

Exercice 2

(/8 points)

PRODUIRE LE MOUVEMENT : CONTRACTION MUSCULAIRE ET APPORT D'ÉNERGIE

Une maladie mitochondriale, le syndrome NARP

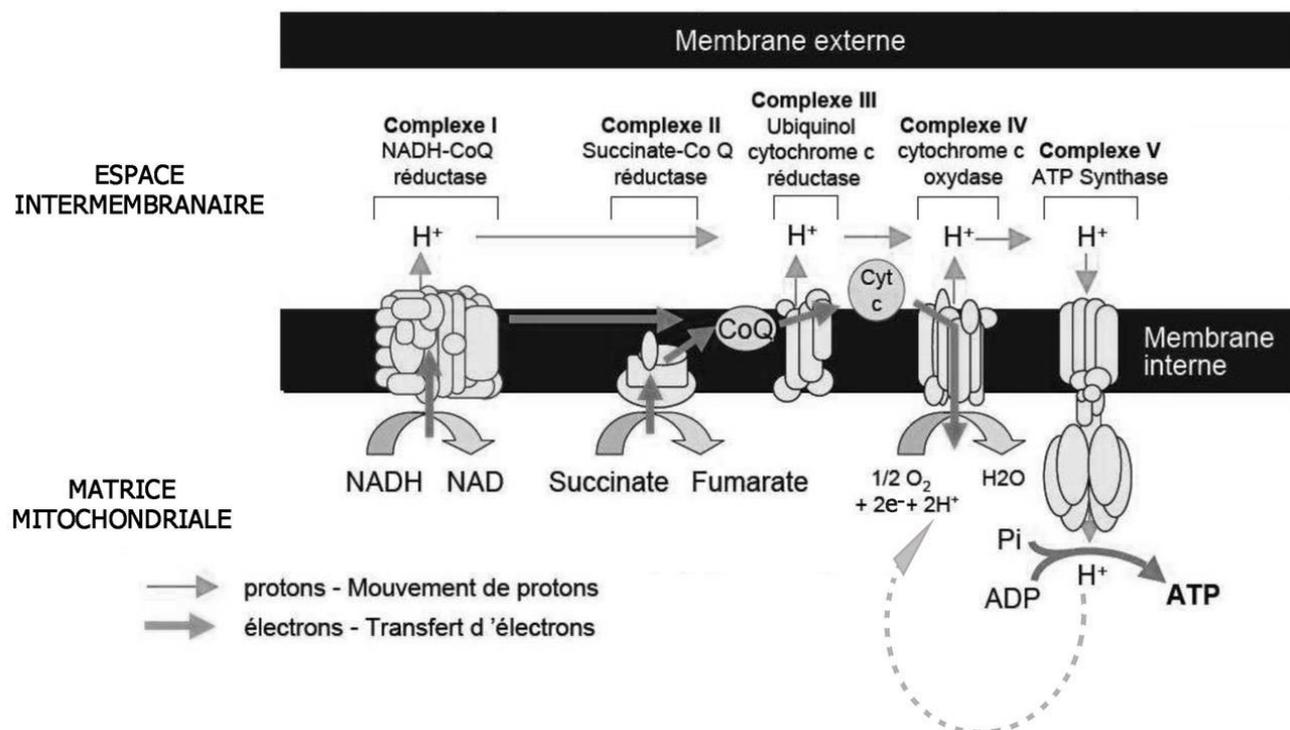
Le syndrome NARP (Neuropathie Ataxie et Rétinite Pigmentaire) est une maladie génétique dont les symptômes cliniques apparaissent progressivement. Des recherches ont établi que cette maladie implique l'ATP synthase mitochondriale (ou complexe V), un complexe protéique enzymatique localisé dans la membrane interne des mitochondries.

Montrer qu'une mutation du gène de l'ATP synthase transmise par hérédité cytoplasmique peut être à l'origine du syndrome NARP.

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

Document 1 : organisation et fonctionnement des complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire dans la membrane mitochondriale

CYTOSOL



Source : d'après Laetitia Berg Alonso. Déficiences de la chaîne respiratoire mitochondriale avec instabilité de l'ADN mitochondrial : identification de nouveaux gènes et mécanismes. Sciences agricoles. Université Côte d'Azur, 2016

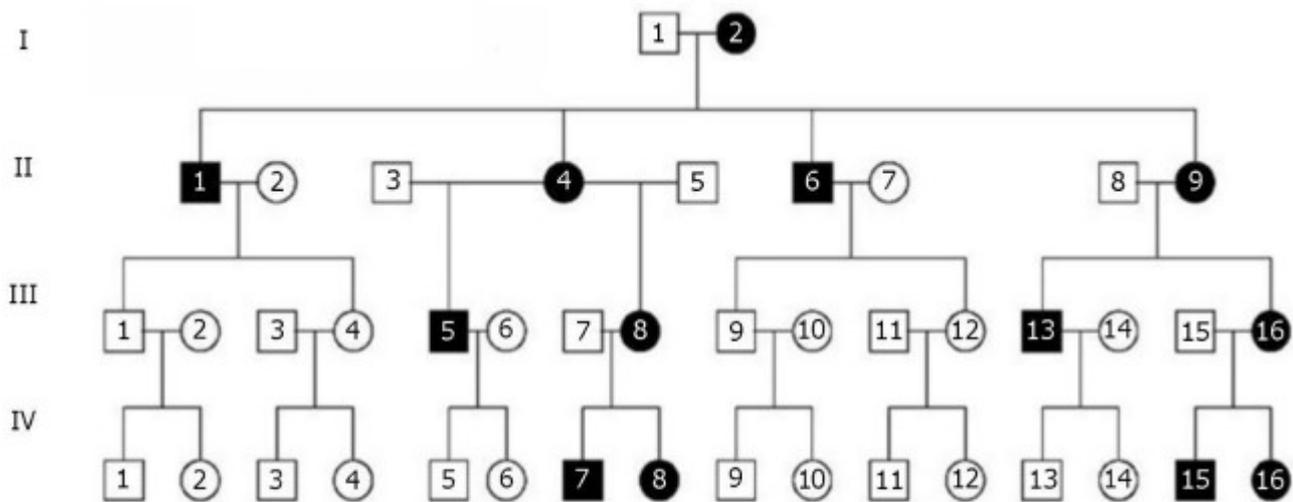
Document 2 : origine génétique des sous-unités des 5 complexes enzymatiques constituant la chaîne respiratoire

Chaque complexe enzymatique de la chaîne respiratoire est formé de plusieurs sous-unités, codées soit par le génome nucléaire, soit par le génome mitochondrial.

Complexes	Nom	Sous-unités codées par le génome nucléaire	Sous-unités codées par le génome mitochondrial
I	NADH-CoQ réductase	36	7
II	Succinate-CoQ réductase	4	0
III	Ubiquinol-cytochrome c réductase	10	1
IV	Cytochrome c oxydase	10	3
V	ATP synthase	12	2

Source : Pierre Lescuyer. Étude de l'expression des gènes nucléaires codant pour les sous-unités du complexe I mitochondrial humain. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Joseph-Fourier – Grenoble I, 2002.

Document 3 : arbre généalogique d'une famille dont certains membres souffrent du syndrome NARP

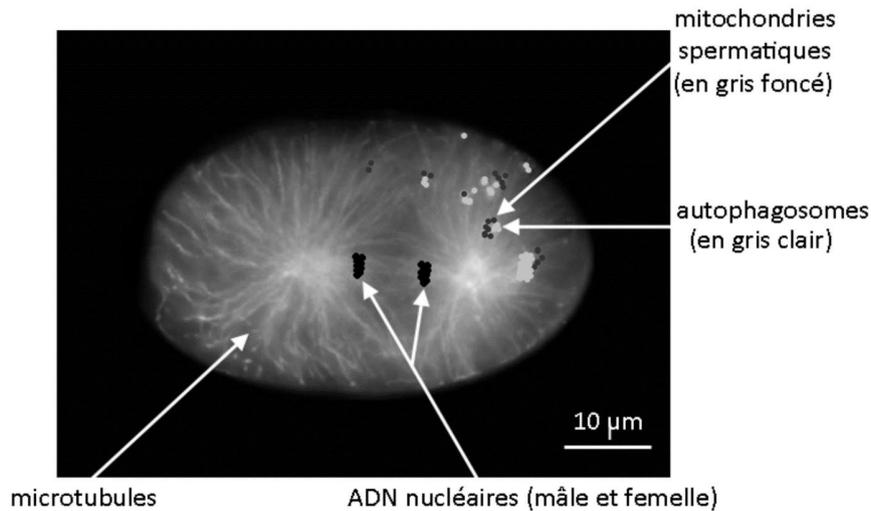


- femme malade
- homme malade
- femme saine et non porteuse de la mutation
- homme sain et non porteur de la mutation

Source : d'après CHU Angers – J.Cassereau – Département de neurologie

Document 4 : devenir de certains organites paternels lors de la fécondation chez *Caenorhabditis elegans* (un petit ver d'un millimètre environ, transparent et non-parasitaire).

Photo d'une cellule œuf de *Caenorhabditis elegans* avec mise en évidence des mitochondries spermatiques (issues du spermatozoïde) et des autophagosomes (grâce à la technique de fluorescence)



Les microtubules de l'embryon de *Caenorhabditis elegans* participent à la localisation et à la séquestration des mitochondries spermatiques dans des autophagosomes.

Un autophagosome est une structure permettant la dégradation par lyse de certains organites.

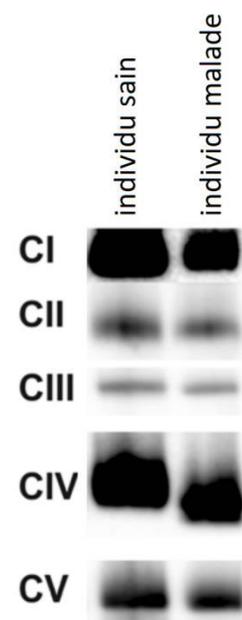
Des études ont montré que ce processus, appelé autophagie, participe également à la dégradation des organites paternels chez les mammifères. Néanmoins les mécanismes précis de cette autophagie restent encore à élucider.

Source : d'après *Development*, V.Galy

Document 5 : électrophorèse des complexes I à V de la chaîne respiratoire dans des cellules provenant d'un individu sain et d'un individu atteint du syndrome NARP

L'électrophorèse a pour but de séparer des molécules chargées au travers d'un gel sous l'effet d'un champ électrique. En fonction de différents paramètres (charge, masse...), la vitesse de migration va être variable, ce qui permet la séparation des différentes molécules. Après révélation avec une technique adaptée, celles-ci sont alors visualisables sous forme de bandes. La présence d'une bande indique la présence d'une molécule.

Le document ci-dessous présente le résultat d'une électrophorèse des complexes I à V de la chaîne respiratoire dans des cellules provenant d'un individu sain et d'un individu atteint du syndrome NARP. Pour en faciliter la lecture, les différentes bandes obtenues ont été replacées dans l'ordre des complexes au sein de la chaîne respiratoire.



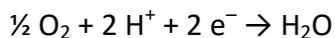
CI à CV = complexe I à V de la chaîne respiratoire

Remarque : le décalage visible au niveau du complexe IV est un artéfact, donc non significatif.

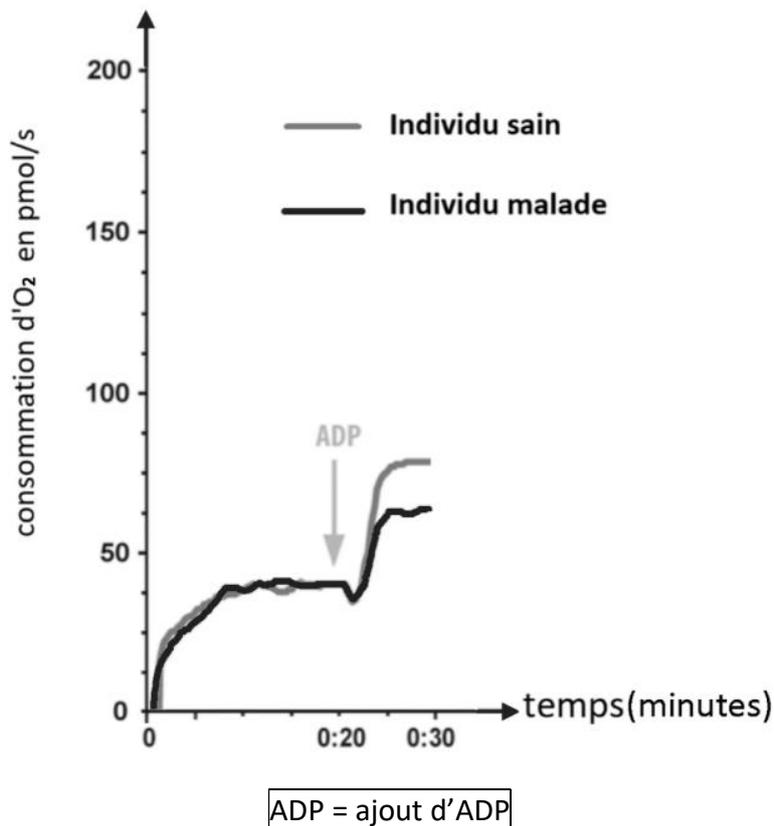
Source : d'après *Defective mitochondrial ATPase due to rare mtDNA m. 8969G> A mutation—causing lactic acidosis, intellectual disability, and poor growth—P Isohanni, CJ Carroll, CB Jackson, M Pohjanpelto... – neurogenetics, 2018 – Springer*

Document 6 : évaluation de l'activité de l'ATP synthase

Les protons accumulés dans l'espace intermembranaire grâce aux complexes I, III et IV, créent un gradient de protons entre l'espace intermembranaire et la matrice. Ce gradient permet la synthèse d'ATP par l'ATP synthase (complexe V) à partir d'ADP + Pi. Dans la matrice, les protons se combinent au dernier accepteur d'électrons, le dioxygène, pour former de l'eau :



Consommation d'O₂ dans des cellules provenant d'un individu non-atteint (sain) et d'un individu atteint du syndrome NARP, avant et après ajout d'ADP



Source : modifié d'après *Defective mitochondrial ATPase due to rare mtDNA m. 8969G> A mutation-causing lactic acidosis, intellectual disability, and poor growth* – P Isohanni, CJ Carroll, CB Jackson, M Pohjanpelto... – *neurogenetics*, 2018 – Springer

Nom, Prénom :		Type 2	/8
---------------	--	---------------	-----------

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

On cherche à comprendre l'origine et la transmission du syndrome de NARP.

Idées essentielles :

- Les personnes atteintes par le syndrome NARP se caractérisent pas une déficience dans la production d'ATP lors de la respiration cellulaire
- La mutation est transmise selon une hérédité cytoplasmique car elle concerne un gène codant pour une sous-unité de l'ATP synthase localisé dans le génome mitochondriale

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

Doc 1 :

- La chaîne respiratoire, localisée dans la membrane interne de la mitochondrie comporte 5 complexes dont l'ATP synthase
- Une série de réactions d'oxydo-réduction débute par l'oxydation des coenzymes réduits, ce qui libère des électrons qui seront utilisés au final lors de la réduction d'O₂ en H₂O. Ce transfert d'électrons le long de la chaîne est associé au passage de protons dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie. Le passage des protons dans l'ATP synthase vers la matrice permet la fabrication d'ATP.

Doc 2 :

- Les complexes enzymatiques composant la chaîne respiratoires sont composés de plusieurs sous-unités. Les sous-unités de ces complexes sont issues de l'expression de gènes étant localisés dans le génome nucléaire ou mitochondrial (à l'exception complexe 2 dont toutes les sous-unités sont d'origine nucléaire).

Doc 3 :

- Les pères malades n'ont jamais transmis la maladie à leur fils : le gène muté n'est pas sur le Y
- Si le gène muté était sur le X, le père malade II1 serait Xm//Y, sa fille serait donc forcément porteuse d'un allèle Xm qu'elle aurait transmis à son fils IV4, qui devrait être malade, ce qui n'est pas le cas.
- Si le gène muté était sur un autosome et dominant, alors les parents malades ayant des enfants avec une personne saine aurait du avoir environ la moitié d'enfants malades (ou plus s'ils sont homozygotes). Or les pères malades n'ont jamais d'enfant malade.
- Si le gène muté est sur un autosome et récessif : pour avoir des enfants malades les individus III15, II8, II5 devraient être porteurs sains, ce qui est peu probable car c'est une maladie rare et ces individus sont extérieurs à la famille.
- Les pères malades ne transmettent jamais la maladie**
- Tous les enfants d'une mère malades sont malades -> hérédité cytoplasmique**

Doc 4 :

- Dans une cellule-œuf de *C. elegans*, on remarque une colocalisation des mitochondries issues des spermatozoïdes et des autophagosomes. Or ces autophagosomes permettent la lyse de certains organites. Ces mitochondries d'origine paternelles sont donc détruites.
- Des mécanismes similaires existent chez les mammifères, donc je suppose que les mitochondries d'une cellule œuf sont d'origine maternelle uniquement.

Doc 5 :

- L'électrophorèse permet de visualiser la présence de chaque complexe chez une personne saine et malade. Je remarque que les 5 complexes sont présents chez les patients malades. Il ne semble pas exister de différence significative dans la quantité de ces complexes chez les individus malades.

Doc 6 :

- Je remarque une augmentation de la consommation en O₂ suite à l'ajout d'ADP dans des cellules d'individus sains et malades
- Cette consommation est la conséquence de la réduction de l'O₂ qui consomme des H⁺. Les H⁺ proviennent de passage de l'espace intermembranaire vers la matrice mitochondriale en traversant l'ATP synthase.
- La consommation d'O₂ est plus faible en chez les personnes malades : ceci peut être la conséquence d'une production plus réduite d'ATP par l'ATP synthase. Ce complexe est donc sûrement défaillant chez les personnes malades.
- Cette diminution de la consommation en O₂ témoigne d'un ralentissement du fonctionnement de la chaîne respiratoire, et donc de la production d'ATP

Connaissances complémentaires :

- La chaîne respiratoire permet de fabriquer de l'ATP à partir de l'oxydation des coenzymes réduits produits lors de la glycolyse et le cycle de Krebs, étapes clés de la respiration cellulaire
- Une protéine est issue de l'expression d'un gène, sa séquence en acide aminés dépend de la séquence nucléotidique du gène
- La théorie endosymbiotique : les mitochondries sont issues de l'endocytose d'une bactérie par une cellule eucaryote. Par la suite, le génome de la future mitochondrie a évolué : perte de certains gènes, transfert de gènes dans le génome nucléaire
- Les mitochondries sont transmises par l'ovule dans la cellule œuf (hérédité cytoplasmique)

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	

Bilan :

Mutation dans une sous-unité de l'ATP synthase
 Ralentissement de la chaîne respiratoire
 moins de production d'ATP
 syndrome NARP

La mutation concerne un gène localisé dans le génome mitochondrial
 la mitochondrie est transmise par l'ovule produit par la mère (hérédité cytoplasmique)
 tous les enfants d'une femme malade sont atteints (et uniquement eux)