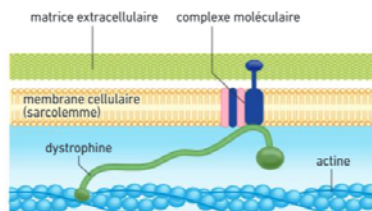


SVT	Thème 3B : Produire le mouvement : contraction musculaire et apport d'énergie	Term Spé SVT
Ac	Chapitre 1 : La cellule musculaire : une structure spécialisée permettant son propre raccourcissement	ESTHER

Activité 1 – Les myopathies, des dysfonctionnements moléculaires à l'origine des problèmes de motricité

La dystrophine est une protéine reliant la matrice extracellulaire des cellules musculaires aux filaments d'actine contenues dans le cytoplasme. Les molécules de dystrophine soutiennent et stabilisent ainsi les fibres musculaires durant les cycles de contraction/relâchement des myofilaments.

Plusieurs maladies génétiques rares provoquent une dégénérescence musculaire irréversible, notamment la myopathie de Duchenne et la myopathie de Becker.



Consignes :

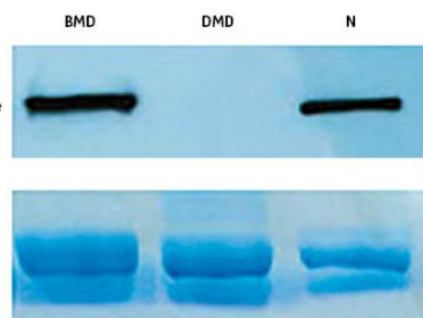
- 1) A partir de l'étude des documents, identifier et expliquer les différences entre les deux myopathies
- 2) A partir de l'étude des résultats de thérapie génique à l'essai (doc 4) et de vos connaissances, déterminer si les deux myopathies pourraient être guéries de cette manière.

Document 1 – Symptômes et immuno-empreintes des deux myopathies (Source : manuel Nathan)

a- Symptômes et caractéristiques des deux myopathies

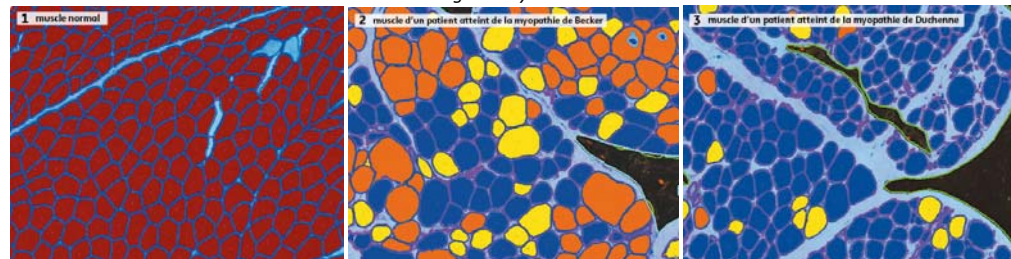
La **myopathie de Duchenne** débute vers l'âge de 3 ans et se poursuit avec des faiblesses musculaires de plus en plus marquées. Les individus malades meurent assez jeunes par paralysie respiratoire.

La **myopathie de Becker** se manifeste plus tardivement que la précédente, les symptômes sont moins marqués et l'évolution est plus lente.



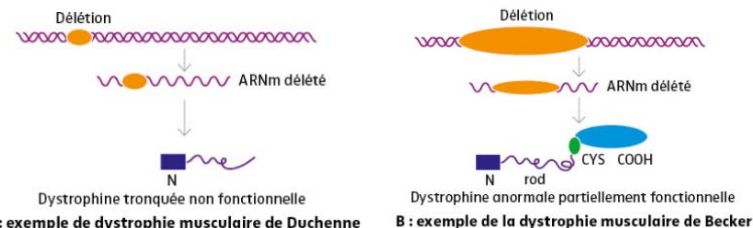
b- Immuno-empreinte de la dystrophine chez un individu atteint de la myopathie de Becker (BDM), de la myopathie de Duchenne (DMD) et chez un individu sain (N). La myosine sert de témoin.

c- Comparaison de l'abondance des fibres musculaires chez un individu normal, atteint de BDM et atteint de DMD



Légendes : bleu foncé = absence de fibres musculaires ; jaune = fibres peu abondantes, oranges = fibres moyennement abondantes, rouge = fibres très abondantes

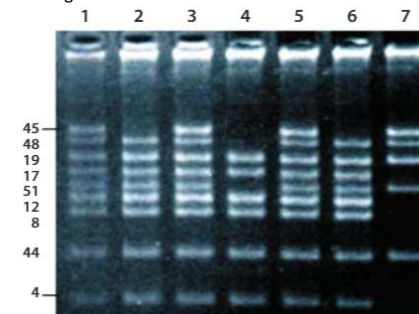
Document 2 – Expression du gène de la dystrophine dans les deux myopathies (Source : manuel Nathan)



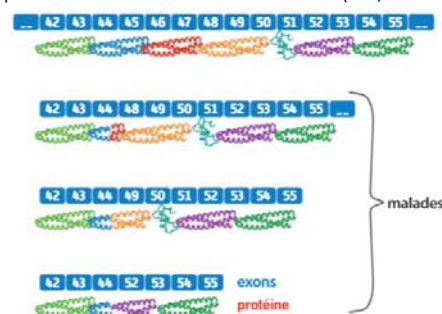
Document 3 – Etude de l'expression de différents exons du gène de la dystrophine dans la myopathie de Duchenne (Source : manuel Bordas)

Le gène de la dystrophine, localisé sur le chromosome X est le plus long gène connu chez l'être humain : $2,3 \cdot 10^6$ pb ! Ce gène est constitué de 79 exons (portions d'ARN conservés lors de l'épissage de l'ARN pré-messager). On compare donc différents individus (sains et malades) sur certains exons pour comprendre l'origine génétique de la maladie.

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



b- Représentation de la production de la protéine (en hélices) à partir des exons du DMD selon les individus (sain/malades)

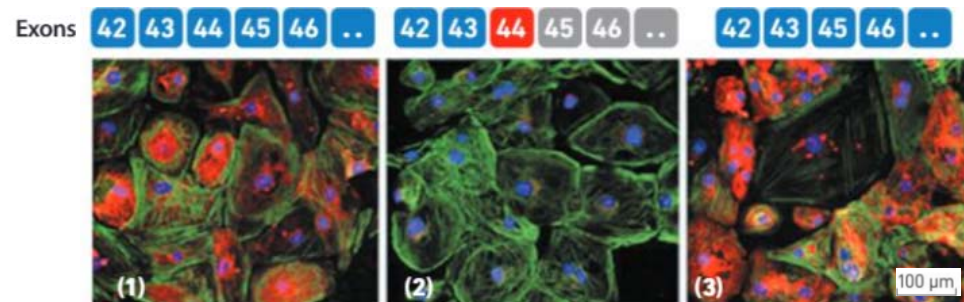


Grâce à la technique PCR, neuf exons du gène ont été recherchés chez plusieurs sujets (exons 4, 8, 12, 17, 19, 44, 45, 48 et 51). L'électrophorèse ci-dessus présente les résultats obtenus pour des sujets en bonne santé (1, 3 et 5) et des sujets atteints de DMD (sujets 2, 4, 6 et 7).

Document 4 – Expression du gène de la dystrophine dans les deux myopathies (Source : manuel Nathan)

L'une des formes graves de DMD provient d'une mutation de l'exon 44 entraînant la formation d'un codon-stop prématuré et ainsi la synthèse d'une dystrophine très courte. Par thérapie génique, en utilisant le scalpel moléculaire CRISPR-Cas9, des chercheurs parviennent à éliminer cet exon 44.

Les résultats de cette expérience sont présentés ci-dessous. Les photographies montrent les fibres 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 lorsqu'elle est suffisamment longue



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