

La glucose-6-phosphate deshydrogénase

La **glucose-6-phosphate deshydrogénase (G6PD)** est une enzyme présente dans toutes les cellules humaines. Elle catalyse la première réaction d'une chaîne dite "voie des pentoses phosphates". Diverses formes de l'enzyme existent dans les populations (**tableau 1**) : depuis la forme très active (100%) à une forme quasiment inactive (3%) Dans ce dernier cas, de l'eau oxygénée s'accumule dans les cellules et entraîne leur mort (particulièrement les globules rouges, entraînant une anémie hémolytique). Une hémolyse aiguë s'observe chez les sujets atteints lors de la prise de certains médicaments ou aliments (fèves, pollens de fèves, haricots, asperges, artichauts, pois verts et pois chiches, figes...). C'est le déficit enzymatique le plus fréquent dans le monde : 100 millions d'individus sont atteints :

Les séquences en nucléotides de l'ADN correspondant aux différentes formes de l'enzyme sont connues : le **tableau 2** fournit des renseignements concernant la G6PDB, la G6PDA et la G6PDA1-, codées respectivement par les allèles g6pdb, g6pda et g6pda1-.

Les garçons sont les plus fréquemment atteints. Chez certaines femmes, le dosage de l'activité enzymatique de la G6PD révèle une activité diminuée d'environ 50% par rapport à la normale.

Tableau 1 : différentes formes de la G6PD

Formes de l'enzyme	Fréquence des allèles correspondants			Activité enzymatique (% par rapport au normal)	Manifestations cliniques
	Afrique	Europe	Méditerranée		
G6PDB	65 %	99,7 %	90-99 %	100	Aucune
G6PDA	30 %		< 1 %	85	Aucune
G6PDA1-	-	-	-	12	Jaunisse néo-natale ; anémie hémolytique aigüe (médicaments, infection)
G6PDA2-	15 %	-	< 12 %	12	Jaunisse néo-natale ; anémie hémolytique aigüe (médicaments, infection)
G6PDA3-	-	-	-	12	Jaunisse néo-natale ; anémie hémolytique aigüe (médicaments, infection)
G6PDM	< 0,1 %	-	1-8 %	3	Jaunisse néo-natale ; anémie hémolytique aigüe (médicaments, ingestion de fèves, infection)
G6PDEAT	-	-	-	25	Rares

Tableau 2 : séquences en nucléotides (190 à 210 et 364 à 384) de deux fragments du **brin non transcrit** de l'ADN correspondant aux acides aminés 64 à 70 et 122 à 128 de la G6PDB, de la G6PDA et de la de la G6PDA1-

Triplet n°	64	70	122	128
g6pdb	...190 AAC ACC TTC ATC GTG GGC TAT 210...		364 AAC AGC CAC ATG AAT GCC CTC	384
g6pda	...190 AAC ACC TTC ATC GTG GGC TAT 210...		364 AAC AGC CAC ATG GAT GCC CTC	384
g6pda1-	...190 AAC ACC TTC ATC ATG GGC TAT 210...		364 AAC AGC CAC ATG GAT GCC CTC	384

Tableau 3 : le code génétique

Le code génétique		deuxième lettre								
		U	C	A	G					
première lettre	U	UUU	phénylalanine	UCU	sérine	UAU	tyrosine	UGU	cystéine	U
		UUC	phénylalanine	UCC	albéine	UAC	tyrosine	UGC	cystéine	C
		UUA	léucine	UCA	albéine	UAA	STOP	UGA	STOP	A
		UUG	léucine	UCG	albéine	UAG	STOP	UGG	tryptophane	G
	C	CUU	léucine	CCU	proline	CAU	histidine	CGU	arginine	U
		CUC	léucine	CCC	proline	CAC	histidine	CGC	arginine	C
		CUA	léucine	CCA	proline	CAA	glutamine GLN	CGA	arginine	A
		CUG	léucine	CCG	proline	CAG	glutamine GLN	CGG	arginine	G
	A	AUU	isoléucine ILE	ACU	thréonine	AAU	asparagine ASN	AGU	sérine	U
		AUC	isoléucine ILE	ACC	thréonine	AAC	asparagine ASN	AGC	sérine	C
		AUA	isoléucine ILE	ACA	thréonine	AAA	lysine	AGA	arginine	A
		AUG	méthionine	ACG	thréonine	AAG	lysine	AGG	arginine	G
	G	GUU	valine	GCU	alanine	GAU	acide aspartique	GGU	glycine	U
		GUC	valine	GCC	alanine	GAC	acide aspartique	GGC	glycine	C
		GUA	valine	GCA	alanine	GAA	acide glutamique	GGA	glycine	A
		GUG	valine	GCG	alanine	GAG	acide glutamique	GGG	glycine	G

Questions :

1. Décrire pour un individu malade, les phénotypes clinique, cellulaire et moléculaire.
2. Quelles sont les différences de nucléotides entre les allèles g6pdb, g6pda et g6pda1- ?
3. A l'aide du **tableau 3** (code génétique), écrire les séquences en acides aminés (64 à 70 et 122 à 128) de la G6PDB, de la G6PDA et de la de la G6PDA1-.
4. Quelles sont les conséquences de la (des) différence(s) de nucléotides entre les allèles g6pdb et g6pda au niveau des phénotypes moléculaire et macroscopique ?
5. Expliquer la faible activité enzymatique de la forme G6PDA1- de la G6PD. Quelles en sont les conséquences au niveau clinique ?

6. Réaliser un schéma de synthèse reconstituant les étapes qui, du gène, conduisent au phénotype macroscopique (utiliser les allèles *g6pda* et *g6pda1-*).

7. Quelle modification simple de l'environnement peut permettre la disparition des troubles chez les individus porteurs de l'allèle *g6pda1-* ?

8. Décrire brièvement comment agit une enzyme sur son substrat.

9. Quels sont les autres facteurs du milieu pouvant influencer la réaction enzymatique ?

10. Le gène codant pour la G6PD est-il porté par un autosome ou un chromosome sexuel ? Que permet le dosage de l'activité enzymatique de la G6PD chez les femmes ?