

CORRIGE

La glucose-6-phosphate deshydrogénase

1. Pour un individu malade, le phénotype clinique est celui d'une anémie (pénurie en globules rouges) compliquée par l'hémolyse : la présence d'hémoglobine dans le plasma a de graves conséquences notamment au niveau rénal. Le phénotype cellulaire correspond à l'accumulation d'une molécule hautement toxique, l'eau oxygénée qui tue les cellules et notamment les hématies. Au niveau moléculaire, à la forme inactive ou faiblement active de l'enzyme qui prive la cellule de la voie des pentoses phosphates.
2. Les différences de nucléotides entre les allèles g6pdb, g6pda et g6pda1- sont indiquées sur le polycopié (nucléotides sur fond bleu clair : il n'y a en fait que deux substitutions.

* au niveau du codon 68, les allèles g6pdb, g6pda ont un nucléotide G alors que g6pda1 est doté d'un nucléotide A.

* au niveau du codon 126, l'allèle g6pdb a un nucléotide A alors que , g6pda et g6pda1 ont un nucléotide G.

3. Séquences en 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 384...	...190 AAC ACC TTC ATC GTG GGC TAT 210...364 AAC AGC CAC ATG AAT GCC CTC			
leu	asn -thr-phe-ile- val -gly -tyr		asn -ser-his-met-asn-ala -	
g6pda	...190 AAC ACC TTC ATC GTG GGC TAT 210...364 AAC AGC CAC ATG GAT GCC CTC 384...			
	asn -thr-phe-ile- val -gly -tyr		asn -ser-his-met- asp -ala -leu	
g6pda1-	...190 AAC ACC TTC ATC ATG GGC TAT 210...364 AAC AGC CAC ATG GAT GCC CTC 384...			
	asn -thr-phe-ile- met -gly -tyr		asn -ser-his-met- asp -ala -leu	

Donc la protéine g6pda diffère de g6pdb par le seul acide aminé 126 : asp remplace asn.

Donc la protéine g6pda1 diffère de g6pdb par deux acides aminés : 68 où met remplace val et 126 : asp remplace asn.

4. G6pda, allèle présent en quantité importante en Afrique (20% des allèles du gène) n'aboutit à aucune maladie et manifestation clinique. Par contre, l'enzyme possédant asp en position 126 est 15% moins active que la forme qui possède asn. L'efficacité du site actif de l'enzyme est donc modifié mais pas dramatiquement comme dans les autres formes.

5. L'activité enzymatique de la forme G6PDA1 est en effet bien faible puisque elle n'atteint que 12% de l'enzyme normale. La substitution des deux acides aminés 68 et 126 réduit donc par 8 son activité. Par comparaison avec la g6pda, on peut dire que l'acide aminé 68 val est capital pour une « bonne » structure tertiaire de l'enzyme et un bon fonctionnement de son site actif. Au niveau clinique, la jaunisse

du nouveau-né témoigne d'un mauvais fonctionnement du foie qui ne peut détruire toutes les molécules d'hémoglobine libérées par l'hémolyse. (NB : La jaunisse est causée par une accumulation de bilirubine dans le sang La bilirubine le produit de la dégradation de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges. Ce déchet est normalement capté et traité par le foie avant d'être éliminé dans les selles. Ceci n 'était bien sûr pas exigé dans la copie !)

6. Schémas de synthèse : à réaliser avec des flèches, en couleur, pour les deux allèles demandés.

Gène : allèle de lag6pda....transcription.....>ARNm.....sortie du noyau.....traduction au niveau des ribosomes du cytoplasme.....Protéine en structure Iaire(repérer les acides aminés 68 et 126)qui adopte ses structures IIaires et sa structure IIIaire fonctionnelle.

Gène : allèle de la g6pda1....transcription.....ARNm.....sortie du noyau.....traduction au niveau des ribosomes du cytoplasme.....Protéine en structure Iaire(repérer les acides aminés 68 et 126)qui adopte ses structures IIaires et sa structure IIIaire différente, quasiment non fonctionnelle.

7. La modification simple de l'environnement qui peut permettre la disparition des troubles chez les individus porteurs de l'allèle g6pda1- est l'aménagement de leur alimentation qui doit être totalement dépourvue des aliments cités dans l'énoncé et par la prescription de médicaments compatibles avec cette forme peu active de la g6pd.

8. Une enzyme agit sur son substrat au niveau de son site actif (voir schéma fait en cours) Il y a reconnaissance au niveau du site de positionnement et réaction chimique au niveau du site catalytique. Une déformation d'un de ces deux sites réduira l'efficacité de l'enzyme.

9. Les autres facteurs du milieu pouvant influencer la réaction enzymatique sont le pH et la température qui sont soumis à contrôle rigoureux par le corps.

10. Le gène codant pour la G6PD est porté un chromosome sexuel puisqu'il y a une différence homme-femme. On peut préciser que ce gène est porté par le chromosome X. Les garçons n'ont qu'un chromosome X et s'ils ont la malchance d'hériter d'une version déficiente de la g6pd, ils seront atteints de la maladie. Chez les femmes, la maladie ne se déclarera que si les deux allèles sont mutés. Au cas où un seul allèle serait atteint, l'activité g6pd sera réduite à 50% mais pas moins et les symptômes peu ou pas marqués. Mais ces femmes porteuses saines présenteront le risque de transmettre l'allèle muté à leur futur bébé, d'où un risque énorme (une malchance sur deux) pour les petits garçons à naître. Le dosage de l'activité enzymatique de la G6PD chez ces femmes pourra permettre de les rassurer complètement ou de les mettre en garde.....