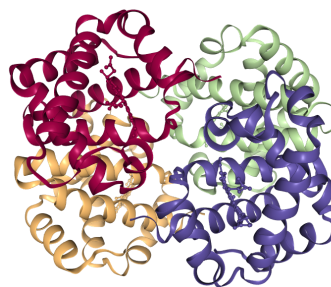


## H1. Mutations et santé.

Le **génotype** correspond à l'ensemble des **allèles** d'un individu. Par simplification, on n'indique que les allèles étudiés.

Le **phénotype** est l'ensemble des **caractères visibles** à différentes échelles d'observation : il dépend du génotype. L'hémoglobine est une **protéine** localisée dans le cytoplasme des hématies : elle est constituée de **quatre chaînes polypeptidiques** (2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\beta$ ).

La molécule d'hémoglobine (colorée par chaîne).



**Comment expliquer deux maladies liées à l'hémoglobine : la drépanocytose et les thalassémies (vues en B3) ?**

**Pour répondre à la problématique, on vous demande :**

- **d'effectuer** les protocoles demandés, et d'en **présenter** les résultats suivant le mode de communication le plus approprié ;
- **d'exploiter** l'ensemble des données pour **établir** les relations de cause à effet depuis le génotype jusqu'aux diverses échelles du phénotype pour les personnes saine et malades (application du chapitre B5). C2

### Ressources complémentaires

#### Document 1. Quelques rappels

Exemple de la drépanocytose et des  $\beta$ -thalassémies (pages 242 et 243 du livre). C'est la suite du TP B3.

On considère le **gène codant la chaîne bêta de l'hémoglobine** (voir TP B3). Ce gène est présent en **diverses versions** (allèles). On trouve les séquences dans GenieGen 2 (« banque de séquences », mot clé « beta » puis **sélectionner** les cinq séquences utiles « ADN(cod) » dans « Séquences individuelles » en bas de page) :

- l'allèle codant la chaîne  $\beta$  (bêta) HbA fonctionnelle (chaîne de référence) ;
- l'allèle codant la chaîne  $\beta$  HbS conduit à la drépanocytose, à condition d'être **homozygote** ;
- les allèles  $\beta$  tha1, tha4, tha7 conduisent aux thalassémies à condition d'être **homozygote** (ou hétérozygote en combinant deux de ces trois allèles).

Rappel. Dans le TP B3, vous avez déjà comparé ces cinq allèles avec GenieGen 2. En complément des documents du livre, on vous propose d'exploiter les logiciels GenieGen et Libmol.

#### Document 2. Travail sous GenieGen 2 C5

On vous demande de **retrouver** les mutations qui différencient ces allèles, puis de **traduire** les séquences en séquences peptidiques (à partir du début de la séquence). **Aligner** ensuite les séquences peptidiques.

*Pour rappel, la première Met de la séquence est éliminée par la suite, ce qui décale la séquence d'AA d'un codon par rapport à Libmol.*

#### Document 3. Travail sous Libmol C5

On cherche à visualiser la poche hydrophobe (représentée dans le document 4 du livre) via Libmol <https://libmol.org>

- Dans « fichier », **taper** hémoglobine (dans « librairie de molécules ») puis **sélectionner** « dimère d'hémoglobine drépanocytaire désoxygénée » : deux molécules d'hémoglobine s'affichent alors (les deux « boules »).

- **Représenter** les molécules en rubans, et les colorer par chaîne. Les parties qui restent en boules et bâtonnets sont les hèmes, et ne sont pas de nature peptidique (= pas des AA). Les molécules d'O<sub>2</sub> se fixent sur les hèmes.

Pour rappel, en passant la souris sur les diverses chaînes, vous avez le nom de la chaîne qui s'affiche, puis le nom de l'AA et sa position dans la chaîne.

- On cherche maintenant à mettre en évidence la valine 6 de la chaîne bêta. Pour ce faire, **aller** dans « séquence ». Vous y retrouvez alors les huit chaînes (quatre par hémoglobine), avec la séquence d'AA (noms et position dans chaque chaîne).

- **Sélectionner** uniquement les Val6, les **passer** en sphère et **choisir** une couleur visible dans la palette. Normalement, quatre AA passent alors en sphères suivant la couleur choisie.

- Ensuite, **désélectionner** les Val6, et **sélectionner** les AA Phe85 et Leu88 qui constituent la poche hydrophobe, et **choisir** une autre couleur puis **passer** en sphère. L'interaction entre Val6 et la poche hydrophobe est désormais visible.