



**Contexte :** La drépanocytose, maladie du sang.

**Document 1 :** Le phénotype clinique de la drépanocytose.

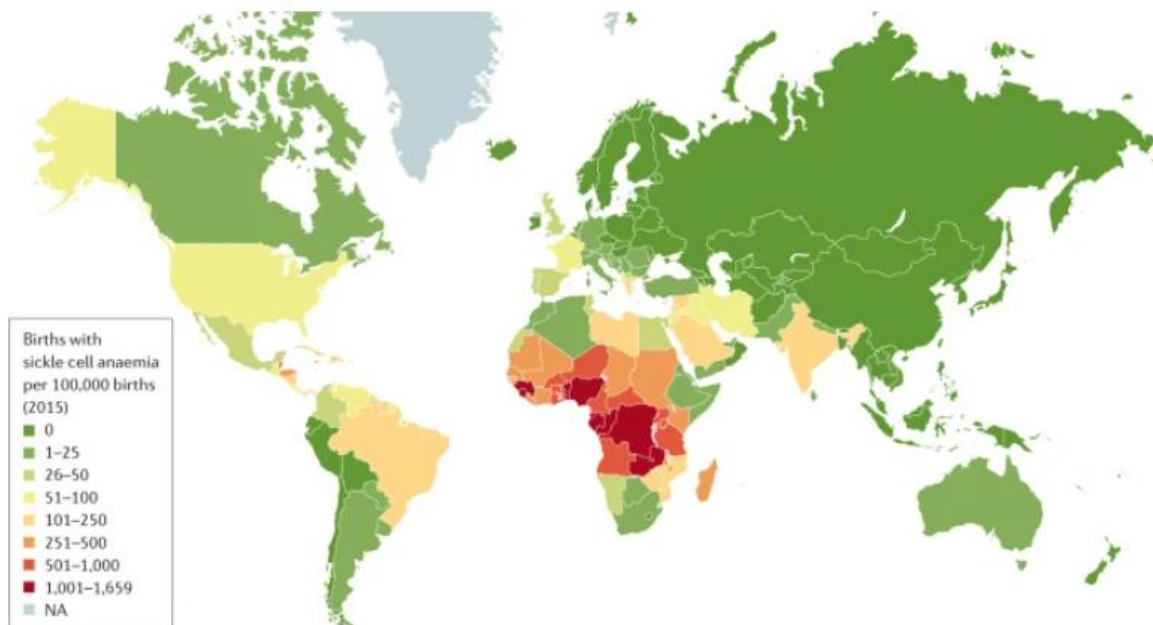
La maladie se traduit par **une anémie et une fatigue permanente**, et par la survenue de crises plus ou moins graves appelées **crises drépanocytaires**. Ces crises sont dues à des **ischémies [=Diminution ou arrêt de la circulation artérielle dans une région plus ou moins étendue d'un organe ou d'un tissu]** locales pouvant être très graves ; les crises vaso-occlusives [=vaisseau sanguin bouchés] peuvent être particulièrement douloureuses dans les muscles et les risques de complications organiques graves (notamment au niveau du squelette, de la rate, du tube digestif, du cerveau).

Plusieurs **facteurs favorisent la crise drépanocytaire** :

- la déshydratation, fréquente chez le drépanocytaire car il est atteint de polyurie ;
- le ralentissement de la circulation sanguine, qui favorise une stase. Il faut donc éviter le port de vêtements trop serrés, une mauvaise position, etc. ;
- toute consommation d'oxygène supplémentaire : les efforts avec essoufflement, les efforts musculaires concentrés sur un muscle ;
- tout ce qui désature l'hémoglobine en oxygène : la vie en altitude (éviter les altitudes supérieures à 2 000 m, et même parfois 1 500 m), les voyages en avion, les écarts de température entre l'air et l'eau (piscine, mer), l'alcool, le tabac.

Autrefois, **80% des individus homozygotes mourraient avant l'âge de la reproduction**. Aujourd'hui, grâce au dépistage précoce, à la prévention des infections (vaccination, antibiothérapie systématique), à la prévention de la déshydratation et de tout autre cause pouvant provoquer des troubles chez le malade, la maladie reste sérieuse et invalidante, mais l'espérance de vie s'est considérablement accrue.

**Document 2 :** Estimation du nombre de naissances d'enfants touchés par la drépanocytose par pays en 2015 pour 100 000 naissances.



Nature Reviews | Disease Primers

**Problème à résoudre :** On cherche à comprendre l'origine de la maladie de la drépanocytose, son mode de transmission ainsi que l'origine de sa répartition géographique.





**PARTIE 2 : Analyse moléculaire : les différents gènes de l'hémoglobine**

**Consigne.** Ouvrez le logiciel **anagene** et ouvrez le fichier **hémoglobine**. Le fichier contient les séquences strictement codantes des allèles de la globine bêta A (patient sain) appelées **HbA** et bêta S appelées **HbS** (patient atteint de la drépanocytose) du gène de la globine bêta.

**Question 1 : Comparez les deux gènes, ainsi que les deux protéines de globines qui en découlent.**

-----

-----

-----

-----

-----

-----

-----

-----

**Consigne.** Ouvrez le logiciel **libmol**. Ouvrez la molécule « **Dimère d'hémoglobine drépanocytaire désoxygénée** ».

- Dans l'onglet **représentation**, sélectionnez l'option « ruban ». Le mode "Rubans" est un mode d'affichage simplifié qui ne s'applique qu'aux protéines et aux acides nucléiques (ADN et ARN). Seuls les atomes constituant le squelette de la molécule sont représentés sous une forme symbolisée.
- Dans l'onglet **séquence**, désélectionnez l'ensemble des acides aminés en cliquant sur aucun. Dans la chaîne H (disposée en colonne), sélectionnez la valine 6. Matérialisez là en sélectionnant l'onglet **sphère** (en bas à gauche) et choisissez une couleur bien visible (rouge).

**Question 2 :** observez la position de la valine entre les deux molécules d'hémoglobine.

-----

-----

-----

-----

-----

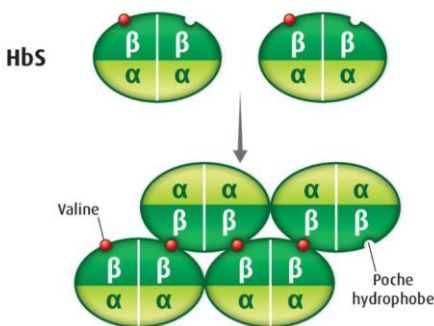
-----

-----

-----

**Document 1 :** Les propriétés hydrophobes de la valine.

**L'hydrophobie est la propriété des groupes chimiques qui ont de la répulsion pour l'eau.** Ce sont des groupes apolaires qui ne forment pas de ponts hydrogène avec l'eau. Inversement, **l'hydrophilie caractérise des groupes chimiques qui ont de l'affinité avec l'eau.** Ce sont des groupes ionisés (polaires) pouvant former des groupes hydrogènes avec l'eau. Les propriétés hydrophiles ou hydrophobes des molécules jouent un rôle important dans les phénomènes **d'auto-assemblage** en milieux liquides. Les composés hydrophiles et hydrophobes peuvent s'accoler deux à deux.



L'hémoglobine est une molécule formée par l'association de quatre protéines : deux  $\alpha$ -globines et deux  $\beta$ -globines. La  $\beta$ -globine des HbS diffère de la  $\beta$ -globine des HbA (hémoglobine des personnes non atteintes) par un seul acide aminé : la valine remplace un acide glutamique en position 6. Or, la valine, à l'inverse de l'acide glutamique est un acide aminé hydrophobe. Les globines étant entourées par un film d'eau, la valine vient se fixer dans une poche hydrophobe d'une  $\beta$ -globine d'une autre HbS. Les HbS s'associent, formant ainsi des fibres rigides.

**Question 3 :** A partir du document 1, expliquez le problème de l'hémoglobine hbS.

-----

-----

-----

-----

-----

-----

-----



**Question 4 :** En vous basant sur les parties 1 et 2, déterminez aux différentes échelles les différences de phénotypes entre les individus sains et les individus malades de la drépanocytose.

	Individus sains	Individus atteint de la drépanocytose
Echelle moléculaire		
Echelle cellulaire		
Echelle macroscopique		

**Question 5 :** Réalisez un schéma fonctionnel expliquant l'origine de la maladie de la drépanocytose, en partant de l'échelle moléculaire, jusqu'à l'échelle macroscopique.



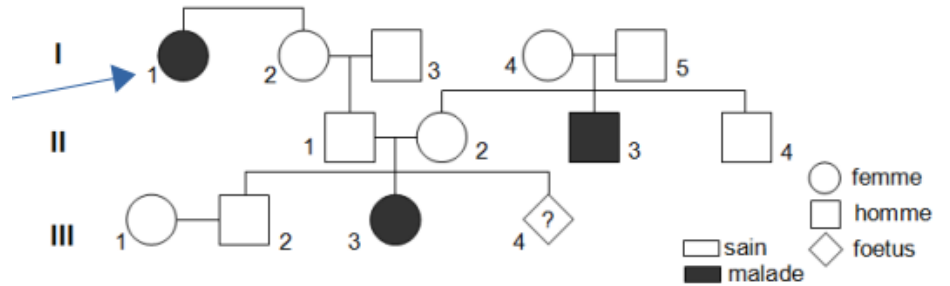
**PARTIE 3 : La transmission de la drépanocytose**

**Question 1:** L'arbre généalogique ci-dessous correspond à celui d'une famille chez laquelle plusieurs personnes sont atteintes de drépanocytose. La maladie étant à transmission **autosomique récessive**, déterminez le génotype des individus suivants (justifiez votre réponse):

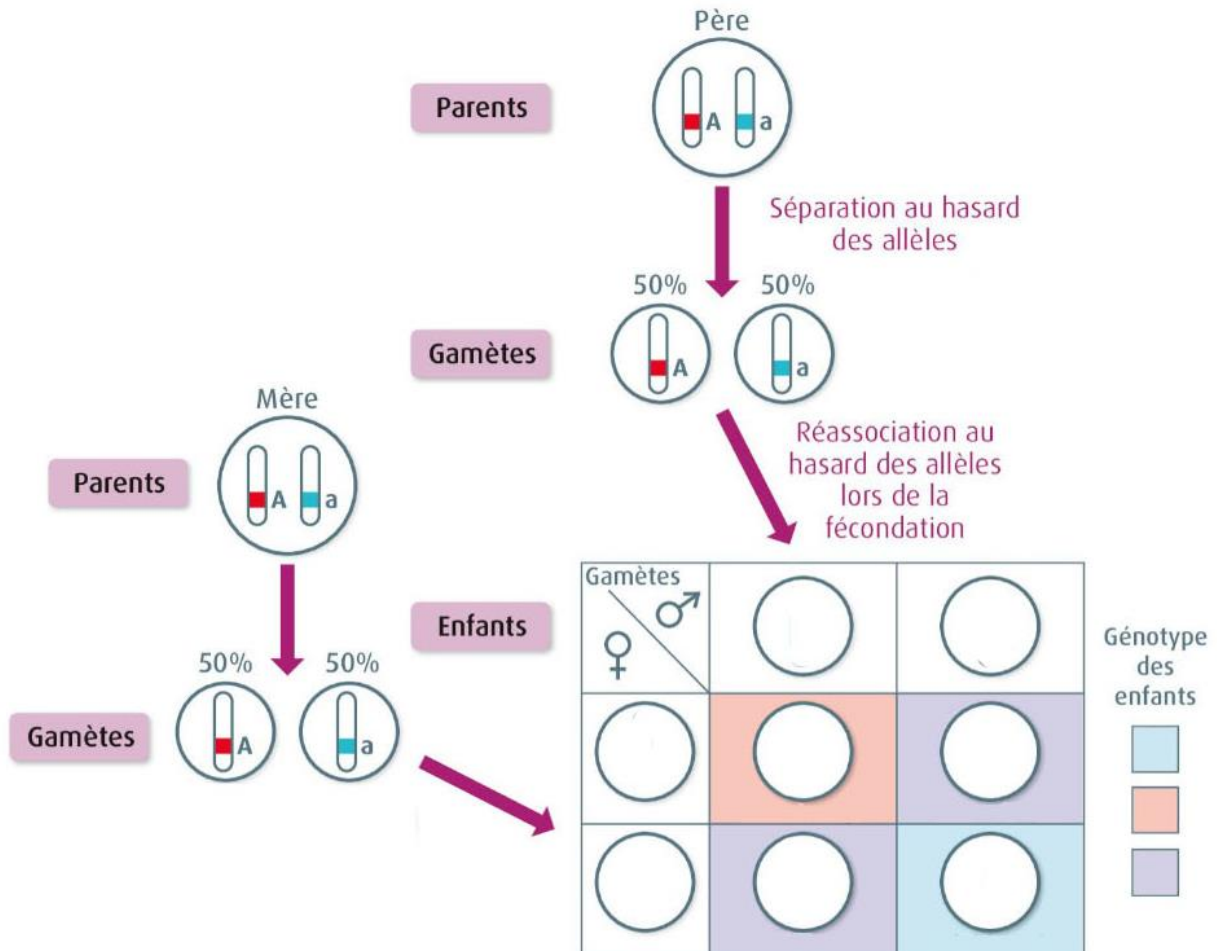
I.1 :

II.1 et II.2 :

III.3 :



**Question 2:** déterminez la probabilité que le fœtus [individu III.4] soit porteur sain de la maladie, et malade de la drépanocytose. Pour cela, remplissez le tableau suivant.



-----

-----

-----

-----

-----

-----

