

Partie 1 : le phénotype à l'échelle macroscopique (organisme)

Un patient vient consulter un médecin :

Il est très fatigué, essoufflé, il souffre d'infections pulmonaires chroniques, il est victime de crises douloureuses très invalidante. Son oncle maternel présente les mêmes symptômes.

Le médecin fait un premier diagnostic de drépanocytose, une maladie génétique très répandue dans la zone intertropicale.

Le médecin s'appuie sur le tableau clinique de la maladie : les symptômes caractérisent le phénotype à l'échelle de l'organisme (**macroscopique**)

Quelques symptômes de la drépanocytose
Les premiers symptômes apparaissent vers l'âge de trois mois.

Anémie chronique

- Le nombre de globules rouges est inférieur de moitié à celui des individus sains, grande fatigabilité.

Crises vaso-occlusives

- Les globules rouges forment des bouchons qui obstruent les capillaires sanguins provoquant un apport de dioxygène et de nutriments insuffisant au niveau de différents territoires (os, abdomen, rein, cerveau, rétine, cœur...). Au niveau des membres et des extrémités (pieds, mains) cela entraîne des douleurs sévères.

Infections

- Les occlusions répétées des vaisseaux sanguins irriguant la rate entraînent la perte de sa fonction immunitaire. Les individus drépanocytaires sont ainsi très vulnérables aux infections pulmonaires ou osseuses.

Manifestations chroniques

- Troubles cardio-pulmonaires (insuffisance respiratoire, augmentation de la taille et de la fréquence cardiaques).
- Retard de croissance.
- Déficits nutritionnels (épuisement des vitamines qui interviennent dans le renouvellement cellulaire et notamment dans celui des hématies), etc.

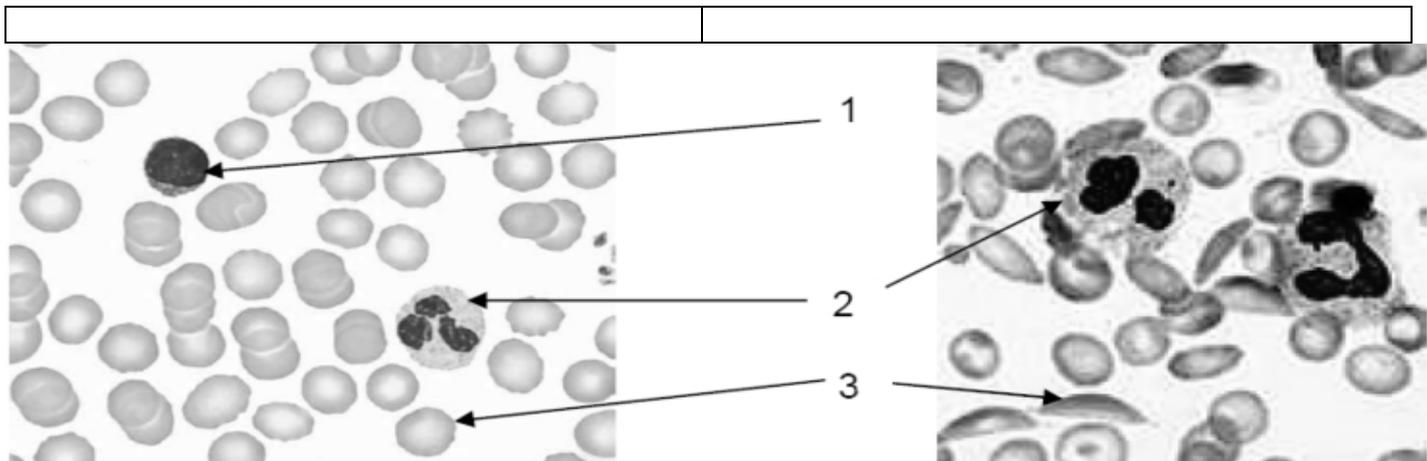
➤ Remplissez la ligne 1 du tableau

Partie 2 : le phénotype à l'échelle microscopique. (Cellulaire)

Le médecin demande une analyse de sang et un frottis sanguin

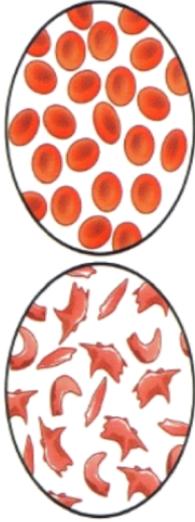
HEMATOLOGIE		Valeurs de référence		Observations :
HEMOGRAMME (COULTER)				
LEUCOCYTES.....	17,5	10 ³ /mm ³ (4 à 10)		
HEMATIES.....	3,73	10 ⁶ /mm ³ (3,9 à 5,5)		
Hémoglobine.....	10,7	g/dl (12 à 15)		
Hématocrite.....	35,9	% (37 à 47)		
V.G.M.....	96	μ ³ (80 à 100)		
T.C.M.H.....	29	pg (27 à 32)		
C.C.M.H.....	30	g/dl (30 à 36)		
Formule sanguine				
Polynucléaires Neutrophiles.....	78	% (55 à 75)	13 650 /mm ³	
Polynucléaires Eosinophiles.....	2	% (1 à 5)	350 /mm ³	
Polynucléaires Basophiles.....	0	% (< 2)	0 /mm ³	
Lymphocytes.....	18	% (20 à 45)	3 150 /mm ³	
Monocytes.....	2	% (2 à 10)	350 /mm ³	
Plaquettes.....	248	10 ³ /mm ³ (150 à 400)		

- Observez le frottis d'une personne normale et drépanocytaire : **Appeler le professeur**
- Titrez et légendez :



Précision : 3

Test d'Emmel

Les principes du test	Observation	Résultats +/- ?
<ul style="list-style-type: none"> Le frottis sanguin d'un patient chez qui le médecin suspecte la drépanocytose peut se révéler négatif : les hématies ont un aspect normal. On pratique alors le test d'Emmel qui consiste à placer les hématies dans une atmosphère appauvrie en dioxygène. On observe, en cas de drépanocytose, que les hématies prennent progressivement une forme typique en faucille. La déformation des hématies est en général réversible au début : elle disparaît lors de la réoxygénation des hématies. Progressivement, elle devient définitive suite aux lésions subies par les membranes des hématies. Fragilisées, ces hématies persistent peu de temps, car elles sont éliminées rapidement par l'organisme. Rigides, elles provoquent une augmentation de la viscosité sanguine et la formation de caillots sanguins à l'origine de douleurs, notamment articulaires. 		<p>(résultats du patient)</p>

- Déterminez les résultats du test et analysez celui du patient.
- Remplissez la ligne 2 du tableau.

Partie 3 : le phénotype à l'échelle moléculaire

Les globules rouges sont des cellules qui perdent leur noyau au cours de leur vie, ils sont pauvres en organites et leur cytoplasme est riche en hémoglobine dissoute. L'Hémoglobine (Hb) est une protéine complexe constituée de 4 chaînes protéiques (2 α et 2 β) chacune associée à un hème contenant un atome de fer qui fixe l'O₂, de façon réversible assurant ainsi sa fixation au niveau pulmonaire, son transport dans le sang et sa libération au niveau des cellules.

- ☞ Découvrir l'hémoglobine : http://pedagogie.ac-toulouse.fr/svt/serveur/lycee/gutjahr/molec3D/molec3d/dossiers/hemoglob_p4.htm
- ☞ choisir « l'hémoglobine la plus fréquente » et utilisez les fonctionnalités pour montrer
 - les 4 chaînes
 - Les hèmes
 - La séquence d'acides aminés
 - La forme des chaînes

Appelez le professeur

Vous pouvez consulter l'aide 1 pour bien comprendre.

Le médecin demande une électrophorèse de l'Hb du patient

- Quel est le principe de l'électrophorèse ? (aide page 396) :



- Analysez les résultats.
- Interprétez-les.

Pour confirmation de notre hypothèse, nous réalisons un séquençage de la β globine

☞ En utilisant les fonctionnalités du logiciel anagène, comparer les séquences des 2 βglobines

Appelez le professeur

➤ Analysez les résultats

☞ Aller http://pedagogie.ac-toulouse.fr/svt/serveur/lycee/gutjahr/molec3D/molec3d/dossiers/hemoglob_p4.htm

☞ Choisir « constat d'une mutation », « HbA » et utilisez les fonctions pertinentes pour illustrer vos observations : repérez le début de la protéine, mettez en évidence vos observations en comparant avec « HbS »

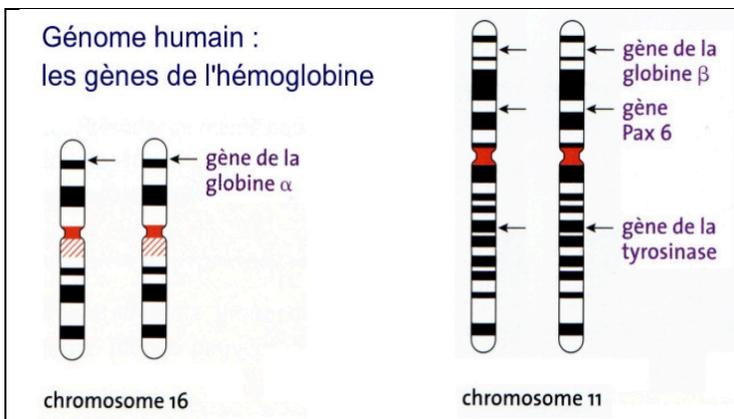
☞ choisir « polymérisation Hbs » et mettez en évidence l'implication de l'acide aminé muté.

Appelez le professeur

☞ En utilisant l'AIDE 2 expliquez les conséquences de vos observations, et reliez les aux symptômes cellulaires.

☞ Remplissez la troisième ligne du tableau.

Partie 4 : le génotype.



Les chaînes de Hb sont codées par des gènes. La drépanocytose étant une maladie héréditaire, on suppose une anomalie au niveau génétique.

Le médecin demande un séquençage ADN du gène de la βglobine

➤ En utilisant les fonctionnalités du logiciel anagène, comparer les séquences des 2 gènes des βglobines

Appelez le professeur

➤ Analysez les résultats.

➤ Interprétez-les

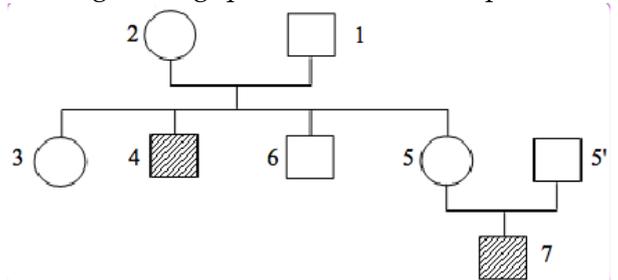
➤ Comment nomme-t-on les 2 versions du gène de la βglobine ?

➤ Remplissez la quatrième ligne du tableau

Partie 5 : la transmission de la maladie.

Le médecin dresse l'arbre généalogique de la famille et réalise une électrophorèse

Arbre généalogique de la famille du patient =7



Voir AIDE 3

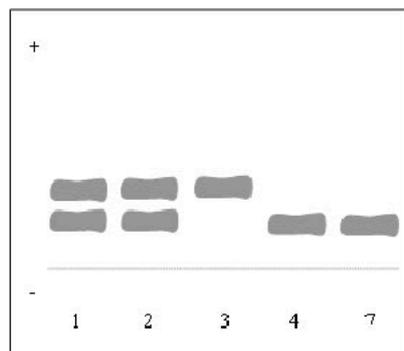
Chaque individu possède...chromosome 11, donc... exemplaires du gène de la βglobine.

Quelles sont les combinaisons possibles ?

On notera Un trait (-) pour chaque chromosome, associé à l'allèle qu'il porte donc : (=) c'est ainsi que l'on note les génotypes

Electrophorèse :

⊕
Résultat de l'électrophorèse
chez une famille avec des cas de drépanocytose



Membres de la famille

➤ Etablissez le génotype des membres analysés et faites une hypothèse pour 5 et 5'

Tableau bilan : du génotype au phénotype, exemple d'une maladie génétique : la drépanocytose.

Echelle de l'organisme : phénotype macroscopique	
1	
Echelle des cellules : phénotype microscopique	
2	
Echelle des molécules (protéines) : phénotype moléculaire	
3	
Echelle génétique : le génotype	
4	