

Exercice 2: Un cas de myopathie

Démarche - Construction de la réponse

Une démarche est considérée comme cohérente si elle est logique et qu'elle permet de répondre au problème posé.

- Une introduction concernant le sujet et amenant la problématique
- Une réponse structurée et organisée par parties
- Une conclusion

Analyse des documents et connaissances

➡ Éléments scientifiques : Informations utiles tirées des documents : l'ordre d'étude des documents dépendra de la démarche du candidat

- **Document 1** : Organisation normale de la structure du muscle squelettique de l'enfant : succession de sarcomères + présence de mitochondries dans le sarcoplasme. → myopathie non liée à un problème de structure du muscle mais à un problème de fonctionnement.
- **Document 3** : Fonctionnement des sarcomères basés sur l'interaction entre les myofilaments d'actine et de myosine selon un cycle. L'hydrolyse de l'ATP en ADP + Pi présent dans la tête de myosine l'active et lui permet de se fixer à l'actine dans des sites libérés suite à l'arrivée de calcium. Le départ de l'ADP provoque l'abaissement de la tête de myosine et le coup de rame permettant de rapprocher les stries Z du sarcomère. Ce dernier se raccourcit. Afin de revenir à la position d'origine, l'ATP doit se fixer sur la tête de myosine ce qui provoque son détachement de l'actine. → Un dysfonctionnement de ce cycle pourrait expliquer l'hypotonie de cet enfant.
- **Document 2** : Mitochondrie = organe constitué de deux compartiments : matrice et crêtes mitochondriales. Lieu de la respiration cellulaire qui permet de régénérer ATP nécessaire à la contraction. → Si le cycle de Krebs et/ou la chaîne respiratoire ne se déroulent pas correctement alors la régénération d'ATP est limitée ce qui pourrait expliquer l'hypotonie.
- **Document 4** : La chaîne respiratoire est constituée de 4 complexes protéiques et d'une ATP synthase présents dans les crêtes mitochondriales. Elle permet par un transport d'électrons d'accumuler des protons dans l'espace intermembranaire. Ce flux de protons provoque la synthèse d'ATP par l'ATP synthase. Cette étape permet de régénérer 32 ATP en plus des 2 ATP générés par glycolyse dans le cytoplasme et des 2 ATP générés par le cycle de Krebs dans la matrice mitochondriale. → Un dysfonctionnement d'un des éléments intervenant dans la chaîne respiratoire empêcherait la régénération optimale d'ATP.
- **Document 5** : Le gène Cox6a2 code la protéine COX impliquée dans la chaîne respiratoire dans les mitochondries présentes dans les cellules musculaires.
- **Doc 5a et b** : La coloration COX dans les muscles de la patte des souris homozygotes pour la version mutée du gène est très limitée contrairement à celle des souris non mutées. Comme l'intensité est proportionnelle à l'activité de l'enzyme Cox, on en déduit que cette activité est quasi-nulle chez les souris mutées empêchant la régénération d'ATP.
- **Doc 5c** : Cette baisse d'activité enzymatique ne concerne cependant que le complexe IV de la chaîne respiratoire (activité enzymatique de 4UA pour les souris sauvages contre 0,5 UA pour les souris mutées / activité enzymatique identique pour les deux souris pour les autres complexes). Le complexe IV est le dernier de la chaîne respiratoire ; il transfère les électrons au dernier accepteur H_2O .
- **Doc 5c** : Cette baisse d'activité est expliquée par une diminution de la quantité de protéines dans le complexe IV chez toutes les souris mutées testées (la quantité de protéines des autres complexes est identique chez toutes les souris, qu'elles soient sauvages ou mutées) → La mutation du gène Cox6a2 entraîne la diminution de la synthèse de la protéine COX, présente dans le complexe IV de la chaîne respiratoire. Cette étape de la respiration est donc incomplète et ne permet pas une accumulation optimale de protons et par conséquent une synthèse optimale d'ATP.
- **Document 6** : La comparaison du génotype d'une personne saine et de celui de l'enfant malade montre la présence d'un seul allèle muté du gène Cox6a2 chez l'enfant. La mutation est une substitution de C en A en 113^{ème} position. → Pour l'enfant seul l'allèle non muté permet de former une protéine COX fonctionnelle. Ainsi il ne possèdera pas une quantité suffisante de cette protéine pour permettre un fonctionnement optimal de la chaîne respiratoire.

➡ Connaissances mobilisées

Notion de sarcomère, élément contractile

Notion de mitochondrie, organe impliqué dans la respiration cellulaire

Notion de cycle de Krebs + de chaîne respiratoire

Lien gène - protéine

Mise en relation et compréhension globale (la rédaction de cet item ne donne pas un modèle de résolution)

L'enfant de ce couple est hétérozygote pour le gène Cox6a2 (doc 6). La présence d'un allèle muté entraîne la synthèse d'une quantité limitée de protéine COX fonctionnelle qui intervient dans le complexe IV de la chaîne respiratoire (doc 5 et 3). Cela ne permet pas un transfert efficace d'électrons et réduit l'accumulation de protons dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie (doc 3 et 2) limitant la régénération de l'ATP. Ainsi seules la glycolyse et le cycle de Krebs se réalisent de manière optimale mais ces deux étapes ne régénèrent que peu d'ATP. Or l'ATP est indispensable au cycle de contraction des sarcomères : il permet le détachement de la tête de myosine de l'actine ce qui permet le retour du sarcomère à sa taille initiale et son hydrolyse déclenche la contraction (doc 3). Ainsi, malgré une organisation normale des fibres musculaires (doc 1), l'enfant présente une faiblesse musculaire expliquée par une régénération trop limitée d'ATP pour poursuivre et maintenir la contraction des muscles des 4 membres et du cœur.

L'organisation de l'exposé est ici spécifiquement évaluée : la démarche personnelle a-t-elle une logique apparente ? Le problème posé est-il pris en compte tout au long de la démarche ? La démarche n'omet-elle pas la prise en compte d'éléments importants pour répondre en totalité au problème posé ? Une réponse conclusive est-elle apportée au problème posé ? La rédaction est-elle de qualité (expression claire, vocabulaire scientifique rigoureux, illustrations éventuelles, etc.) ?

Démarche de résolution personnelle		
2	1	0
Construction d'une démarche cohérente bien adaptée au sujet	Construction insuffisamment cohérente de la démarche	Absence de démarche ou démarche incohérente

L'échelle des informations est ici spécifiquement évaluée : quelles sont les informations identifiées comme étant en lien avec le problème posé (sélection) ? Leur analyse est-elle précise (quantification, conditions d'obtention des données, identification du témoin, prise en compte des barres d'erreurs...) ? Quelles sont les connaissances mobilisées (de façon explicite ou implicite) ? Sont-elles en lien avec le problème posé (choix pertinent) ? Sont-elles exactes ?

Analyse des documents et mobilisation des connaissances ⁴ , dans le cadre du problème scientifique posé				
4	3	2	1	0
Informations issues des documents pertinentes, rigoureuses et complètes et connaissances mobilisées pertinentes et complètes pour interpréter	Informations issues des documents pertinentes, rigoureuses et complètes mais connaissances à mobiliser insuffisantes pour interpréter	Informations issues des documents incomplètes ou peu rigoureuses et connaissances à mobiliser insuffisantes pour interpréter	Seuls quelques éléments <i>pertinents</i> issus des documents et/ou des connaissances	Absence ou très mauvaise qualité de traitement des éléments prélevés

L'échelle des mises en relation est ici spécifiquement évaluée : comment les informations et les connaissances sont-elles exploitées pour répondre au problème posé ? Des interprétations pertinentes sont-elles proposées ? Des critiques sont-elles formulées ? Les relations de cause à effet ou les corrélations attendues sont-elles identifiées ?

Exploitation (mise en relation/cohérence) des informations prélevées et des connaissances ³ au service de la résolution du problème			
3	2	1	0
Argumentation complète et pertinente pour répondre au problème posé	Argumentation incomplète ou peu rigoureuse		Argumentation absente et/ou réponse explicative absente ou incohérente
Réponse <i>explicative, cohérente et complète</i> au problème scientifique	Réponse explicative cohérente avec le problème posé	Absence de réponse ou réponse non cohérente avec le problème posé	