

La drépanocytose

La drépanocytose est une maladie autosomale récessive due à une mutation unique, ponctuelle, du gène β globine situé sur le chromosome 11 (11p 11-5). La mutation entraîne le remplacement de l'acide glutamique 6 par de la valine.

Chaîne normale :

MVHLTP**E**EKSAVTALWGKVVNDEVGGEALGR
LLVVYPWT....

Chaîne dite "S" :

MVHLTP**V**EKSAVTALWGKVVNDEVGGEALGR
LLVVYPWT

Les hématies sont normalement discoïdes ; celles qui contiennent l'hémoglobine S s'incurvent, se déforment en forme de faucille ébréchée, **lorsqu'elles sont désoxygénées**. Dans un premier temps cette déformation entraîne le blocage des capillaires, ce qui entraîne des ischémies locales, pouvant être très grave, avec des crises vaso-occlusives particulièrement douloureuses dans les muscles et des risques de complications organiques graves (squelette, rate, tube digestif, cerveau). La désoxyhémoglobine HbS présente aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* une propriété nouvelle : la polymérisation. Cette dernière ne se produit qu'en solution concentrée comme c'est naturellement le cas dans l'hématie. Le retour de l'HbS à l'état oxygéné (oxyhémoglobine S) provoque la dissociation des polymères.

On explique la polymérisation de la désoxyhémoglobine S par le fait que la valine n°6 est un résidu hydrophobe qui remplace un acide aminé hydrophile, l'acide glutamique. Les globines étant entourées par un film d'eau, la présence d'un site hydrophobe crée un point de "collage" entre 2 molécules d'hémoglobines voisines. Celui-ci s'établit entre la leucine 88 et la phénylalanine 85 d'une chaîne alpha d'une molécule d'hémoglobine et la valine 6 de la chaîne b de l'hémoglobine voisine, d'où création d'une structure cristalline en fibres. Au niveau des hématies, la polymérisation de l'hémoglobine S se traduit par une diminution de la déformabilité, propriété essentielle de cette cellule circulant dans des vaisseaux capillaires de diamètre inférieur au sien. Quand la polymérisation se prolonge, les hématies prennent une forme en faucille. Il s'agit d'un processus de falciformation caractéristique du sang veineux des homozygotes (HbS//HbS). La polymérisation est un processus coopératif qui demande un certain délai d'initiation. Il y a donc une course de vitesse entre le temps de

passage de l'hématie dans ce goulot d'étranglement qu'est le capillaire et le délai de polymérisation qui transforme un globule flexible en une particule rigide et donc susceptible de rester bloqué.

Lors d'un effort physique important ou lors d'une exposition de l'organisme à l'altitude, l'hémoglobine se désature en oxygène, on assiste à une falciformation accélérée ce qui indique une intervention de l'environnement sur le phénotype de l'individu atteint de drépanocytose. Toute condition désaturant l'hémoglobine en oxygène est un facteur de risque de falciformation chez les sujets drépanocytaires. Les séjours en altitude sont dangereux et la pratique de sport intensif leur est interdite. Avant tout vol en avion des conseils sont donnés pour éviter des risques d'accidents. Le tabac est très nocif pour le drépanocytaire dans la mesure où il diminue l'oxygène dans le sang.

L'hémoglobine des adultes est le plus souvent constituée de deux chaînes α et de deux chaînes β . Pendant la vie fœtale, on trouve de l'hémoglobine F constituée de deux chaînes α et de deux chaînes γ . L'hémoglobine F est synthétisée dès les premiers stades de la gestation ; elle atteint entre la 8ème et la 10ème semaine un taux de 90 % qui reste ensuite à peu près constant jusqu'à la naissance. La sous-unité fœtale γ est en fait constituée par un mélange en proportions variables de deux espèces moléculaires très voisines, produits de deux gènes distincts, les chaînes $A\gamma$ et $G\gamma$ qui ne diffèrent que par la nature du résidu en position 136, alanine dans le premier cas, glycolle dans le second. Chez l'adulte normal, l'hémoglobine F ne subsiste plus qu'à l'état de traces inférieures à 1 % toutefois certains sujets en conservent une proportion plus importante, génétiquement déterminé, pouvant atteindre plus de 7 % de l'ensemble des érythrocytes. La persistance de l'hémoglobine fœtale après la naissance inhibe la falciformation.

Parmi une population d'individus porteurs du génotype HBS//HBS on a identifié que certains patients ne développent qu'exceptionnellement des crises graves dues à la falciformation des hématies ; ils ont des taux d'hématies de type F supérieurs à 10%.

En effet, l'hémoglobine fœtale ne s'intègre pas dans le polymère "PolyHBS" portant atteinte à la fois aux contacts verticaux et horizontaux du polymère.

Pourquoi dit on que le phénotype de la drépanocytose dépend de l'environnement ?

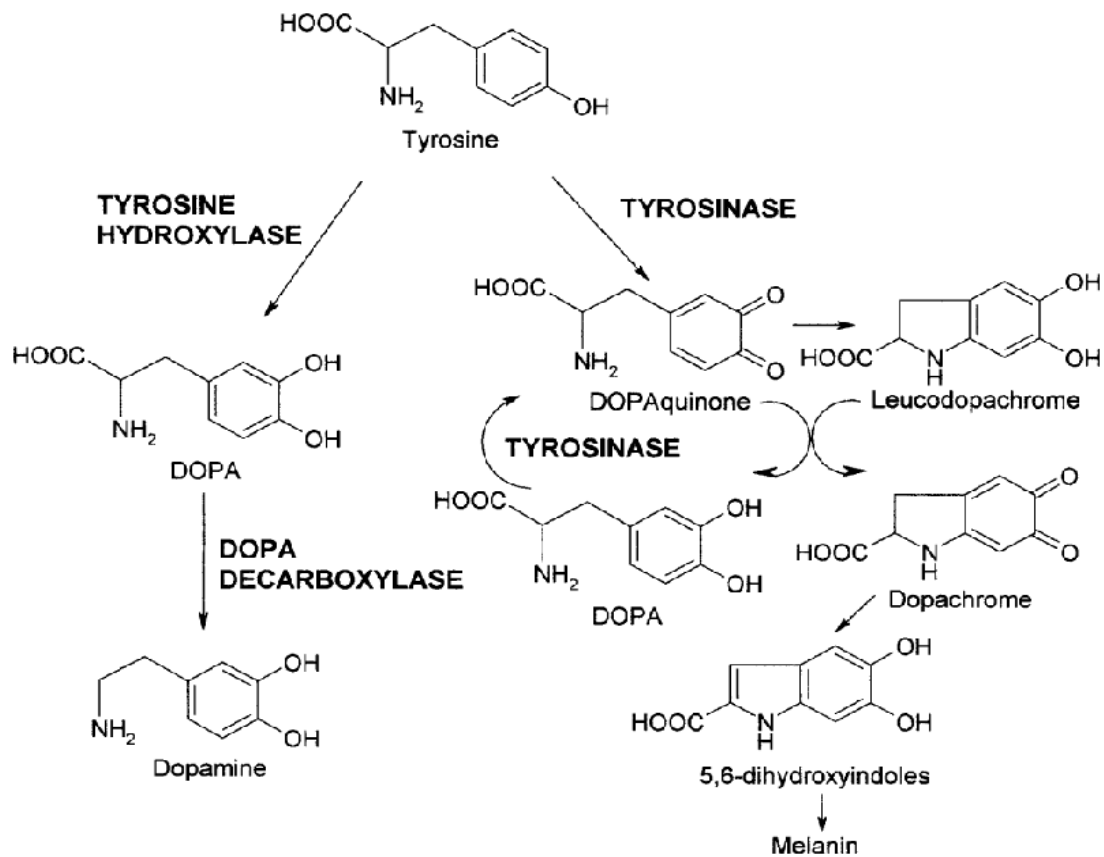
La mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie qui se traduit par différents symptômes, entre autres par des difficultés respiratoires dues à l'obstruction des bronchioles par un mucus épais. On a mis en évidence que dans les cellules qui fabriquent le mucus, une protéine, le CFTR est indispensable à la formation du mucus. Chez les sujets atteints de mucoviscidose, cette protéine est anormale (l'acide aminé numéro 508, une valine, manque).

L'albinisme

Chez les sujets atteints d'albinisme, la peau et les poils ne sont pas pigmentés. Il manque une protéine colorée nommée mélanine. Il existe plusieurs types d'albinisme.

Voici quelle est la chaîne métabolique conduisant à la mélanine comme produit final.



En vous servant des fragments ci-dessous, et de ce qui manque (à imaginer d'après le texte drepano) faites un texte cohérent sur la mucoviscidose.