action musculaire qui provoquera la contraction.

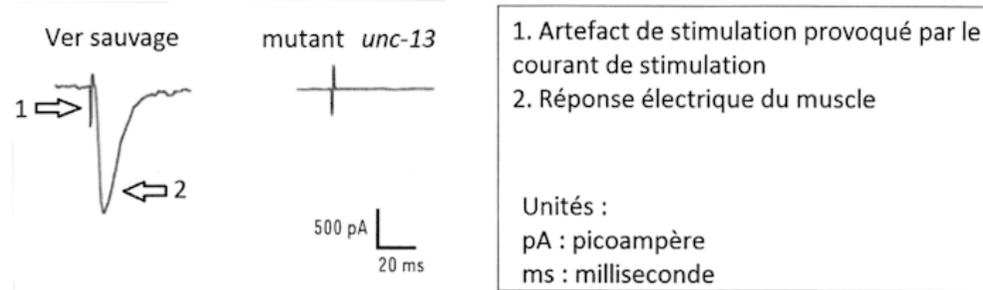
Document 1 : Résultats de la stimulation de motoneurones chez un ver sauvage et un ver mutant *unc-13*

Dispositif expérimental

Il permet :

- de stimuler électriquement les motoneurones qui innervent le muscle.
- d'enregistrer des phénomènes électriques au niveau du muscle.

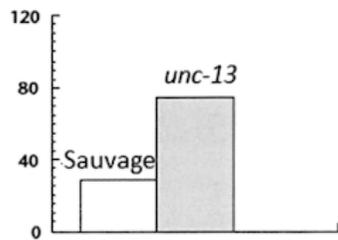
Enregistrements obtenus



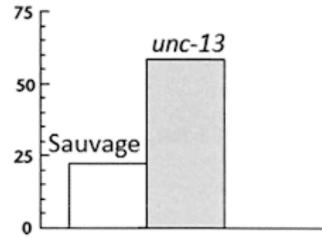
D'après Gracheva E. O et al. *J. Physiol*, 2007 et Christelle C., BESSEREAU J.C., *Médecine Sciences*, 2003

Document 2 : Nombre de vésicules dans les terminaisons synaptiques après stimulation des motoneurones

Nombre de vésicules présynaptiques



Nombre de vésicules arrimées à la membrane présynaptique



D'après Richmond J.E. et al. *Nature America Inc* 1999

Document 3 : Contenu des vésicules présynaptiques et réponse électrique du muscle lors de l'injection de nicotine dans la fente synaptique chez le ver sauvage et le ver mutant *unc-13*

	Ver sauvage	Ver mutant <i>unc-13</i>
Contenu des vésicules présynaptiques	Acétylcholine	Acétylcholine
Injection de nicotine* dans la fente synaptique	Contraction de la cellule musculaire	Contraction de la cellule musculaire

*La nicotine est une molécule ayant une structure tridimensionnelle proche de celle de l'acétylcholine

D'après Boulin T. et al, 2008