

# Partie A :La drépanocytose, de l'organisme à la molécule

Durée indicative : 45 min. Objectif : en comparant un individu sain et un individu malade, établir les relations entre les différents niveaux d'organisation d'un organisme.

Ouvrez l'activité Genially « Drépanocytose » <https://view.genially.com/5def9ef17db1800f7b51b161>

Remplissez le tableau de synthèse (en fin de séquence) au fur et à mesure de vos observations. Imprimez le ou recopiez le.

## 1 – Le phénotype à l'échelle de l'organisme (macroscopique)

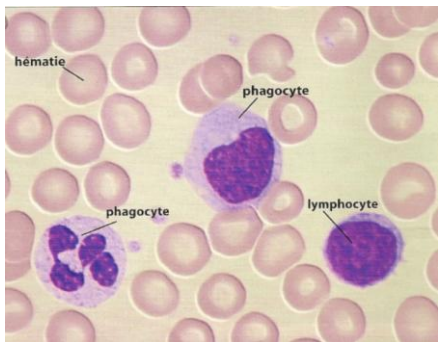
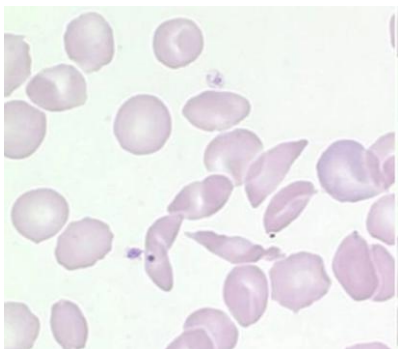
Le médecin fait un premier diagnostic de drépanocytose, une maladie génétique très répandue dans la zone intertropicale. Il s'appuie sur le tableau clinique : les symptômes caractérisent le phénotype à l'échelle de l'organisme.

**Question 1.** À partir du document sur les manifestations de la maladie (crises vaso-occlusives, infections, manifestations chroniques), relevez les **symptômes** de la drépanocytose.

## 2 – Le phénotype à l'échelle microscopique (cellulaire)

Observez le frottis sanguin d'une personne normale et celui d'une personne drépanocytaire (documents du Genially, analyse sanguine du patient).

**Question 2.** Attribuez un titre à chaque image et légendez les éléments indiqués par les flèches.

| Image A                                                                             | Image B                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
| Titre image A :                                                                     | Titre image B:                                                                       |

**Question 3.** Comparez les globules rouges des deux frottis (forme, aspect). Quelle anomalie observe-t-on à l'échelle de la cellule ? Comment peut-elle expliquer les crises vaso-occlusives ?

## 3 – Le phénotype à l'échelle moléculaire

### À savoir

Les globules rouges perdent leur noyau au cours de leur vie ; ils sont pauvres en organites et leur cytoplasme est riche en hémoglobine dissoute. L'hémoglobine (Hb) est une protéine complexe de 4 chaînes (2  $\alpha$  et 2  $\beta$ ), chacune associée à un hème contenant un atome de fer qui fixe le dioxygène de façon réversible : fixation au niveau pulmonaire, transport dans le sang, libération au niveau des cellules.

**3.1 Électrophorèse de l'hémoglobine.** Le médecin demande une électrophorèse de l'Hb du patient (résultats dans le Genially).

|                        |  |
|------------------------|--|
| Analysez les résultats |  |
| Interprétez-les        |  |
| Hypothèse              |  |

**3.2 Comparaison des gènes de la  $\beta$ -globine (logiciel Anagène).** On a comparé les séquences du gène de la  $\beta$ -globine d'un individu sain (HBBA) et d'un individu drépanocytaire (HBBS). Pour confirmer l'hypothèse, on a aussi comparé les séquences des protéines correspondant aux allèles.

Comparaison des allèles :

Séquences chargées

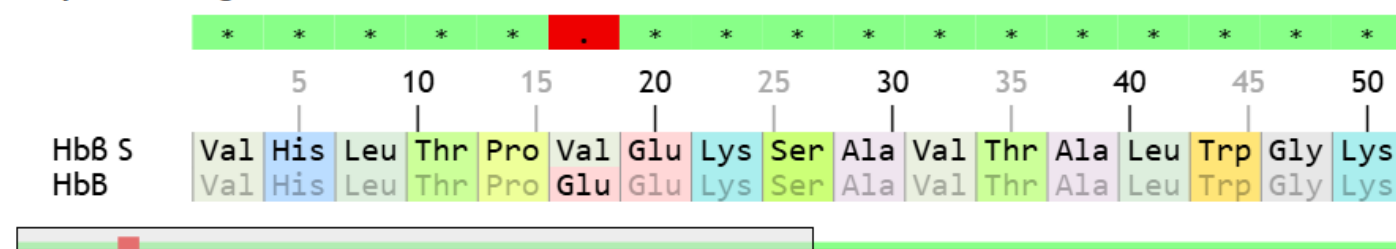
similaires  différentes

Séquences alignées *un \_ représente un gap (absence d'un nucléotide)*



Comparaison des acides aminés qui composent les protéines

Séquences alignées *un \_ représente un gap (absence d'un acide aminé)*

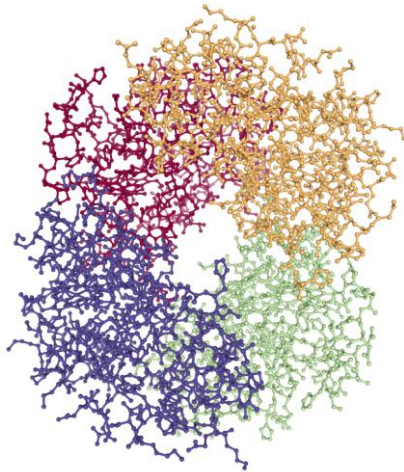
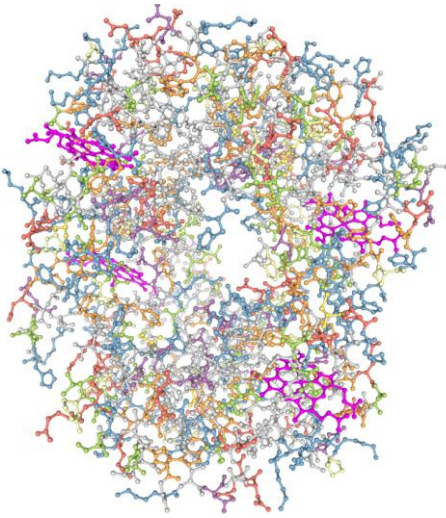


**Question 4. Analysez et comparez :** où se situe la différence entre les séquences d'ADN ? Quelle est la nature de cette modification ? Quelle est sa conséquence sur la séquence d'acides aminés ? Votre hypothèse est-elle confirmée ?

### 3.3 Découvrir l'hémoglobine avec Libmol. FACULTATIF/POUR CEUX QUI ONT UN ORDI.

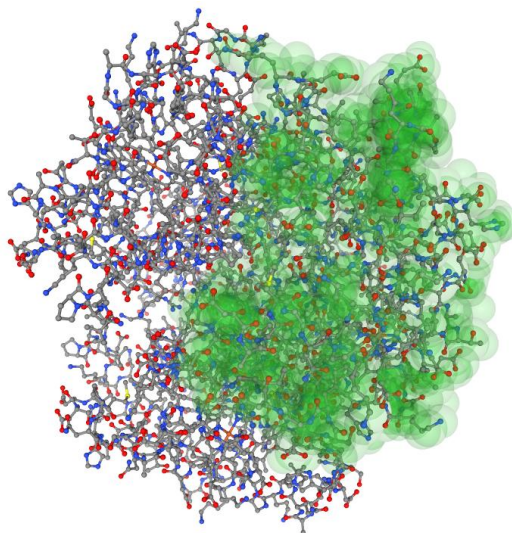
1. Dans Libmol, tapez « hémoglobine » dans l'espace « mot clé ».
2. Choisissez « hémoglobine humaine oxygénée » et utilisez les fonctionnalités pour montrer : les 4 chaînes ; les hèmes ; la séquence d'acides aminés ; la forme des chaînes ; une des chaînes bêta. Faites une capture d'écran pour chacun de ces éléments.

*Dans le tableau, j'ai mis ce que vous devez obtenir si vous pouvez faire les questions 1 et 2.*

| Capture 4 : élément à montrer                                                                                                                                  | Capture d'écran, titre et légende                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4a. Les 4 chaînes</b><br><i>Colorez par « chaînes » : chaque chaîne a sa couleur (légende en bas de la fenêtre).</i>                                        |    |
| <b>4b. Les hèmes</b><br><i>Colorez par « résidus » ou par « atomes » pour repérer l'hème et son atome de fer, ou isolez un hème avec « masquez le reste ».</i> |  |

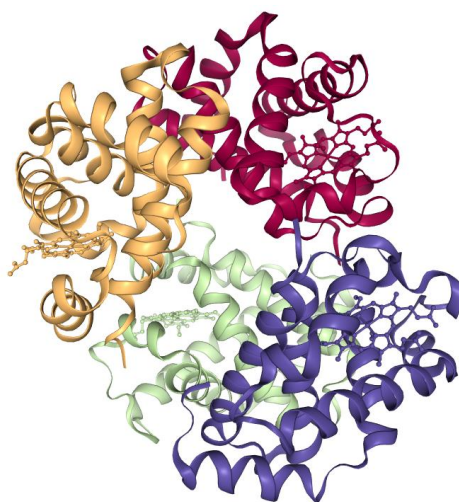
#### 4c. La séquence d'acides aminés

Ouvrez l'onglet « SÉQUENCE » et parcourez-la avec la souris : les acides aminés sélectionnés sont entourés en vert sur la molécule.



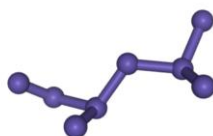
#### 4d. La forme des chaînes

Passez en représentation « ruban » pour voir le repliement des chaînes dans l'espace.



#### 4e. Une des chaînes bêta

Colorez par chaînes, faites un clic droit sur une chaîne bêta puis « masquez le reste ». Revenez à l'affichage complet avec « montrez le reste ».



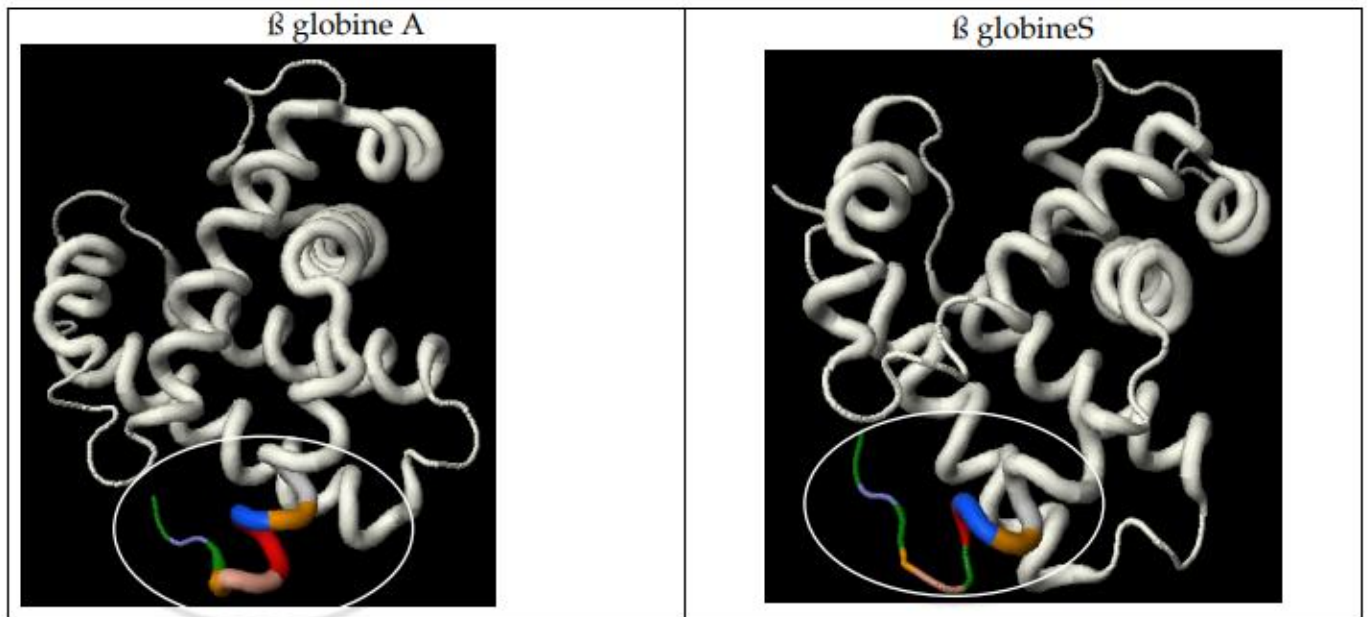
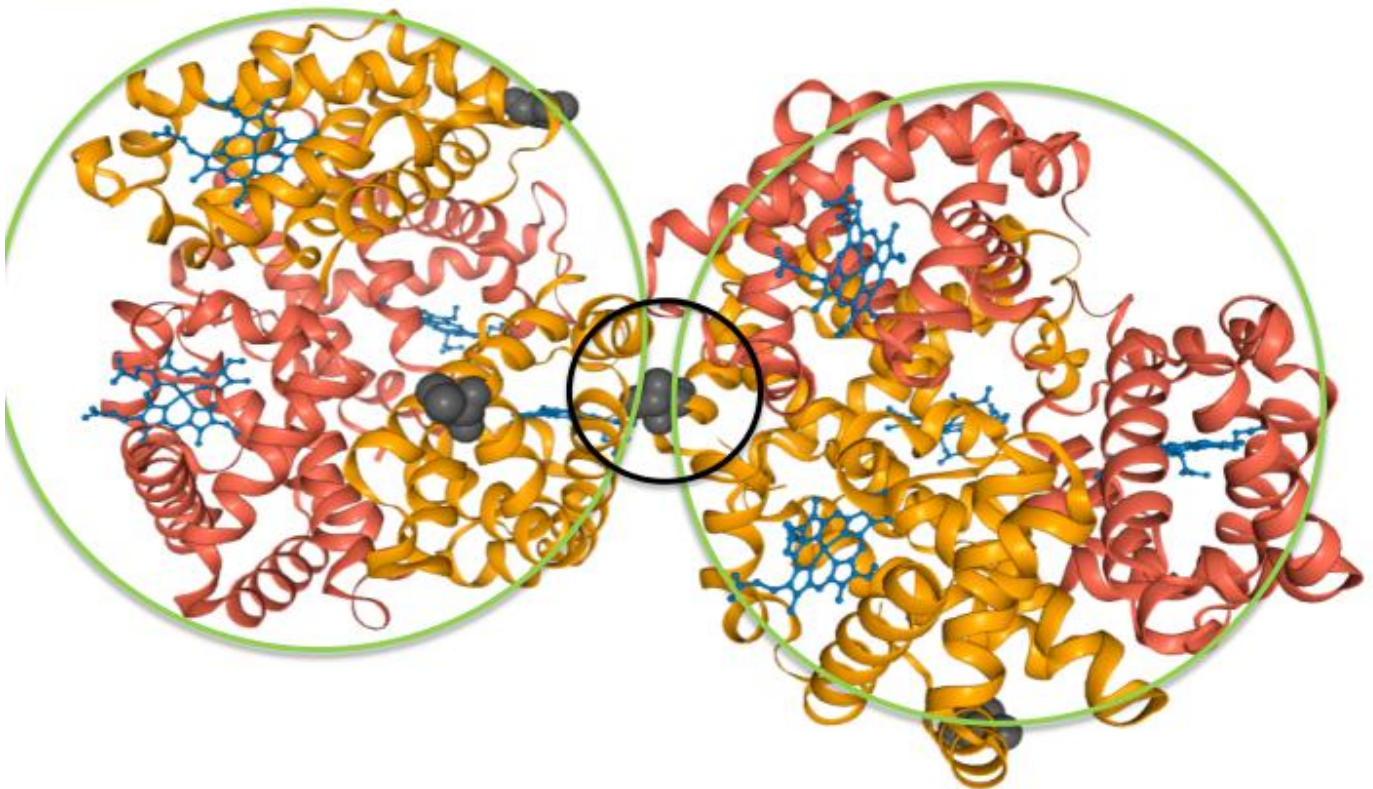


Image obtenue avec LIBMOL d'un dimère d'HbS chez un drépanocytaire (2 molécules d'Hb associées) ...:



Les chaînes  $\alpha$  : en **rouge**  
 Les chaînes  $\beta$  : en **orange**  
 Les hèmes : en **bleu**

En **Noir** : les **Valines mutés**, on voit qu'une valine d'une chaîne  $\beta$ , établit des interactions avec la chaîne  $\beta$  d'une autre molécule d'Hb, ce qui entraîne **une liaison** entre les molécules d'HbS : cette liaison entraîne la **polymérisation** des molécules d'HbS, elles forment **des fibres** à l'intérieur des GR et les déforment.

**Tableau de synthèse**

Recopiez ou imprimez puis complétez la colonne « Individu sain » et la colonne « Individu malade » pour chaque échelle. Utilisez des flèches ou des connecteurs pour montrer les liens de cause à effet entre les échelles.

| Description / observation | Individu sain | Individu malade |
|---------------------------|---------------|-----------------|
| Échelle génétique         |               |                 |
| Échelle moléculaire       |               |                 |
| Échelle cellulaire        |               |                 |
| Échelle de l'organe       |               |                 |
| Échelle de l'organisme    |               |                 |

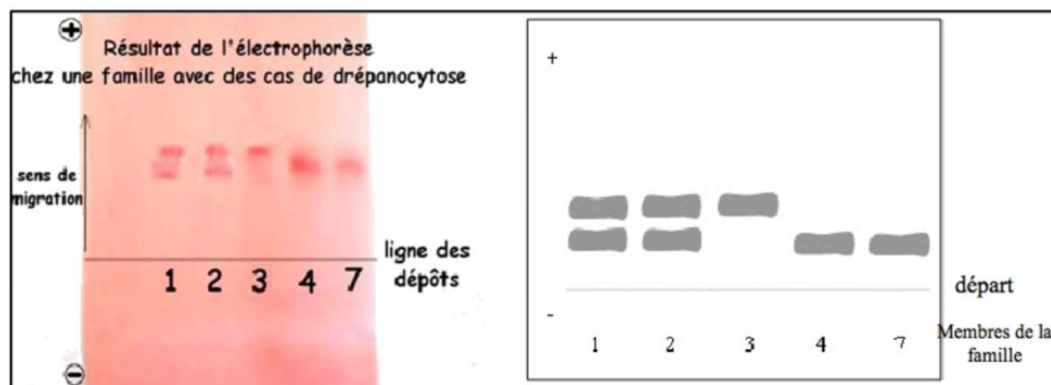
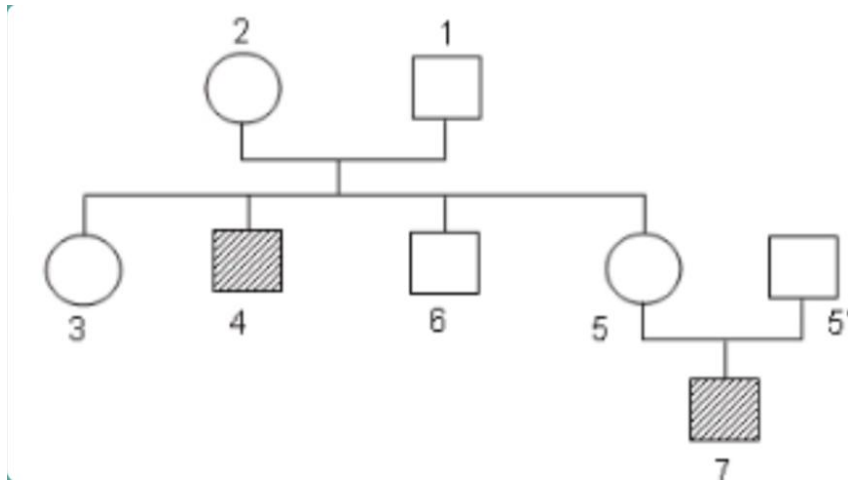
**(bilan).** Expliquez, en quelques lignes, comment une mutation ponctuelle de l'ADN conduit aux symptômes de la drépanocytose. Vous utiliserez les mots : allèle, séquence de nucléotides, protéine, hémoglobine, globule rouge, phénotype.

## Partie B – Transmission de la maladie et « pour aller plus loin »

### 1 Transmission de la maladie dans la famille du patient

On étudie la transmission de la maladie dans la famille du patient. Vous disposez du résultat de l'électrophorèse de l'hémoglobine des membres 1, 2, 3, 4 et 7 et de l'arbre généalogique (dans le Genially). Les individus 4 et 7 sont malades.

**Question 1.** Indiquez quelle bande correspond à l'hémoglobine normale (HbA) et laquelle à l'hémoglobine drépanocytaire (HbS). Justifiez.



**Question 2.** Établissez le génotype (quels allèles) de chaque membre analysé (utilisez les notations A et S pour les allèles) et faites une hypothèse sur le mode de transmission de la maladie.

*Rappel chaque individu possède 2 allèles.*

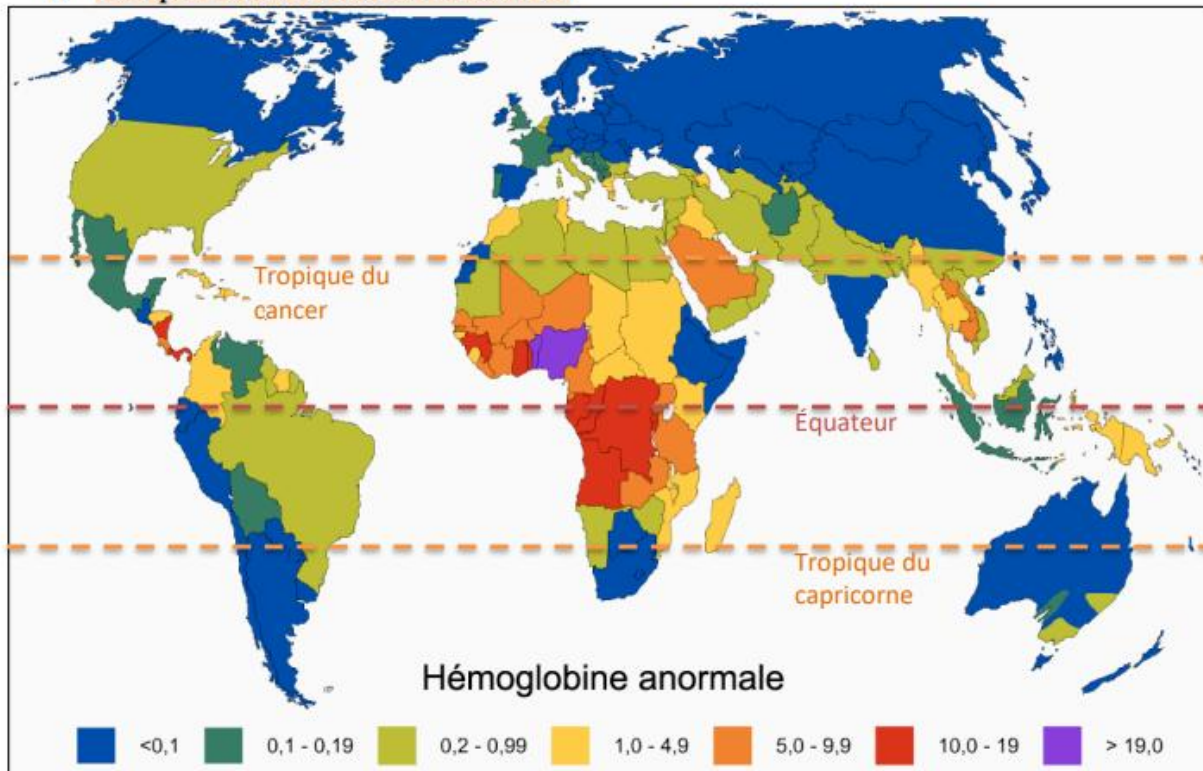
| Membre   | 1 | 2 | 3 | 4 | 7 |
|----------|---|---|---|---|---|
| Génotype |   |   |   |   |   |

*Hypothèse sur la transmission :*

## 2. Répartition mondiale de la maladie et avantage des hétérozygotes

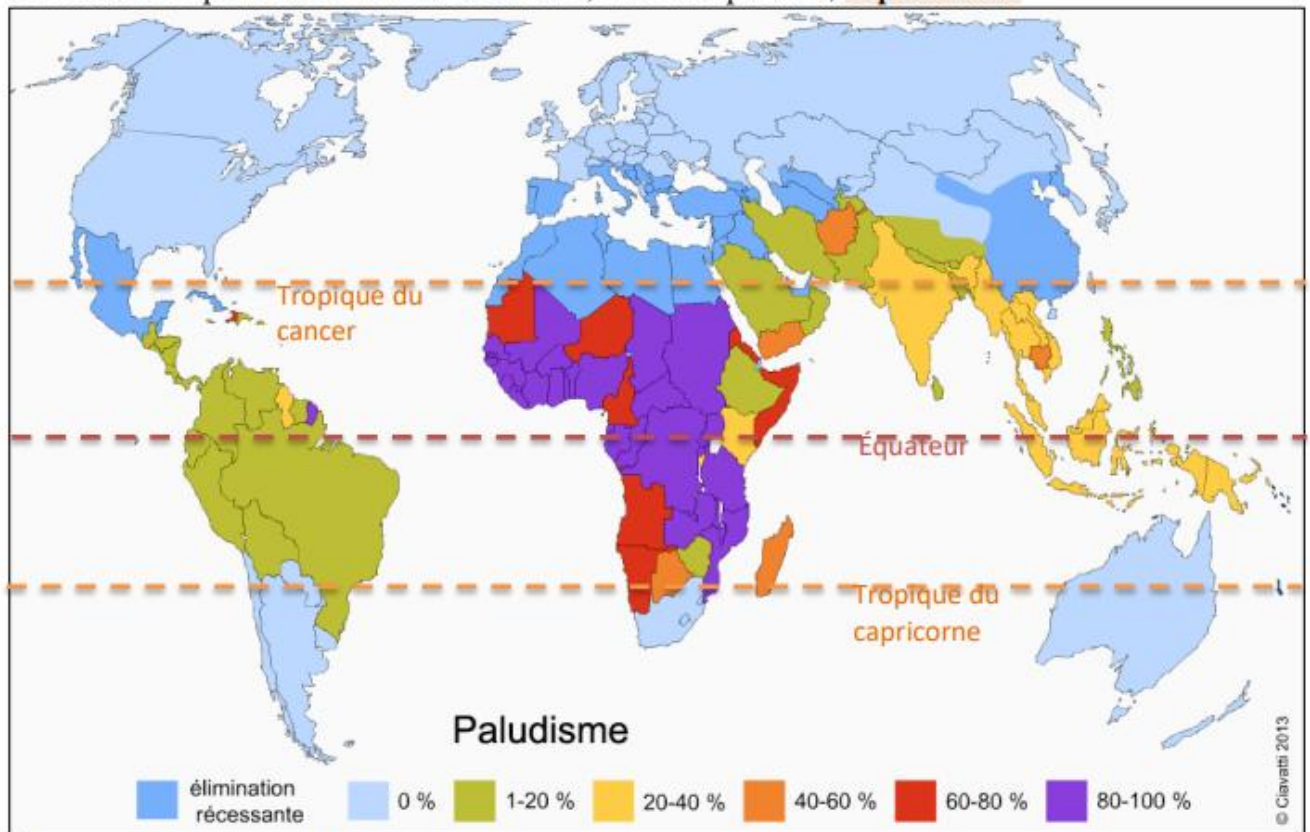
Observez les cartes de répartition mondiale de l'hémoglobine anormale et du paludisme, puis les données d'un suivi médical d'enfants au Kenya : nombre d'hospitalisations selon le génotype (AA ou AS) et densité de parasites dans le sang.

### f) La répartition mondiale de la maladie



**Question 3.** Comparez les deux cartes. Quelle relation observez-vous entre la répartition de l'hémoglobine anormale et celle du paludisme ?

On étudie la répartition d'une autre maladie, due à un parasite, le paludisme

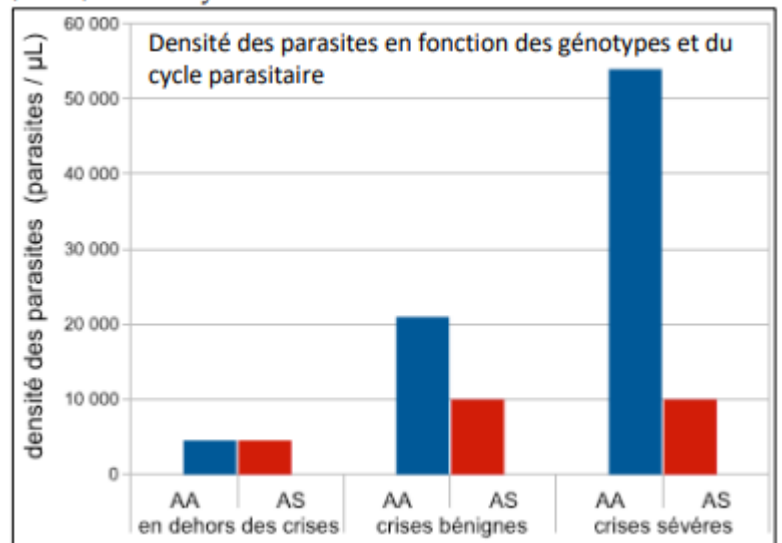


On réalise un suivi médical chez des enfants (2655) au Kenya.

Nombre d'hospitalisation et leurs causes en fonction des génotypes

| nombre d'hospitalisations | Homozygotes AA | Hétérozygotes AS | Proportions d'hétérozygotes |
|---------------------------|----------------|------------------|-----------------------------|
| paludisme                 | 536            | 25               | 4,6 %                       |
| autres maladies           | 512            | 72               | 14 %                        |
| population suivie         | 2271           | 384              | 16 %                        |

**Question 4.** Dans le tableau du suivi médical, comparez la proportion d'hétérozygotes AS parmi les enfants hospitalisés pour paludisme à leur proportion dans la population suivie. Que montre cette comparaison ?



**Question 5.** À l'aide du graphique sur la densité de parasites, expliquez pourquoi être hétérozygote A//S peut être un avantage dans une région où sévit le paludisme. Que peut-on dire de la relation entre les deux allèles chez les hétérozygotes, qui présentent un phénotype intermédiaire ?

**Critères de réussite :**

- ☐ Le tableau de synthèse des 5 échelles est complété, avec les liens entre les échelles.
- ☐ Les réponses sont rédigées en phrases complètes, avec le vocabulaire scientifique.