

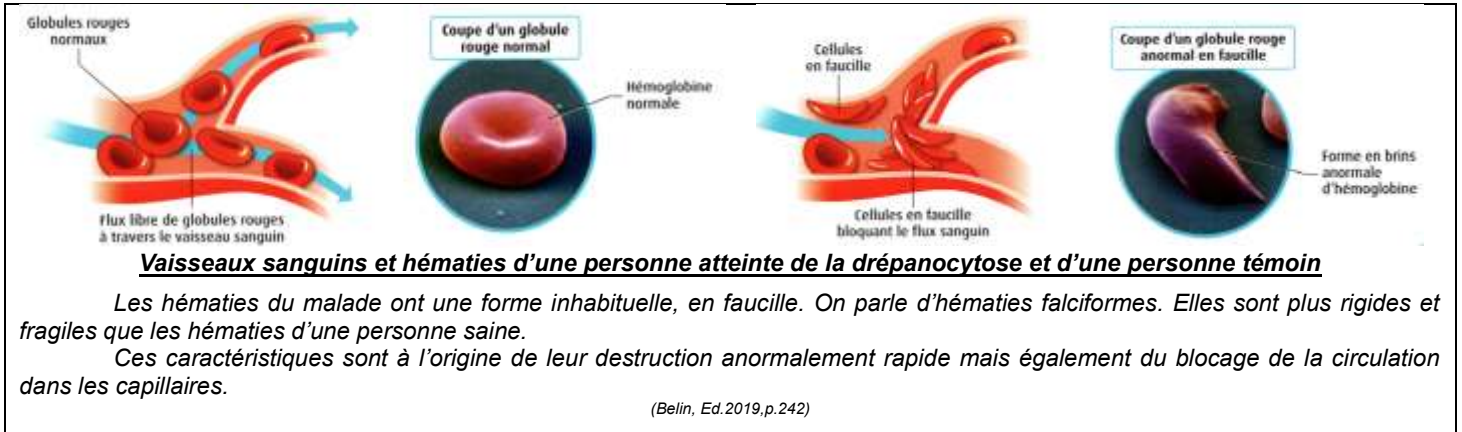
TP1 : Drépanocytose et β -thalassémies : deux maladies génétiques de l'hémoglobine

Chaque seconde, des millions de globules rouges circulent dans notre organisme pour transporter le dioxygène grâce à une protéine essentielle : **l'hémoglobine**.

Cependant, une **modification minime dans l'ADN** peut perturber cette fonction vitale. Certaines maladies génétiques comme **la drépanocytose** ou **les β -thalassémies** modifient la structure ou la production de l'hémoglobine.

Ces anomalies peuvent provoquer des globules rouges déformés, fragiles ou inefficaces pour transporter le dioxygène, entraînant fatigue, douleurs et complications médicales (**la drépanocytose**)

(voir TD1 : [Des gènes à la réalisation des phénotypes \(les différentes échelles\)](#))



La β -thalassémie est une maladie génétique qui affecte la production des chaînes β de l'hémoglobine. Dans cette maladie, les chaînes β sont produites en quantité insuffisante ou parfois pas du tout, ce qui entraîne une diminution de la quantité d'hémoglobine fonctionnelle dans les globules rouges.

Cette maladie est due à des mutations du gène codant la β -globine. On connaît aujourd'hui plus de 200 mutations différentes responsables de β -thalassémies.

Comment des modifications du gène de la β -globine peuvent-elles provoquer des maladies comme la drépanocytose ou les β -thalassémies ?

I/ Identification des phénotypes moléculaires et des génotypes par électrophorèse de l'hémoglobine :

(d'après jussieu.fr)

Principe :

Plusieurs maladies héréditaires qualifiées d'hémoglobinopathies, comme les thalassémies et la drépanocytose, affectent l'un des deux gènes codant les chaînes de l'hémoglobine humaine adulte, hémoprotéine tétramérique constituée de deux chaînes alpha et de deux chaînes bêta. La drépanocytose est une affection génétique due à une mutation ponctuelle dans le gène codant la chaîne bêta. Elle est caractérisée par la substitution de l'acide glutamique en position 6 de la structure primaire par une valine. Il en résulte une hémoglobine anormale (**HbS**) qui a tendance à polymériser lorsque la pression partielle en dioxygène diminue, en particulier dans le sang périphérique, contrairement à l'hémoglobine normale (**HbA**) qui ne présente pas cette propriété. La présence de cette hémoglobine anormale dans les globules rouges aboutit à une pathologie qui peut être plus ou moins grave en fonction de divers autres facteurs génétiques et environnementaux, principalement chez les homozygotes, et elle peut être détectée par l'observation microscopique du sang qui contient des hématies déformées, qualifiées de falciformes (en forme de faucille).

La simple substitution de la valine en position 6 dans la structure primaire de la chaîne bêta confère à l'hémoglobine S une charge électrique globale inférieure à celle de l'hémoglobine A. Il en résulte que lorsque les deux hémoglobines sont placées sur un gel d'électrophorèse, elles ne migrent pas de la même façon ce qui permet de les identifier dans un simple hémolysat de globules rouges. On peut aisément en déduire le phénotype moléculaire du porteur et en déduire son génotype.

Sur le plan technique, il s'agit d'une simulation pouvant correspondre à la distribution des hémoglobines A et S dans trois générations au sein d'une famille. Il s'agit, à partir des résultats de l'électrophorèse des hémoglobines des différents membres de cette famille virtuelle, de déterminer leurs phénotypes moléculaires, d'en déduire leur génotype et de dresser l'arbre généalogique correspondant.

Suivre les consignes du professeur pour réaliser une électrophorèse.

Résultats :

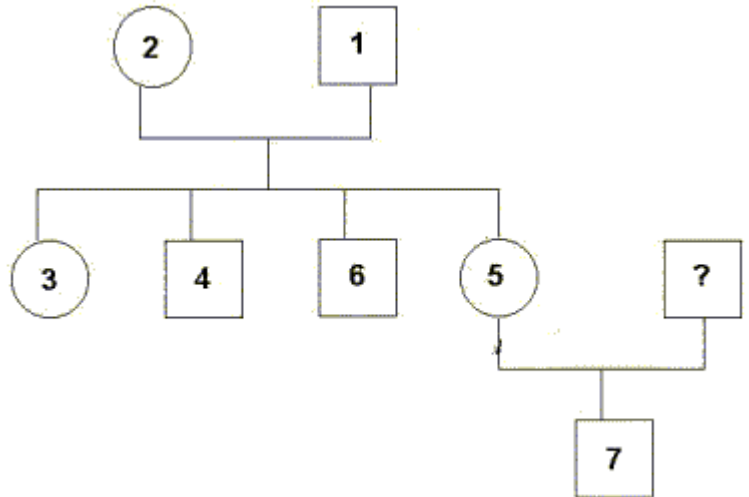
Le recours à l'électrophorèse peut être justifié par le problème suivant : chez les membres d'une même famille dont un fils est atteint de drépanocytose, on a extrait l'hémoglobine des globules rouges et on a soumis les échantillons à l'électrophorèse sur gel d'agarose afin d'identifier les génotypes pour construire l'arbre généalogique de la famille. Les sept membres dont l'hémoglobine a été analysée sont les deux parents (pistes 1 et 2), leurs quatre enfants (pistes 3 à 6) et un petit enfant (piste 7).

En outre, deux références sont constituées par un échantillon d'hémoglobine S (piste 8) et un échantillon d'hémoglobine A (piste 9).

Le gel ci-contre montre les résultats obtenus.



Électrophorèse des hémoglobines A et S

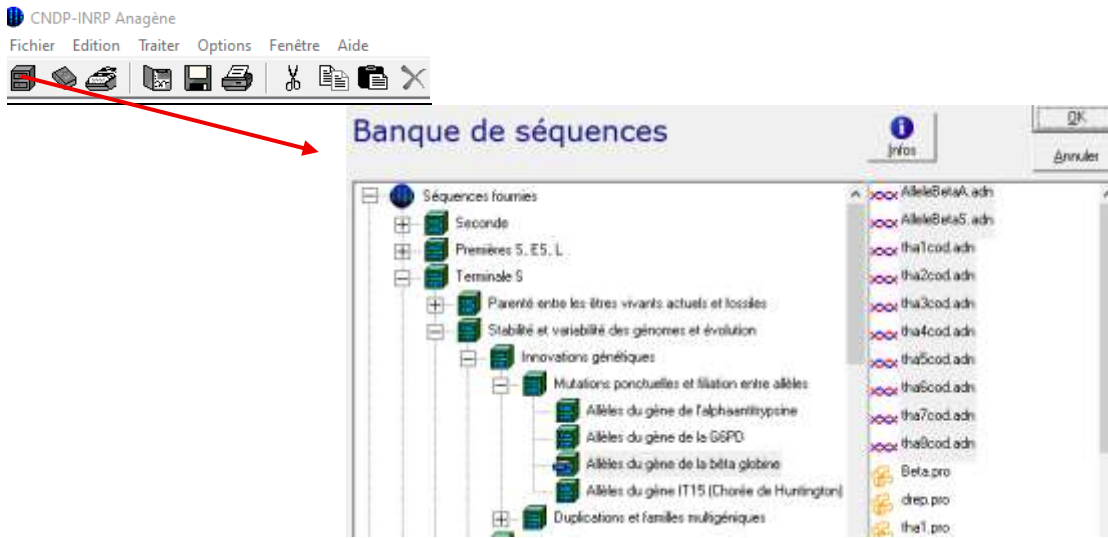


D'après les résultats obtenus sur l'électrophorèse ci-dessus, renseigner pour chaque personne de l'arbre sur son génotype et indiquer leur phénotype.

Arbre généalogique
Les numéros des individus correspondent aux numéros des pistes d'électrophorèse

II/ Identifier la mutation responsable (Anagène) :

Ouvrir le fichier Allèles du gène de la bêta globine



- Comparer les séquences des allèles du gène de la **β-globine** et des **β-thalassémies**.
- Comparer les séquences peptidiques
- Renseigner le tableau fourni

III/ Bilan :

Comment relier les mutations du gène de la β-globine aux modifications de l'hémoglobine, des globules rouges et aux symptômes des maladies étudiées ?

Sous la forme d'un texte de 6 à 8 lignes

Caractéristiques	Drépanocytose	β-thalassémie
Type de mutation		
Effet sur la protéine		
Conséquence sur l'hémoglobine		
Effet sur les globules rouges		
Symptômes		