

## **Devoir n°1 – SVT**

### **Durée : 3h**

### **Partie 1. Le phénotype culard**

- **A partir des documents 1 à 4, caractérisez le phénotype culard, et proposez des hypothèses pour expliquer ce phénotype.**

#### **Doc 1**

Objectif : on cherche ici à connaître le rôle de Mst, et à savoir le lien entre Mst et le phénotype culard.

Observation : On constate que le mutant possède un membre antérieur beaucoup plus épais que le sauvage. L'augmentation de masse est due à une augmentation de masse musculaire.

Interprétation : la souris sauvage a donc, comme la vache de Jean-Charles, le phénotype culard. Donc l'expression du gène Mst limite le développement musculaire, et sa mutation est probablement responsable du phénotype culard.

#### **Doc 2**

Objectif : on cherche à connaître l'influence de Mst sur le phénotype des cellules musculaires.

Observation : les muscles de souris Mst<sup>-/-</sup> ont un diamètre plus important que les cellules non mutées.

Interprétation : Donc la myostatine contrôle la taille des cellules musculaires, en la limitant.

#### **Doc 3**

Observation : les cellules musculaires, lors de leur développement, sont amenées à fusionner.

Interprétation et corrélation avec le doc 2 : L'augmentation du diamètre des cellules observé dans le doc 2 peut donc être expliquée par une fusion plus importante des myoblastes entre eux. La myostatine est donc peut être une protéine impliquée dans la régulation de la fusion des myoblastes. On ne peut cependant pas en être sûr à ce stade ; la question posée demande cependant d'établir des **hypothèses**, ce que nous avons fait ici.

#### **Doc 4**

Objectif : on mesure la vitesse d'incorporation de la thymidine radioactive dans des cellules musculaires et vaches culard ou sauvages, ce qui permet de connaître l'influence de la myostatine sur vitesse de division des cellules musculaires. On réalise cette mesure à divers stades embryonnaires de façon à chercher si l'éventuel effet a lien un un moment privilégié du développement.

Observation et interprétation : la vitesse d'incorporation, donc la vitesse de division des cellules, est plus importante pour le culard (mutant Mst<sup>-/-</sup>) que pour le sauvage, donc Mst permet de limiter la division des cellules.

Corrélations avec le doc précédent et réponse à la question : la myostatine est un gène dont l'expression permet de limiter d'une part la division des cellules musculaires (doc 4), et d'autre part la fusion des myoblastes (doc 2 et 3). Sa mutation augmente donc la taille et le nombre des cellules musculaires, ce qui entraîne le phénotype culard.

- **A partir des documents 5 à 8, vous discuterez les avantages et inconvénients gustatifs, diététiques et économiques de la viande de la race bleu blanc belge.**

#### **Doc 5**

Objectif : on cherche ici à connaître les caractéristiques organoleptiques (qualités gustatives) et diététiques, ainsi que quelques aspects liés à la production de viande, de façon à dégager les avantages et inconvénients principaux de la viande de la race bleu blanc belge. On a aussi réalisé l'étude sur les hétérozygotes, sans doute pour savoir si des croisements permettraient des qualités plus importantes que chacun des deux homozygotes.

Observations et interprétation :

- Concernant les aspects économiques : le poids à la naissance et l'indice de masse musculaire sont plus importants pour le Mst<sup>-/-</sup> que pour le Mst<sup>+/-</sup> (respectivement, augmentations de 12 % et 52 %). L'indice de masse grasseuse est en revanche plus faible (diminution de 32 %). Ces caractéristiques en font une viande très intéressante économiquement. En revanche, un très mauvais indice de vêlage (augmentation de 60 % par rapport au sauvage) augmente probablement les coûts de production. Les variations de la taille ne sont pas significativement différentes pour les différents génotypes.
- Concernant les aspects organoleptiques : la viande Mst<sup>-/-</sup> est moins tendre, moins juteuse, et moins agréable au goût, et globalement moins appréciée que la viande Mst<sup>+/+</sup> (respectivement, diminution de la note de 11 %, 16 %, 20 % et 27 %). Cet aspect est à prendre en compte par l'éleveur et ou le transformateur pour le choix de

la race à élever ou à acheter, et selon l'utilisation à laquelle ils destinent leur viande. Cette viande ne sera sans doute pas destinée à de la boucherie de qualité.

- Concernant les qualités diététiques : on note une forte diminution du taux d'acides gras saturés (-53 %), qui se traduit par une forte augmentation du rapport AGPI/AGS (+84 %). On verra plus loin l'intérêt diététique de cette augmentation.

Concernant les hétérozygotes, on observe la même tendance qu'avec les homozygotes culard, mais avec un effet moindre. Dans la mesure où les culard ont un bilan apparemment mitigé (intérêt économique plutôt bon, qualités organoleptiques plutôt mauvaises), l'hétérozygote pourrait éventuellement constituer un compromis intéressant.

#### **Doc 6**

Objectif : étudier la prise de poids des veaux, pour s'assurer qu'elle est suffisamment rapide.

Observation et interprétation : la croissance des veaux est légèrement inférieure pour les veaux hétérozygotes Mst-/- (poids total inférieur de 10 % au bout de 500 jours, soit près d'un an et demi, ce qui est plutôt un inconvénient économique. Cela dit, comme la masse musculaire est supérieure de plus de 50 % (doc 5), la production totale de viande reste très avantageuse malgré ce léger retard de croissance.

Critique : on n'a pas de barres d'erreur.

#### **Doc 7**

Objectif : on cherche à savoir quel peut être l'effet sur la santé d'une nutrition à fort ratio AGPI/AGS, comme chez la viande de vaches Mst-/- . On a pour cela étudié le taux de cholestérol sous forme de LDL, de HDL ou le taux de triglycérides circulants, sachant qu'un excès de HDL et qu'une triglycéridémie trop importante sont des facteurs de risques de maladies cardiovasculaires.

Observation et interprétation : on n'observe aucun effet du traitement à fort AGPI/AGS pour la cholestérolémie, que ce soit le cholestérol des HDL ou des LDL. En revanche, il y a une diminution de la triglycéridémie, qui se stabilise à 18 mois à 7 % environ de la valeur sans traitement. Le traitement à fort AGPI/AGS a donc probablement un effet bénéfique sur le risque de maladies cardiovasculaires.

Critique : on n'a pas de barres d'erreur.

#### **Doc 8**

Objectif : on administre à des patients ayant eu un infarctus un traitement à fort AGPI/AGS afin d'évaluer l'effet de ce traitement, par rapport à des témoins n'ayant pas été traité. On étudie au cours du temps la probabilité de survie avec ou sans traitement ; on attend que le traitement augmente la probabilité de survie.

Observation et interprétation : pour chacune des causes de mortalité la probabilité de survie est augmentée par le traitement. Au bout de 360 jours, la valeur ajoutée du traitement oscille entre 53 % et 72 %, ce qui est excellent (résultats significativement différents par rapport au témoin : faible probabilité que l'effet observé soit dû au hasard).

Corrélations avec les docs précédents et réponse à la question : le fort taux AGPI/AGS dans la viande de la race bleu blanc belge (doc 5) est intéressant du point de vue de la santé humaine, puisqu'il permet de diminuer le risque de maladies cardiovasculaires (doc 7, et surtout doc 8). La viande est probablement un peu plus chère à produire (docs 5 et 6), mais possède un excellent rendement. Les qualités organoleptiques décevantes (doc 5) sont cependant probablement un frein à son acceptation par le public.

## **Partie 2. Physiologie du muscle et lipoprotéines (12 pts)**

- **A partir des documents 9 à 12, expliquez les variations de la physiologie des cellules musculaires après un repas et un effort physique.**

#### **Doc 9**

Objectif : on cherche à montrer le lien entre consommation d'ATP et vitesse de contraction.

Observation : pour chacun des deux types de fibres, la consommation d'ATP augmente de façon affine en fonction de la vitesse de contraction.

Interprétation : le muscle consomme donc de l'ATP, dont l'hydrolyse libère probablement l'énergie nécessaire à la contraction musculaire.

#### **Doc 10**

Objectif : montrer quelques voies de production d'ATP.

Observation mise en relation avec le doc 9 : deux réactions chimiques importantes permettent la production d'ATP : l'oxydation de glucose et des acides gras en un composé commun, l'acétyl-CoA, puis l'oxydation de l'acétyl-CoA en

CO<sub>2</sub>. Ces réactions permettent la production d'ATP nécessaire pour le mouvement du muscle (doc 9).

### **Doc 11 et 12**

Objectif : on cherche à voir quelle est l'influence de l'insuline (une hormone) et/ou de la contraction musculaire sur le transport transmembranaire de glucose (doc 11) ou de palmitate (doc 12), et sur la quantité de transporteurs à glucose (doc 11) ou à acide gras (doc 12). Sachant que l'insuline est une hormone produite suite à un repas consistant, on peut s'attendre à une augmentation du transport de chacune de ces deux substances si on traite les cellules avec de l'insuline. De même, on peut également attendre une augmentation du transport en lien avec la contraction, car nous avons vu (docs 9 et 10) que le muscle synthétisait son ATP notamment par oxydation des acides gras et du glucose.

Observation : on observe une forte augmentation du transport de glucose et de palmitate en réponse à la contraction, en réponse à la production d'insuline, et les deux effets s'ajoutent s'il y a contraction et traitement à l'insuline concomitants. On observe également une réponse identique pour la quantité de transporteur (augmentation de la quantité avec contraction, avec insuline, augmentation plus forte encore avec contraction et insuline).

Interprétation : l'insuline et la contraction musculaire changent le phénotype moléculaire de la cellule musculaire, qui produit plus de transporteur à glucose et à acide gras. On ne sait pas, avec les données dont nous disposons, si la cellule produit plus de transporteur, ou si elle exocyste de façon plus intense des vésicules contenant les transporteurs (vu la rapidité de la réponse, qui est de 4 min au maximum, il est vraisemblable que la 2<sup>e</sup> solution soit la bonne). Les rôles d'un transporteur sont le transport transmembranaire : cette augmentation de la quantité de transporteurs dans la membrane des cellules musculaires permet donc d'expliquer l'augmentation du transport de glucose et de palmitate.

Corrélations avec les docs précédents et réponse à la question : après un repas riche, l'organisme produit de l'insuline, qui a pour conséquence une synthèse de transporteurs à glucose et à acides gras par les cellules musculaires (docs 11 et 12). Ces transporteurs permettent au muscle de mieux absorber ces composés, qui sont en excès dans le sang.

De même, pendant un effort physique, les cellules musculaires synthétisent plus de transporteurs à glucose et à acides gras (docs 11 et 12), permettant donc une meilleure absorption, et donc un apport énergétique accru, nécessaire pour l'effort (docs 9 et 10)

- **A l'aide des documents 13 à 17, vous préciserez l'importance du glycocalyx des cellules endothéliales, de la lipoprotéine-lipase et des apolipoprotéines C et E dans la fixation des lipoprotéines circulantes à l'endothélium et dans leur utilisation par les cellules. Vous accompagnerez votre réponse d'un schéma où figureront au minimum un capillaire, le glycocalyx, une lipoprotéine, la lipoprotéine-lipase, des triglycérides et des acides gras libres.**

### **Doc 13**

Objectif : caractériser l'activité d'une enzyme, la lipoprotéine lipase (LPL).

Observation et interprétation : la LPL est une enzyme qui hydrolyse les triglycérides en monoglycérides et deux acides gras.

### **Doc 14**

Objectif : mettre en évidence le glycocalyx de l'endothélium par une observation de coupes de capillaires au MET.

Observation : on distingue des fibres fixées sur l'endothélium au niveau du pôle apical (ou luminal). Ces fibres ne sont plus observables après un traitement à la hyaluronidase.

Interprétation : ces fibres sont donc constituées de polysaccharides, et notamment l'acide hyaluronique. Il s'agit donc du glycocalyx de l'endothélium.

### **Doc 15**

Objectif : en étudiant la fixation de lipoprotéines contenant ou ne contenant pas l'apolipoprotéine ApoE, en fonction de la concentration en héparinase, on cherche à montrer d'une part l'importance de ApoE dans la fixation (on s'attend à une fixation différente pour chacun des deux cas), et d'autre part l'importance du glycocalyx dans cette fixation, puisque l'héparinase, comme la hyaluronidase, détruit le glycocalyx. Le témoin est constitué par le HDL, lipoprotéines pauvre en graisse.

Observation et interprétation :

- Le HDL se fixe très peu aux cellules, quelle que soit la concentration en héparinase. C'est donc un bon témoin.
- Le LDL ApoE<sup>-/-</sup> se comporte comme le témoin ; en revanche, avec supplémentation en ApoE, et pour de faibles doses d'héparinase, la fixation est plus importante (environ 5 fois plus). Donc ApoE est impliquée dans la fixation du LDL aux cellules.
- Si on augmente la concentration en héparinase, le LDL se fixe de moins en moins. Donc la fixation du LDL aux cellules nécessite le glycocalyx.

**Doc 16**

Objectif : montrer, par la mesure de l'absorption de cholestérol, quelle est l'influence du glycocalyx sur l'absorption des lipides provenant des lipoprotéines.

Observation : sans lipoprotéine, on n'a un niveau basal de production d'oléyl-<sup>14</sup>C-cholestérol. C'est le témoin. Avec VLDL et ApoE, on a une forte production d'oléyl-<sup>14</sup>C-cholestérol, donc une forte hydrolyse des constituants de la lipoprotéine. Si on ajoute de l'héparinase, l'hydrolyse des constituants de la lipoprotéine est moins, et n'est plus significativement différente de celle du témoin.

Interprétation : le glycocalyx est nécessaire pour l'hydrolyse des composés des lipoprotéines.

Hypothèse : on peut penser que la lipoprotéine lipase (LPL, cf. doc 13) est une protéines portée par le glycocalyx de l'endothélium. Cela expliquerait à la fois que la fixation de la lipoprotéine (doc 15) et l'hydrolyse de ses constituants (doc 16) soit dépendante du glycocalyx de l'endothélium.

**Doc 17**

Objectif : on cherche à montrer l'importance d'ApoC-II dans l'activité de la LPL, en mesurant la production d'acides gras libres (libérés par hydrolyse opérée par le LPL, cf. doc 15) en présence de lipoprotéines déficientes ou non déficientes pour ApoC-II.

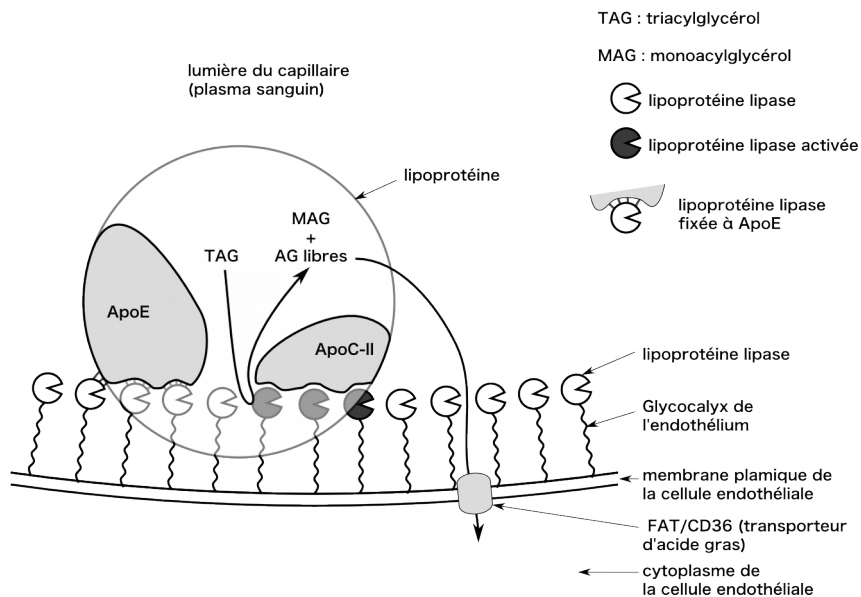
Observation : a l'ajout des lipoprotéines (contenues dans le serum ou purifiées), la concentration en acides gras libres augmente rapidement lorsque les lipoprotéines contiennent ApoC-II ; on observe en revanche une augmentation très faible de cette concentration dans le cas où les lipoprotéines ajoutées sont déficientes en ApoC-II.

Interprétation : ApoC-II est indispensable à l'activation de LPL.

Corrélations avec les docs précédents et réponse à la question :

- le glycocalyx apical des cellules endothéliales est indispensable à la fixation et à l'hydrolyse des constituants des lipoprotéines. Il est donc probable que la lipoprotéine lipase soit portée par le glycocalyx. La fixation des lipoprotéines sur les cellules peut être due soit à LPL, qui alors aurait le double rôle de fixateur et d'hydrolyse des triglycérides ; il est également possible qu'une autre protéine fixée au glycocalyx permette la fixation des lipoprotéines aux cellules endothéliales.
- ApoE est une apolipoprotéine indispensable à la fixation de la lipoprotéine aux cellules. ApoE doit avoir une affinité particulière pour la LPL, ou pour les glucides du glycocalyx, ou pour une autres protéine fixée au glycocalyx, dont il n'est pas question ici.
- ApoC-II est une apolipoprotéine indispensable à l'activité d'hydrolyse de la LPL. On peut penser que l'ApoC-II est un activateur de LPL (non exigible).

Schéma bilan : plusieurs schémas sont possible, dans la mesure où de nombreuses hypothèses subsistent. On privilégiera les hypothèses les plus parcimonieuses (les plus simples), et on considèrera donc que les lipoprotéines se fixent sur le glycocalyx grâce à une interaction directe ApoE – LPL. C'est le cas, mais on ne l'a pas démontré dans cet exposé.



*Bilan : interactions fonctionnelles entre une lipoprotéines et le glycocalyx endothélial, via ApoC-II, ApoE et LPL.*