

Le **phénotype** se définit à plusieurs échelles : l'organisme, l'organe, la cellule et les **protéines**. Les **gènes** que possède un organisme, et la façon dont ils sont exprimés, ont une influence sur ces différents niveaux du phénotype.

L'exemple de la DREPANOCYTOSE ou anémie falciforme

On cherche à comprendre l'origine des modifications des *phénotypes aux différentes échelles du vivant associés à cette maladie.**

DOCUMENT RESSOURCE

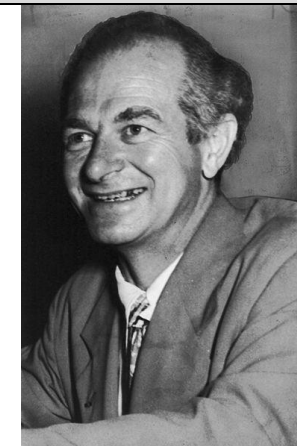
La **drépanocytose** ou **anémie falciforme** est une maladie qui touche des millions de personnes dans le monde, sans doute plus de 5000 en France (plus que la myopathie !)

C'est en **1904** que J.B. Herrick, médecin à Chicago, examine un étudiant noir âgé de 20 ans, hospitalisé pour de la toux et de la fièvre. Ce jeune homme est faible, sujet à des vertiges et souffre de maux de tête. Depuis un an, il ressent des palpitations et un essoufflement comme d'ailleurs certains membres de sa famille. L'examen du sang montre que le malade est très anémique (taux anormalement bas d'hémoglobine mesuré sur un échantillon de sang prélevé par prise de sang) : le nombre de ses **hématies** (les globules rouges) n'atteint que la moitié de la valeur normale.

Au cours de sa carrière il fait les mêmes observations chez des enfants africains ; il constate ainsi que cette maladie s'accompagne souvent de terribles **accidents circulatoires** matérialisés par de multiples petits infarctus se produisant dans n'importe quel tissu et entraînant de ce fait des destructions osseuses, pulmonaires, hépatiques, rétinienne ou diverses nécroses cérébrales par embolie. C'est en observant les globules rouges de ses patients au microscope qu'il en découvre la cause : ils sont indéformables et à durée de vie plus courte.

Un peu plus tard, en **1917**, un autre médecin (V.E. Emmel), comprend que l'aspect particulier des **globules rouges** est déclenché par la privation en dioxygène qui survient lorsque ceux-ci cèdent leur dioxygène aux tissus irrigués.

Mais ce n'est qu'en **1949** que **Linus Pauling**, grâce à de nouvelles techniques comme l'*électrophorèse* identifiera la cause de la maladie : la forme des globules rouges provient d'une **protéine** qu'ils renferment et qui intervient dans le transport du **dioxygène** : l'**hémoglobine** ; celle-ci est **anormale**, il la nomme **HbS** par rapport à l'hémoglobine **normale**, **HbA** (« S » pour « *Sickle Cell Anemia* » - *sickle* = *faucille*).



Linus Pauling –
Prix Nobel de chimie en
1954

1. Le phénotype à l'échelle cellulaire

OBSERVER LE RÉEL : Utiliser un microscope optique



Observer au microscope les globules rouges (= hématies) d'un individu sain et d'un individu drépanocytaire.

Compléter le tableau de la fiche réponse pour décrire les différences avec des globules rouges normaux (ou bien réaliser un croquis).

Matériel à disposition

Microscope optique + Fiche technique
Frottis sanguin (sang sain et sang drépanocytaire)

2. Découvrir l'hémoglobine

UTILISER DES TECHNIQUES : Logiciel RASTOP de visualisation de molécules en 3D



Ouvrir le logiciel RASTOP et **charger** les deux fichiers **Hbnred** (hémoglobine normale ou **HbA**) et **Hbsred** (hémoglobine anormale = drépanocytaire ou **HbS**)

Suivre les indications de la fiche guide du logiciel RASTOP pour **observer** la structure quaternaire* de l'hémoglobine normale et anormale et **compléter le tableau**.


Définition : On appelle structure quaternaire la forme d'une molécule dans l'espace c'est-à-dire sa structure tridimensionnelle.

Aide : observez bien les couleurs des acide aminés et regardez s'il y a une ou des différences.


Matériel à disposition

Logiciel RASTOP + Fiche ANNEXE
Fichiers *Hbnred.pdb* et *Hbsred.pdb*

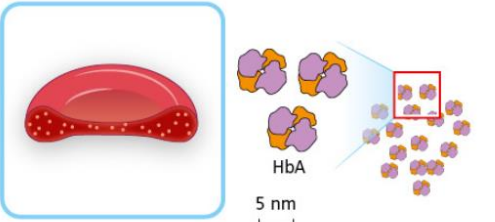
3. L'origine génétique de la maladie

UTILISER DES TECHNIQUES : Logiciel ANAGENE de traitement de l'information		
	<p>Ouvrir le logiciel ANAGENE2 et charger "Protéines bêta". Les séquences nucléotidiques normale et mutée des chaînes bêta de l'hémoglobine s'affichent.</p> <p>Suivre les indications de la fiche guide du logiciel ANAGENE2 pour comparer les 2 <u>séquences primaires</u>* des chaînes B de l'hémoglobine normale et anormale. Répondre aux questions et compléter le tableau.</p> <p><u>Définition</u> : On appelle <u>séquence primaire</u> le nombre, la nature et l'ordre d'enchaînement des acides aminés, éléments de base qui entrent dans la composition d'une protéine.</p> <p>Charger les fichiers "Allèles Globine Bêta". Même(s) activités pour mettre en évidence sur les deux allèles la (ou les) différence(s) constatée(s) dans la séquence nucléotidique</p>	<p>Matériel à disposition</p> <p>Logiciel ANAGENE2 + fiche ANNEXE Fichiers : Protéines bêta – Allèles Globine Bêta</p>

4. Les conséquences de la (des) mutation(s)

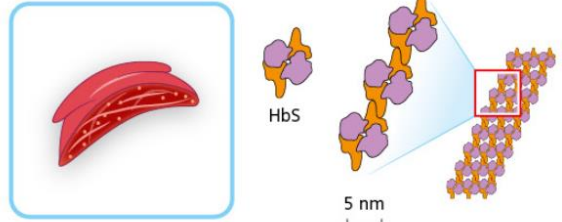
UTILISER DES TECHNIQUES : Logiciel RASTOP de visualisation de molécules en 3D		
	<p>Ouvrir le logiciel RASTOP et charger le fichier <i>hbshbs.pdb</i>.</p> <p>Suivre les indications de la fiche guide du logiciel RASTOP pour observer l'effet de la (des) mutation(s) sur l'hémoglobine.</p>	<p>Matériel à disposition</p> <p>Logiciel RASTOP + fiche ANNEXE Fichiers <i>hbshbs.pdb</i></p>

DOCUMENT SUPPORT



Hématie biconcave

Hémoglobine dissoute dans le cytoplasme de l'hématie




Hématie drépanocytaire

Hémoglobine capable de polymériser en fibres qui déforment l'hématie

Normalement l'hémoglobine (dite HbA) présente chez les personnes saines est soluble dans les globules rouges. Chez les personnes malades l'hémoglobine, beaucoup moins soluble, a tendance à polymériser, ce qui signifie que les molécules d'HbS se collent les unes aux autres.

c Le contenu en hémoglobine des hématies. L'assemblage en fibre de l'HbS est favorisé par une faible teneur en O₂.

	<p>SYNTHÈSE : RÉPONDRE À LA PROBLÉMATIQUE DE DÉPART</p> <p>A l'aide des informations fournies par le <u>document</u> déclencheur sur la drépanocytose, celles recueillies au cours de ce <u>TP</u> et le document ci-dessus, montrez qu'il existe une relation qui unit deux molécules codées : une protéine et une portion d'ADN (= un gène) permettant d'expliquer l'origine de cette maladie et les symptômes qui en découlent.</p> <p>(Tenir compte des 3 « échelles du vivant » : l'échelle moléculaire – l'échelle cellulaire – l'échelle macroscopique).</p> <p>Rédiger votre synthèse en insérant le tableau de la fiche réponse dans celle-ci.</p>
---	--