

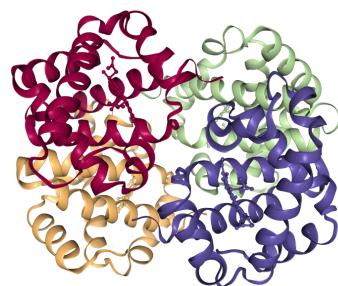
H1. Mutations et santé.

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

Le **phénotype** est l'ensemble des **caractères visibles** à différentes échelles : il dépend du génotype.

L'hémoglobine est une **protéine** localisée dans le cytoplasme des hématies : elle est constituée de **quatre chaînes polypeptidiques** (2 α et 2 β).

La molécule d'hémoglobine (coloration 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'établir** les relations de cause à effet depuis le génotype jusqu'aux diverses échelles du phénotype pour les deux maladies.

Ressources complémentaires

Document 1. Quelques rappels.

Exemple de la drépanocytose et des β -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 notamment :

- l'allèle betanorm \rightarrow conduit à la chaîne bêta fonctionnelle (chaîne de référence) ;
- l'allèle betadrep \rightarrow conduit à la drépanocytose, à condition d'être **homozygote** ;
- les allèles betatha1, betha4, betatha7 \rightarrow 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 quatre allèles sous Anagène.

Document 2. Travail sous Anagène.

On vous demande de **retrouver** les mutations qui différencient ces allèles, puis de **convertir** les séquences en séquences peptidiques (traduction simple) via Anagène. **Penser** à cocher la case « placer le résultat dans la fenêtre affichage/édition » pour que vous puissiez ensuite **comparer** les séquences peptidiques (par comparaison simple).

Pour rappel, la première Met de la séquence est éliminée par la suite, ce qui décale la séquence d'AA d'un cran.

Document 3. Travail sous Libmol.

On cherche ici à visualiser la poche hydrophobe (représentée dans le document 4 du livre) via libmol. Libmol, logiciel de visualisation moléculaire, est en ligne à l'adresse <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.
- **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). C'est sur les hèmes que se fixent les molécules d' O_2 . 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.