

# L'HEMOGLOBINE

L'hémoglobine (Hb) est une molécule complexe composée de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux, chaque chaîne étant liée à un noyau tétrapyrrolique lié à un atome de fer : l'hème. La partie protéique responsable du type d'Hb est appelée « globine ».

L'hémoglobine adulte majeure est l'HbA de structure  $\alpha_2\beta_2$ .

La structure spatiale de l'Hb dépend de la nature et de la séquence des acides aminés constituant les chaînes. Les liaisons qui se forment entre différents acides aminés sont responsables de la forme de la molécule, de sa stabilité et de ses propriétés.

**Question 1** : L'hémoglobine est fabriquée lors de l'hématopoïèse dans les érythroblastes de la moelle osseuse. Le document 1 résume les étapes de cette synthèse.

Donner le nom des molécules A, B, C, D et E des étapes n°1, n°2, a, b et c.

Justifier la localisation cellulaire de la molécule B au cours des étapes n°1 et n°2.

La synthèse des protéines fait intervenir des enzymes spécifiques faisant partie de la famille des polymérases.

**Question 2** : Définir ce qu'est une enzyme. Citer trois paramètres pouvant influencer la vitesse d'une réaction enzymatique.

On a pu montrer l'existence, chez certains individus, de deux types d'hémoglobines : l'hémoglobine normale (HbA) et l'hémoglobine modifiée (HbS). Le document 2 donne le début de la séquence du brin d'ADN codant pour HbA et celui de la séquence du brin D'ADN codant pour HbS

**Question 3** : Donnez les séquences d'ARN-messager correspondantes. Justifiez la réponse.

**Question 4** : Ces ARN-messagers sont composés de codons. Définir ce terme.

**Question 5** : À l'aide du code génétique (document 3), donnez les séquences d'acides aminés correspondantes.

La drépanocytose ou anémie falciforme est une maladie héréditaire se manifestant par une anémie grave, avec des signes cliniques et paracliniques. Elle est due à la présence de globules rouges déformés contenant l'hémoglobine HbS.

**Question 6** : En utilisant les résultats précédents, donnez une explication moléculaire de cette maladie. Pourquoi est-elle héréditaire ?

Afin de confirmer la présence de l'hémoglobine drépanocytaire S, on peut réaliser à partir d'un échantillon sanguin un test appelé « test de falciformation » qui repose sur la propriété de polymérisation et d'insolubilité de cette Hb en présence d'un réducteur.

Les hétérozygotes Hb A/S ainsi que les homozygotes Hb S/S ont un test de falciformation positif. Cependant, l'allèle S détermine à l'état homozygote une très forte mortalité infantile. A l'état hétérozygote (A/S), l'état général du sujet est normal. On parle de codominance des deux allèles. Le document 4 donne l'arbre généalogique d'une famille dont certains membres ont été atteints d'anémie falciforme.

**Question 7** : Définir les termes : allèle, génotype et phénotype .

**Question 8** : D'après l'étude du document 4, précisez si la transmission de ce gène est liée au sexe. Justifiez la réponse.

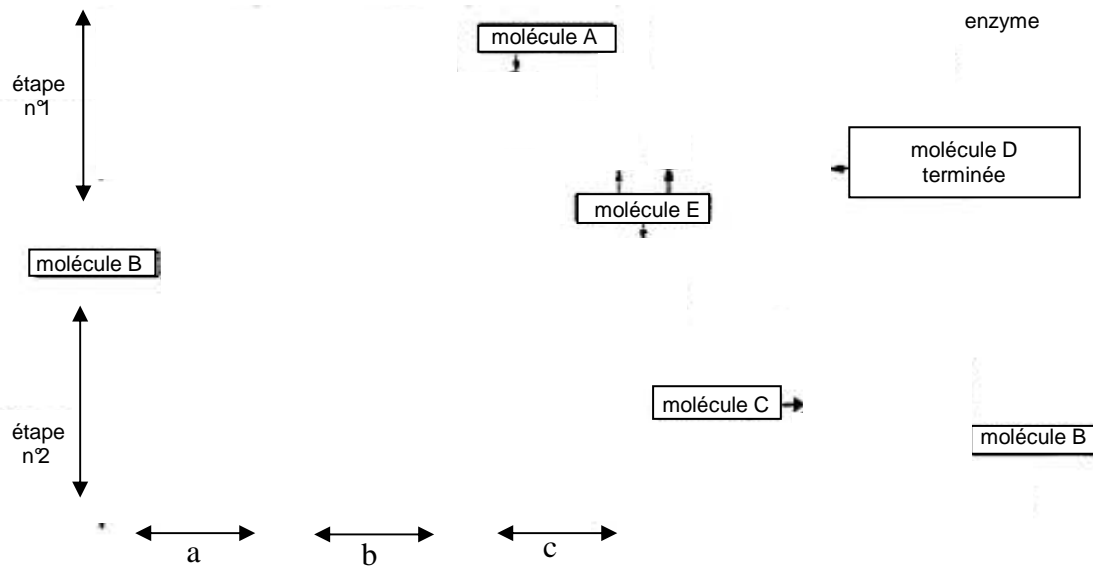
**Question 9** : Etablissez les génotypes des individus suivants : I1, I2, II6, III6.

**Question 10** : Donnez le(s) génotype(s) possible(s) du sujet III10.

Chez l'homme, plusieurs Hb se succèdent au cours de la vie, et à tout moment, il en existe plusieurs simultanément (voir document 5). Ainsi, la synthèse de l'Hb est contrôlée par plusieurs gènes présentant de grandes similitudes et regroupés sur les chromosomes 11 et 16 (voir document 6). On dit que ces gènes font partie d'une « famille multigénique ».

**Question 11** : Quelle peut être l'origine de la similitude entre les gènes faisant partie de cette famille multigénique?

Document 1 : Principales étapes de la synthèse de la globine de l'hémoglobine



Document 2

Début de la séquence du brin d'ADN codant pour HbA

(TAC) CAC GTG GAC TGA GGA CTC CTC TTC AGA

Début de la séquence du brin d'ADN codant pour HbS

(TAC) CAC GTG GAC TGA GGA CAC CTC TTC AGA

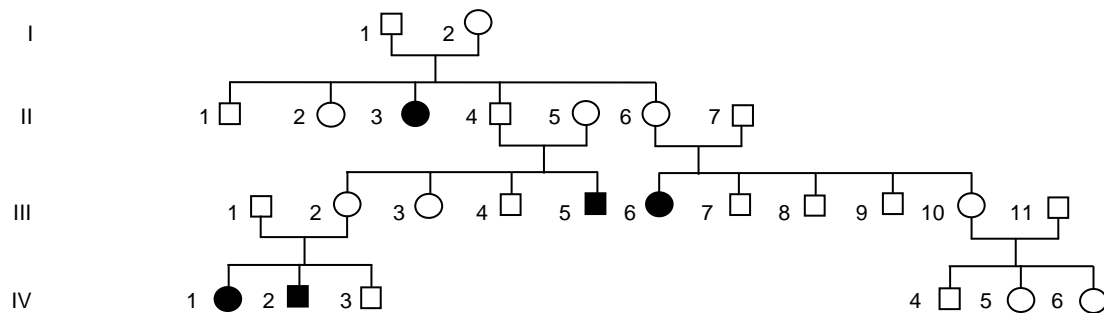
Document 3 : Tableau de correspondance

	↓ ↓				
2 <sup>ème</sup> lettre	U	C	A	G	3 <sup>ème</sup> lettre
1 <sup>ère</sup> lettre					
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
					C
	Leu	STOP	STOP	A	
C	Leu	Pro	His	Arg	U
			Gln		C
				A	
				G	
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
					C

			Lys	Arg	A
	Met				G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
					C
		Glu	A		
			G		

#### Document 4

- Homme non malade       Femme non malade  
 Homme malade       Femme malade



#### Document 5: Les différentes formes de l'hémoglobine

Chez l'homme plusieurs hémoglobines se succèdent au cours de la vie et, à tout moment, il en existe plusieurs simultanément. Deux types de chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  sont présentes lors de la vie embryonnaire. Il s'agit:

- de la chaîne zeta ( $\zeta$ ), la première à apparaître
- de la chaîne alpha ( $\alpha$ ) proprement dite
- et d'autre part de la chaîne epsilon ( $\epsilon$ ) spécifique à la vie embryonnaire
- et des chaînes gamma ( $\gamma$ ) qui deviendront majoritaires chez le fœtus

Six mois après la naissance le profil hémoglobinique de l'adulte est atteint : l'Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ) représente alors plus de 95 % de la totalité des hémoglobines. Il existe un constituant mineur, l'Hb A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ), exprimé à un taux d'environ 2,5 % dont la synthèse débute dans la période néonatale. L'HbF quant à elle, n'existe plus qu'à l'état de traces inférieures à 1 %.

Document 6: Organisation des gènes de l'hémoglobine : Les gènes de la famille  $\alpha$  sont situés dans la région distale du chromosome 16 et ceux de la famille  $\beta$  sur le chromosome 11. La famille  $\alpha$  comporte trois gènes fonctionnels ( $\zeta$ ,  $\alpha_2$  et  $\alpha_1$ ). La famille  $\beta$  en compte cinq: un gène embryonnaire ( $\epsilon$ ), deux gènes foetaux ( $\gamma$ ) et deux gènes adultes ( $\beta$  et  $\delta$ ). Il existe en plus des séquences assez similaires à celles des gènes mais ne codant pour aucune chaîne polypeptidique et de ce fait appelées pseudogènes ( $\psi\zeta$ ,  $\psi\alpha_1$ ,  $\psi\alpha_2$  et  $\psi\beta$ ). En 3' de la famille des gènes  $\alpha$ , il existe un gène  $\theta$  qui pourrait être actif dans les tissus primitifs de l'embryon.