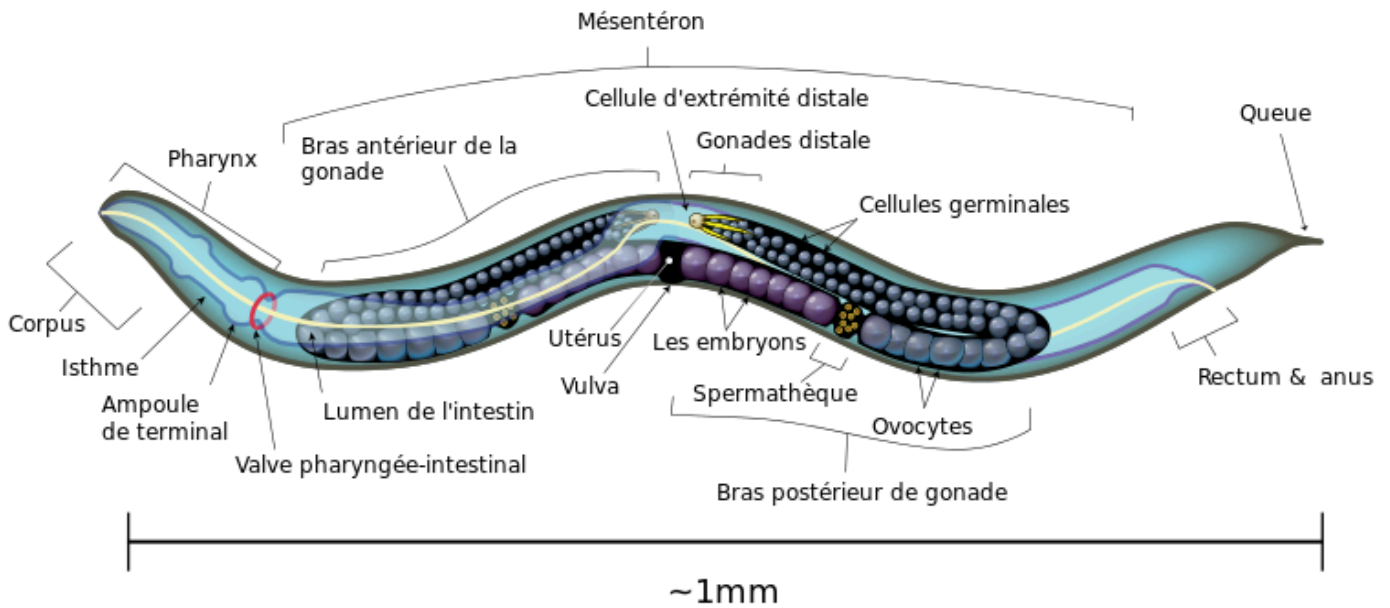


EXERCICE 1 : la transmission synaptique

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.

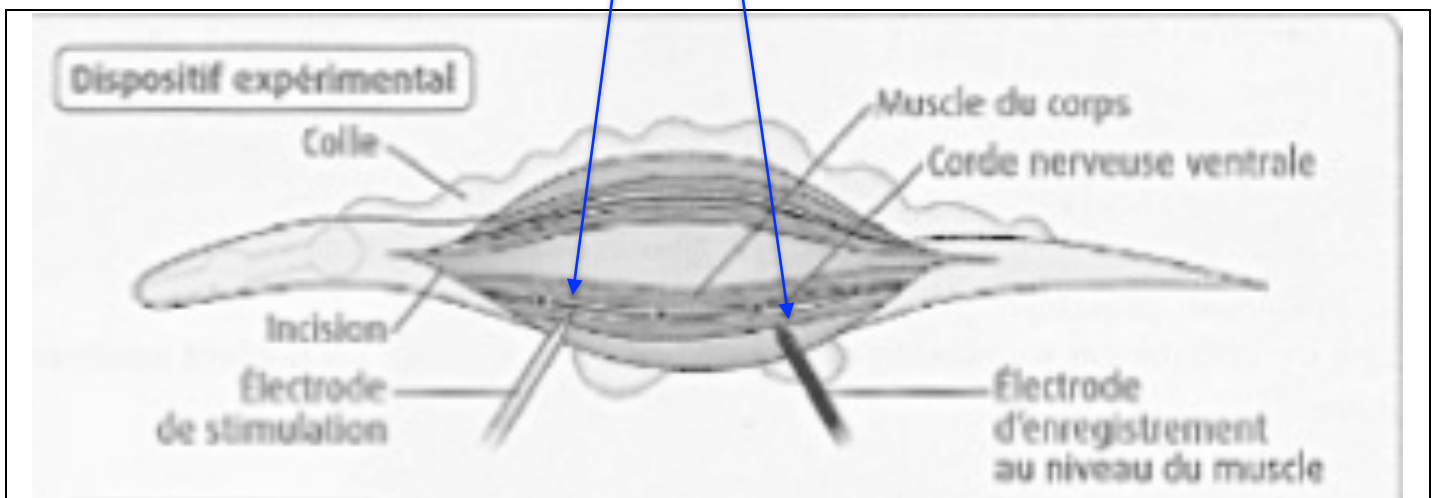
A partir des informations extraites des documents et de vos connaissances, expliquer la paralysie des mutants *unc-13(1)* et le rôle possible de la protéine codée par le gène *unc-13* chez le ver sauvage.(2)
 Votre mise en relation sera accompagnée d'un schéma légendé de la synapse neuromusculaire chez le mutant *unc-13* = (consignes)

PB : On s'interroge sur les causes de la paralysie des vers mutants. Et du rôle possible joué par la protéine *unc-13* » chez le ver sauvage

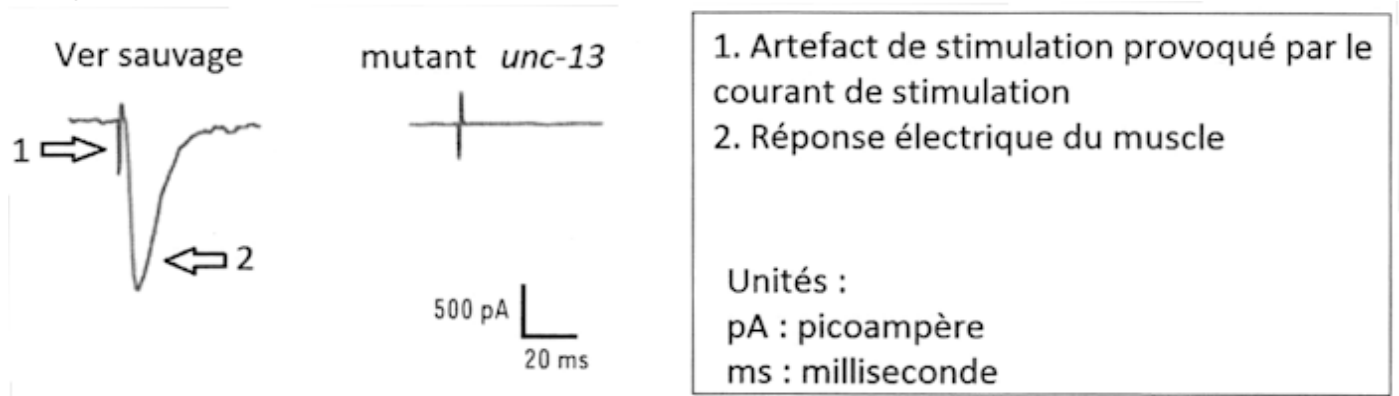
Dispositif expérimental

Il permet :

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



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



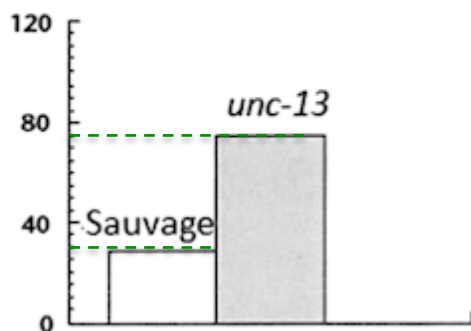
ATTENTION : Dans le document 1, ce ne sont pas des potentiels d'action musculaires qui sont enregistrés, mais l'existence de **courants** dont l'intensité est exprimée en pico ampère et qui sont à l'origine du potentiel d'action, dont l'intensité s'exprime en millivolt.

Infos	Connaissances	Déduction
<p>Le document représente l'enregistrement de l'activité électrique du muscle lors de la stimulation du motoneurone <u>chez un ver sauvage</u> :</p> <p>Je vois une réponse du muscle d'une amplitude de $\pm 1000\text{pA}$, ($\rightarrow \text{PA musculaire} \rightarrow \text{contraction}$)</p> <p>Tandis que <u>chez le ver mutant</u> Je ne vois aucune activité</p>	<p>Je sais que le motoneurone transmet le message nerveux au muscle via <u>une synapse neuromusculaire</u> où le message nerveux codé en fréquence de potentiels d'action se trouve traduit en concentration de neurotransmetteurs qui déclenchent un PA musculaire et donc une contraction.</p>	<p>J'en déduis que chez le ver sauvage il va y avoir un potentiel d'action musculaire et une contraction contrairement au ver mutant chez qui aucune activité électrique du muscle n'est induite par la stimulation du motoneurone ; il ne peut donc bouger : paralysie</p>

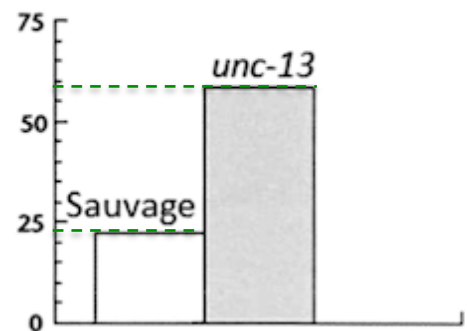
On peut faire l'hypothèse que la synapse neuro musculaire dysfonctionne chez le ver mutant.

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



* *arrimées* = accrochées, prêtes à fusionner \rightarrow exocytose

ATTENTION aux échelles utilisées en ordonnées

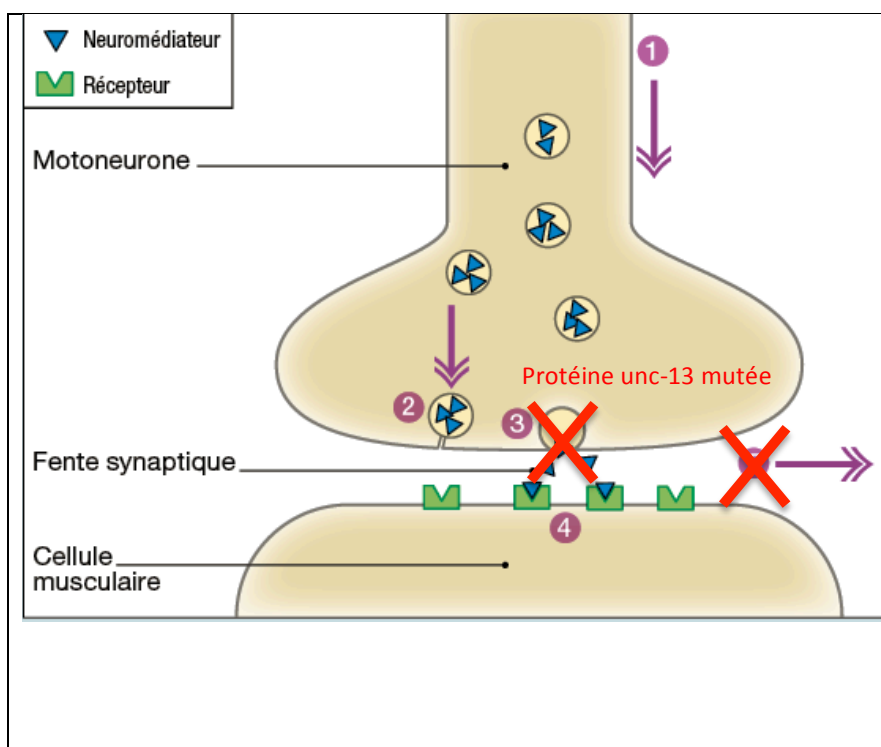
Infos	Connaissances	Déduction
<p>Le document représente</p> <ul style="list-style-type: none"> - le nombre de vésicules présynaptiques présentes dans la terminaison nerveuse après stimulation du motoneurone <u>Chez le ver sauvage</u>, le nombre de vésicules présynaptiques est d'une trentaine, alors qu'il y a plus de 2 fois plus de vésicules <u>chez le mutant</u>. - Et le nombre de vésicules arrimées à la membrane présynaptique environ une vingtaine de vésicules sont arrimées chez le ver sauvage et une soixantaine chez le ver mutant. 	<p>Je sais que lors de l'arrivée d'un message nerveux au niveau synaptique, les vésicules remplies de neurotransmetteur migrent vers la membrane présynaptique, s'y fixent, fusionnent permettant l'exocytose des molécules de neurotransmetteur dans la fente synaptique</p>	<p>Chez le mutant il y a bien des vésicules mais leur nombre est beaucoup plus important, donc soit elles ne contiennent pas de neurotransmetteur, soit le neurotransmetteur n'a pas d'effet sur la membrane postsynaptique (défiance des récepteurs) leur nombre supérieur indique qu'elles n'entrent pas en exocytose et ne libèrent pas de neurotransmetteur.</p>

Document 3 : Contenu des vésicules pré synaptiques 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 unc-13
Contenu des vésicules pré synaptiques	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 (agoniste)

Infos	Connaissances	Déduction
<p>Le document représente le contenu des vésicules et la réponse du muscle lors de l'injection de nicotine, agoniste de l'acétylcholine dans la fente synaptique Je vois que l'acétylcholine est bien présente chez les 2 individus étudiés et qu'ils répondent parfaitement à l'agoniste de l'acétylcholine.</p>	<p>Le neurotransmetteur de la synapse neuromusculaire est l'acétylcholine, libéré par exocytose, il se fixe sur des récepteurs spécifiques de la membrane postsynaptique et déclenche la PAmusculaire. La nicotine est un agoniste de l'acétylcholine, il peut se fixer sur les mêmes récepteur et avoir le même effet</p>	<p>Il n'y a pas de problème au niveau postsynaptique, les récepteurs sont intègres. On doit donc imaginer que chez le ver mutant le problème se pose au niveau de l'exocytose et de la libération de l'acétylcholine.</p>



Chez le ver mutant, c'est la transmission synaptique, au niveau neuromusculaire qui dysfonctionne. Les terminaisons des motoneurons contiennent des vésicules contenant de l'acétylcholine (doc 2, 3) et les récepteurs de la membrane musculaire (postsynaptique) sont normaux, peuvent fixer le neurotransmetteur et déclencher un PA musculaire (doc3) mais il semble que les vésicules ne puissent pas entrer en exocytose et libérer l'acétylcholine (doc 2) ce qui empêche l'apparition de tout PA musculaire (doc1) d'où la paralysie du ver mutant.

On peut supposer que la protéine unc-13 permet l'exocytose après arrimage des vésicules à la membrane présynaptique. Cette protéine étant codée par un gène, celui-ci a dû subir

une mutation, codant alors pour une protéine anormale, non fonctionnelle.

- Étape 1 : arrivée d'un message nerveux de nature électrique.
- Étape 2 : arrimage des vésicules synaptiques sur la membrane présynaptique. Cet arrimage nécessite la participation de nombreuses protéines.
- Étape 3 : exocytose des vésicules nécessitant la participation de nombreuses protéines.
- Étape 4 : fixation du neurotransmetteur sur les récepteurs postsynaptiques.
- Étape 5 : naissance d'un potentiel d'action musculaire qui provoquera la contraction.

EXERCICE 2 : la myasthénie auto-immune

Dans le cadre de l'accompagnement personnalisé, Amélie doit présenter un schéma de synthèse expliquant une maladie : la myasthénie auto-immune.

En pleine période des journées du téléthon Amélie a consulté le site de l'Association Française contre les Myopathies (AFMtéléthon) et a lu la description de cette maladie. Cependant, pas très sûre d'elle, elle vous demande de corriger son travail avant de le présenter à l'ensemble de sa classe.

A partir de l'exploitation des documents et à l'aide de vos connaissances, rédiger un texte présentant l'origine des symptômes de la myasthénie auto-immune. Corriger le schéma de synthèse d'Amélie (qui contient cinq erreurs de légende et de représentation, traduisant des erreurs de compréhension) puis finir de le légendé en utilisant vos connaissances. (attention : consignes)

Le schéma de synthèse corrigé et légendé sera rendu avec la copie.

PB : afin d'aider Amélie nous allons expliquer l'origine des symptômes de la myasténie puis corriger set compléter son schéma de synthèse.

Document 1 : Qu'est ce que la myasthénie ? (= les symptômes, les causes)

La myasthénie est une maladie neuromusculaire causée par un dysfonctionnement de la synapse neuromusculaire. Il en résulte une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables qui peut toucher n'importe quel muscle. Cette faiblesse augmente à l'effort ou à la répétition du mouvement et peut aboutir à une paralysie partielle du ou des muscles concernés. Elle apparaît en général entre 20 et 40 ans et touche environ 5 à 10 personnes sur 100 000. On sait aujourd'hui que la myasthénie est causée par un dysfonctionnement du système immunitaire : la personne atteinte de myasthénie fabrique des anticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine empêchant l'acétylcholine de s'y fixer. C'est ce qu'on appelle une maladie auto-immune.

D'après AFM 10/2006 • ISSN : 1769-1850

Infos	Connaissances	Déduction
<p>Le document nous présente la maladie.</p> <p>Il s'agit d'une maladie se traduisant par une atteinte des muscles qui présentent des difficultés à se contracter, fatiguent très vite et peuvent même aboutir à une paralysie.</p> <p>C'est une maladie auto-immune dirigée contre les récepteurs à acétylcholine ce qui entraîne un dysfonctionnement des synapses neuromusculaires.</p>	<p>Je sais que la synapse neuromusculaire permet la transmission du message nerveux moteur du motoneurone au muscle.</p> <p>L'arrivée d'un message nerveux entraîne la libération de neurotransmetteur (acétylcholine) qui va se fixer sur des récepteurs spécifiques postsynaptique, ce qui va entraîner la naissance d'un PA musculaire et une contraction.</p> <p>Par ailleurs je sais qu'il est anormal que des anticorps dirigés contre l'individu soient produits, ils peuvent se fixer sur un antigène et le neutraliser.</p>	<p>= symptômes</p> <p>= causes, origine</p> <p>une production anormale d'anticorps anti récepteurs à acétylcholine ce qui entraîne un dysfonctionnement de la synapse neuromusculaire et ainsi une altération de la contraction musculaire ;</p>

Document 2 : Le rôle des organes lymphoïdes.

Les organes lymphoïdes sont des organes dans lesquelles les cellules du système immunitaire, notamment les lymphocytes, sont produites et arrivent à maturité (acquisition de leurs récepteurs spécifiques). Il arrive parfois que des lymphocytes soient capables de réagir contre des molécules de leur propre organisme, on

dit qu'ils sont auto-réactifs. Fort heureusement, ces cellules **ne quittent jamais les organes lymphoïdes** où divers **mécanismes les inactivent ou les détruisent**. Mais, lorsque ces mécanismes n'ont pas lieu correctement, **ils laissent s'échapper des lymphocytes auto-réactifs**. C'est le cas chez un individu myasthénique.

Infos	Connaissances	Déduction
Les organes lymphoïdes produisent assurent l'immunocompétence (+récepteurs) et sélectionnent les lymphocytes efficaces (non réactifs). Si cette sélection n'est pas faite, des lymphocytes auto-réactifs sont libérés et ils vont déclencher une réaction immunitaire anormale contre l'individu : maladie auto-immune.	Je sais que les lymphocytes B, produits dans la moelle osseuse, sont les lymphocytes impliqués dans la production des anticorps après sélection et différenciation en plasmocytes. La spécificité des LB est assurée par la présence d'anticorps de surface aptes à reconnaître un antigène. Les LB portant des AC spécifiques des Ag de l'organisme sont normalement éliminés au niveau de la moelle osseuse.	Il y a un dysfonctionnement au niveau de la moelle osseuse qui ne sélectionne plus les LB auto-réactifs contre les récepteurs à acétylcholine.

Document 3 : Étude au niveau de la synapse neuromusculaire

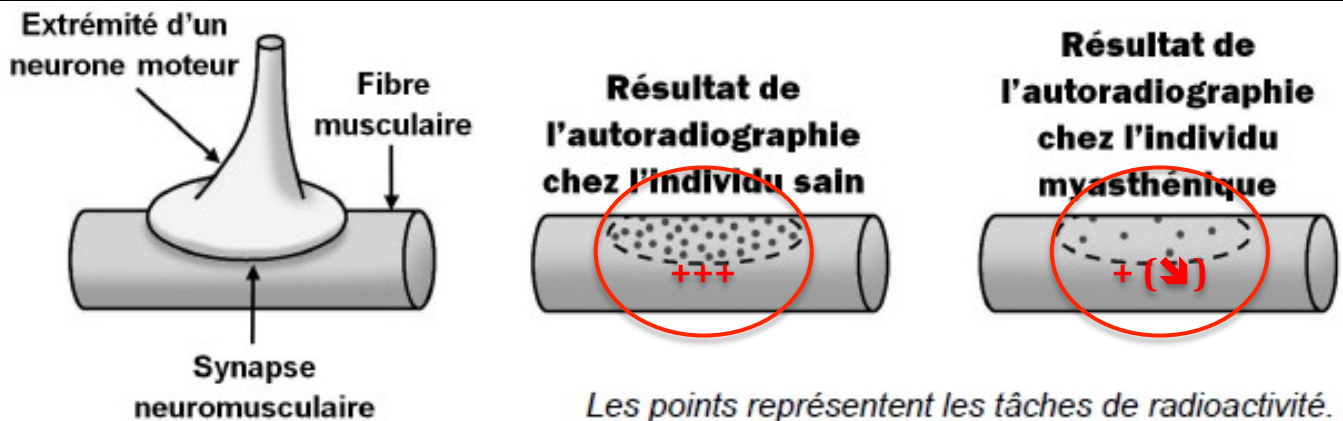
L'alpha-bungarotoxine, une molécule toxique extraite d'un venin de serpent, **possède la propriété de se fixer sur les récepteurs à l'acétylcholine**. (*antagoniste : fixation mais blocage du récepteur*) Son injection à une souris saine entraîne **des symptômes analogues à ceux de la myasthénie**. (*→ Donc bien un dysfonctionnement des récepteurs*)

Expérience

De l'alpha-bungarotoxine **radioactive (marquage pour repérage)** est mise en présence de cellules musculaires prélevées chez un individu **sain et chez un individu myasthénique**. On rince ensuite les cellules, ce qui a pour effet d'éliminer toutes les molécules d'alpha-bungarotoxine qui ne sont pas fixées sur les cellules. (*donc radioactivité observée = alpha-bungarotoxine radioactive fixée aux récepteurs*)

Enfin, on réalise une **autoradiographie (points noirs → radioactivité)** de chaque type de cellules musculaires afin de révéler la radioactivité

Résultats expérimentaux



Les points représentent les tâches de radioactivité.

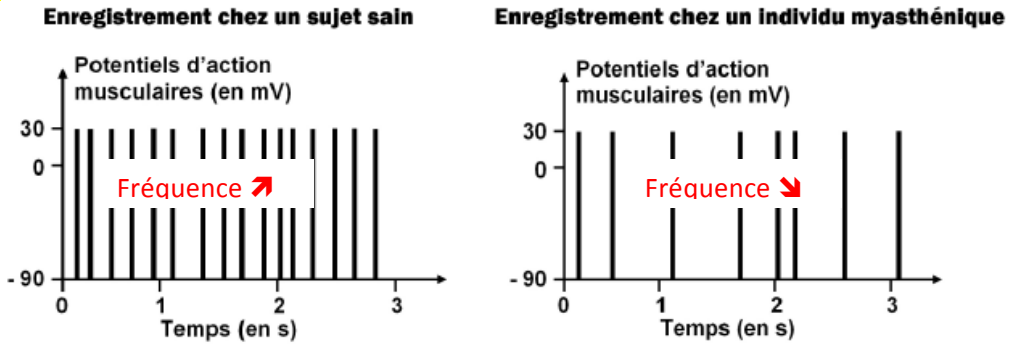
Les pointillés délimitent l'emplacement de la synapse neuromusculaire.

Remarque : **le nombre de récepteurs à l'acétylcholine présents sur les fibres musculaires est le même chez un individu sain et un individu myasthénique.**

Infos	Connaissances	Déduction
Le document représente les résultats d'un marquage radioactif de synapses neuromusculaires avec un antagoniste de l'acétylcholine, pouvant se fixer sur les récepteurs.	Je sais que les récepteurs postsynaptiques sont spécifiques de molécules pouvant se fixer et interagir avec ces récepteurs. Si les récepteurs sont neutralisés, les neurotransmetteurs ne se fixent pas et ne provoquent aucun PA musculaire	J'en déduis que les récepteurs à acétylcholine sont rendus inaccessibles par la fixation des anticorps auto-réactifs.

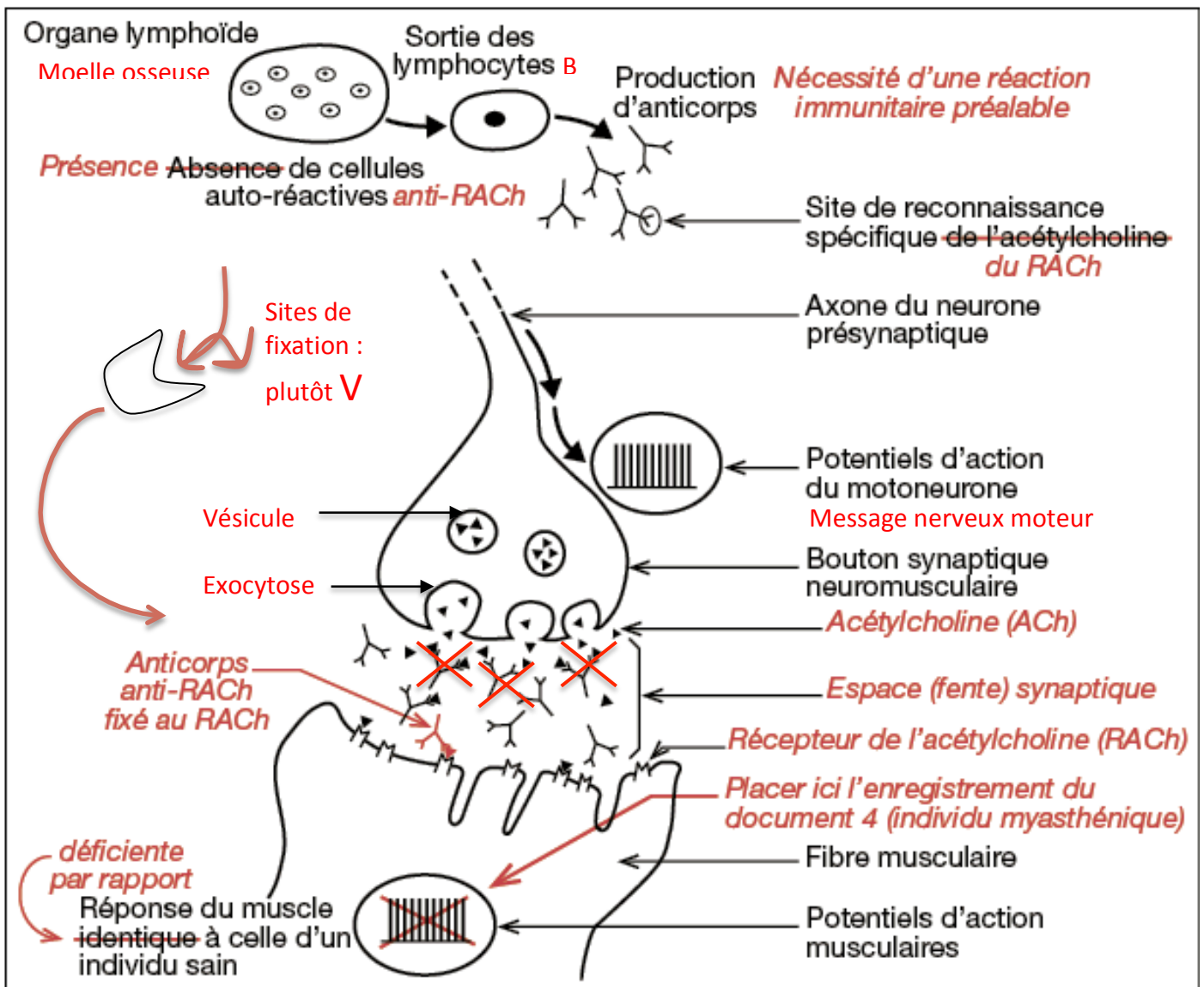
Document 4 : Étude des potentiels d'action musculaires

Au temps $t = 0s$, on applique une stimulation de même intensité sur une fibre nerveuse motrice d'un sujet sain et d'un individu myasthénique. Cela provoque la contraction du muscle qu'elle innerve. On enregistre la réponse électrique de ce muscle au moment de la contraction.



Infos	Connaissances	Déduction
<p>Le document représente la réponse du muscle à une stimulation efficace d'un motoneurone</p> <p>Chez une personne saine la fréquence des PA musculaires est plus importante que chez une personne malade.</p>	<p>Je sais qu'au niveau de la synapse neuromusculaire le message nerveux moteur est traduit en concentration d'acétylcholine au niveau synaptique. Les molécules libérées vont se fixer sur les récepteurs postsynaptiques. Plus le nombre de récepteurs mobilisés sera grand plus le PPSE sera ample et traduit en une fréquence de PA musculaires importante.</p>	<p>Chez un malade, il y a moins de récepteurs disponibles donc pour une quantité égale de neurotransmetteur une plus faible quantité de récepteurs sera mobilisée → réponse musculaire inférieure</p>

SCHÉMA DE SYNTHÈSE A RENDRE AVEC LA COPIE (proportions non respectées)



La myasthénie est une maladie qui se traduit par des symptômes touchant le fonctionnement musculaire : difficulté de contraction, fatigue musculaire, voire paralysie. (doc1)

C'est une maladie auto-immune (doc1) qui est due à un dysfonctionnement de la moelle osseuse qui n'élimine plus les LB auto-réactifs dirigés contre les récepteurs à acétylcholine (doc2).

Ces lymphocytes portent des anticorps de surface spécifiques de ces récepteurs. Sélectionnés, ils vont se multiplier et se différencier en plasmocytes producteurs d'anticorps anti-récepteurs. Ceux-ci portent 2 sites de fixation complémentaires à la forme du récepteur. Cette fixation va neutraliser le récepteur et empêcher les molécules d'acétylcholine de mobiliser ces récepteurs (Doc 3)

Le message nerveux sera mal transmis et engendrera une activité moindre du muscle (fréquence des PA musculaire moins importante) (doc.4)