le diabète mody-2 et le gène de la glucokinase

publié le 15.01.02 |par gilles furelaud

présentation de formes rares de diabètes, 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
;                                glucokinase                                  humaine
;                   séquence                  codante                   uniquement
;                   forme                  sauvage                   fonctionnelle
;
atgctggacgacagagccagga
tggaggccgccaagaaggagaaggtagagcagatcctggcagagttccagctgcaggagg
aggacctgaagaaggtgatgagacggatgcagaaggagatggaccgcggcctgaggctgg
agacccatgaagaggccagtgtgaagatgctgcccacctacgtgcgctccaccccagaag
gctcagaagtcggggacttcctctccctggacctgggtggcactaacttcagggtgatgc
tggtgaaggtgggagaaggtgaggaggggcagtggagcgtgaagaccaaacaccagatgt
actccatccccgaggacgccatgaccggcactgctgagatgctcttcgactacatctctg
agtgcatctccgacttcctggacaagcatcagatgaaacacaagaagctgcccctgggct
tcaccttctccttttcctgtgaggcacgaagacatcgataagggcatccttctcaactgga
ccaagggcttcaaggcctcaggagcagaagggaacaatgtcgtggggcttctgcgagacg
ctatcaaacggagaggggactttgaaatggatgtggtggcaatggtgaatgacacggtgg
ccacgatgatctcctgctactacgaagaccatcagtgcgaggtcggcatgatcgtgggca
cgggctgcaatgcctgctacatggaggagatgcagaatgtggagctggtggaggggacg
agggccgcatgtgcgtcaataccgagtggggcgccttcggggactccggcgagctggacg
agttcctgctggagtatgaccgcctggtggacgagagctctgcaaaccccggtcagcagc
tgtatgagaagctcataggtggcaagtacatgggcgagctggtgcggcttgtgctgctca
ggctcgtggacgaaaacctgctcttccacggggaggcctccgagcagctgcgcacacgcg
gagccttcgagacgcgcttcgtgtcgcaggtggagagcgacacgggcgaccgcaagcaga
tctacaacatcctgagcacgctggggctgcgaccctcgaccaccgactgcgacatcgtgc
gccgcgcctgcgagagcgtgtctacgcgcgctgcgcacatgtgctcggcggggctggcgg
gcgtcatcaaccgcatgcgcgagagccgcagcgaggacgtaatgcgcatcactgtgggcg
tggatggctccgtgtacaagctgcaccccagcttcaaggagcggttccatgccagcgtgc
gcaggctgacgcccagctgcgagatcaccttcatcgagtcggaggagggcagtggccggg
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
tggaggccgccaagaaggagaaggtagagcagatcctggcagagttccagctgcaggagg
aggacctgaagaaggtgatgagacggatgcagaaggagatggaccgcggcctgaggctgg
agacccatgaagaggccagtgtgaagatgctgcccacctacgtgcgctccaccccagaag
gctcagaagtcggggacttcctctccctggacctgggtggcactaacttcagggtgatgc
tggtgaaggtgggagaaggtgaggaggggcagtggagcgtgaagaccaaacaccagatgt
actccatccccgaggacgccatgaccggcactgctgagatgctcttcgactacatctctg
agtgcatctccgacttcctggacaagcatcagatgaaacacaagaagctgcccctgggct
tcaccttctcctttcctgtgaggcacgaagacatcgataagggcatccttctcaactgga
ccaagggcttcaaggcctcaggagcagaagggaacaatgtcgtggggcttctgcgagacg
ctatcaaacggagaggggactttgaaatggatgtggtggcaatggtgaatgacacggtgg
ccacgatgatctcctgctactacgaagaccatcagtgcgaggtcggcatgatcgtgggca
cgggctgcaatgcctgctacatggaggagatgcagaatgtggagctggtggaggggacg
agggccgcatgtgcgtcaataccgagtggggcgccttcggggactccggcgagctggacg
agttcctgctggagtatgaccgcctggtggactagagctctgcaaaccccggtcagcagc
tgtatgagaagctcataggtggcaagtacatgggcgagctggtgcggcttgtgctgctca
ggctcgtggacgaaaacctgctcttccacggggaggcctccgagcagctgcgcacacgcg
gagccttcgagacgcgcttcgtgtcgcaggtggagagcgacacgggcgaccgcaagcaga
tctacaacatcctgagcacgctggggctgcgaccctcgaccaccgactgcgacatcgtgc
gccgcgcctgcgagagcgtgtctacgcgcgctgcgcacatgtgctcggcggggctggcgg
gcgtcatcaaccgcatgcgcgagagccgcagcgaggacgtaatgcgcatcactgtgggcg
tggatggctccgtgtacaagctgcaccccagcttcaaggagcggttccatgccagcgtgc
gcaggctgacgcccagctgcgagatcaccttcatcgagtcggaggagggcagtggccggg
gcgcggccctggtctcggcggtggcctgtaagaaggcctgtatgctgggccagtga
```

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
;
atgctggacgacagagccaggatggaggccgccaagaaggagaaggtagagcagatcctggcagagttcc
agctgcaggaggaggacctgaagaaggtgatgagacggatgcagaaggagatggaccgcggcctgaggct
ggagacccatgaagaggccagtgtgaagatgctgcccacctacgtgcgctccaccccagaaggctcagaa
gtcggggacttcctctccctggacctgggtggcactaacttcagggtgatgctggtgaaggtgggagaag
gtgaggaggggcagtggagcgtgaagaccaaacaccagatgtactccatccccgaggacgccatgaccgg
cactgctgagatgctcttcgactacatctctgagtgcatctccgacttcctggacaagcatcagatgaaa
cacaagaagctgcccctgggcttcaccttctcctttcctgtgaggcacgaagacatcgataagggcatcc
ttctcaactggaccaagggcttcaaggcctcaggagcagaagggaacaatgtcgtggggcttctgcgaga
cgctatcaaacggagaggggactttgaaatggatgtggtggcaatggtgaatgacacggtggccacgatg
atctcctgctactacgaagaccatcagtgcgaggtcggcatgatcgtgggcacgggctgcaatgcctgct
acatggaggagatgcagaatgtggagctggtggaggggacgagggccgcatgtgcgtcaataccgagtg
```

```
gggcgccttcggggactccggcgagctggacgagttcctgctggagtatgaccgcctggtggacgagagc
tctgcaaaccccggtcagcagctgtatgagaagctcataggtggcaagtacatgggcgagctggtgcggc
ttgtgctgctcaggctcgtggacgaaaacctgctcttccacggggaggcctccgagcagctgcgcacacg
cggagccttcgagacgcgcttcgtgtcgcaggtggagagcgacacgggcgaccgcaagcagatctacaac
atcctgagcacgctggggctgcgaccctcgaccaccgactgcgacatcgtgcgccgcgcctgcgagagcg
tgtctacgcgcgctgcgcacatgtgctcggcggggctggcgggcgtcatcaaccgcatgcgcgagagccg
cagcgaggacgtaatgcgcatcactgtgggcgtggatggctccgtgtacaagctgcaccccagcttcaag
gagcggttccatgccagcgtgcgcaggctgacgcccagctgcgagatcaccttcatcgagtcggaggagg
gcagtggccggggcgcggccctggtctcggcggtggcctgtaagaaggcctgtatgctgggccagtga
;-
;                                                                  mody2.adn
;                                      type                                1
;                                      dec                                 0
;  adn  brin  non  transcrit  glucokinase  humaine  mutation  non-sens  trouvee  chez
;     un     patient     mody-2     ref :     nature     356,     721-722     (1991)
;
atgctggacgacagagccaggatggaggccgccaagaaggagaaggtagagcagatcctggcagagttcc
agctgcaggaggaggacctgaagaaggtgatgagacggatgcagaaggagatggaccgcggcctgaggct
ggagacccatgaagaggccagtgtgaagatgctgcccacctacgtgcgctccaccccagaaggctcagaa
gtcggggacttcctctccctggacctgggtggcactaacttcagggtgatgctggtgaaggtgggagaag
gtgaggaggggcagtggagcgtgaagaccaaacaccagatgtactccatccccgaggacgccatgaccgg
cactgctgagatgctcttcgactacatctctgagtgcatctccgacttcctggacaagcatcagatgaaa
cacaagaagctgcccctgggcttcaccttctcctttcctgtgaggcacgaagacatcgataagggcatcc
ttctcaactggaccaagggcttcaaggcctcaggagcagaagggaacaatgtcgtggggcttctgcgaga
cgctatcaaacggagaggggactttgaaatggatgtggtggcaatggtgaatgacacggtggccacgatg
atctcctgctactacgaagaccatcagtgcgaggtcggcatgatcgtgggcacgggctgcaatgcctgct
acatggaggagatgcagaatgtggagctggtggaggggacgagggccgcatgtgcgtcaataccgagtg
gggcgccttcggggactccggcgagctggacgagttcctgctggagtatgaccgcctggtggactagagc
tctgcaaaccccggtcagcagctgtatgagaagctcataggtggcaagtacatgggcgagctggtgcggc
ttgtgctgctcaggctcgtggacgaaaacctgctcttccacggggaggcctccgagcagctgcgcacacg
cggagccttcgagacgcgcttcgtgtcgcaggtggagagcgacacgggcgaccgcaagcagatctacaac
atcctgagcacgctggggctgcgaccctcgaccaccgactgcgacatcgtgcgccgcgcctgcgagagcg
tgtctacgcgcgctgcgcacatgtgctcggcggggctggcgggcgtcatcaaccgcatgcgcgagagccg
cagcgaggacgtaatgcgcatcactgtgggcgtggatggctccgtgtacaagctgcaccccagcttcaag
gagcggttccatgccagcgtgcgcaggctgacgcccagctgcgagatcaccttcatcgagtcggaggagg
gcagtggccggggcgcggccctggtctcggcggtggcctgtaagaaggcctgtatgctgggccagtga
;-
```

ces séquences correspondent à la seule partie codante du brin codant de l’adn du gène. la mutation est au niveau de la base 834 : g → t, créant un codon stop.

CRÉDITS

AUTEUR(S)/AUTRICE(S)

gilles furelaud

professeur agrégé de svt. il a été le responsable éditorial du site planet-vie de 2001 à 2004.

LICENCE DU TEXTE DE L'ARTICLE

VOIR MENTIONS LÉGALES