

## TP 12 - LES DIFFERENTS NIVEAUX D'ANALYSE DU PHENOTYPE

**Objectif:** comprendre comment l'expression du génotype peut déterminer le phénotype à différentes échelles, et identifier des facteurs qui modifient cette expression

**Mise en situation:** "Un diagnostic pour le footballeur Lassana Diara"

En 2010, au cours d'un stage de préparation de l'équipe de France à Tignes à 2100 mètres d'altitude, dans les Alpes, le footballeur Lassana Diara est contraint de quitter l'entraînement suite à un malaise. Des tests sont réalisés afin de déterminer l'origine des symptômes et l'une des hypothèses est qu'il est atteint d'une maladie génétique altérant les globules rouges, la drépanocytose.

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine assez répandue dans le monde puisqu'elle touche des millions d'individus notamment en Afrique équatoriale et au sein de la population noire des Etats-Unis.

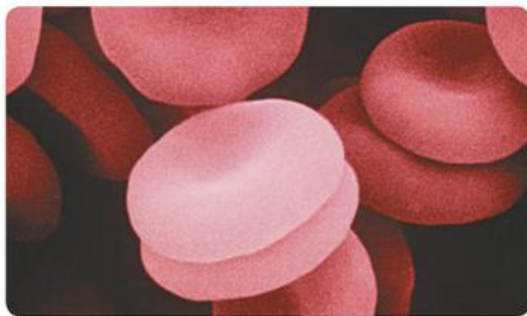
**Objectif:** A l'aide de cet exemple, montrez que le phénotype est déterminé par le génotype, et influencé par l'environnement.

**Consignes:**

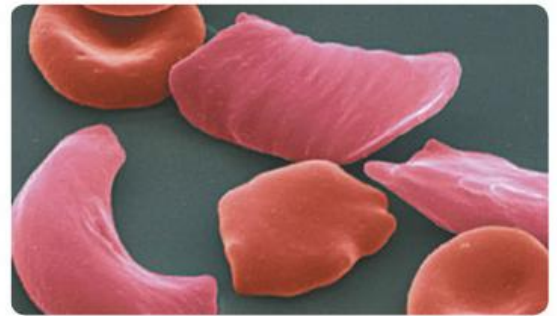
- A partir de vos connaissances et de l'étude des documents, expliquez quelle est l'origine de la drépanocytose et ses conséquences.
- expliquez pourquoi ce joueur s'est senti mal en s'entraînant à forte altitude, alors que d'habitude il ne ressent aucun symptôme.
- puis déterminez si son futur neveu (l'enfant 9) sera malade ou pas.

### a Les symptômes multiples de la drépanocytose.

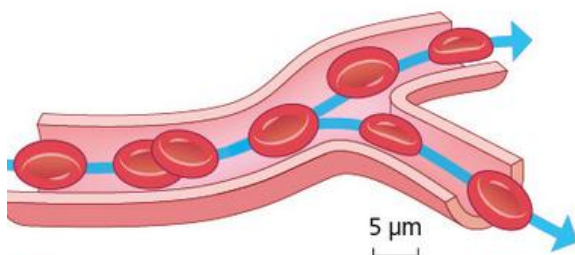
La drépanocytose, ou anémie falciforme, est une maladie génétique récessive. Les malades sont atteints d'une anémie chronique grave (réduction de la capacité du sang à transporter le dioxygène): ils souffrent d'essoufflements ainsi que de vertiges lors d'un effort, de maux de tête, de douleurs articulaires. Des accidents vasculaires limitent l'espérance de vie.



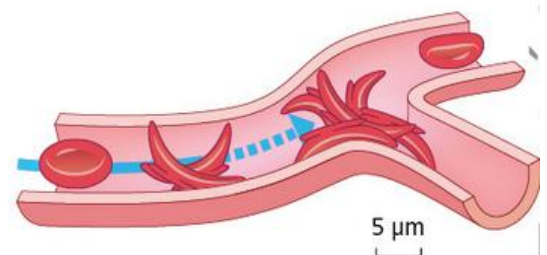
Hématie biconcave



Hématie drépanocyttaire

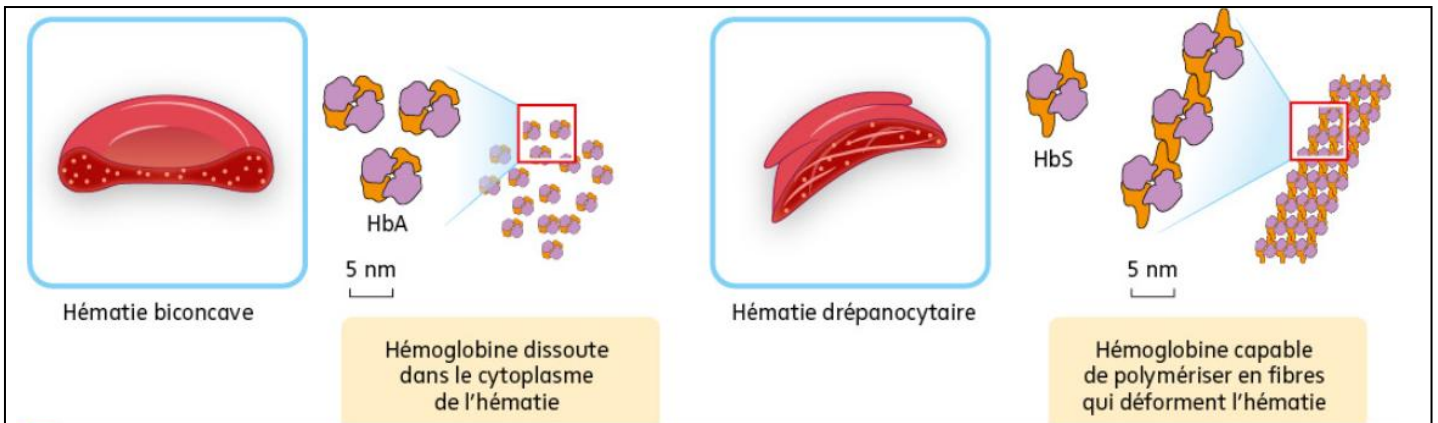


Circulation capillaire



**b** Hématie biconcave d'un individu sain (à gauche, MEB) de génotype HbA/HbA et hématie en forme de faucille d'un individu drépanocyttaire (à droite, MEB) de génotype HbS/HbS. Dans le cas d'un patient atteint d'anémie falciforme, certaines hématies présentent une forme en faucille.

L'hémoglobine des individus malades est appelée hémoglobine S (Sickle signifie faucille en anglais).



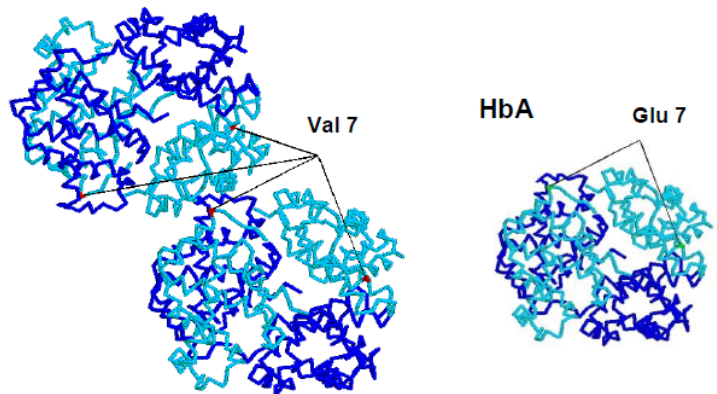
**c** Le contenu en hémoglobine des hématies. L'assemblage en fibre de l'HbS est favorisé par une faible teneur en O<sub>2</sub>.

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.

**Document d: Structure tridimensionnelle des hémoglobines A et S**

L'hémoglobine mutée (HbS) a tendance à former des dimères (complexes de 2) puis des paquets de plus en plus gros. Lorsque ce phénomène se multiplie, les HbS forment des longues suites de protéines, ce qui forme des baguettes rigides. Lorsque des baguettes rigides d'HbS se forment dans les globules rouges, ceux-ci se déforment et ont une forme de faucille.

HbS (dimère) >



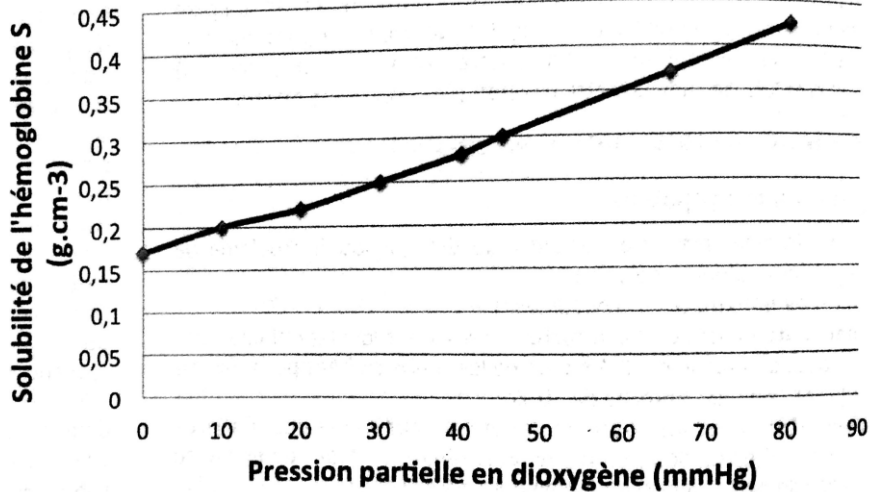
Traitement	0	Comparaison simple de séquences d'ADN
betacod.adn	0	ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGCAAGGTGACCGTGGATGAF
drepcod.adn	0	T-----
Traitement	0	Comparaison simple de séquences peptidiques
beta.pro	0	MetValHisLeuThrProGluGluLysSerAlaValThrAlaLeuTrpGlyLysValAsnValAspGlu
dep.pro	0	-----Val-----

Sélection : 0/6 lignes

**e** Comparaison des séquences des allèles (HbA et HbS) et des globines qu'ils codent (logiciel Anagène).

Le gène impliqué est le gène permettant la synthèse d'une des chaînes de l'hémoglobine. Comparer les séquences de l'ADN de l'allèle drépanocytaire et de l'allèle normal à l'aide du logiciel *Anagène*. Puis comparer la séquence d'acides aminés des protéines correspondantes.

**Protocole accès aux données " Anagène" :** --> Anagène2 --> Banque de séquences --> Premières S/L/ES --> Génotype, phénotype, environnement --> génotypes-phénotypes à différents niveaux d'organisation --> le phénotype drépanocytaire

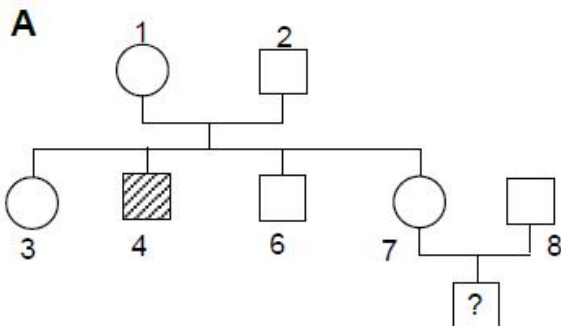


**Document f:** Solubilité de l'HbS en fonction de la pression partielle en dioxygène de l'air.

Remarque : La pression partielle en dioxygène dans l'air diminue avec l'altitude.

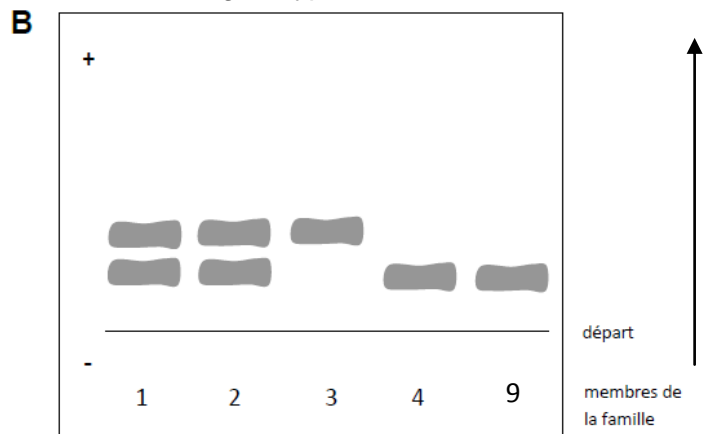
**Document g:** Arbre généalogique de la famille de Lassana Diara (A) et résultats de l'électrophorèse des protéines HbA et HbS de certains membres de cette famille (B).

Lorsque les deux hémoglobines sont placées sur un gel d'électrophorèse, elles ne migrent pas de la même façon ce qui permet de les identifier dans un simple hémolysat de globules rouges. On peut ainsi aisément en déduire le phénotype moléculaire du porteur et en déduire son génotype.



NB : L'individu 4 est atteint de drépanocytose

**Lassana Diara est l'individu 6.** Le résultat de l'électrophorèse de Lassana est identique à celui de ses deux parents (individus 1 et 2).



NB : la flèche indique le sens de migration de l'électrophorèse.

L'hémoglobine codée par l'allèle muté (dite HbS) est présente chez les personnes homozygotes pour l'allèle muté du gène. Les personnes hétérozygotes pour ce gène sont appelées des porteurs sains et possèdent dans leurs globules rouges 50% d'HbA et 50% d'HbS.