

# Activité : la drépanocytose, une maladie génétique

*Suzanne désire avoir un enfant avec Antoine. Comme il existe de nombreux cas de drépanocytose dans la famille de Suzanne, le couple se rend en consultation de conseil génétique afin de déterminer le risque pour leur enfant à naître d'être atteint de drépanocytose.*

**Vous êtes médecin généticien et vous recevez le couple.**

**1. Dans un premier temps expliquez-leur clairement les manifestations de la maladie aux différentes échelles du phénotype.**

*Rappel :*

*Phénotype = ensemble des caractères observables d'un individu.*

*Le phénotype peut se définir à trois échelles : le niveau de l'organisme ou macroscopique, le niveau cellulaire et le niveau moléculaire (celui des protéines).*

**2. Expliquez ensuite au couple pourquoi cette maladie est héréditaire**

**3. Enfin déterminer le risque pour un éventuel enfant du couple d'être atteint de la maladie. Si ce risque est trop important, proposez une solution aux futurs parents.**

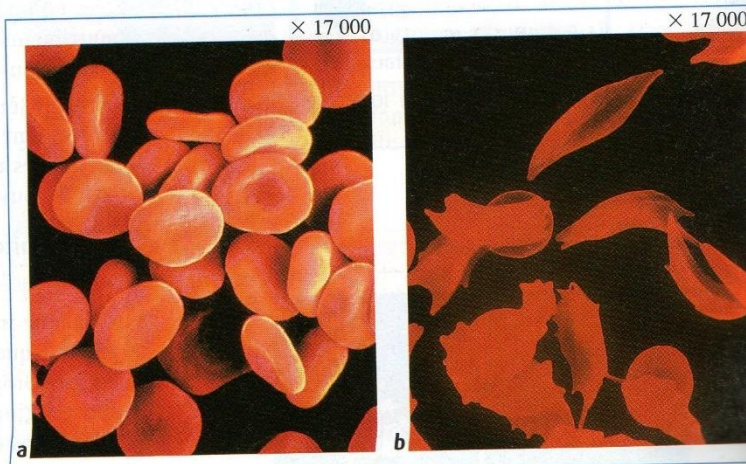
*Vous écrirez le dialogue qui se déroule entre vous-même, médecin généticien, et le couple.*

## Doc 1 Les signes cliniques de la drépanocytose :

Les patients qui sont atteints par cette maladie présentent plusieurs symptômes. Ils sont atteints d'une *anémie\** chronique grave. Leurs articulations sont régulièrement douloureuses et ils se sentent souvent fatigués et ont une tendance à l'essoufflement.

*\*L'anémie (an : sans ; Haima : sang) est une réduction de la capacité du sang à transporter le dioxygène en quantité suffisante.*

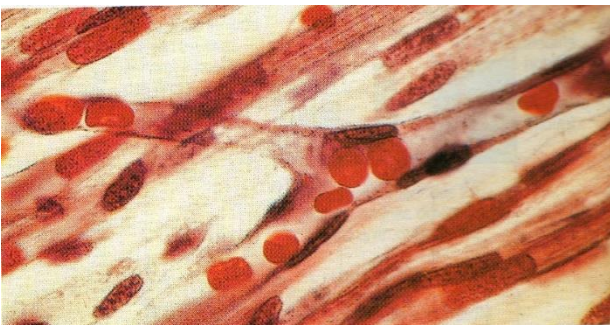
### Comparaison du phénotype cellulaire et moléculaire d'un malade et d'un individu sain



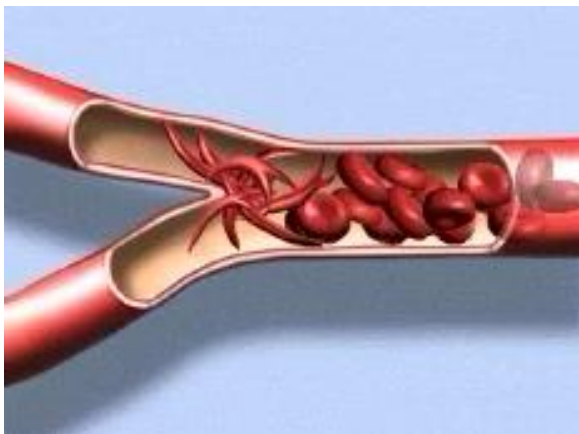
*Doc a : Hématies humaines observées au microscope électronique.*

*a : hématies d'un individu sain.*

*b : hématies d'un individu malade*



*Doc b : Hématies humaines d'un individu sain dans des capillaires sanguins*

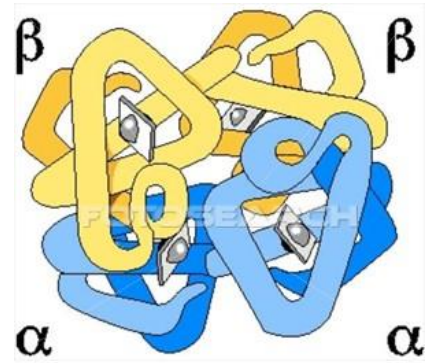


*Doc c : Schéma de l'occlusion capillaire pouvant se produire dans les capillaires des articulations d'individus malades*

*\*Hématie* (du grec *erythros* : rouge et *kutos* : cellule) : chez les Mammifères, c'est une cellule dont le cytoplasme est riche en *hémoglobine\** (synonymes : érythrocyte, globule rouge).

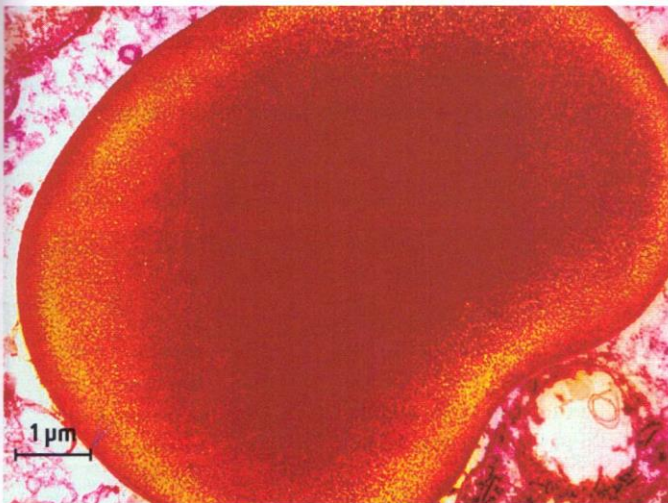
\*Hémoglobine : protéine contenue dans les globules rouges dont la fonction principale est le transport de dioxygène. Elle est constituée de quatre chaînes identiques deux à deux : deux chaînes  $\alpha$  de 141 acides aminés chacune et de deux chaînes  $\beta$  de 146 acides aminés.

Structure de l'hémoglobine



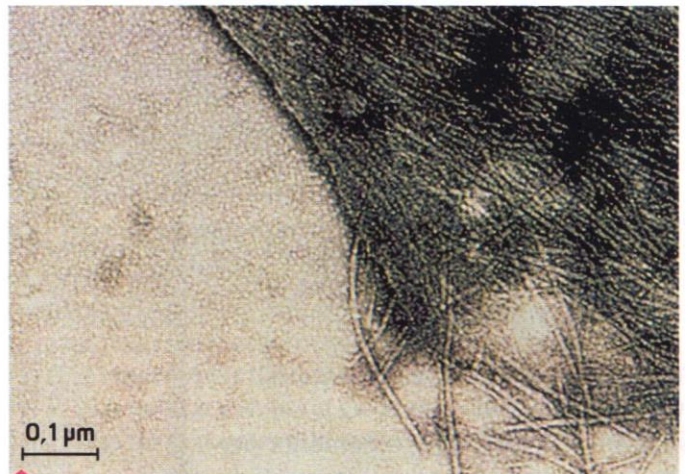
### Observation au MET d'une hématie d'un individu sain et d'un individu malade

► Le cytoplasme des hématies humaines contient de l'hémoglobine, protéine qui fixe et transporte le dioxygène dans l'organisme. L'hémoglobine dite A est présente à l'état soluble dans les hématies.



**a** Hématie d'un individu sain (MET, image olorisée).

► Chez les individus drépanocytaires, les hématies en faucille (hématies falciformes) contiennent de l'hémoglobine condensée sous forme de fibres réunissant plusieurs molécules d'hémoglobine dite S.



**b** Hématie d'un individu drépanocytaire (MET).  
On distingue les fibres d'hémoglobine S.

L'hémoglobine S a tendance à se polymériser, ce qui forme les fibres visibles sur le document ci-dessus. Ces fibres déforment alors les hématies du malade.

NB : Les hématies en faucille sont fragilisées et davantage détruites que les hématies d'un individu sain.

### Aide à l'exploitation du document 1 :

Utiliser ce document pour décrire les manifestations de la drépanocytose :

- au niveau de l'organisme (échelle macroscopique)
- au niveau de la cellule (échelle cellulaire)
- au niveau de la molécule (échelle moléculaire)

Utiliser ces informations pour réaliser la 1<sup>ère</sup> partie de la production.

## Doc 2 : Comparaison du gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine chez un individu sain et chez un individu drépanocytaire avec Geniegen

Ouvrir le logiciel geniegen2 (en ligne), puis les séquences du gène de l'hémoglobine pour un individu sain et pour un individu drépanocytaire : Fichier/charger des séquences/aller chercher le fichier « drepanocytose.edi » qui se trouve dans le dossier de votre classe (60./espace d'échange /SVT

Utiliser les fonctionnalités du logiciel Geniegen et la notice du logiciel Geniegen2 (en version papier sur vos tables) pour :

- **comparer les 2 allèles** (sélectionner les séquences à comparer puis Actions/aligner les séquences).  
**Identifier la position et la nature de la ou des mutation(s)**

- **identifier la(les) conséquence(s) de cette(ces) mutation(s) sur la protéine chaîne bêta de l'hémoglobine. Pour cela :**

- **Traduire les séquences** de nucléotides en séquences d'acides aminés (sélectionner les séquences à traduire puis Action/traduire les séquences/à partir du début de la séquence)

- **Comparer les séquences d'acides aminés** obtenues pour identifier la conséquence de la mutation sur la protéine produite (penser à utiliser l'échelle des Acides aminés : double clic sur l'échelle pour lire le résultat)

Noter la position et le nom de l'acide aminé modifié.

Utiliser ces informations pour réaliser la 2<sup>ème</sup> partie de la production.

## Doc 3 : Utilisation du logiciel Libmol afin de comparer la structure moléculaire de l'hémoglobine d'un individu sain et d'un individu malade

**1. Ouvrir le logiciel Libmol en ligne puis, dans « Rechercher dans la librairie de molécules » et ouvrir les fichiers:**

- l'hémoglobine normale (HbA) d'un individu sain : rechercher le fichier *Hémoglobine humaine désoxygénée*

- Dans 1 autre fenêtre, ouvrir le fichier : Hémoglobine drépanocytaire désoxygénée (il s'agit de l'hémoglobine drépanocytaire nommée S (HbS) d'un individu malade)

**Utiliser les fonctionnalités du logiciel Libmol et sa fiche technique pour comparer les hémoglobines HbA et HbS (nombre de chaînes, forme, localisation de l'acide aminé modifié, ...)** :

- Colorer (onglet « commande ») les molécules HbA et HbS par chaînes : comparer les 2 molécules pour identifier ou non des différences

- Utiliser l'onglet « séquence » pour sélectionner l'acide aminé identifié au doc 2 et l'afficher en sphère (faire l'opération pour HbA et pour HbS) : comparer les 2 molécules pour identifier ou non des différences.

## 2. Montrer le rôle de l'acide aminé modifié dans la polymérisation des hémoglobines HbS

- Avec Libmol, ouvrir le fichier « dimère d'hémoglobine drépanocytaire *désoxygénée* » (dans ce fichier, on voit deux hémoglobines S polymérisées)
- Colorer par chaînes : repérer les 2 molécules d'hémoglobines polymérisées
- Utiliser l'onglet « séquence » pour sélectionner l'acide aminé identifié au doc 2 et l'afficher en sphère : comprendre le rôle de cet acide aminé dans la polymérisation des molécules d'hémoglobines drépanocytaires.
- Utiliser ces informations pour comprendre la formation des fibres d'hémoglobines HbS visibles dans la dernière partie du doc 1

Utiliser ces informations pour terminer la 1<sup>ère</sup> partie de votre production.

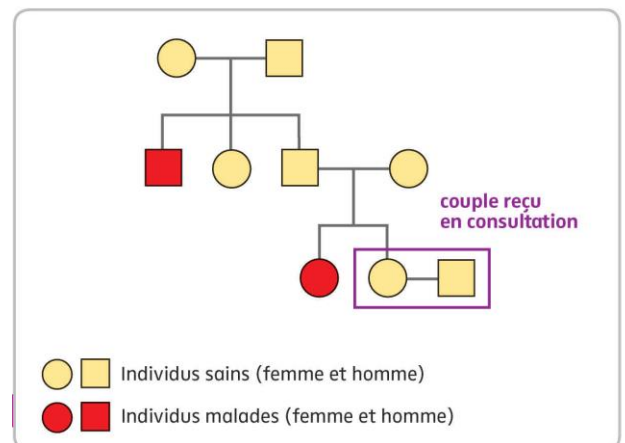
## Doc 4 : La transmission héréditaire de la drépanocytose, une maladie monogénique récessive

Lors d'une consultation de conseil génétique, on commence par étudier l'**arbre généalogique** de la famille pour identifier s'il existe un risque d'avoir un enfant malade. Si ce risque existe on peut avoir recours à un dépistage génétique (pour identifier le génotype des futurs parents), par exemple par électrophorèse.

La drépanocytose est une **maladie monogénique récessive**. Un seul gène est impliqué dans la survenue de la maladie et il faut posséder 2 allèles mutés pour être malade.

*Rappelons qu'un individu possède 2 allèles de chaque gène qui peuvent être identiques (individu homozygote pour ce gène) ou différents (individu hétérozygote pour ce gène). Sur ces deux allèles, un allèle est hérité du père et l'autre de la mère.*

Un individu hétérozygote est dit **porteur sain**, puisqu'il porte l'allèle délétère sans être atteint par la maladie.



Arbre généalogique de Suzanne

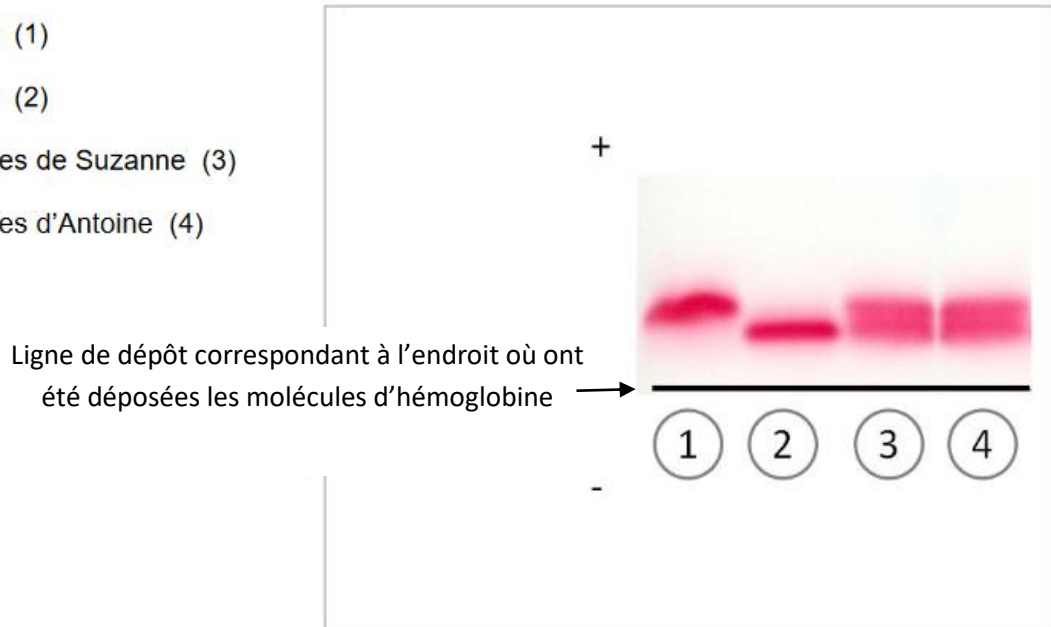
Utiliser les informations de ce document pour comprendre la transmission de cette maladie

## Doc 5 : Résultat d'une électrophorèse d'hémoglobines sur bande d'acétate permettant de révéler les phénotypes moléculaires et les génotypes de Suzanne et d'Antoine

En milieu basique, les protéines sont chargées négativement. Lorsqu'un mélange de protéines est soumis à un champ électrique, les protéines migrent à une distance caractéristique par rapport à la ligne de dépôt, en fonction de leur taille et de leur charge.

On réalise l'électrophorèse des hémoglobines extraites au préalable des globules rouges :

- HBA témoin (1)
- HBS témoin (2)
- Hémoglobines de Suzanne (3)
- Hémoglobines d'Antoine (4)



Utiliser ce document pour identifier les 2 allèles (du gène codant pour l'hémoglobine) de Suzanne et les 2 allèles d'Antoine.

## Doc 6 : Echiquier de croisement permettant de déterminer les probabilités pour un couple d'avoir un enfant malade.

On représente en ligne et en colonnes les gamètes potentiellement produits par les futurs parents puis dans les cases du tableau les éventuelles cellules œufs qui en résultent. Chacune des cases de l'échiquier représente un évènement équiprobable.

Ici on a pris l'exemple d'un couple de porteurs sains.

### Notations :

A : allèle codant pour la chaîne bêta d'une hémoglobine normale

S : allèle codant pour la chaîne bêta d'une hémoglobine drépanocytaire

Génotype des cellules œufs potentielles (allèle 1 // allèle 2)

Père Mère	allèle transmis par le spermatozoïde du père	
	A	S
Allèle transmis par l'ovule de la mère	A	S
	cellules-œufs potentielles	
	A	S
	A // A	A // S
	A // S	S // S

Mettre en relation les informations des documents 4, 5 et 6 pour déterminer le risque (en fréquence ou en pourcentage) pour un enfant du couple d'être atteint de drépanocytose.

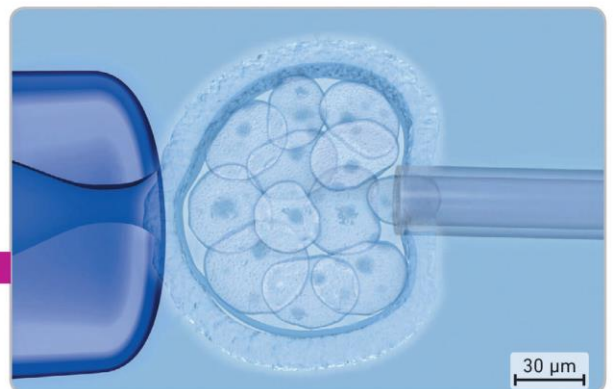
Utiliser les informations apportées par les documents 4, 5 et 6 pour réaliser la 3<sup>ème</sup> partie de la production.

## Doc 7 : Le recours au Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI)

Le DPI consiste, au cours d'une procédure de Fécondation In Vitro à ne pas réimplanter dans l'utérus maternel les embryons porteurs d'une anomalie génétique grave.

- Le DPI est encadré très strictement par la loi de **bioéthique**. Il est uniquement autorisé si un couple a un risque élevé (environ 25 à 50 %) de transmettre une maladie **grave** et **incurable** à sa descendance.

Photographie du prélèvement d'une cellule d'embryon obtenu par FIV afin de réaliser un dépistage génétique de la **mucoviscidose**. Seuls les embryons non porteurs des mutations recherchées seront réimplantés.



Utiliser les informations de ce document pour proposer une solution à ce couple (dernière partie de la production).