

# 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.**

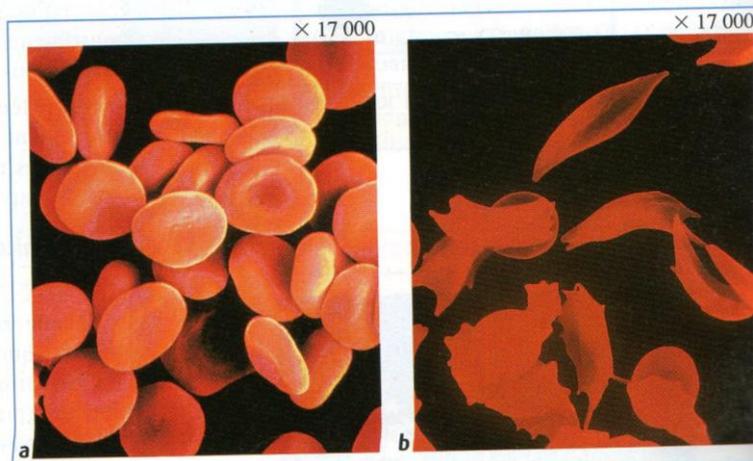
*Vous écrirez le dialogue qui se déroule entre vous-même, médecin généticien, et le couple.*

## 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.*

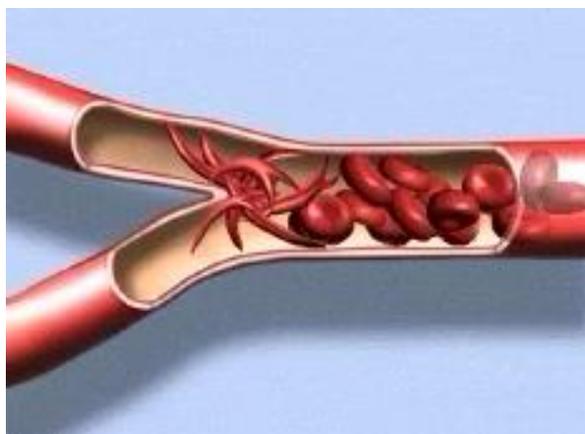
### Comparaison du phénotype cellulaire et moléculaire d'un malade et d'un individu sain



*Hématies humaines observées au microscope électronique. a : hématies d'un individu sain. b : hématies d'un individu malade*



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

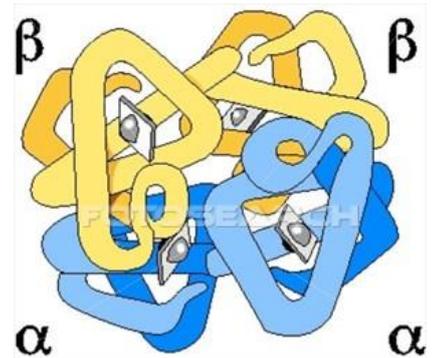


*Doc c: Schéma de l'occlusion capillaire pouvant se produire dans les capillaires des articulations d'individus malades*

\***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).

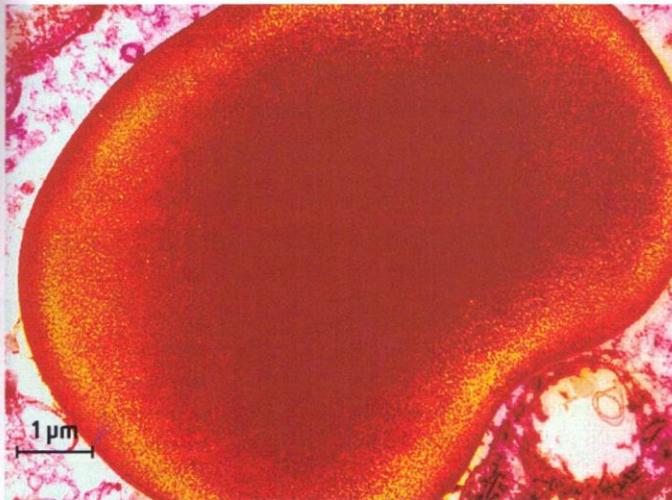
\***Hémoglobine** : protéine contenue dans les globules rouges dont la fonction principale est le transport de dioxygène. Elle est constituée de quatre chaînes identiques deux à deux : deux chaînes  $\alpha$  de 141 acides aminés chacune et de deux chaînes  $\beta$  de 146 acides aminés.

Structure de l'hémoglobine



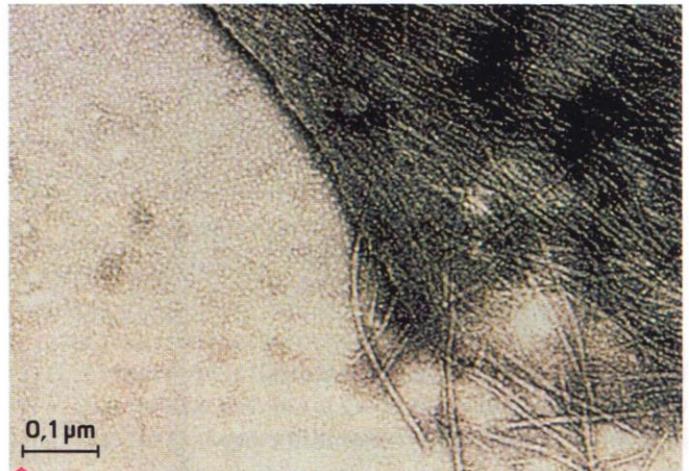
### Observation au MET d'une hématie d'un individu sain et d'un individu malade

► 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.

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

### Comparaison des séquences :

	1	10	20	30	40	50	60	440	
Traitement	<	>	0	Gène de la beta-globine d'un individu sain					
brin non transcrit	<	>	0	ATGGTGCACCTGACTCC	GAG	AGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGG		GTATCACTAA	
brin transcrit	<	>	0	TACCACGTGGACTGAGG	CTC	TCTTCAGACGGCAATGACGGGACACCCCGTTCCACTTGCACC		CATAGTGATT	
ARNm	<	>	0	AUGGUGCACCUGACUCC	GAG	AGAAGUCUGCCGUUACUGCCUGUGGGGCAAGGUGAACGUGG		GUUACACUAA	
protéine HbA	<	>	0	ValHisLeuThrPro	Glu	IuLysSerAlaValThrAlaLeuTrpGlyLysValAsnValAs		sTyrHis	
Traitement	<	>	0	Gène de la beta-globine d'un individu atteint de drépanocytose					
brin non transcrit	<	>	0	ATGGTGCACCTGACTCC	GTG	AGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGG		GTATCACTAA	
brin transcrit	<	>	0	TACCACGTGGACTGAGG	CAC	TCTTCAGACGGCAATGACGGGACACCCCGTTCCACTTGCACC		CATAGTGATT	
ARNm	<	>	0	AUGGUGCACCUGACUCC	GUG	AGAAGUCUGCCGUUACUGCCUGUGGGGCAAGGUGAACGUGG		GUUACACUAA	
protéine HbS	<	>	0	ValHisLeuThrPro	Val	IuLysSerAlaValThrAlaLeuTrpGlyLysValAsnValAs		sTyrHis	

Séquences	HbA	HbS	nombre de différences d'AA
HbA	0	1	
HbS		0	

Alignement de Séquences : données concernant les séquences sélectionnées  
 Longueur totale après alignement : 147 AA  
 Longueur commune (en éliminant les extrémités où toutes les séquences ne sont pas représentées) : 147

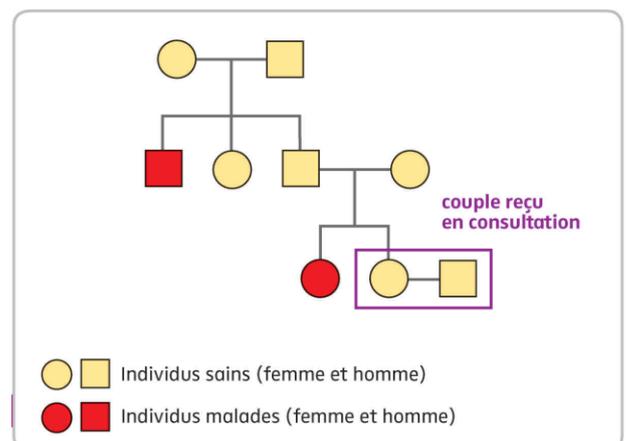
## Doc 3 : La transmission héréditaire de la drépanocytose, une maladie monogénique récessive

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 identique (individu homozygote pour ce gène) ou différent (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**, puisque il porte l'allèle délétère sans être atteint par la maladie



Arbre généalogique de Suzanne

## Doc 4 : Protocole d'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)

dépôt



## Doc 5 : Echiquier de croisement permettant de déterminer les probabilités pour un couple d'avoir un enfant malade.

On représente en ligne et en colonnes es 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)

