

Partie Biologie et Physiopathologie Humaines :

Aspects physiopathologiques des maladies mitochondriales

Les maladies mitochondriales regroupent une grande variété de pathologies caractérisées par un dysfonctionnement des mitochondries. Du fait de la présence de ces organites dans les cellules eucaryotes, une maladie mitochondriale peut entraîner des pathologies aussi variées que cardiomyopathies hypertrophiques, myopathies, neuropathies, atrophies musculaires, hépatomégalies, diabète...

1. Maladies mitochondriales et hérédité

1.1. Définir les quatre termes soulignés dans le texte d'introduction.

Les mitochondries ont un rôle prépondérant dans le métabolisme énergétique. L'ultrastructure d'une cellule eucaryote est présentée sur le **document 1**.

1.2. Repérer les annotations correspondant au noyau, aux mitochondries, au réticulum endoplasmique et aux ribosomes sur le **document 1** et énoncer leurs rôles respectifs.

Le **document 2** illustre de façon simplifiée le métabolisme énergétique cellulaire.

1.3. Établir, à l'aide du **document 2**, le lien entre le dysfonctionnement mitochondrial et les troubles au niveau cellulaire et de l'organisme.

La mitochondrie possède son propre ADN, l'ADN mitochondrial. Le génome mitochondrial humain est circulaire et contient seulement 37 gènes, codant 13 protéines. Les autres protéines présentes dans les mitochondries sont codées par l'ADN nucléaire.

Un défaut de fonctionnement de la mitochondrie peut donc être lié à une maladie génétique due :

- à une mutation de l'ADN mitochondrial ; dans ce cas les maladies sont transmises uniquement et systématiquement par les mères ;
- à une mutation de l'ADN nucléaire ; les maladies sont majoritairement autosomiques récessives mais peuvent être, plus rarement, dominantes ou liées à l'X.

L'arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont atteints d'une maladie mitochondriale est donné dans le **document 3**.

1.4. Justifier, à partir de l'analyse des données fournies ci-dessus et de l'arbre généalogique, que l'ADN mitochondrial n'est pas responsable de la maladie.

1.5. Déterminer si l'allèle responsable de la maladie est dominant ou récessif en justifiant la réponse.

1.6. Déterminer si l'allèle responsable de la maladie est porté par un autosome ou un gonosome en justifiant la réponse.

1.7. Donner, en les justifiant, les génotypes des individus I1, I2 et I3.

La mutation du gène nucléaire *TSMF* (translation elongation factor mitochondrial) est à l'origine du phénotype des personnes malades de la famille. Ce gène est utile pour la synthèse des protéines mitochondriales intervenant dans le métabolisme énergétique cellulaire. La séquence d'un fragment de l'allèle sain et celle d'un fragment correspondant à l'allèle muté sont données ci-dessous :



1.8. Définir les quatre termes soulignés dans le texte précédent.

1.9. Comparer la séquence des allèles sain et muté et repérer l'anomalie.

1.10. Établir la séquence des acides aminés du fragment des protéines TSMF normale et TSMF mutée à l'aide du code génétique ci-après. Expliquer la démarche suivie.

1.11. Comparer les séquences d'acides aminés obtenues et expliquer pourquoi la mutation conduit à une maladie mitochondriale.

Tableau du code génétique

		Deuxième lettre									
		U		C		A		G			
Première lettre	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	Troisième lettre	U
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys		C
		UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop		A
		UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp		G
	C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U	
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C	
		CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A	
		CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G	
	A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U	
		AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C	
		AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A	
		AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G	
	G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U	
		GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C	
		GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A	
		GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G	

2. Métabolisme énergétique et atteintes cardiaques

Les maladies mitochondriales peuvent entraîner l'apparition d'une cardiomyopathie hypertrophique. Cette affection est diagnostiquée, soit dans le cadre d'un bilan familial, soit par la présence de symptômes évoquant la maladie, soit par la découverte d'anomalies à l'électrocardiogramme. Le diagnostic est confirmé grâce à l'échographie cardiaque qui permet de mesurer l'épaisseur des parois du cœur et de détecter l'hypertrophie.

Les symptômes d'une cardiomyopathie hypertrophique sont, une fatigue extrême, une accélération du rythme respiratoire, une anomalie du rythme cardiaque, des douleurs musculaires.

- 2.1. Indiquer le terme médical correspondant aux quatre expressions soulignées dans le texte ci-dessus.
- 2.2. Donner la définition de l'électrocardiogramme.

Le **document 4** présente une coupe schématique du cœur et les échographies cardiaques d'un sujet sain et d'un sujet atteint de cardiomyopathie hypertrophique.

- 2.3. Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 9 du schéma du cœur du **document 4A**.
- 2.4. Présenter le principe de l'échographie.
- 2.5. Décrire l'anomalie visible sur l'échographie du sujet atteint de cardiomyopathie hypertrophique dans le **document 4B**.

3. Maladies mitochondriales et procréation

Les maladies mitochondriales peuvent avoir des conséquences graves sur la fertilité des couples qui ont alors recours à l'assistance médicale à la procréation.

Le **document 5** présente les résultats d'un spermogramme réalisé chez un homme atteint d'une maladie mitochondriale afin de diagnostiquer une éventuelle infertilité.

- 3.1. Analyser le spermogramme présenté sur le **document 5** en utilisant le vocabulaire médical approprié.

Le **document 6** présente un schéma de l'ultrastructure d'un spermatozoïde.

- 3.2. Montrer que l'ultrastructure du spermatozoïde permet sa mobilité.
- 3.3. Établir le lien entre la maladie mitochondriale du patient et son infertilité.

Dans certains cas d'infertilité, la FIVETE peut être une technique d'aide à la procréation proposée aux patients. Les étapes sont présentées dans le **document 7**.

- 3.4. Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 5 du **document 7**.

3.5. Décrire les étapes B à D de la FIVETE présentées dans le **document 7**.

Le **document 8** présente les résultats d'une échographie des ovaires après injection d'une hormone dont la structure est proche de celle de la FSH.

3.6. Analyser le document et en déduire l'intérêt des injections de cette hormone dans le cadre de la procréation médicalement assistée.

L'ICSI (*IntraCytoplasmic Sperm Injection*) est utilisée dans la FIVETE lorsque l'homme est atteint d'une maladie mitochondriale ou d'une oligospermie sévère associées ou non à une obstruction des trompes à la suite d'une salpingite ou d'une malformation.

3.7. Définir les termes soulignés.

3.8. Justifier l'utilisation de l'ICSI lorsque l'homme est atteint d'une maladie mitochondriale à l'aide des résultats du spermogramme.

Les maladies mitochondriales peuvent être transmises par le génome mitochondrial de la mère. Une nouvelle technique de procréation médicalement assistée, empêchant la transmission de ce type de maladies mitochondriales a été expérimentée.

En septembre 2016, la naissance du premier bébé à avoir été conçu à partir du patrimoine génétique de « trois parents différents » (deux femmes et un homme) a été rendu publique par une équipe d'une clinique mexicaine.

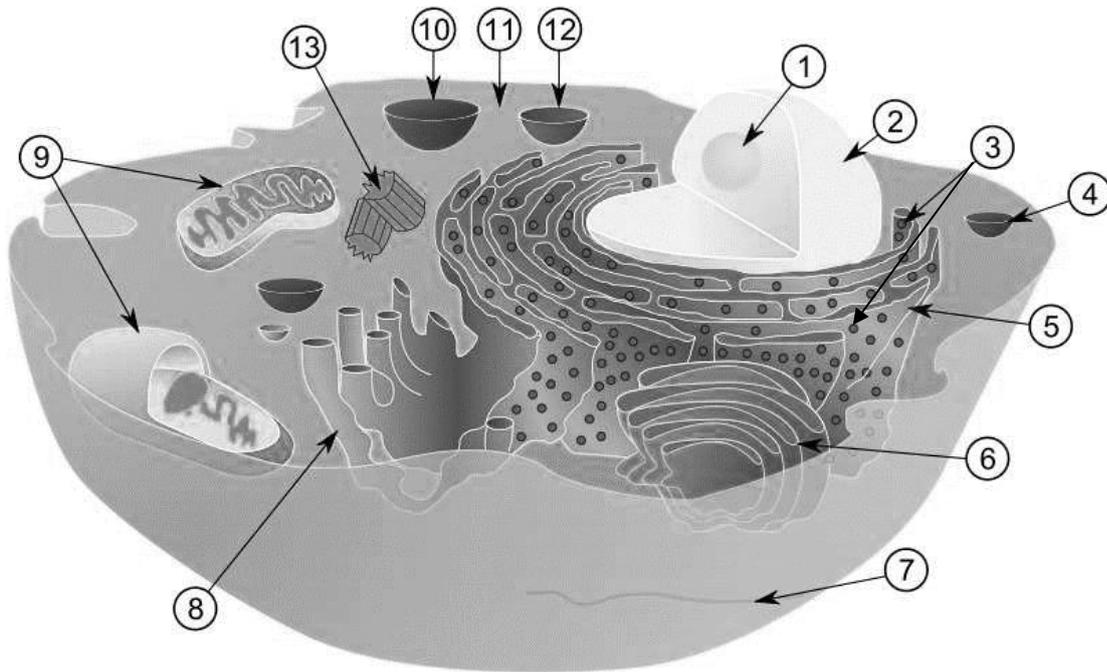
Le noyau de l'ovocyte de la mère biologique est introduit dans un ovocyte d'une donneuse saine, qui a été, au préalable, dépourvu de son propre noyau. Dans un troisième temps, cet ovocyte « modifié » est mis en présence de spermatozoïdes du père afin d'être fécondé. L'embryon a ensuite été transféré dans l'utérus.

3.9. Construire, à l'aide du texte, un schéma expliquant cette nouvelle technique de procréation médicalement assistée. Mettre en évidence avec des couleurs l'expression « enfant né de trois parents différents ».

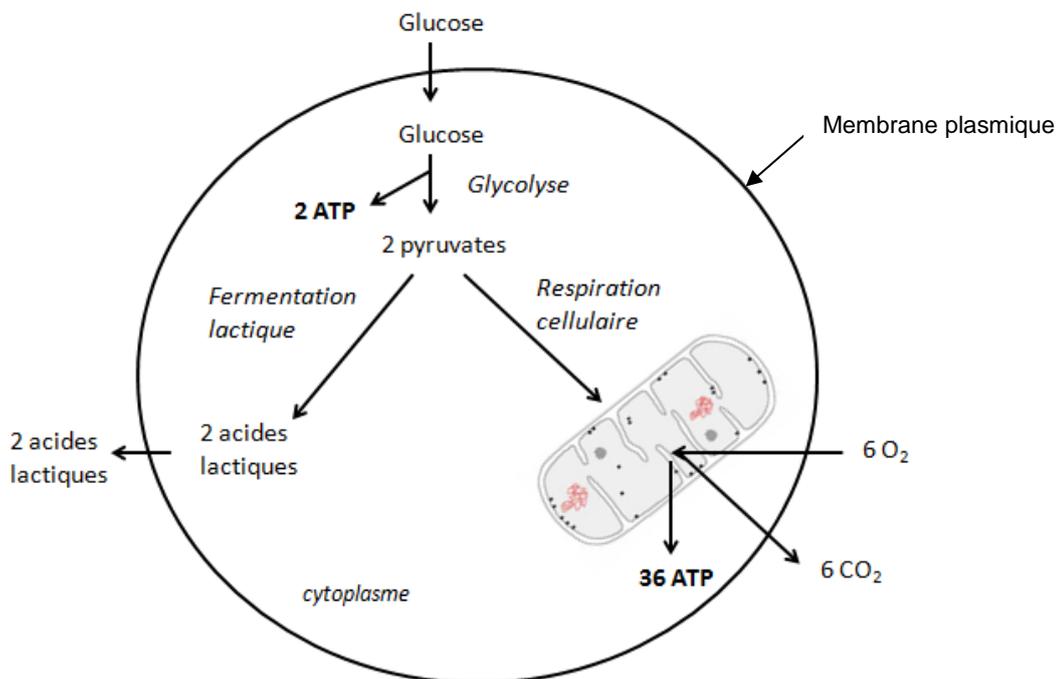
4. Synthèse

Présenter de manière synthétique (texte court, schéma ou carte mentale) les causes possibles des pathologies mitochondriales et les conséquences sur le fonctionnement des différentes structures étudiées.

Document 1 : Ultrastructure de la cellule eucaryote



Document 2 : Schéma du métabolisme énergétique cellulaire



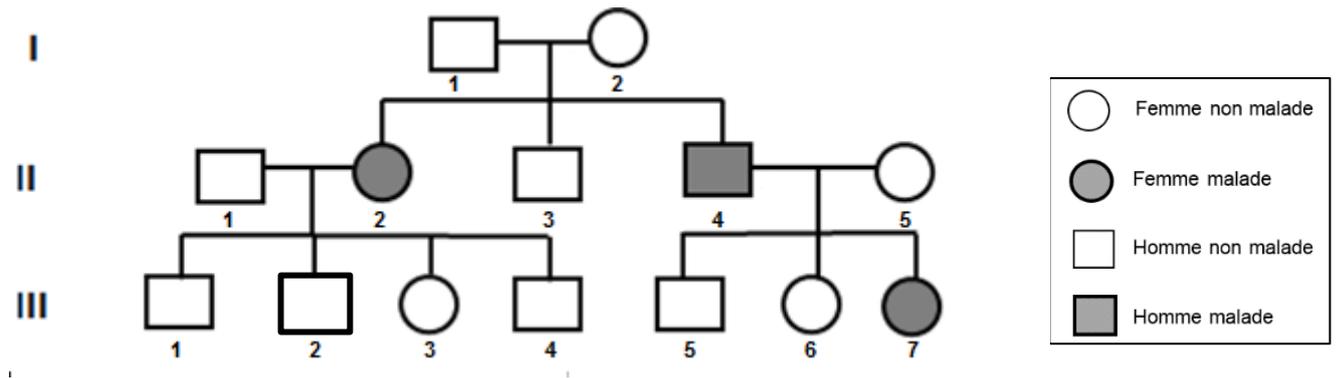
Le glucose est transformé par une série de réactions cytoplasmiques en pyruvate lors de la glycolyse, avec un bilan énergétique de 2 ATP (principale molécule de transport de l'énergie dans la cellule).

Le pyruvate est ensuite utilisé :

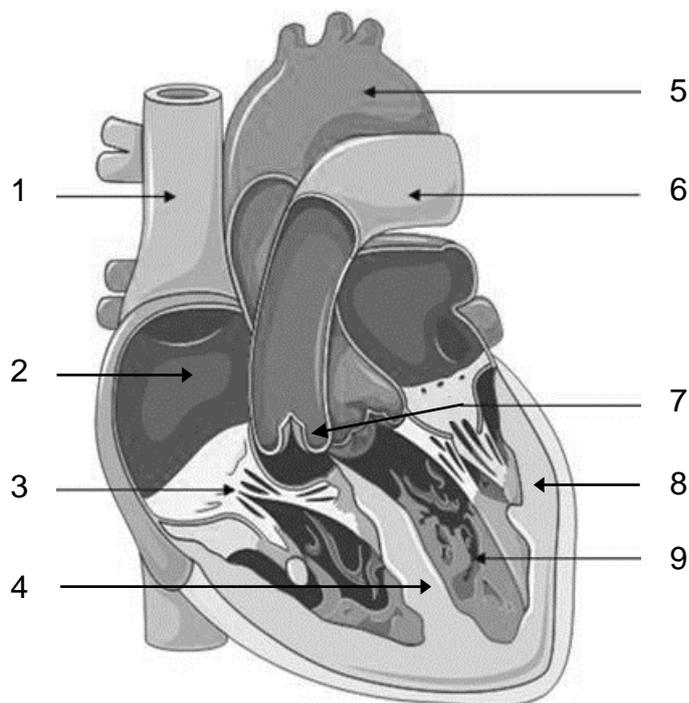
- soit lors de la respiration cellulaire, en présence d'O₂ ;
- soit lors de la fermentation lactique, en absence d'O₂.

Dans ce dernier cas, l'augmentation de la concentration de l'acide lactique provoque une acidose métabolique et acidifie donc les liquides corporels.

Document 3 : Arbre généalogique

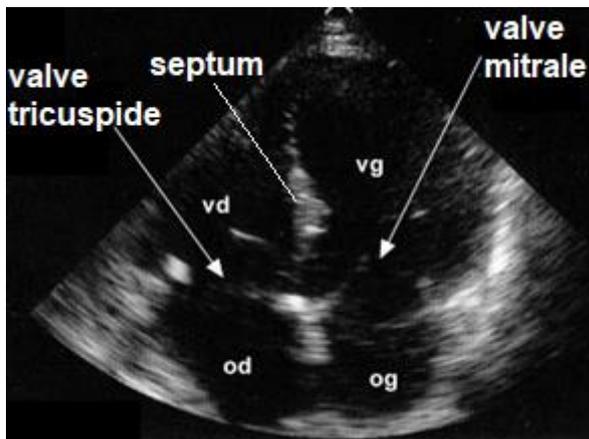


Document 4A : Schéma du cœur

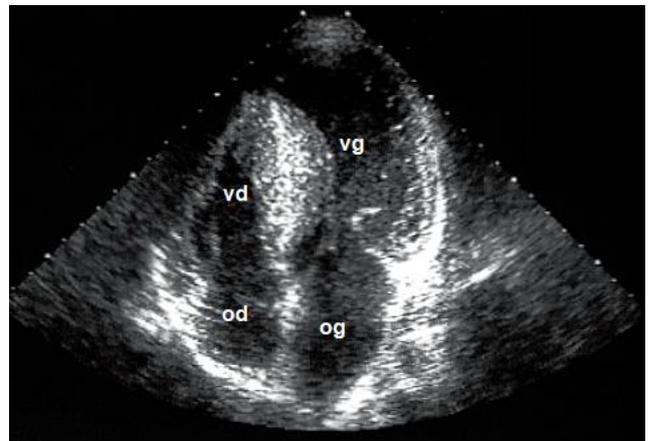


Document 4B : Échographies cardiaques

Sujet sain



Sujet atteint de cardiomyopathie hypertrophique



vd : ventricule droit
od : oreillette droite

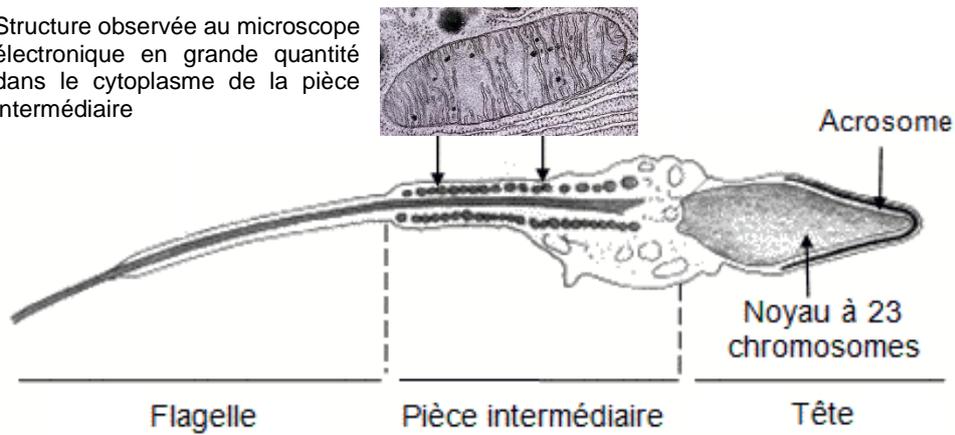
vg : ventricule gauche
og : oreillette gauche

Document 5 : Spermogramme

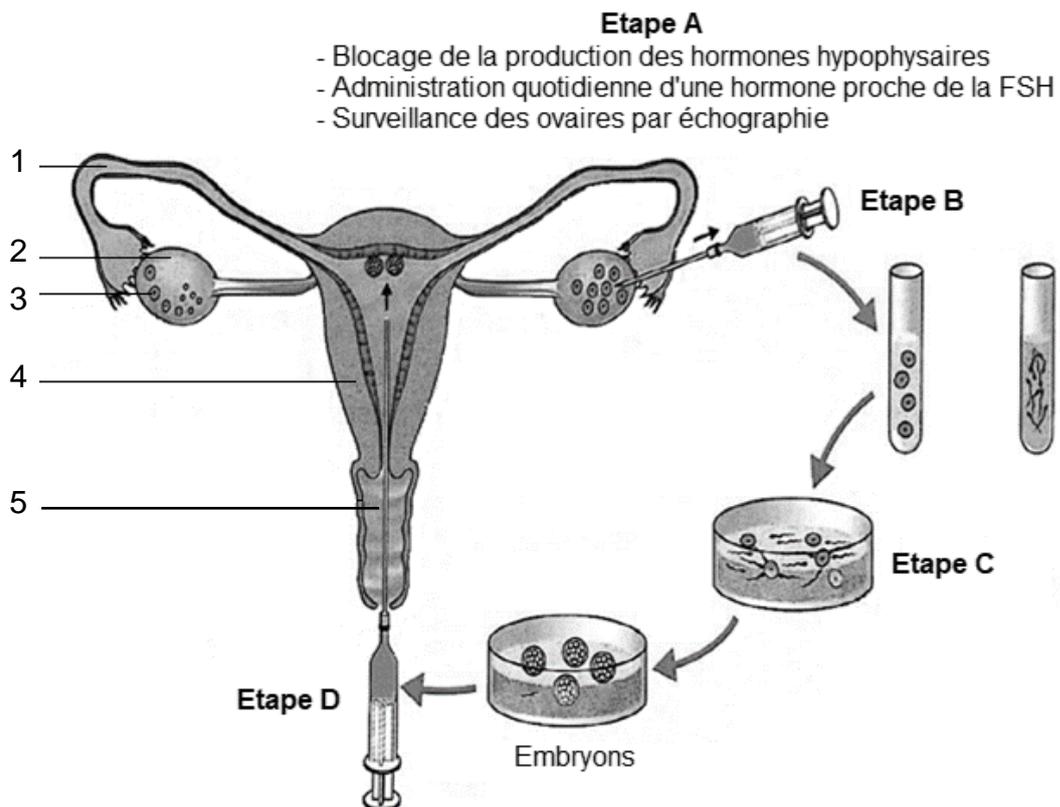
Paramètres	Valeurs du patient	Valeurs de référence
Volume de l'éjaculat (mL)	4,0	≥ 1,5
pH	7,5	7,2 à 8,0
Dénombrement des spermatozoïdes (millions/mL)	20	≥ 15
Mobilité après 1 heure	15 %	≥ 40 %
Formes typiques	80 %	> 30 %
Formes atypiques	20 %	< 70 %

Document 6 : Ultrastructure du spermatozoïde

Structure observée au microscope électronique en grande quantité dans le cytoplasme de la pièce intermédiaire



Document 7 : Les étapes de la FIVETE



Document 8 : Échographie des ovaires après traitement hormonal

