

Le **phénotype** d'un individu : c'est l'ensemble des caractéristiques (caractères) observables de cet individu.

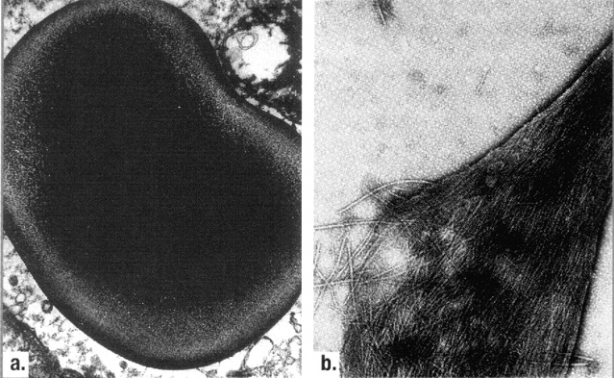
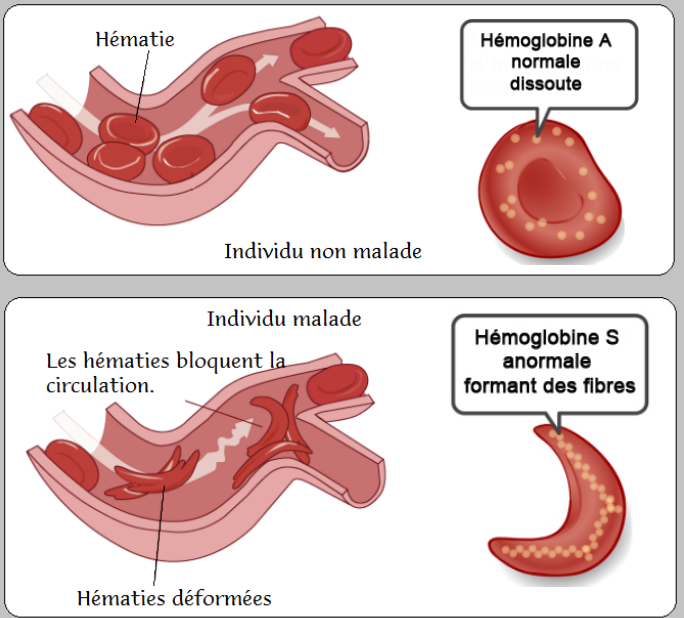
Il existe **3 échelles d'observation** de phénotype :

- l'échelle **macroscopique** : caractéristiques morphologiques, caractéristiques de ses organes
- l'échelle **cellulaire** : caractéristiques de ses cellules (taille, forme, fonction ...)
- l'échelle **moléculaire** : caractéristique de ses molécules (structure, fonctionnement ...)

A. Etude des différentes échelles d'observation du phénotype drépanocytaire

La drépanocytose (ou anémie falciforme) est une maladie fréquente en Afrique, au Moyen Orient et en Inde. Extérieurement, rien ne distingue un sujet malade d'un individu sain. Les **principaux symptômes** sont : une anémie chronique (diminution du nombre d'hématies) avec fatigue, pâleur et vertiges ; des périodes de crises avec fièvre se traduisant par des douleurs au niveau de divers organes (en particulier les articulations) ; des complications vasculaires (formation de caillots) et des infections pulmonaires.

Dans le sang d'un individu sain, les **hématies** ont la forme de disques, souples et déformables. Chez les drépanocytaires, les hématies sont rigides et ont une forme de faucille. Elles ont tendance à se déchirer et forment alors des amas qui bloquent la circulation du sang au niveau des capillaires des organes. Les hématies sont des sacs contenant des molécules d'**hémoglobine**. C'est l'hémoglobine qui fixe le dioxygène et le distribue aux organes. Dans le cas d'un individu sain, l'hémoglobine est dissoute dans le cytoplasme des hématies. Par contre, chez les drépanocytaires, l'hémoglobine est peu soluble et les molécules se lient les unes aux autres pour former des fibres responsables de la forme en faucille des globules rouges. Une analyse de sang met en évidence un nombre anormalement faible d'hématies fonctionnelles par millilitre de sang ce qui s'accompagne aussi d'une augmentation de la viscosité sanguine et de la formation de caillots.

 <p>(a) Observation microscopique d'une hématie normale contenant de l'hémoglobine dissoute</p> <p>(b) Observation microscopique d'une hématie falciforme déchirée sous l'effet de la présence d'hémoglobine en forme de fibres</p>	<p>Schéma de la circulation des hématies dans les vaisseaux sanguins chez un individu non malade et chez un individu drépanocytaire</p>  <p>Individu non malade Hématie Hémoglobine A normale dissoute</p> <p>Individu malade Les hématies bloquent la circulation. Hématies déformées Hémoglobine S anormale formant des fibres</p>
--	---

Question : Dans le cas de l'individu drépanocytaire, réalisez un schéma fonctionnel fléché montrant les liens de cause à effet des anomalies du phénotype moléculaire sur le phénotype cellulaire puis sur le macroscopique.

B . Comparaison des structures tridimensionnelles des deux hémoglobines

1) Visualisation de l'hémoglobine normale HbA

Ouvrir le logiciel **LIBMOL**.

- Dans « Fichier » : Cherchez et Ouvrez la molécule HbA : « **Hémoglobine humaine désoxygénée** »
- Dans « Commandes » : Choisissez l'affichage "boules et bâtonnets" puis « rubans »
- Colorez les différentes chaînes de la molécule : Colorer par « Chaînes » et observez le noms des chaînes
- Colorez ensuite par « nature » afin de repérer les composants principaux de la molécule : repérez ainsi les 4 hèmes

Bilan concernant la structure de la molécule HbA : Le nombre de chaînes et leurs noms. La nature des chaînes. La position des hèmes et leur rôle probable d'après vos connaissances sur la fonction d'un globule rouge.

2) Visualisation de l'hémoglobine anormale HbS

Effectuez les mêmes opérations que dans le 1) en utilisant le fichier « **Hémoglobine drépanocytaire désoxygénée** » .

Bilan concernant la molécule HbS : Montrez qu'à cette échelle d'observation, la molécule est identique à HbA

3) Visualisation de deux molécules d'HbS formant un début de fibre

Ouvrez le fichier « Dimère d'hémoglobine drépanocytaire désoxygénée » : vous visualisez deux molécules d'HbS formant le début d'une fibre.

- Affichez en « boules et bâtonnets » puis colorez par « nature ».
- Dans l'onglet séquence : demandez à « inverser » la sélection puis sélectionnez dans la liste de la **chaîne H** uniquement l'acide aminé **VAL 6** et colorez-le d'une couleur facilement repérable dans la palette proposée en bas.
- Zoomez et tournez le dimère d'hémoglobine afin de comprendre le rôle spécifique de cet acide aminé.

Bilan : Notez vos observations afin d'expliquer le rôle de cet acide-aminé dans la drépanocytose.

C. Comparaison des séquences d'acides-aminés des protéines HbA et HbS

Ouvrir **ANAGENE** → Fichier/banque de séquences/chaînes de l'hémoglobine/béta.

Dans « séquences normales, choisir « **beta.pro** » et dans séquences mutées, choisir « **drep.pro** ».

Comparez les deux séquences en cliquant sur **ATCG** → Comparaison simple.

Remarque : Vérifiez, en double-cliquant sur l'échelle graduée, que ce sont les numéros des acides aminés qui sont affichés (échelle bleue) et non les numéros des nucléotides.

Faites un bilan rigoureux de cette comparaison.

D. Comparaison des séquences nucléotidiques des allèles HbA et HbS du gène de l'hémoglobine

Ouvrir **ANAGENE** → Fichier/banque de séquences/chaînes de l'hémoglobine/béta.

Dans « séquences normales, choisir « **betacod.adn** » et dans séquences mutées, choisir « **drepcod.adn** ».

Vérifiez que vous avez bien affiché l'échelle graduée en nucléotides (échelle noire).

Comparez les deux allèles en cliquant sur **ATCG** → Comparaison simple.

Faites un bilan rigoureux de cette comparaison.

Conclusion générale : expliquez l'origine génétique de la drépanocytose.