

Correction1^{ère} partie de la consigne : les différentes échelles du phénotypeLa drépanocytose

La drépanocytose est une maladie héréditaire, donc génétique, du sang fréquente en Inde, Afrique équatoriale, Antilles...

	<u>INDIVIDU SAIN</u>	<u>INDIVIDU MALADE</u>
<u>Echelle de l'organisme</u>	Pas de symptômes cliniques	Vertiges, maux de tête, palpitations, crises douloureuses aux articulations, essoufflement... Anémie = faible nombre d'hématies (globules rouges)
<u>Echelle cellulaire</u>	Hématies en forme de disque biconcave, souples et déformables	Hématies déformées en forme de faucille, rigides et cassantes
<u>Echelle moléculaire</u>	Hémoglobine contenue dans les hématies normale, dissoute dans le cytoplasme de la cellule. Présence de l'acide aminé « glutamate » en position 6 dans la structure de la protéine globine	Molécules d'hémoglobine liées entre elles et organisées en fibres insolubles dans le cytoplasme des globules rouges. Présence de l'acide aminé « valine » en position 6 au lieu du glutamate dans la structure de la protéine globine

Texte montrant les liens entre les différentes échelles du phénotype :

Chez l'individu atteint de la drépanocytose, une modification de la séquence d'acides aminés (glutamate devient valine en position 6) de la protéine (globine) change sa structure (ce qui modifie sa solubilité dans les hématies). Ainsi, les molécules d'hémoglobine s'accrochent les unes aux autres (polymérisation) ce qui donne de longues molécules fibreuses insolubles dans le cytoplasme. Ceci entraîne une modification de la forme des hématies qui prennent une forme de faucille. Comme les globules rouges sont plus rigides, ils se coincent dans les capillaires sanguins entraînant des crises douloureuses aux articulations. De plus leur grande fragilité a pour conséquence leur destruction plus rapide d'où l'anémie observée dans les symptômes cliniques.

Toutes les échelles du phénotype sont liées entre elles : le phénotype à l'échelle de l'organisme dépend du phénotype cellulaire qui dépend lui-même du phénotype moléculaire.

La mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies héréditaires graves dans les populations d'origine européenne. Elle touche en moyenne un nouveau-né sur 2500 avec une fréquence variable selon l'origine géographique et ethnique des patients. En Europe, selon les régions, un enfant pour 1800 à 3500 naissances vivantes est atteint.

Avant la découverte de traitements, cette maladie était mortelle avant l'âge de la puberté

<u>Echelles du phénotype</u>	Individu sain	Individu malade
<u>Macroscopique</u>	Aucun symptôme	- Troubles digestifs et respiratoires (mucus épais et visqueux) - Sueur salée
<u>Cellulaire</u>	Les ions chlore sortent des cellules avec l'eau donc le mucus produit est fluide et peut être évacué correctement hors de l'organisme	Les cellules intestinales et pulmonaires sécrètent un mucus très épais et visqueux car les ions chlore et l'eau sont retenus dans la cellule.
<u>Moléculaire</u>	- La protéine CFTR (=canal chlore) est fonctionnelle - Une phénylalanine est en position 508 dans la suite d'acides aminés de la protéine CFTR	- La protéine CFTR (=canal chlore) est non fonctionnelle - Absence de la phénylalanine en position 508 dans la structure de la protéine CFTR donc protéine modifiée.

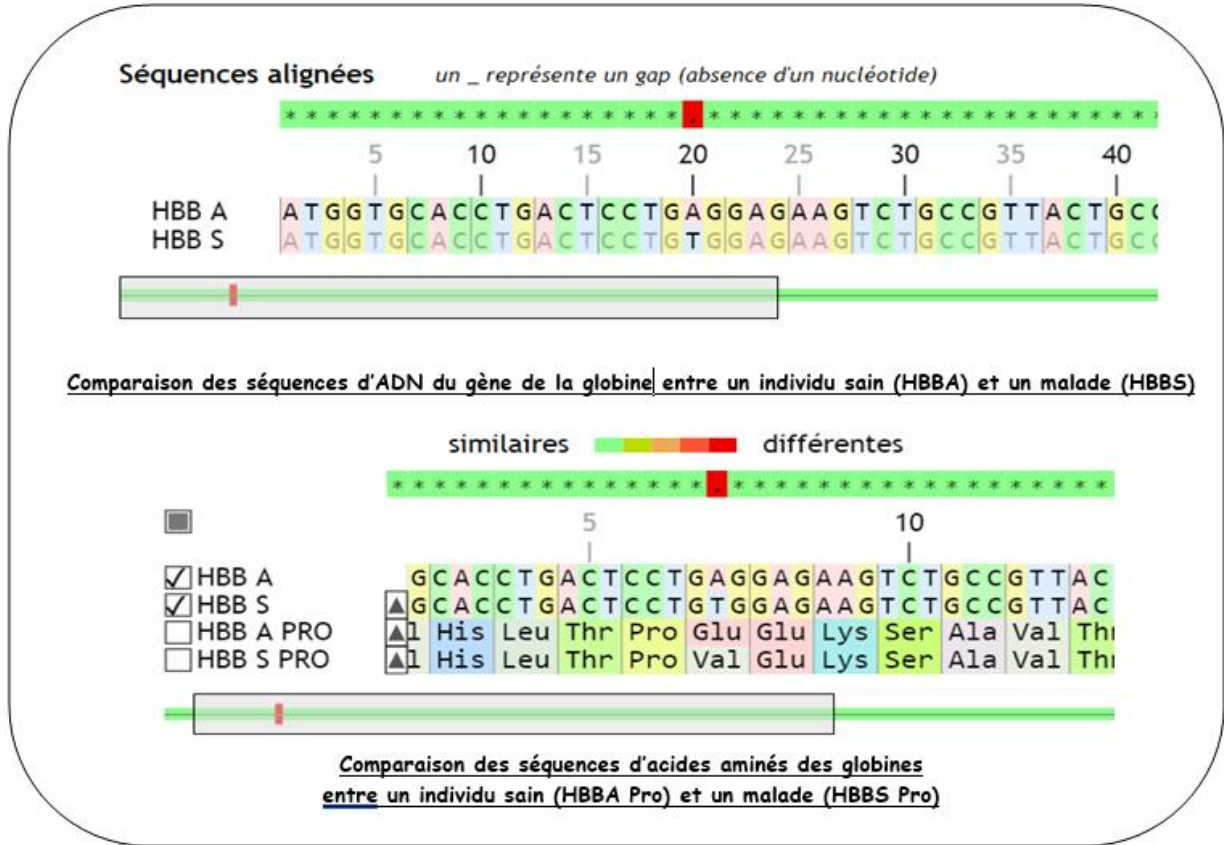
Texte montrant les liens entre les différentes échelles du phénotype :

Chez l'individu atteint de la mucoviscidose, **une modification du nombre d'acides aminés dans la protéine CFTR entraîne son dysfonctionnement**. Donc, les ions chlore ne peuvent pas sortir des cellules pulmonaires et intestinales et l'eau reste dans les cellules. **Le mucus fabriqué hors des cellules est asséché, épais et visqueux et ne peut être évacué correctement hors de l'organisme**. Il bouche les bronches et bronchioles entraînant des problèmes respiratoires graves et aussi digestifs.

Des traitements médicaux lourds doivent être suivis par le patient pour limiter les symptômes (kinésithérapie respiratoire, traitement antibiotique...).

Toutes les échelles du phénotype sont liées entre elles : le phénotype à l'échelle de l'organisme dépend du phénotype cellulaire qui dépend lui-même du phénotype moléculaire.

DREPANOCYTOSE



On voit qu'il y a un **changement de nucléotide** entre les 2 allèles codant la globine (A >T en position 20) (=substitution). Cette mutation a entraîné une modification de la séquence d'acides-aminés, donc une modification de la structure tridimensionnelle de la protéine et donc de sa fonction.

Mutation présente dans la séquence de nucléotides de l'allèle codant la globine (T à la place de A en position 20)

- Séquence d'acides aminés de l'hémoglobine modifiée (Valine à la place du Glutamate en position 6)

- Molécules d'hémoglobine (= protéine) liées entre elles sous formes de longues fibres insolubles dans le cytoplasme

- GR déformés en forme de faucille en lieu de disque.
- GR peu déformables et cassants

Symptômes :

- Anémie (perte de globules rouges)
- Crises douloureuses aux articulations

Légendes

Génotype (ADN)

Phénotype à l'échelle moléculaire

Phénotype à l'échelle cellulaire

Phénotype à l'échelle macroscopique

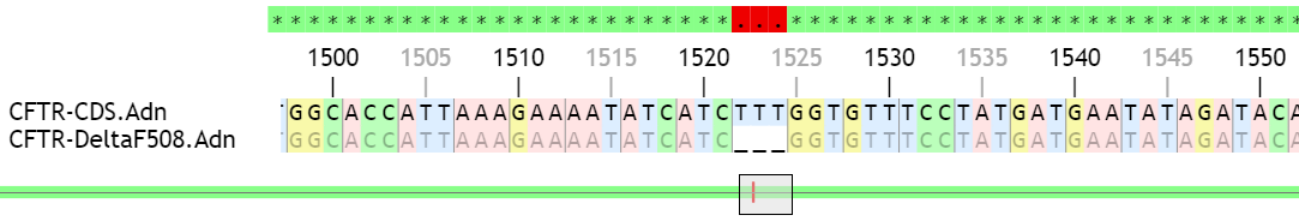
entraîne

TITRE : Schéma des liens entre le génotype et les différentes échelles du phénotype chez un malade atteint de la drépanocytose

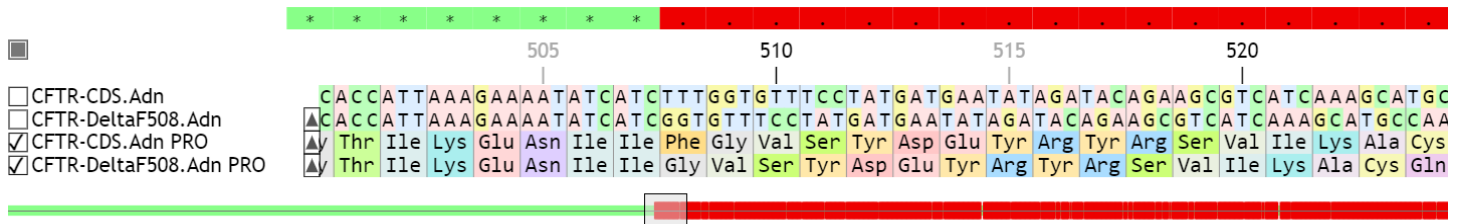
MUCOVISCIDOSE

Séquences alignées

un _ représente un gap (absence d'un nucléotide)



Comparaison des séquences d'ADN du gène CFTR entre un individu sain (CFTR-CDS) et un individu atteint de la mucoviscidose (CFTR-DeltaF508)



Comparaison des séquences des protéines CFTR entre un individu sain (CFTR-CDS) et un individu atteint de la mucoviscidose (CFTR-DeltaF508)

On voit que dans la **séquence de l'allèle codant la protéine CFTR non fonctionnelle**, il manque **3 nucléotides TTT** de l'emplacement **1522 à 1524** (délétion). Cette mutation entraîne une perte d'un acide aminé (Phénylalanine en position 508). Cette modification de la séquence d'acide aminé rend la protéine CFTR très différente de la protéine fonctionnelle (tous les acides aminés sont différents à partir de la zone mutée de l'ADN) et devient non fonctionnelle donc elle ne peut remplir son rôle d'évacuation des ions chlore hors de la cellule.

Mutation présente dans la séquence de nucléotides de l'allèle codant la protéine CFTR (perte de 3 nucléotides T (1521, 1522 et 1523))

- Séquence d'acides aminés de la protéine CFTR modifiée : perte du 508^{ème} acide aminé (Phénylalanine)

- Protéine CFTR dysfonctionnelle. Elle empêche la sortie des ions Chlore hors de la cellule

- Cellules pulmonaires et digestives produisant un mucus épais et visqueux qui s'évacue très mal (à cause des ions Chlore restés à l'intérieur)

Symptômes :

- Troubles respiratoires et digestifs
- Sueur salée
- Risque d'infection pulmonaire augmenté

Légendes

Génotype (ADN)

Phénotype à l'échelle moléculaire

Phénotype à l'échelle cellulaire

Phénotype à l'échelle macroscopique

entraîne

TITRE : Schéma des liens entre le génotype et les différentes échelles du phénotype chez un malade atteint de la mucoviscidose

Conclusion valable pour les 2 études :

La **séquence des nucléotides** d'une molécule d'ADN représente une **information précise**. La **séquence d'acides aminés** d'une protéine **aussi**. Ces deux séquences correspondent. Quand une mutation survient dans la séquence d'ADN, ça entraîne une modification dans la séquence d'acides aminés de la protéine qui peut dysfonctionner. **Toutes les autres échelles du phénotype** sont ainsi modifiées. On en déduit que la **séquence d'acides aminés (=structure primaire de la protéine)** dépend de la **séquence de nucléotides de l'ADN**.

Bilan :

- * Les observations de plusieurs maladies génétiques montrent que le **phénotype à l'échelle de l'organisme** dépend du **phénotype cellulaire**, lui-même dépendant du **phénotype moléculaire (=protéine)**.
- * Les **protéines** sont donc **responsables de toutes les échelles du phénotype** de l'individu.
Une protéine est une molécule composée d'une suite précise d'acides aminés.
- * La **séquence d'acides aminés** d'une protéine est déterminée par la **séquence de l'ADN** (information génétique) donc on dit que le **phénotype moléculaire (protéine) dépend du génotype (ADN)**.
- * Ainsi, le **phénotype d'un individu dépend de son génotype**.