

Le diabète MODY-2 et le gène de la glucokinase

Publié le 15.01.02 | Par Gilles Furelaud

Présentation de formes rares de diabète, les MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). Proposition d'activité de comparaison de séquences des allèles sauvages et mutés dans le cas du MODY-2. Liaison génotype-phénotype.

1. Le diabète MODY

On distingue en général deux grands types de diabètes : le **diabète de type I** (insulino-dépendant) et le **diabète de type II** (non-insulino-dépendant). Si ces deux ensembles couvrent la majorité des cas, certains diabètes sont classés à part. Parmi ceux-ci, l'un des plus importants est le diabète MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). Selon les auteurs, le diabète MODY est classé parmi les diabètes de type II, ou mis à part. Nous allons considérer ici MODY comme appartenant aux diabètes de type II. Ce diabète touche des sujets de moins de 25 ans, et correspond à environ 5 % des diabètes de type II.

L'intérêt de ce diabète est qu'il est assez bien caractérisé d'un point de vue génétique. Contrairement à la grande majorité des diabètes, pour lesquels on ne connaît que des gènes de prédisposition (c'est-à-dire que la mutation n'entraîne pas à 100 % l'apparition de la maladie, l'environnement jouant un rôle important dans le déclenchement de la maladie) les diabètes MODY sont des maladies monogéniques (c'est-à-dire causées par la mutation d'un seul gène).

2. MODY et les gènes

On connaît 5 types de diabète MODY, correspondant à 5 gènes mutés :

1. MODY-1 : HNF-4alpha (Hepatocyte Nuclear Factor)
2. MODY-2 : Glucokinase (Hexokinase hépatique)
3. MODY-3 : HNF-1alpha
4. MODY-4 : IPF-1 (Insulin Promoteur Factor)
5. MODY-5 : HNF-1beta (forme de diabète MODY rare)

MODY-2 représente 50 % des cas, MODY-1 et MODY-3 30 %, et les autres formes les 20 % restant.

3. MODY-2 et la glucokinase

On peut se servir du diabète MODY-2 pour montrer un exemple de liaison génotype – phénotype dans le cas du diabète.

Le gène de la glucokinase a été cloné : il code une protéine de 465 acides aminés. Une mutation non-sens au niveau du codon 279 de ce gène a été trouvée chez des individus atteints de diabète MODY-2 :

Figure 1 : le gène et la protéine glucokinase

Gène glucokinase	(831)GAC GAG AGC TCT(842)
Protéine glucokinase	(278)Asp Gln Ser Ser(281)
Gène muté MODY-2	(831)GAC TAG AGC TCT(842)
Protéine mutée MODY-2	(278)Asp *

4.

5. Utilisation pédagogique

Il est possible de réaliser des alignements de l'allèle sauvage et de l'allèle muté grâce au logiciel Anagène par exemple, puis de comparer les protéines. Pour cela, copier les textes suivants :

5.1. glucokinase.adn

;	ADN	brin	non	transcrit
;	séquence	Glucokinase		humaine
;	forme		codante	uniquement
;			sauvage	fonctionnelle
;				
	ATGCTGGACGACAGAGCCAGGA			
	TGGAGGCCGCCAAGAAGGAGAAGGTAGAGCAGATCCTGGCAGAGTTCAGCTGCAGGAGG			
	AGGACCTGAAGAAGGTGATGAGACGGATGCAGAAGGAGATGGACCGCGCCTGAGGCTGG			
	AGACCCATGAAGAGGCCAGTGTGAAGATGCTGCCACCTACGTGCGCTCCACCCAGAAG			
	GCTCAGAAGTCGGGGACTTCTCTCCCTGGACCTGGGTGGCACTAACTTCAGGGTGATGC			
	TGGTGAAGGTGGGAGAAGGTGAGGAGGGGAGTGGAGCGTGAAGACCAAACACCAGATGT			
	ACTCCATCCCCGAGGACGCCATGACCGGCACTGCTGAGATGCTCTTCGACTACATCTCTG			
	AGTGCATCTCCGACTTCTCTGGACAAGCATCAGATGAAACACAAGAAGCTGCCCTGGGCT			
	TCACCTTCTCTTTCTGTGAGGACGAAGACATCGATAAGGGCATCTTCTCAACTGGA			
	CCAAGGGCTTCAAGGCCTCAGGAGCAGAAGGGAACAATGTCGTGGGGCTTCTGCGAGACG			
	CTATCAAACGGAGAGGGGACTTTGAAATGGATGTGGTGGCAATGGTGAATGACACGGTGG			
	CCACGATGATCTCCTGCTACTACGAAGACCATCAGTGCAGGTCGGCATGATCGTGGGCA			
	CGGGCTGCAATGCCTGCTACATGGAGGAGATGCAGAATGTGGAGCTGGTGGAGGGGACG			
	AGGGCCGCATGTGCGTCAATACCGAGTGGGGCGCCTTCGGGGACTCCGGCGAGCTGGACG			
	AGTTCCTGCTGGAGTATGACCGCCTGGTGGACGAGAGCTCTGCAAACCCCGGTCAGCAGC			
	TGTATGAGAAGCTCATAGGTGGCAAGTACATGGGCGAGCTGGTGGCGCTTGTGCTGCTCA			
	GGCTCGTGGACGAAAACCTGCTCTTCCACGGGAGGCCTCCGAGCAGCTGCGCACACGCG			
	GAGCCTTCGAGACGCGCTTCGTGTGCGAGGTGGAGAGCGACACGGGCGACCGCAAGCAGA			
	TCTACAACATCCTGAGCACGCTGGGGCTGCGACCCTCGACCACCGACTGCGACATCGTGC			
	GCCGCGCTGCGAGAGCGTGTCTACGCGCGCTGCGCACATGTGCTCGGCGGGGCTGGCGG			
	GCGTCATCAACCGCATGCGCGAGAGCCGACGAGGACGTAATGCGCATCACTGTGGGCG			
	TGGATGGCTCCGTGTACAAGCTGCACCCAGCTTCAAGGAGCGGTTCCATGCCAGCGTGC			
	GCAGGCTGACCCCAGCTGCGAGATCACCTTCATCGAGTCGGAGGAGGGCAGTGGCCGGG			
	GCGCGGCCCTGGTCTCGGCGGTGGCCTGTAAGAAGGCCTGTATGCTGGGCCAGTGA			

5.2. mody2.adn

```

;                               ADN                               BRIN                               CODANT
;                               GLUCOKINASE                               HUMAINE
;   MUTATION   NON   SENS   TROUVEE   CHEZ   UN   PATIENT   MODY-2
;   REF :      NATURE                               356,       721-722   (1991)
;
ATGCTGGACGACAGAGCCAGGA
TGGAGGCCGCCAAGAAGGAGAAGGTAGAGCAGATCCTGGCAGAGTTCAGCTGCAGGAGG
AGGACCTGAAGAAGGTGATGAGACGGATGCAGAAGGAGATGGACCGCGCCTGAGGCTGG
AGACCCATGAAGAGGCCAGTGTGAAGATGCTGCCACCTACGTGCGCTCCACCCAGAAG
GCTCAGAAGTCGGGGACTTCTCTCCCTGGACCTGGGTGGCACTAACTTCAGGGTGATGC
TGGTGAAGGTGGGAGAAGGTGAGGAGGGGAGTGGAGCGTGAAGACCAAACACCAGATGT
ACTCCATCCCCGAGGACGCCATGACCGGCACTGCTGAGATGCTCTTCGACTACATCTCTG
AGTGCATCTCCGACTTCTCGACAAGCATCAGATGAAACACAAGAAGCTGCCCTGGGCT
TCACCTTCTCTTTCTGTGAGGCACGAAGACATCGATAAGGGCATCTTCTCAACTGGA
CCAAGGCTTCAAGGCCTCAGGAGCAGAAGGGAACAATGTCGTGGGGCTTCTGCGAGACG
CTATCAAACGGAGAGGGGACTTTGAAATGGATGTGGTGGCAATGGTGAATGACACGGTGG
CCACGATGATCTCCTGCTACTACGAAGACCATCAGTGCAGGTCGGCATGATCGTGGGCA
CGGGCTGCAATGCCTGCTACATGGAGGAGATGCAGAATGTGGAGCTGGTGGAGGGGACG
AGGGCCGCATGTGCGTCAATACCGAGTGGGGCGCCTTCGGGGACTCCGGCGAGCTGGACG
AGTTCCTGCTGGAGTATGACCGCTGGTGGACTAGAGCTCTGCAAACCCCGGTCAGCAGC
TGTATGAGAAGCTCATAGGTGGCAAGTACATGGGCGAGCTGGTGGCGCTTGTGCTGCTCA
GGCTCGTGGACGAAAACCTGCTCTTCCACGGGGAGGCCTCCGAGCAGCTGCGCACACGCG
GAGCCTTCGAGACGCGCTTCGTGTGCGAGGTGGAGAGCGACACGGGCGACCGCAAGCAGA
TCTACAACATCCTGAGACGCTGGGGCTGCGACCCTCGACCACCGACTGCGACATCGTGC
GCCGCGCTGCGAGAGCGTGTCTACGCGCGCTGCGCACATGTGCTCGGCGGGGCTGGCGG
GCGTCATCAACCGCATGCGCGAGAGCCGAGCGAGGACGTAATGCGCATCACTGTGGGCG
TGGATGGCTCCGTGTACAAGCTGCACCCAGCTTCAAGGAGCGGTTCCATGCCAGCGTGC
GCAGGCTGACGCCAGCTGCGAGATCACCTTCATCGAGTCGGAGGAGGGCAGTGGCCGGG
GCGCGGCCCTGGTCTCGGGGCTGGCCTGTAAGAAGGCCTGTATGCTGGGCCAGTGA

```

5.3. Thème d'étude Anagène : diabete.edi

```

;   Anagène                               -                               Fenetre                               Edition
;   glucokinase.adn
;   Type                               1
;   Dec                               0
;   ADN   brin   non   transcrit   Glucokinase   humaine   séquence   codante   uniquement
;   forme                               sauvage                               fonctionnelle
;
ATGCTGGACGACAGAGCCAGGATGGAGGCCGCCAAGAAGGAGAAGGTAGAGCAGATCCTGGCAGAGTTC
AGCTGCAGGAGGAGGACCTGAAGAAGGTGATGAGACGGATGCAGAAGGAGATGGACCGCGCCTGAGGCT
GGAGACCCATGAAGAGGCCAGTGTGAAGATGCTGCCACCTACGTGCGCTCCACCCAGAAGGCTCAGAA
GTCGGGGACTTCTCTCCCTGGACCTGGGTGGCACTAACTTCAGGGTGATGCTGGTGAAGGTGGGAGAAG
GTGAGGAGGGGAGTGGAGCGTGAAGACCAAACACCAGATGTACTCCATCCCCGAGGACGCCATGACCGG
CACTGCTGAGATGCTCTTCGACTACATCTCTGAGTGCATCTCCGACTTCTGGACAAGCATCAGATGAAA
CACAAGAAGCTGCCCTGGGCTTACCTTCTCCTTCTCTGTGAGGCACGAAGACATCGATAAGGGCATCC
TTCTCAACTGGACCAAGGCTTCAAGGCCTCAGGAGCAGAAGGGAACAATGTCGTGGGGCTTCTGCGAGA
CGCTATCAAACGGAGAGGGGACTTTGAAATGGATGTGGTGGCAATGGTGAATGACACGGTGGCCACGATG
ATCTCTGCTACTACGAAGACCATCAGTGCAGGTCGGCATGATCGTGGGCACGGGCTGCAATGCCTGCT
ACATGGAGGAGATGCAGAATGTGGAGCTGGTGGAGGGGACGAGGGCCGCATGTGCGTCAATACCGAGTG
GGGCGCCTTCGGGGACTCCGGCGAGCTGGACGAGTTCCTGCTGGAGTATGACCGCCTGGTGGACGAGAGC

```

