

## B- L'ANEMIE FALCIFORME, UN EXEMPLE DE « MALADIE MOLECULAIRE »

Les éléments [entre crochets] sont là à titre indicatif et n'étaient pas attendus.

### 1-

**a-** La présence d'une tâche noire démontre la présence d'hémoglobine chez le patient : **la maladie ne résulte donc pas d'une absence d'hémoglobine.**

**b-** Néanmoins, **la quantité d'hémoglobine chez le patient est réduite.** En effet, un même volume de sang a été déposé —donc comparaison possible— et la surface de la tâche d'hémoglobine est inférieure.

**c-** Ici : électrophorèse non dénaturante [ce n'est pas une électrophorèse SDS-PAGE qui, elle, est dénaturante !].

Donc, la migration vers le pôle + d'une protéine ne dépend que de sa charge électrique nette intrinsèque.

Ceci implique que l'hémoglobine du sujet sain est chargée négativement.

### 2-

**a- L'hémoglobine du patient migre moins vite : elle est donc chargée négativement mais moins négativement que celle de l'individu sain** [l'expression « chargée plus positivement » prête à confusion : l'hémoglobine du patient est en effet chargée négativement].

**b-** Pour déterminer la différence de charge entre hémoglobines mutante vs. saine, il faut d'abord déterminer les charges des chaînes latérales des acides aminés qui diffèrent.

Cette charge dépend : 1) de la nature acide/base des chaînes latérales en question et de leur pKa et 2) du pH de l'électrophorèse (ici, pH= 8). On obtient :

Nom de l'Hémoglobine mutante	Position de la substitution dans la chaîne $\beta$	Hémoglobine normale	Hémoglobine mutante	changement Net dans la charge
HbC	6	Glu -1	Lys +1	+2
HbS	6	Glu -1	Val 0	+1
HbG	7	Glu -1	Gly 0	+1
<del>HbM</del>	<del>63</del>	<del>His 0</del>	<del>Tyr 0</del>	<del>0</del>
HbZ	63	His 0	Arg +1	+1
<del>HbMi</del>	<del>67</del>	<del>Val 0</del>	<del>Glu -1</del>	<del>-1</del>

[l'histidine est protonée et chargée positivement en-dessous de son  $pK_a = 7$ , et neutre au-dessus]

La substitution d'un seul acide aminé en un autre entraîne une différence  $>0$  uniquement dans le cas des **mutations HbC, HbS, HbG et HbZ**. Ce sont donc les **4 mutations possibles**.

[l'hémoglobine HbMi migrerait plus vite vers le + que l'hémoglobine sauvage ; l'hémoglobine HbM migrerait à la même vitesse que l'hémoglobine sauvage ].

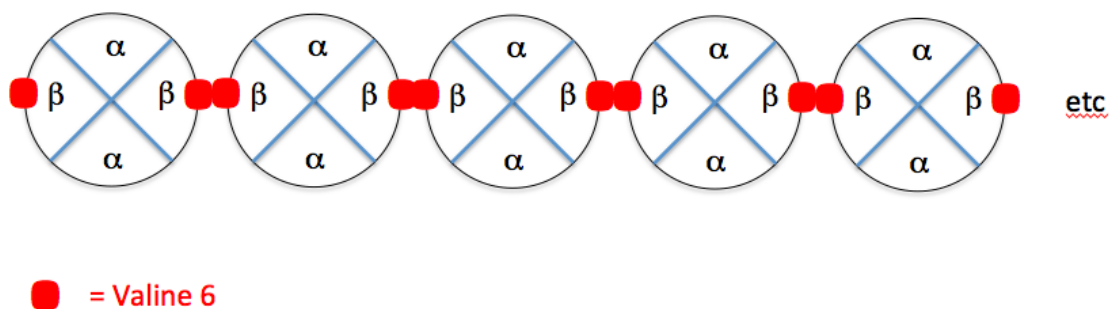
**3-** L'acide aminé n°6 est un Glutamate dans l'hémoglobine normale = acide aminé chargé négativement à  $pH = 8$  et on nous dit en surface. On peut donc supposer qu'il pourrait établir des liaisons Hydrogènes avec le solvant (eau) autour et aider à solubiliser la protéine.

Au contraire, l'acide aminé n°6 est une valine dans l'hémoglobine HbS qui est un acide aminé apolaire (hydrophobe) qui ne peut pas établir de liaisons Hydrogènes avec le solvant.

Cette perte de solubilité pourrait peut-être provoquer la précipitation [= sortie de solution] des molécules individuelles d'hémoglobine. Mais dans ce cas, pourquoi les cellules de patient (à l'intérieur desquelles se trouvent les molécules d'hémoglobines mutantes) s'allongeraient-elles ?

On peut imaginer que les Valines de deux chaînes  $\beta$  de deux molécules d'HbS vont cacher leur résidu Valine hydrophobes en faisant un contact Valine-Valine (effet hydrophobe). La formation de dimère d'HbS mutant n'aurait cependant qu'une taille de  $2 \times 5 \text{ nm} = 10 \text{ nm} \ll 15 \mu\text{m}$ .

Compte-tenu que chaque molécule d'HbS est un tétramères  $\alpha_2\beta_2$ , on pourrait proposer que cela conduit à enchaîner (= polymériser) de longues chaînes de molécules d'HbS mutantes comme figuré ci-dessous :



Estimation :  $15\,000 / 5 = 3\,000$  molécules d'HbS pourraient s'enchaîner et former un polymère qui déforme la membrane plasmique du globule rouge, donnant ainsi leur forme allongée pathologique.

[NB : ce n'est pas exactement la configuration écrite ci-dessus qui se fait *in vivo*, mais le principe est le même.]