

le transporteur de glucose-6-phosphate : relation structure-fonction

publié le 31.08.26 | par [marie gontier ramette](#)

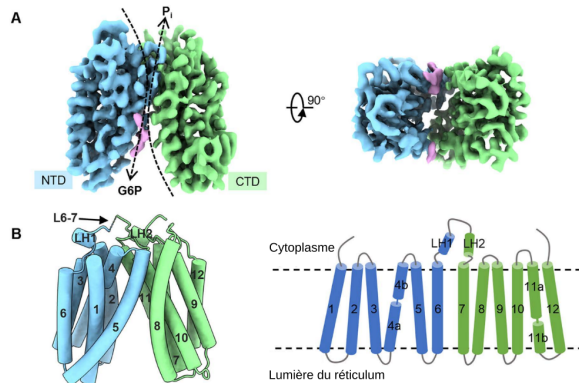
le transporteur de glucose-6-phosphate est une protéine indispensable au maintien de l'homéostasie glycémique et dont le dysfonctionnement est à l'origine d'une maladie métabolique grave : la glycogénose de type ib. la cryomicroscopie électronique et la prédiction de structure par intelligence artificielle ont permis de faire le lien entre structure et fonctionnement de ce transporteur.

le transporteur de glucose-6-phosphate (g6pt) est inséré dans la membrane du réticulum endoplasmique, et est exprimé au niveau du foie, des reins, des intestins et de certaines cellules immunitaires comme les granulocytes neutrophiles. il appartient à la famille des transporteurs de solutés 37 (slc37 ou *solute carrier 37*) et assure, par un fonctionnement en antiport, la translocation du glucose-6-phosphate depuis le cytosol vers la lumière du réticulum endoplasmique en échange d'un phosphate inorganique. son fonctionnement est étroitement lié à celui d'une autre protéine de la membrane du réticulum, la sous-unité catalytique de la glucose-6-phosphatase (g6pc). en hydrolysant le glucose-6-phosphate en glucose et en phosphate inorganique, cette enzyme génère un gradient de concentration en phosphate inorganique entre la lumière du réticulum endoplasmique et le cytosol, participant à l'activité du transporteur. le fonctionnement coordonné du transporteur de glucose-6 phosphate et de la glucose-6-phosphatase joue un rôle crucial dans la production endogène de glucose, permettant la régulation de la glycémie en dehors des repas et au cours du jeûne.

le transporteur de glucose-6-phosphate présente deux conformations. dans l'une, la protéine est accessible à ses ligands du côté cytosolique, mais ne l'est pas du côté du réticulum. dans l'autre, la situation est inverse. le transporteur fonctionne donc comme un interrupteur à bascule, pouvant prendre deux états.

l'utilisation de la cryomicroscopie électronique a récemment permis à une équipe chinoise de réaliser des cartes de densité électronique de cet antiport et de décrire son organisation jusqu'à l'échelle atomique [\[1\]](#). il est ainsi possible de mieux comprendre le fonctionnement de ce transporteur ainsi que l'impact de certaines mutations sur son activité. ces analyses par cryomicroscopie électronique ont été réalisées sur des molécules présentant une conformation ouverte sur la lumière du réticulum endoplasmique. elles ont révélé que le transporteur de glucose-6-phosphate est organisé en deux domaines, le domaine n-terminal et le domaine c-terminal, reliés par un connecteur cytosolique. chacun de ces deux domaines est composé de six hélices transmembranaires (figure 1 ; la structure tridimensionnelle de la protéine est accessible à l'entrée [9xcb](#) du site de la banque de données sur les protéines).

figure 1 - structure du transporteur de glucose-6-phosphate humain
a. cartes de densité obtenues par cryomicroscopie électronique du transporteur de glucose-6-phosphate (g6pt) sous forme monomérique. vue du transporteur perpendiculairement au plan de la membrane (à gauche) ou parallèlement au plan de la membrane, depuis la lumière du réticulum endoplasmique (à droite). les domaines n-terminal (ntd) et c-terminal (ctd) sont colorés respectivement en bleu et en vert. les densités non protéiques sont représentées en mauve.

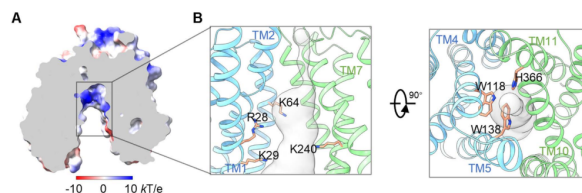


b. structure globale (à gauche) et schéma topologique (à droite) du monomère du transporteur de glucose-6-phosphate.

auteur(s)/autrice(s) : zhang et coll., 2026, adapté par pascal combemorel
 licence : [cc-by](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)
 source : [plos biology](https://doi.org/10.1371/journal.plosbiology.1006111)

dans cette conformation ouverte vers l'intérieur du réticulum, le transporteur de glucose-6-phosphate forme, à mi-hauteur de la membrane, une poche dont la surface est électropositive du fait de la charge de certains acides aminés, en particulier l'arginine et la lysine (figure 2). du côté cytosolique, les domaines n-terminal et c-terminal se rejoignent et forment une structure compacte empêchant le passage de solutés.

figure 2 - structure du transporteur de glucose-6-phosphate humain et caractérisation fonctionnelle de la voie de translocation du glucose-6-phosphate
a. variation du potentiel électrostatique du canal de translocation du transporteur de glucose-6-phosphate dans sa conformation ouverte sur la lumière du réticulum endoplasmique. la structure du transporteur se caractérise par une cavité chargée positivement au niveau de la voie de passage du glucose-6-phosphate et du phosphate inorganique.



b. vues détaillées de la voie de translocation, montrant les acides aminés chargés positivement (à gauche ; k : lysine, r : arginine) et les résidus aromatiques (à droite ; w : tryptophane, h : histidine) tapissant la cavité. ces acides aminés sont représentés sous forme de bâtonnets (couleur marron). en conformation ouverte sur la lumière du réticulum endoplasmique, l'interaction entre les acides aminés aromatiques ferme le passage vers le cytosol.

auteur(s)/autrice(s) : zhang et coll., 2026 licence : [cc-by](#)
 source : [plos biology](#)

la comparaison des séquences peptidiques composant le canal de translocation de la g6pt à différents transporteurs humains appartenant à la famille scl37 ou à leur homologue bactérien, le transporteur de glycérol-phosphate, a permis d'identifier des résidus très conservés, comme l'arginine 28 (r28) et la lysine 29 (k29), ou encore le motif glycine-tryptophane-proline (gwp) (figure 3a). il a alors été suggéré que les premiers, chargés positivement, étaient impliqués dans la fixation du glucose-6-phosphate et du phosphate inorganique, deux molécules présentant une charge négative. le motif gwp, composé d'acides aminés aromatiques, faciliterait, quant à lui, la fixation de la partie glucidique du glucose-6-phosphate et serait responsable de la fermeture du passage vers le cytosol.

pour vérifier l'implication des acides aminés dans le fonctionnement du transporteur,

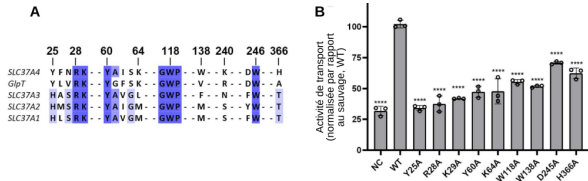
des variants ont été créés et l'activité des transporteurs a été mesurée et comparée à celle du type sauvage. dans chacun des cas, la substitution de ces acides aminés a provoqué une diminution de l'activité du transporteur (figure 3b).

figure 3 - caractérisation du rôle de certains acides aminés dans la voie de translocation du glucose-6-phosphate

a. alignement des séquences peptidiques composant le canal de translocation des transporteurs humains de la famille slc37 et de leur homologue bactérien glpt. les résidus sont colorés selon leur niveau de conservation.

b. l'activité de transport du glucose-6-phosphate a été mesurée dans des cellules humaines transfectées avec différentes versions du gène codant le transporteur de glucose-6-phosphate : soit la version sauvage (wt), soit des versions contenant des mutations affectant les acides aminés de la cavité centrale. par exemple, dans la construction y25a, la tyrosine (y) en position 25 est remplacée par une alanine (a).

l'histidine (h), l'arginine (r) et la lysine (k) sont des acides aminés chargés positivement. l'aspartate (d) est un acide aminé chargé négativement. le tryptophane (w) et la tyrosine (y) sont des acides aminés aromatiques. l'alanine (a) est un petit acide aminé apolaire. la condition nc correspond à la condition témoin, dans laquelle les cellules n'ont pas été transfectées. les cellules perméabilisées (pour permettre au glucose-6-phosphate d'accéder au réticulum endoplasmique) sont incubées avec du glucose-6-phosphate marqué au ¹³c. après 10 minutes d'incubation, les cellules perméabilisées sont lavées et leur contenu en ¹³c est mesuré par spectrométrie de masse. l'activité est ensuite rapportée à celle des cellules sauvages (wt, 100 %).



en complément de la structure ouverte vers le réticulum, obtenue par cryomicroscopie électronique, le programme d'intelligence artificielle alphafold3, spécialisé dans la prédiction des structures protéiques, a permis de générer des modèles du transporteur en conformation ouverte vers le cytosol afin de mieux comprendre les changements de conformation d'un état vers l'autre. d'autres outils informatiques ont permis de simuler la liaison du glucose-6-phosphate à son transporteur dans ces deux états (figure 4). ces modèles informatiques ont permis de suggérer que le phosphate du glucose-6-phosphate est fortement ancré par des résidus chargés positivement, tandis que la position du glucose est plus flexible et qu'il se loge dans une zone moins chargée et plus hydrophobe.

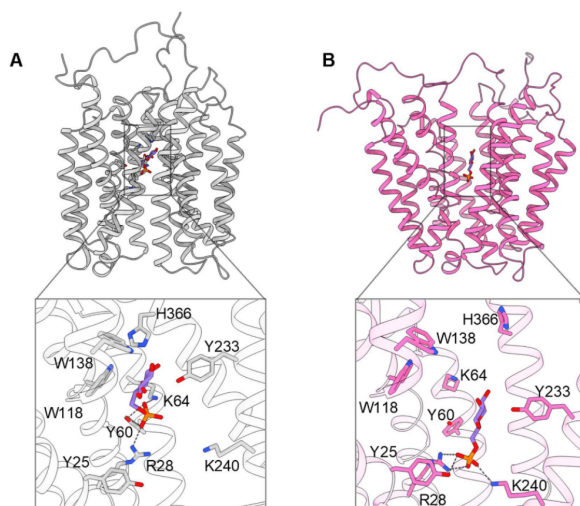


figure 4 - fixation du glucose-6-phosphate (g6p) à son transporteur (g6pt) à l'état ouvert vers le réticulum (a) ou ouvert vers le cytosol (b) le g6p et les résidus qui interagissent avec sont représentés par des bâtonnets ; les interactions polaires (liaisons hydrogène et interactions ioniques) sont indiquées par des pointillés. dans les deux conformations, l'arginine 28 (r28) est impliquée dans la liaison au phosphate du glucose-6-phosphate. dans l'état ouvert sur le réticulum, l'interaction avec le glucose-6-phosphate implique aussi la tyrosine 60 (y60) et la lysine 64 (k64), tandis qu'elle implique la lysine 240 (k240) dans l'état ouvert vers le cytosol.

auteur(s)/autrice(s) : zhang et coll., 2026 licence : [cc-by](#)
source : [plos biology](#)

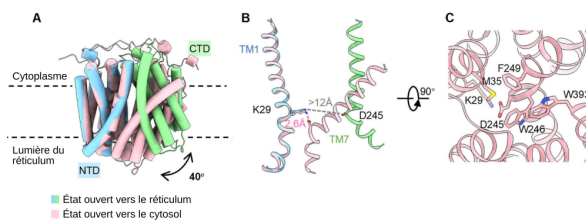
la comparaison des deux états montre que le changement de conformation s'accompagne d'une rotation d'environ 40° du domaine c-terminal par rapport au domaine n-terminal. ce rapprochement permet une interaction ionique entre la lysine 29 du domaine n-terminal, chargée positivement, et l'aspartate 245 du domaine c-terminal, chargé négativement (figure 5). cette interaction ionique entre les deux domaines adjacents provoque la fermeture du passage vers le réticulum endoplasmique. l'interaction ionique étant une interaction non covalente, sa capacité à se former en conformation ouverte vers le cytosol ou à se rompre en conformation ouverte vers le réticulum rythme la dynamique du transporteur.

figure 5 - changement de conformation du transporteur de glucose-6-phosphate

a. comparaison de la structure du transporteur de glucose-6-phosphate dans l'état ouvert vers le réticulum (structure obtenue par cryomicroscopie électronique ; domaine n-terminal en bleu (ntd), domaine c-terminal (ctd) en vert) et de la structure dans l'état ouvert vers le cytosol (structure prédite par alphafold3, en rose). les deux états d'ouverture ont été superposés en faisant coïncider les domaines n-terminaux.

b. dans l'état ouvert vers le cytosol, il y a interaction ionique entre la lysine 29 (k29), chargée positivement, et l'aspartate 245 (d245), chargée négativement. en effet, dans cet état, les deux résidus ne sont séparés que de 2,6 Å (0,26 nm). cette interaction ionique ferme l'accès vers le réticulum. dans l'état ouvert vers le réticulum, les deux résidus sont séparés de plus de 12 Å (1,2 nm), il n'y a plus d'interaction ionique.

c. vue à 90° par rapport à la vue b, toujours dans l'état ouvert vers le cytosol. cette vue met à nouveau en évidence l'interaction entre la lysine 29 (k29) et l'aspartate 245 (d245), mais également les interactions hydrophobes entre la méthionine 35 (m35), la phénylalanine 249 (f249) et les tryptophanes 246 et 393 (w246 et w393). ces interactions participent également à fermer le passage du côté du réticulum.



auteur(s)/autrice(s) : zhang et coll., 2026, traduit par pascal combemorel licence : [cc-by](#)
source : [plos biology](#)

au final, le modèle de fonctionnement proposé pour le transporteur au glucose-6-phosphate est celui d'un antiport existant sous deux conformations. dans son état ouvert sur le cytosol, le transporteur peut fixer le glucose-6-phosphate. cette liaison provoquerait la rupture de l'interaction ionique fermant le côté réticulum et ainsi une bascule vers le second état, ouvert sur le réticulum. après libération du glucose-6-phosphate dans la lumière du réticulum, le transporteur retournerait dans son état ouvert vers le cytosol, probablement à la suite d'un changement de conformation induit par la fixation du phosphate inorganique. cependant, l'étude n'a pas permis de déterminer le site de fixation du phosphate inorganique, ni son rôle précis dans la dynamique de fonctionnement du transporteur.

ces résultats permettent de mieux comprendre l'impact de certaines mutations responsables de la glycogénose de type ib, une maladie métabolique grave caractérisée, entre autres, par une perturbation de l'homéostasie glycémique, une hypoglycémie entre les repas, une accumulation de glycogène dans le foie et dans les reins, ainsi que par une neutropénie. à ce jour, 57 mutations faux-sens responsables de cette maladie ont été identifiées. la cartographie de ces mutations a révélé qu'elles affectent les régions transmembranaires impliquées dans la stabilité ou le repliement de la protéine. elles touchent également les acides aminés impliqués dans la liaison au glucose-6-phosphate et dans les changements de conformation du transporteur lors de la translocation.

en conclusion, cette étude a permis de déterminer la structure tridimensionnelle du transporteur de glucose-6-phosphate humain qui présente une structure typique de repliement canonique de 12 hélices transmembranaires organisées en deux blocs. il possède une cavité centrale chargée positivement grâce à plusieurs résidus basiques qui attirent le groupement phosphate du glucose-6 phosphate. cette cavité est adaptée au transport de molécules phosphorylées, contrairement aux transporteurs glut de glucose qui transportent des sucres neutres.

CRÉDITS

AUTEUR(S)/AUTRICE(S)

[marie gontier ramette](#)

professeure agrégée de svt

RELECTURE SCIENTIFIQUE

[fabienne rajas](#)

directrice de recherche, son activité est centrée depuis plus de quinze ans sur une maladie rare, la glycogénose de type 1. les travaux originaux menés avec son équipe sont basés sur la comparaison de cette maladie métabolique avec le diabète de type 2.

[amandine gautier-stein](#)

directrice de recherche dans le laboratoire nutrition, diabète et cerveau (lyon), elle étudie le rôle délétère de la production de glucose par le foie sur l'équilibre énergétique, ainsi que le rôle bénéfique de la production de glucose par l'intestin, initié via un axe intestin-cerveau.

RELECTURE ÉDITORIALE ET MISE EN LIGNE

[pascal combemorel](#)

agrégé de svt, il est le responsable éditorial du site planet-vie depuis septembre 2016.

LICENCE DU TEXTE DE L'ARTICLE



[creative commons - attribution](#)

bibliographie

1

zhang, w. ., jiao, h. ., xue, j. ., zhou, j. ., wang, y. ., pan, q. ., ... guo, x. . (2026). structures of the human glucose-6-phosphate transporter provide insights into its transport cycle and substrate recognition. *plos biology*, 24, e3003731. <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003731> (original work published 2026)