

SVT	Thème 3A : Comportement, mouvement et système nerveux	T Spé SVT
Act	Exercice de type 2	ESTHER

Activité – Type 2 - Une origine possible de la sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), aussi connue sous le nom de maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative grave qui se traduit par une paralysie progressive des muscles impliqués dans la motricité volontaire. Dans 10% des cas, l'origine génétique est envisagée. Aujourd'hui, une trentaine de gènes impliqués a été identifiée, dont le gène nommé *Fus*, qui intéresse particulièrement les chercheurs car il serait responsable des formes les plus graves de la SLA.

Montrer comment une mutation du gène *Fus* peut être impliquée dans le développement de la sclérose latérale amyotrophique.

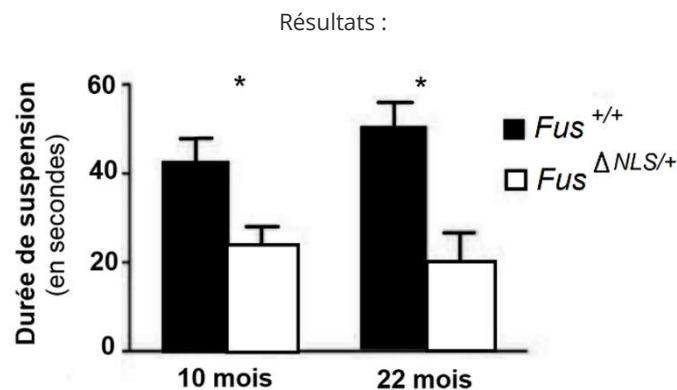
Vous organiserez votre réponse selon une démarche de votre choix intégrant des données des documents et les connaissances utiles.

Document 1 : conséquences d'une mutation du gène *Fus* sur les capacités motrices de souris

Les capacités motrices de deux lots de souris sont testées :
 – des souris sauvages (*Fus*^{+/+}) homozygotes pour le gène *Fus*
 – des souris (*Fus*^{ΔNLS/+}) hétérozygotes présentant un allèle muté et un allèle non muté du gène *Fus*. Ces souris présentent des symptômes similaires à ceux observés en début de SLA.

Document 1a : test de la « grille inversée » sur des souris

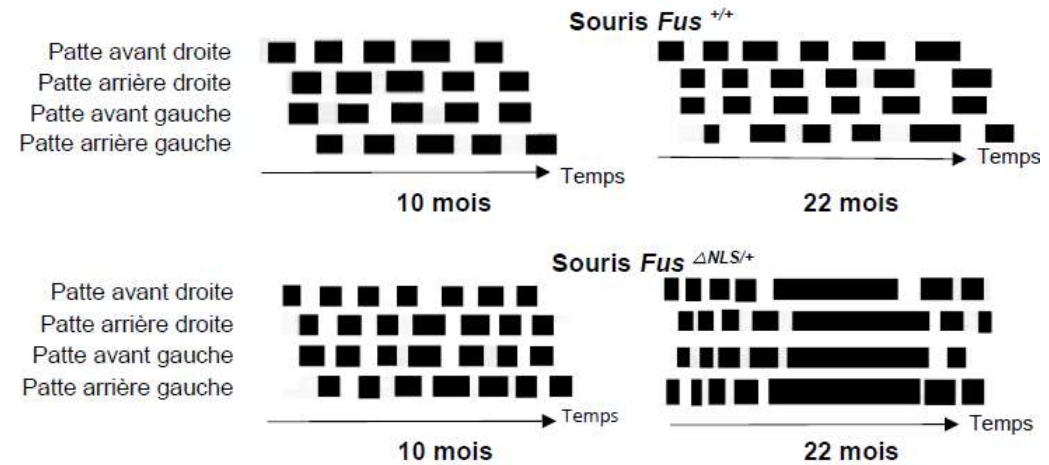
Des souris sont placées sur une grille que l'expérimentateur retourne. Ce test, non stressant pour les souris, permet de mesurer la force musculaire de l'animal. Le temps durant lequel la souris reste accrochée avant de retomber sur un matelas est mesuré. Ce test est réalisé chez des souris âgées de 10 mois et de 22 mois.



* : différences significatives entre les souris de même âge

Document 1b : test du « catwalk » sur des souris

Des souris marchent sur une plateforme en verre tandis qu'une caméra enregistre les mouvements depuis le dessous. Les paramètres liés à la marche, tels que la forme de la foulée, la vitesse de balancement de chaque patte sont mesurés. Ici, chaque trace correspond au temps passé par une patte de la souris sur le sol. Ce test est réalisé chez des souris âgées de 10 mois et de 22 mois.

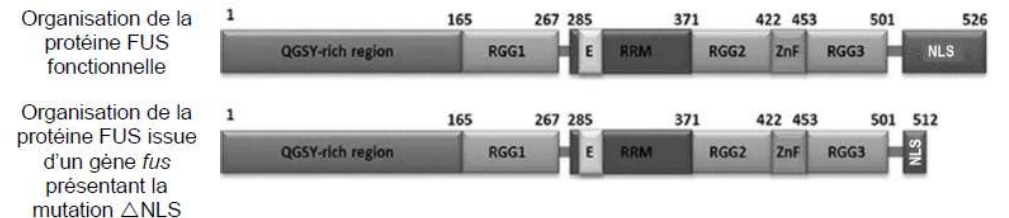


Source : d'après J. Scekic-Zahirovic. Conditional truncation of the FUS protein in mice. *Neurons and Cognition*.2016

Document 2 : conséquence de la mutation ΔNLS du gène *Fus* aux échelles moléculaire et cellulaire

Document 2a : organisation de deux versions de la protéine FUS

La protéine qui résulte de l'expression du gène *Fus* présente différents domaines, dont le domaine NLS. Les numéros correspondent à la position des acides aminés dans la protéine.



Source : d'après H. An et al.- *Acta Neuropathologica Communications*- 2019

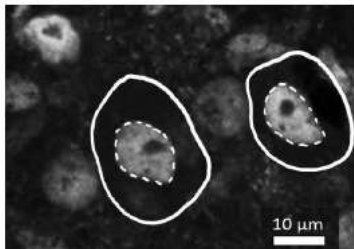
Document 2b : localisation de la protéine FUS dans les cellules musculaires

Afin de comprendre le rôle du domaine NLS de la protéine FUS dans la localisation de cette protéine au sein de la cellule, différentes souris présentant ou non des mutations dans la séquence NLS du gène Fus sont étudiées :

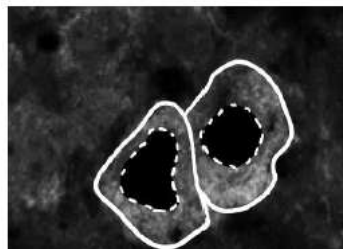
- des souris sauvages (Fus^{+/+})
 - des souris homozygotes (Fus^{ΔNLS/ΔNLS}), présentant deux allèles mutés du gène Fus.
- En début d'expérience, dans les deux lots de souris, la protéine FUS est localisée dans le cytoplasme suite à la traduction de l'ARNm Fus.
- Chez ces souris, une coloration par immunomarquage a été réalisée afin de localiser la protéine FUS dans les cellules musculaires. Plus la zone de l'image est claire, plus la quantité de protéines ciblées est importante.

Localisation de la protéine FUS dans les cellules en fin d'expérience :

Souris Fus^{+/+}



Souris Fus^{ΔNLS/ΔNLS}

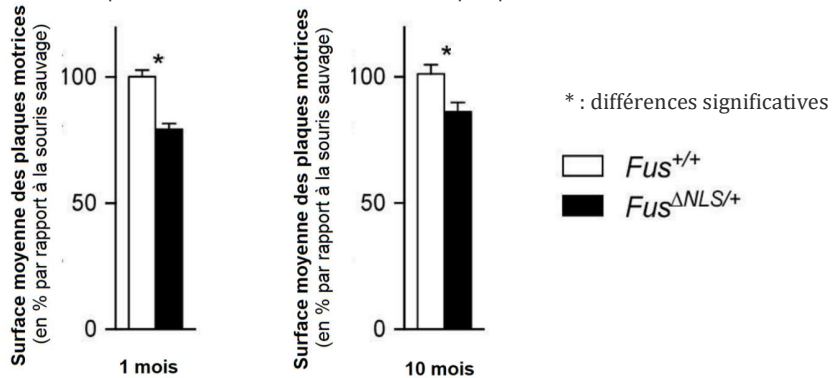


Source : d'après J. Scekkic-Zahirovic, L. Dupuis, The Embo Journal Vol 35 2016

— Limite des cellules
 - - - - Limite des noyaux

Document 3 : caractéristiques de la jonction neuromusculaire chez les souris mutantes pour la séquence NLS du gène Fus à l'âge de 1 mois et de 10 mois

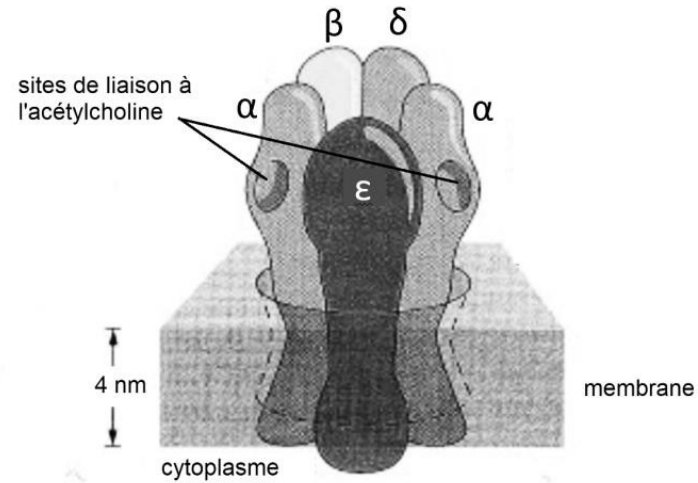
Deux lots de souris sont étudiés : les souris sauvages Fus^{+/+}, et les souris hétérozygotes Fus^{ρNLS/+}. Chez ces souris, une coloration par immunomarquage a été réalisée afin de quantifier les récepteurs à acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. La coloration permet d'évaluer la surface de la plaque motrice.



On appelle plaque motrice la zone spécialisée à la surface des cellules musculaires comprenant ces récepteurs à acétylcholine. Source : d'après Gina Picchiarelli, L. Dupuis, ...Nature Neuroscience 2019

Document 4 : structure du récepteur à acétylcholine et expression des gènes codant pour ses sous-unités

Structure du récepteur à acétylcholine

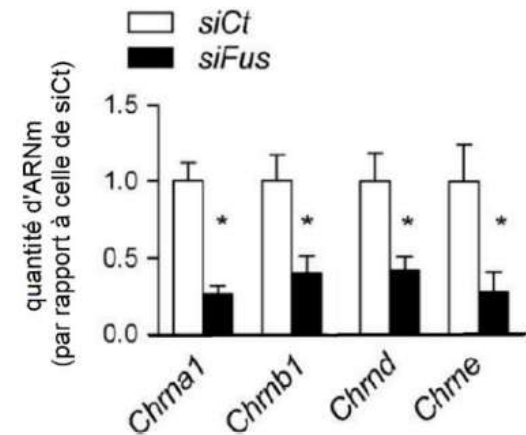


Source : La cellule - Alberts

Le niveau de transcription de chacun des quatre gènes codant pour les sous-unités du récepteur à acétylcholine a été quantifié sur deux lots de cellules :

- les cellules siFus (des cellules génétiquement modifiées exprimant quatre fois moins de protéines FUS que les témoins). Ce type de cellules présente les mêmes caractéristiques que les cellules présentant une mutation du gène Fus
- les cellules siCt (des cellules non modifiées issues de souris saines).

Chrna1 : sous-unité α (alpha) du récepteur
 Chrb1 : sous-unité β (beta) du récepteur
 Chrd1 : sous-unité δ (delta) du récepteur
 Chre1 : sous-unité ε (epsilon) du récepteur



* : différence significative

Source : d'après G. Picchiarelli - Rôle du muscle squelettique dans la Sclérose Latérale Amyotrophique ...