

REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA -1



Faculté des sciences de la nature et la vie  
Département de Biologie et physiologie cellulaire

**Mémoire de fin d'études**

Eu vue de l'obtention du diplôme de master dans le domaine SNV

Filière : sciences biologiques

Option : Génétique

Thème

**Etude in silico et du déficit en glucose-6- phosphate  
déshydrogénase (G6PD)**

**Présenté par :**

Mlle. Aida Hadjer

Mlle. Boumekahla Amira

**Devant le jury:**

Mr MOHAMED SAID.R	MCA	USDB 1	Président
Mme GUESSAIBIA. N	MCA	USDB 1	Examineur
Mme ABDUL HUSSAIN. A. S	MCA	USDB 1	Promoteur
Mme AFRIT. S		USDB 1	Co-promoteur

2021/2022

## Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu** le tout puissant qui nous a ouvert les portes du savoir et qui nous a donné la force et la volonté de poursuivre nos études.

Ces quelques lignes ne suffiront pas à exprimer toute la gratitude et tous les moments que nous avons partagés ensemble, mais parfois un simple merci vaut bien plus que tous les discours du monde ; Ce mémoire nous a permis de rencontrer également des personnes merveilleuses et d'une rare générosité.

Nos remerciements sont tout particulièrement adressés à notre promotrice **Mme ABDUL HUSSAIN.A.S** ; pour la confiance qu'elle a placée en nous en acceptant d'encadrer ce travail. Nous lui sommes reconnaissantes pour sa patience et ses encouragements, ainsi que pour les informations et conseils qu'elle nous a donnés et ses commentaires constructifs pour mener à bien ce travail.

Nous remercions également Madame **AFRIT. S** pour tous les efforts, informations, notes, conseils et indications qui nous ont été fournis pour mener à bien ce travail.

Nous tenons également à remercier les membres du jury :

**Mr.R. MOHMED SAID** pour nous faire l'honneur de présider le jury.

**Mme GUESSAIBIA N** pour avoir aimablement accepté d'examiner ce travail et d'en faire l'analyse critique.

# Dédicace



*Je dédie ce travail*

*A ma grand -mère la personne la plus chère de mon cœur, elle est sous la terre mes salutations à ma chérie et combien j'aurais aimé que tu sois avec nous aujourd'hui mais Dieu merci pour le destin de Dieu.*

*Aussi*

*A ma précieuse mère qui m'a encouragé et soutenu tout au long de ma vie et qui a travaillé mon chemin vers la science, grâce à vous je suis là ce jour merci Galati je te souhaite longévité et toujours en bonne santé.*

*A mon père affectueux qui était à mes côtés à chaque moment que je faiblie et qui est ma force pour continuer ce travail merci pour tous ce que vous fête pour moi Dieu prolonge votre âge et vous fournit la santé et le bien être*

*A ma sœur Nabila, mes frères Mekki, Hocine et Moadh tant que vous avez mon support fort sur lequel j'appuie merci du fond du cœur avec mes vœux pour tous ce qui est beau dans votre vie*

*Je dédie aussi ce travail à ma chère tante Zineb et ses filles Fatima et Sara et son fils Cherif mon future mari merci beaucoup pour votre soutien, vous avez vraiment m'encouragé et me donné le soutien pendant ma réalisation de ce travail.*

*Merci à mon amie et sœur Hadjer qui a participé avec moi à l'achèvement de ce travail, elle a m'aidé beaucoup je vous souhaite le succès dans votre vie privée et professionnelle.*

*Finalement, je n'oublie pas mes amis Yasmine et Asma merci pour notre soutien même dans un bon mot.*

*Merci à tous ce qui me connaissent et me souhaitent bonne chance sans oublier nos grands professeurs du primaire à l'université*

*AMIRA*

# Dédicaces



*Je dédie ce travail*

*à mes honorables parents pour tous les efforts fait pour moi. Je vous remercie beaucoup, ces mots ne remplissent pas vos droits vos efforts ni votre fatigue, que Dieu vous récompense en mon nom et vous fasse entrer au paradis sans compte ou punition.*

*A mes frères, houari et Sid Ali, surtout houari, tu étais le frère et le lien. Je te remercie beaucoup, que Dieu t'accorde le succès dans la vie et te récompense en mon nom.*

*A ma chère sœur, Sara, je te remercie beaucoup. Sans oublier toute la grande famille, tous ceux qui m'ont encouragé, même avec des mots gentils et des prières, en particulier mes tantes. Merci pour les encouragements continus et l'élévation du moral.*

*Et à celle qui a partagé ce travail avec moi, Amira, la sœur et amie. Merci d'avoir demandé quelque chose. Que Dieu vous accorde le succès dans votre vie future. Je vous souhaite à tous succès et bonheur.*

*Sans oublier mes chères amies, Amel, yasmine, Asma et Marwa et tous ceux qui connaissent Hadjer, que Dieu vous bénisse pour ce qu'il aime et plaît.*

*Et à tous mes professeurs de l'école primaire à l'université*

*HADJER*

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Le déficit en <b>G6PD</b> dans le monde.....	05
<b>Figure 2</b> : physiopathologie du déficit en <b>G6PD</b> .....	06
<b>Figure 3</b> : structure du dimère de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase.....	07
<b>Figure 4</b> : Rôle biochimique de la <b>G6PD</b> à l'entrée de la voie des pentoses phosphates.....	09
<b>Figure 5</b> : Rôle de la protection contre les dommages oxydatifs.....	10
<b>Figure 6</b> : G6PD la carence est une lié à l'X trouble trouvé sur la bande Xq28.....	11
<b>Figure 7</b> : Représentation schématique du chromosome X et distribution des mutations dans la séquence codante du gène G6PD.....	12
<b>Figure 8</b> : modèles de transmission de déficit en G6PD.....	15
<b>Figure 9</b> : utilisation de <b>GenBank</b> .....	24
<b>Figure 10</b> : tableau de bord de la séquence étudiée.....	24
<b>Figure 11</b> : Utilisation du <b>BLAST</b> sur la plateforme <b>NCBI</b> .....	25
<b>Figure 12</b> : Utilisation d' <b>ORF Finder</b> .....	26
<b>Figure 13</b> : Utilisation du <b>swiss model</b> .....	26
<b>Figure 14</b> : Utilisation de <b>UCSC</b> .....	27
<b>Figure 15</b> : Utilisation du <b>GeneCards</b> .....	28
<b>Figure 16</b> : Utilisation d' <b>Ensembl</b> .....	28
<b>Figure 17</b> : Utilisation de <b>OMIM</b> .....	29
<b>Figure 18</b> : séquence d' <b>ARNm</b> du gène <b>G6PD</b> sous forme <b>FASTA</b> .....	31
<b>Figure 19</b> : 1er model de structure <b>3D</b> de la <b>G6PD</b> .....	33
<b>Figure 20</b> : 2 <sup>ème</sup> modèle <b>3D</b> de la <b>G6PD</b> .....	33
<b>Figure 21</b> : 3 <sup>ème</sup> modelé de la structure <b>3D</b> du <b>G6PD</b> .....	34
<b>Figure 22</b> : 4 <sup>ème</sup> modèle de la structure <b>3D</b> du <b>G6PD</b> .....	34
<b>Figure 23</b> : le domaine de liaison au certaines molécules sur la <b>G6PD</b> .....	35
<b>Figure 24</b> : les protéines qui régulent la <b>G6PD</b> .....	36
<b>Figure 25</b> : l'explication de mode de régulation des certaines protéines et leur effet sur le gène <b>G6PD</b> .....	37
<b>Figure 26</b> : les différents niveaux d'expression du <b>G6PD</b> .....	38
<b>Figure 27</b> : les séquences consensus du gène <b>G6PD</b> .....	39

<b>Figure 28</b> : détermination des exons et des introns du Gène <b>G6PD</b> .....	<b>39</b>
<b>Figure 29</b> : représentation graphique linéaire de la relation phénotype génotype de la <b>G6PD</b> .....	<b>40</b>
<b>Figure 30</b> : la substitution de <b>Thymine</b> par une <b>cytosine</b> en position <b>186</b> sur <b>BLAST</b> .....	<b>40</b>
<b>Figure 31</b> : Le score d'alignement sur <b>BLAST</b> est $\geq 200$ .....	<b>41</b>
<b>Figure 32</b> : L'effet du mutation <b>c.186C&gt;T</b> sur la structure <b>3D</b> de l' <b>exon 5</b> dans le gène <b>G6PD</b> .....	<b>41</b>
<b>Figure 33</b> : la mutation <b>c.264N&gt;T</b> au niveau de l' <b>exon 4</b> sur la plateforme <b>NCBI</b> .....	<b>42</b>
<b>Figure 34</b> : le score d'alignement entre la requête et les autres séquences de <b>NCBI</b> .....	<b>42</b>
<b>Figure 35</b> : la position de la mutation <b>c.264N&gt;T</b> sur la séquence peptidique de l' <b>exon 4</b> du gène <b>G6PD</b> ....	<b>43</b>
<b>Figure36</b> : la mutation <b>c.51C&gt;A</b> sur <b>BLAST</b> en position <b>51</b> au niveau de l' <b>exon 12</b> .....	<b>43</b>
<b>Figure 37</b> : le score d'alignement entre la requête ( <b>exon12</b> ) et les autres séquences sur <b>BLAST</b> .....	<b>43</b>
<b>Figure 38</b> : la structure <b>3D</b> de l' <b>exon 12</b> mutée <b>c.51 C&gt;A</b> du gène <b>G6PD</b> .....	<b>44</b>
<b>Figure 39</b> : la mutation <b>c.286A&gt;G</b> dans l' <b>exon 13</b> .....	<b>44</b>
<b>Figure 40</b> : Le score entre la requête ( <b>exon13</b> ) et les autres séquences sur <b>BLAST</b> .....	<b>45</b>
<b>Figure 41</b> : la structure <b>3D</b> de l' <b>exon 13</b> dont la mutation est sélencieuse.....	<b>45</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : historique du déficit en <b>G6PD</b> .....	<b>03</b>
<b>Tableau II</b> : la distribution mondiale de déficit en <b>G6PD</b> .....	<b>04</b>
<b>Tableau III</b> : localisation et fonction des <b>12 régions</b> conservées dans la molécule de <b>G6PD</b> .....	<b>08</b>
<b>Tableau IV</b> : classification des variantes de la G6PD selon leur activité.....	<b>13</b>
<b>Tableau V</b> : des séquences étudiées par les outils bio-informatiques utilisés.....	<b>22</b>
<b>Tableau VI</b> : Les résultats du <b>BLASTn</b> .....	<b>31</b>

# Sommaire

Introduction .....	1
Parti I : Bibliographie .....	2
I : généralités sur le déficit en G6P .....	2
I-1-Définition du déficit en G6PD : .....	3
I-2- Historique : .....	3
<b>I-3- Epidémiologie :</b> .....	3
II : physiopathologie du déficit en G6PD.....	5
II-1) Mécanisme .....	5
II-2) la structure de G6PD.....	6
II-3) La fonction de G6PD .....	8
III) aspect génétique de déficit en G6PD.....	11
III-1) le gène G6PD.....	11
III-2) mutation et classification et mode de transmission .....	11
III-2-1) les mutations de G6PD .....	11
III-2-2) classification des variants de la G6PD : .....	13
III-2-3) Mode de transmission : .....	14
III-3) Association avec d'autres maladies.....	15
III-3-1) paludisme : .....	15
III-3-2) le déficit en G6PD-diabète.....	15
III-3-3) le déficit en G6PD et coronavirus .....	16
IV : Diagnostic et prévention .....	16
IV-1) diagnostic du déficit en G6PD .....	16
IV-2) Prévention .....	16
Partie II : Etude bio-informatique .....	18
1.Matériels : .....	20
2.Méthodes : .....	21
2.1 Utilisation de GenBank : .....	21
2.1.A Téléchargement des séquences : .....	22
2.2 Utilisation de BLAST .....	23
2.3 Utilisation d'ORF Finder .....	24
2.4 Utilisation de swiss model.....	25
2.5 Utilisation de UCSC.....	25
2.6Utilisation de GenCards .....	26

2.7 Utilisation d'Ensembl .....	27
2.8 Utilisation de OMIM.....	27
<b>Résultats et discussion .....</b>	<b>30</b>
1. Résultats des outils bioinformatiques utilisé .....	30
1.1 Les résultats du GenBank .....	30
1.3 Résultats de UCSC .....	36
1.4 Les résultats de Gen Cards .....	36
1.5 Les résultats d'Ensembl .....	38
1.6 Les résultats de OMIM .....	40
<b>2. Analyse de la mutation c.186C&gt;T au niveau de l'exon 5 .....</b>	<b>41</b>
2.1 par BLAST .....	41
<b>3. Analyse de la mutation c.264N&gt;Tau niveau de l'exon 4.....</b>	<b>42</b>
3.1 Par BLAST .....	42
3.2 Par swiss model.....	43
<b>4. Analyse de la mutation c.51C&gt;A au niveau de l'exon 12 .....</b>	<b>44</b>
4.1 Par BLAST .....	44
4.2 Par swiss model.....	45
<b>5. Analyse de la mutation c.286A&gt;G de l'exon 13 .....</b>	<b>45</b>
5.1 Par BLAST .....	46
5.2 Par Swiss model .....	46
<b>Discussion .....</b>	<b>48</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>52</b>
<b>REFERENCE.....</b>	<b>53</b>

## Liste des abréviations

**ARNm** : Acide Ribonucléiques messenger.

**BLAST**: Basic Local Alignments Search Tool.

**DDBJ**: DNA Data Bank of Japan.

**G6P** : Glucose-6-Phosphate.

**G6PD** : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

**H2O2** : Peroxyde d'hydrogène.

**ID**: Identifiant.

**KDA**: Kil dalton.

**NADP**: Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Phosphate

**NADP<sup>+</sup>**: Nicotinamide Adénine Di nucléotide Phosphate

**NADPH**: Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Phosphate réduit.

**NCBI**: National Centre for Biotechnology Information

**OMIM**: Online Mendelian Inheritance in Man.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**ORF**: Open Reading Frame

**pb**: pair de base

**PH** : Potentiel hydrogène.

**SRAS-COV-2** : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-corona virus-2.

**UCSC**: United States Sentencing Commission (Centre)

**Uniport**: Universal Protéine Resource

## Résumé

Le déficit en G6PD (Glucose-6-phosphate déshydrogénase), est une maladie héréditaire liée au chromosome **X**, à transmission récessive (femme deux **X**), ce qui explique qu'elle touche beaucoup plus les garçons. Elle peut provoquer une anémie hémolytique lorsqu'elle affecte les hématies. La **G6PD** est ubiquitaire, elle n'est pas exprimée dans les globules rouges uniquement mais dans la majorité des tissus du corps humain, ainsi la carence de cette enzyme est responsable non seulement de cas d'anémie mais aussi de plusieurs autres problèmes sanitaires comme les maladies neuronales.

Elle est causée par un défaut au niveau de l'enzyme **G6PD** qui est responsable de la réduction de **NAD<sup>+</sup>** et d'une façon indirecte la réduction de glutathion qui lui détoxifie le peroxyde d'hydrogène, un élément toxique pour la cellule dans la voie métabolique des pentoses.

L'enzyme **G6PD** est exprimée sous différentes forme **A**, **B**, **A'** et **B'**. L'enzyme **A** et **B** sont des isoformes qui résultent chacun d'une mutation faux-sens, **A'** et **B'** sont des isoformes qui résultent cette fois d'une double mutation faux-sens. Notre travail est de déterminer les mutations de l'enzyme **G6PD**.

Notre étude est basée sur la localisation de mutation de nos gènes au niveau de leur séquence nucléotidique et les protéines à l'aide des outils bio-informatiques, tel que **BLAST**, Gene Bank, Swiss-model, Ensembl, etc.

Une analyse a été effectuée à la fin de ce travail afin de reconnecter les découvertes trouvées dans la bio-informatique avec le déficit en **G6PD** mentionné dans les travaux scientifiques.

**Les mots clés :** déficit, **G6PD**, anémie, mutations du gène **G6PD**, bio-informatique.

## Abstract

**G6PD** deficiency is a hereditary disease linked to the **x** chromosome and it is recessive, for this it affects much more boys. It can cause hemolytic anemia the orca 'it affects the red blood cells. As **G6PD** is not expressed in red blood cells only but in the majority of the tissues of the human body, this is why the deficiency of this enzyme is not only responsible for anemia cases but also health problems such as neuronal diseases.

It is caused by a deficiency in the enzyme **G6PD** which is responsible for the reduction of **NAD+** and indirectly the reduction of glutathione which detoxify hydrogen peroxide a toxic element for the cell in the metabolic pathway of pentoses

The enzyme **G6PD** is expressed in different forms **A**, **B**, **A'** and **B'**. **A** and **B** are isoforms each one has resulted through a false sense mutation, **A** and **B** are also isoforms each one has a double false sense mutation. The objective of our work is to determine the genetic characteristics of the **G6PD** enzyme.

Our study is based on the localization of mutation of our genes at the level of their sequence using bioinformatics tools, such as **BLAST**, **Gene Bank**, **Swess-model**, **Ensembl**, etc.

An analysis was carried out at the end of the article in order to reconnect the findings found in bioinformatics with the **G6PD** deficiency mentioned in the scientific work.

**Keywords:** deficit, **G6PD**, anemia, **G6PD** gene mutations, bioinformatics

## المخلص

نقص G6PD هو مرض وراثي مرتبط بكر وموسوم X وهو متنحي، ولهذا فهو يؤثر على المزيد من الأولاد. يمكن أن يسبب فقر الدم الانحلالي في الأوركا الذي يؤثر على خلايا الدم الحمراء. نظرًا لأن G6PD لا يتم التعبير عنه في خلايا الدم الحمراء فقط ولكن في غالبية أنسجة جسم الإنسان، فهذا هو السبب في أن نقص هذا الإنزيم ليس مسؤولاً فقط عن حالات فقر الدم ولكن أيضًا عن المشاكل الصحية مثل الأمراض العصبية. يحدث بسبب نقص في إنزيم G6PD المسؤول عن تقليل NAD + وبشكل غير مباشر تقليل الجلوتاثيون الذي يزيل السموم من بيروكسيد الهيدروجين كعنصر سام للخلية في المسار الأيضي للخماسي يتم التعبير عن إنزيم G6PD بأشكال مختلفة A و B و A- و B- و B هما شكلان متساويان نتج عنهما كل واحد من خلال طفرة حاسة خاطئة، A و B هما أيضًا شكلان متساويان لكل منهما طفرة حاسة زائفة مزدوجة. الهدف من عملنا هو تحديد الخصائص الجينية لإنزيم G6PD. تستند دراستنا إلى توطين طفرة جينائنا على مستوى تسلسلها باستخدام أدوات المعلوماتية الحيوية، مثل BLAST و Gene Bank و Swess-model و Ensembl وما إلى ذلك. تم إجراء تحليل في نهاية المقال من أجل إعادة ربط النتائج الموجودة في المعلوماتية الحيوية بنقص G6PD المذكور في العمل العلمي.

**الكلمات المفتاحية:** العجز، G6PD، فقر الدم، الطفرات الجينية G6PD، المعلوماتية الحيوية

## Introduction

Il existe des personnes qui souffrent lors de la consommation de fève et d'haricots, mais aussi lors de l'administration de médicaments contenant de la quinine, tout en ignorant qu'ils présentent un déficit héréditaire en **G6PD** (Glucose-6-phosphate déshydrogénase), l'enzyme de la désoxydation qui diminue le taux de l'oxydation dans la cellule et qui interagit avec le **NAD<sup>+</sup>** par une réduction en **NADPH<sup>+</sup>** et le glutathion **GSH** en **GSSH** pour désoxyder le peroxyde d'hydrogène **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** ( l'eau oxygénée) et libérer les molécules d'eau **H<sub>2</sub>O**. Cette réaction fait partie de la voie métabolique des pentoses qui commence par les molécules de glucose qui vont se transformer en Glucose 6 phosphate le substrat de l'enzyme **G6PD**, là une cascade d'interactions va se dérouler faisant intervenir d'autres enzymes responsables de la transformation du Glucose en pentose, il est nécessaire de désoxyder le **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** à chaque étape de la voie.

Une concentration de **G6PD** non suffisante pour effectuer cette désoxydation conduira à une accumulation parfois sévère d'éléments toxiques dans la cellule ce qui provoque un vieillissement cellulaire, le dysfonctionnement de la cellule et sa mort par apoptose.

Ce défaut peut être présent dans n'importe quelle cellule expriment la **G6PD** mais surtout au niveau des hématies qui vont être hémolysées en accumulation d'hémoglobine (les éléments Heinz). Les personnes déficientes en **G6PD**, sont atteintes dès leur naissance mais la maladie reste asymptomatique jusqu'à la consommation d'un facteur déclencheur comme certains aliments ou médicaments qui ne sont pas la cause de la maladie qui est plutôt héréditaire. Les symptômes vont apparaître avec le temps quand la carence en **G6PD** s'installe et devient importante. Le gène qui code pour cette enzyme, **G6PD** se trouve dans le locus **Xq28** dans la partie télomérique du chromosome **X**.

# **Partie I : synthèse Bibliographique**

## I : généralités sur le déficit en G6P

### I-1-Définition du déficit en G6PD :

La carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase (**G6PD**) est la carence enzymatique la plus fréquente à l'échelle mondiale. Elle est causée par des mutations du gène **G6PD** présentes sur le chromosome **X** [1] (**MZ Saoud et al, 2019**), c'est une enzyme héréditaire qui affecte surtout les garçons [2] (**HAMDEELLOU 2016**) il est encore appelé « favisme » à cause de la survenue d'accidents hémolytiques après ingestion de haricots chez des sujets déficients, et elle est principalement transmise par la mère à ses enfants [3] (**ATI Rayene et CHELLALI Lamis, 2018**).

### I-2- Historique :

Au début du **XXe** siècle, plusieurs médecins du sud de l'Italie et de la Sardaigne ont dressé un tableau clinique de ce qu'on appelle le favisme. À partir de la fin du **XIXe** siècle, des cas de plus en plus nombreux d'accidents d'ingestion de fèves, voire à l'inhalation de leurs pollens, sont rapportés dans la littérature. Le terme de favisme est ensuite créé pour décrire cette étrange susceptibilité [4] (**Ainoune et Boufermel, 2020**)

**Tableau I** : historique du déficit en **G6PD** (2) (**HAMDEELLOU 2016**).

Les années	Les découvertes
En 1926	Depuis l'antiquité, la consommation de haricots a été reconnue comme responsable de l'anémie et la relation entre l'anémie aiguë et la prise de certains médicaments.
En 1952	La primaquine, utilisée en traitement prophylactique du paludisme lors des opérations dans le sud-est asiatique de la seconde guerre mondiale par les militaires américains a été mise en cause dans la survenue d'anémies aiguës chez les soldats noirs par Hockwald.
En 1958	Déterminer sa nature héréditaire et sa transmission par le chromosome X
En 1959	Butler décrit le mécanisme biochimique de l'anémie hémolytique après avoir utilisé des oxydants.
En 1966	L'OMS convoque un groupe de travail pour l'étude de cette maladie et de ses diverses variantes.
En 1996	Développement d'un modèle structurel de protéines tridimensionnelles.
En 2008	De nombreuses listes des différents médicaments, et des aliments dangereux circulaient dans la littérature internationale d'où les discordances du discours médical chez lesquelles le diagnostic a été porté, à l'occasion d'un accident iatrogène provoqué par les médicaments ou les traitements thérapeutiques.

### I-3- Epidémiologie :

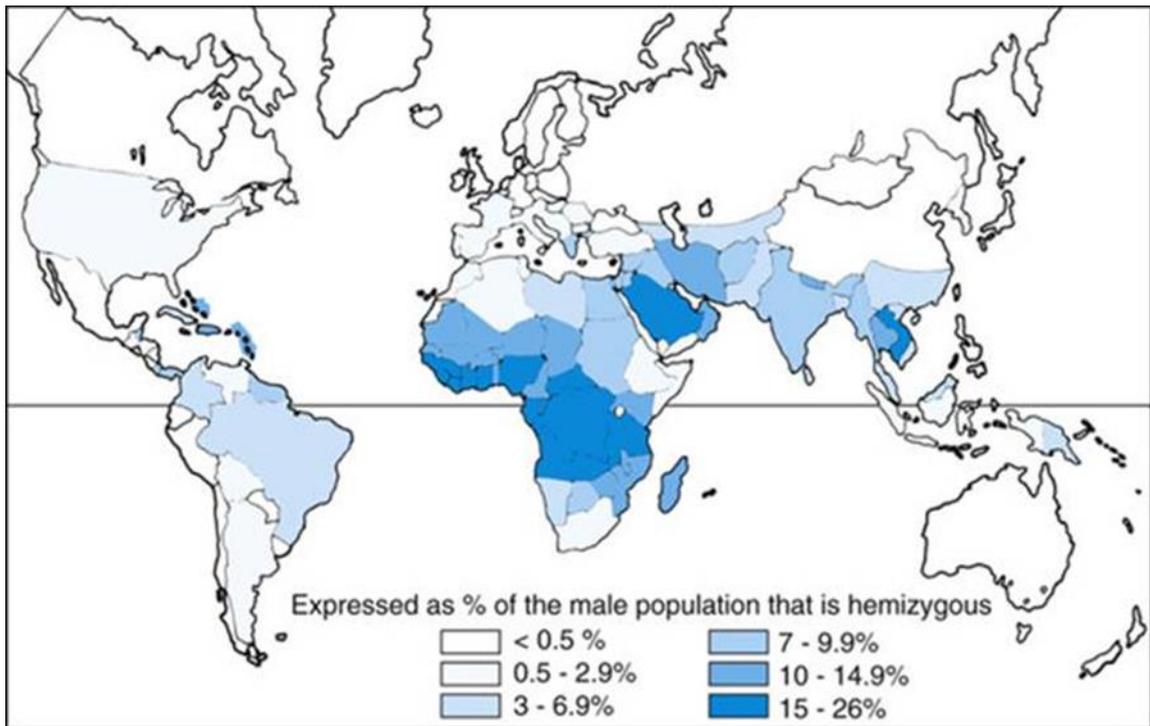
La déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (**G6PD**) est la déficience enzymatique héréditaire la plus courante chez l'homme. On estime qu'elle touche **400 millions** de personnes à travers le monde. Les cas de favismes observés concernaient

généralement des sujets méditerranéens mais jamais des sujets originaires de l'Europe du Nord. [5] (LAIB Wafa ; REKINA Imen ;2013)

Ce déficit, initialement décrit en Méditerranée, se trouve dans de très nombreuses populations d'Afrique noire avec une fréquence maximale supérieure à **40%**, au Moyen-Orient et en Asie (la fréquence en Asie du Sud-Est est **8%**). Les populations africaines, hispaniques, d'Amérique du Nord et du Sud et des Indes occidentales sont aussi touchées. [5] (LAIB Wafa ; REKINA Imen ;2013)

**Tableau II** : la distribution mondiale de déficit en G6PD. [5] (LAIB Wafa ; REKINA Imen ;2013)

Pays	Estimation Populaire (x1000)1966	Le pourcentage %
<b>L'AFRIQUE:</b>		
Ghana	7.300	24
Nigeria	9.104	2-25
Angola	5.084	11-27
Congo	15.300	
Kenya	9.104	6-23
Tanzania	9.900	2-25
	17.474	2-28
Ethiopia	22.200	3-9
Algeria	11.600	0
		<1
<b>L'Americas:</b>		
USA	192.119	11(origin Afrique)
Venezuela	8.427	2-5
Brazil	78.809	0
<b>Asie :</b>		
China	686.400	2-5
Hong Kong	3.692	3.7-5.5
India	471.627	4-19
Japan	96.906	<1
<b>L'Europe:</b>		
Greece	8.480	1-32
Sardinia	50.762	<1
Autre		Rare



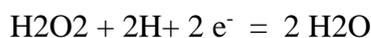
**Figure 1** : Le déficit en **G6PD** dans le monde. Les fréquences des hommes déficients en **G6PD** dans les divers pays sont aussi des fréquences alléliques puisque le gène est lié à l'**X**. [6] (Nkhoma, ET, Poole, C.,et al 2009)

## II : physiopathologie du déficit en G6PD

### II-1) Mécanisme

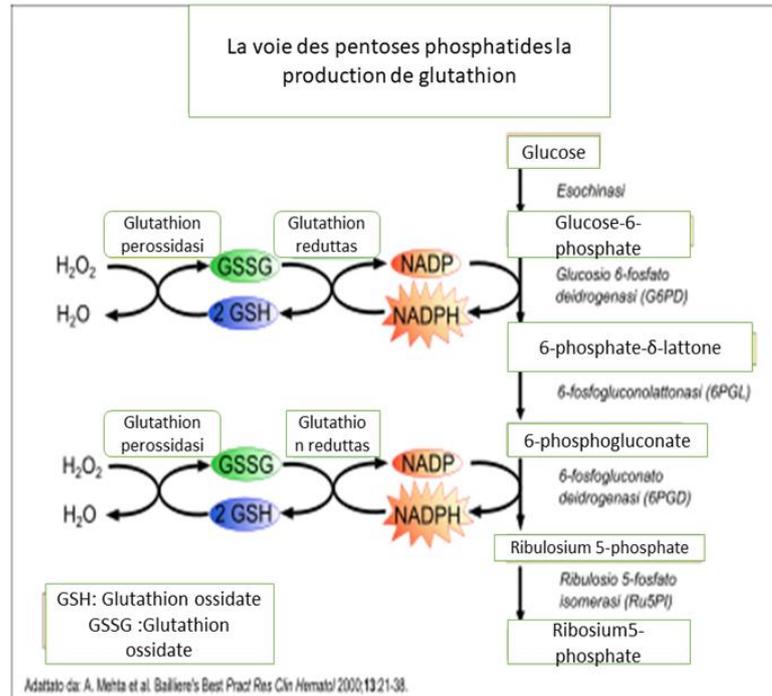
La **G6PD** permet la réduction de **NADP+** en **NADPH** en récupérant les atomes d'hydrogène du **G6PD** qui se transforment en glutathion oxydé (**GSSG**) pour le réduire en (**G-SH**) [7] (Bancarel et al., 2010). Cette réduction de glutathion est utilisée par la cellule pour traiter le stress oxydant. Lors d'un tel stress oxydatif, il y a production en abondance de peroxyde d'hydrogène (**H2O2**) toxique pour la cellule, le glutathion réduit permet de détoxifier ce **H2O2** en le réduisant en 2 molécules d'**H2O** tandis que lui-même s'oxyde en perdant son hydrogène pour redevenir le glutathion oxydé selon l'équation suivante :

Réduction →



← Oxydation

Ensuite, afin d'être en mesure de transformer d'autres molécules de **H2O2** en **H2O**, le glutathion oxydé doit être réduit à nouveau. C'est ce qui arrive en contact avec **NADPH** qui va redevenir **NADP**. [8] (Yamoul, 2016).



**Figure 2** : physiopathologie du déficit en G6PD (boowiki.info)

Selon la profondeur de l'anomalie génétique, la G6PD érythrocytaire peut avoir une durée de vie limitée, parfois très inférieure à la durée de la vie normale de l'hématie qui est de **120 jours**. Le sujet déficient possède donc un stock d'érythrocytes ne pouvant supporter le stress oxydatif. Plus la durée de vie de l'enzyme est courte, plus leur est vaste conséquence. En présence de molécules nuisibles, ces érythrocytes dont le stock **G6PD** est épuisé ne parviendront pas réduire le **NADP+** en **NADPH**. En cas de stress oxydatif élevé, tous ces globules rouges qui n'ont plus de G6PD érythrocytaire ne peuvent pas réduire l'**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**. Ceci s'accumulera dans la cellule, et modifiera sa membrane. En conséquence, l'hémoglobine s'oxyde et se précipite en groupes, formant des corps de Heinz. [7] (**Bancarel et al., 2010**).

Les globules rouges se raidissent alors avec difficulté à travers la pulpe splénique et sont donc affaiblis et rapidement détruits. [4] (**Ainoune et Boufermel, 2020**)

## II) symptômes du déficit en G6PD

Dans la plupart des cas, l'hémolyse affecte moins de **25%** de la masse des globules rouges et provoque un ictère transitoire et des urines foncées. Certains patients ont des douleurs dorsales et /ou abdominales.

Mais lorsque la carence est plus sévère, une hémolyse profonde peut entraîner une hémoglobinurie et des lésions rénales aiguës. [9] (**Evan M. Braunstein, MD, PHD, 2020**)

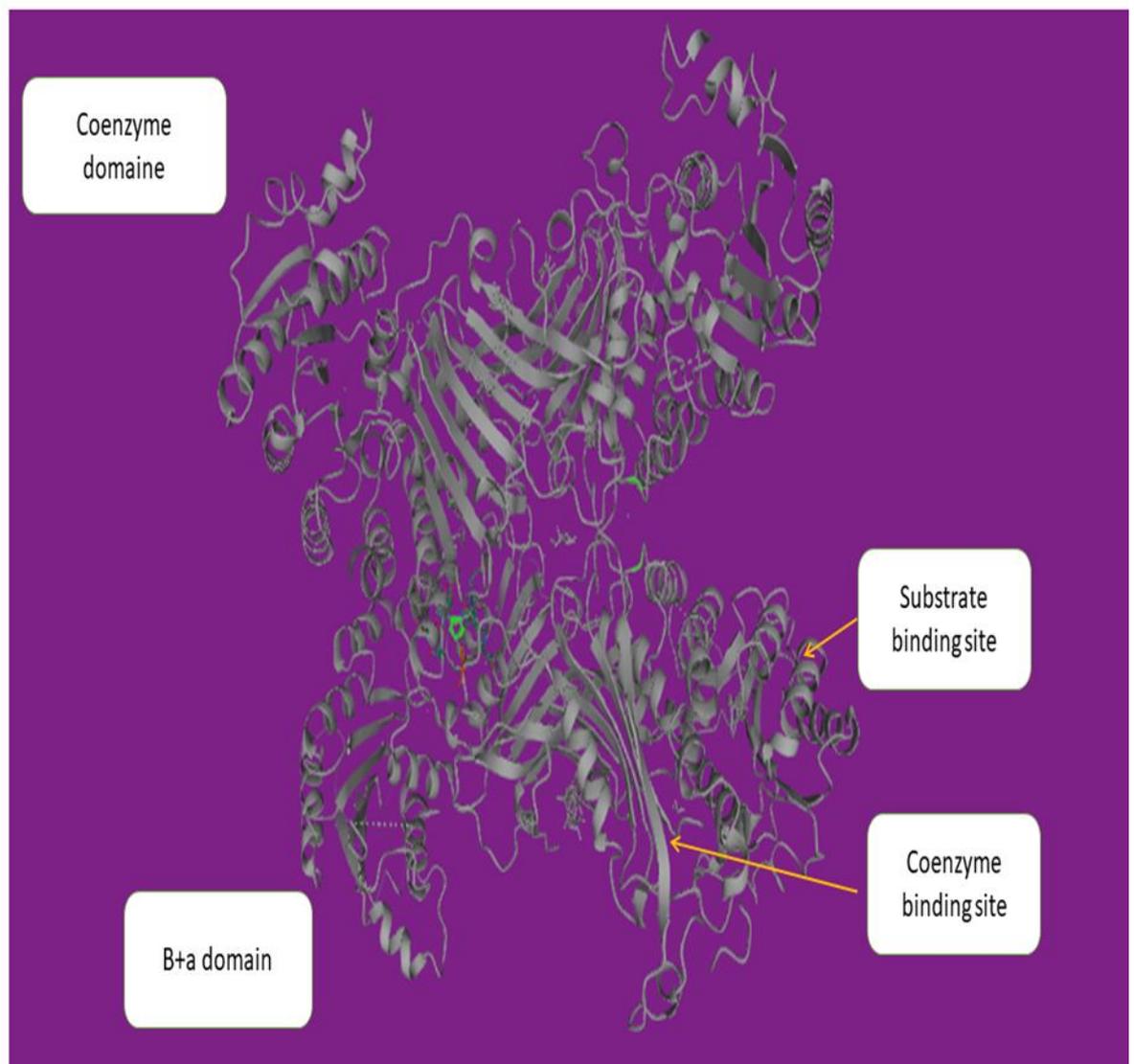
### II-2) la structure de G6PD

Le gène **G6PD** est situé sur le chromosome **X** constitué de **13** exons et **12** introns et le produit de ce gène est une protéine constituée de **515** acides aminés d'un poids moléculaire de **59 KDa** située dans le cytosol au niveau de mitochondrie [10] (**Rani, Malik, Anwar 2022**)

La structure du **G6PD** existe en équilibre dimère ou tétramère basé sur les interactions électrostatiques, le **pH** et la force ionique. Le dimère a **deux** sous-unités situées le long de feuillets  $\beta$  symétriques. [10] (Rani, Malik, Anwar 2022)

Chaque monomère **G6PD** a un site de liaison catalytique qui contient le substrat **G6P**, chaque monomère est constitué de **deux** domaines : le domaine **N-terminal** (27 à 200 acides aminés) où se trouve le site catalytique et le plus grand domaine **C-terminal**, qui consiste en un pli antiparallèle de neuf feuilles pliées. Les deux domaines sont liés par une hélice  $\alpha$ , qui contient les huit résidus peptidiques, qui agit comme un site de liaison au substrat (198-206 acides aminés) [11] (Au et al., 2000)

Et la coenzyme **NADP+** et le site de liaison structural **NADP+** sont situés à **15 Å** du site catalytique. Ce site structural **NADP+** n'existe que dans les organismes supérieurs et joue un rôle important dans la stabilité structurelle à long terme de la **G6PD** humaine. [7] (Bancarel et al., 2010).



**Figure 3** : structure du dimère de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase ([uniprot.org/uniprotkb/p11413/entry](https://uniprot.org/uniprotkb/p11413/entry))

Les localisations de ces régions et leurs fonctions probables sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

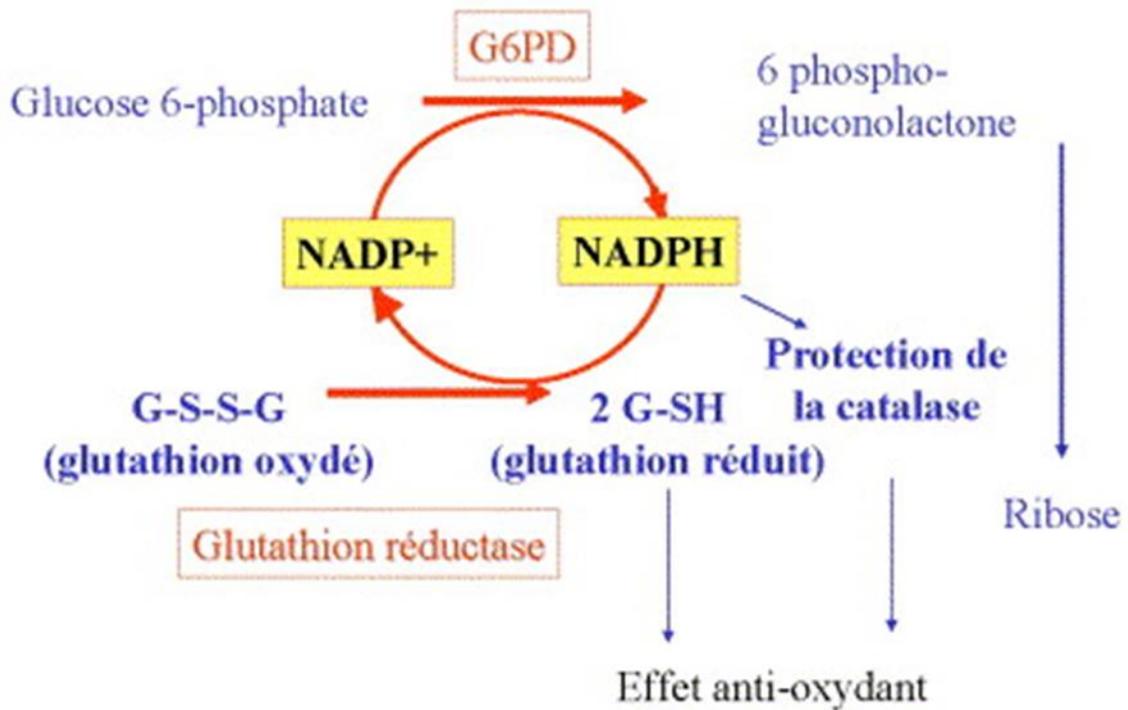
**Tableau III** : localisation et fonction des **12 régions** conservées dans la molécule de **G6PD** [12] (Salvador & Savageau, 2003).

Région I	Résidus 34-53	Exons 2 et 3	Site de liaison du coenzyme
Région II	137-148	Exon 5	Core hydrophobe de la protéine
Région III	166-180	Exon 6	Zone conservée faisant face au centre actif
Région IV	193-218	Exon 6	Site catalytique
Région V	240-274	Exon 7-8	Zone conservée faisant face au centre actif
Région VI	284-292	Exon 9	Hélices alpha amphipatiques
Région VII	333-339	Exon 9	Core hydrophobe de la protéine
Région VIII	347-362	Exon 9-10	Core hydrophobe de la protéine
Région IX	365-376	Exon 10	Core hydrophobe de la protéine
Région X	388-404	Exon 10	Contact entre sous-unité
Région XI	433-443	Exon 11	Core hydrophobe de la protéine
Région XII	451-464	Exon 12	Hélice alpha amphipatiques

### II-3) La fonction de G6PD

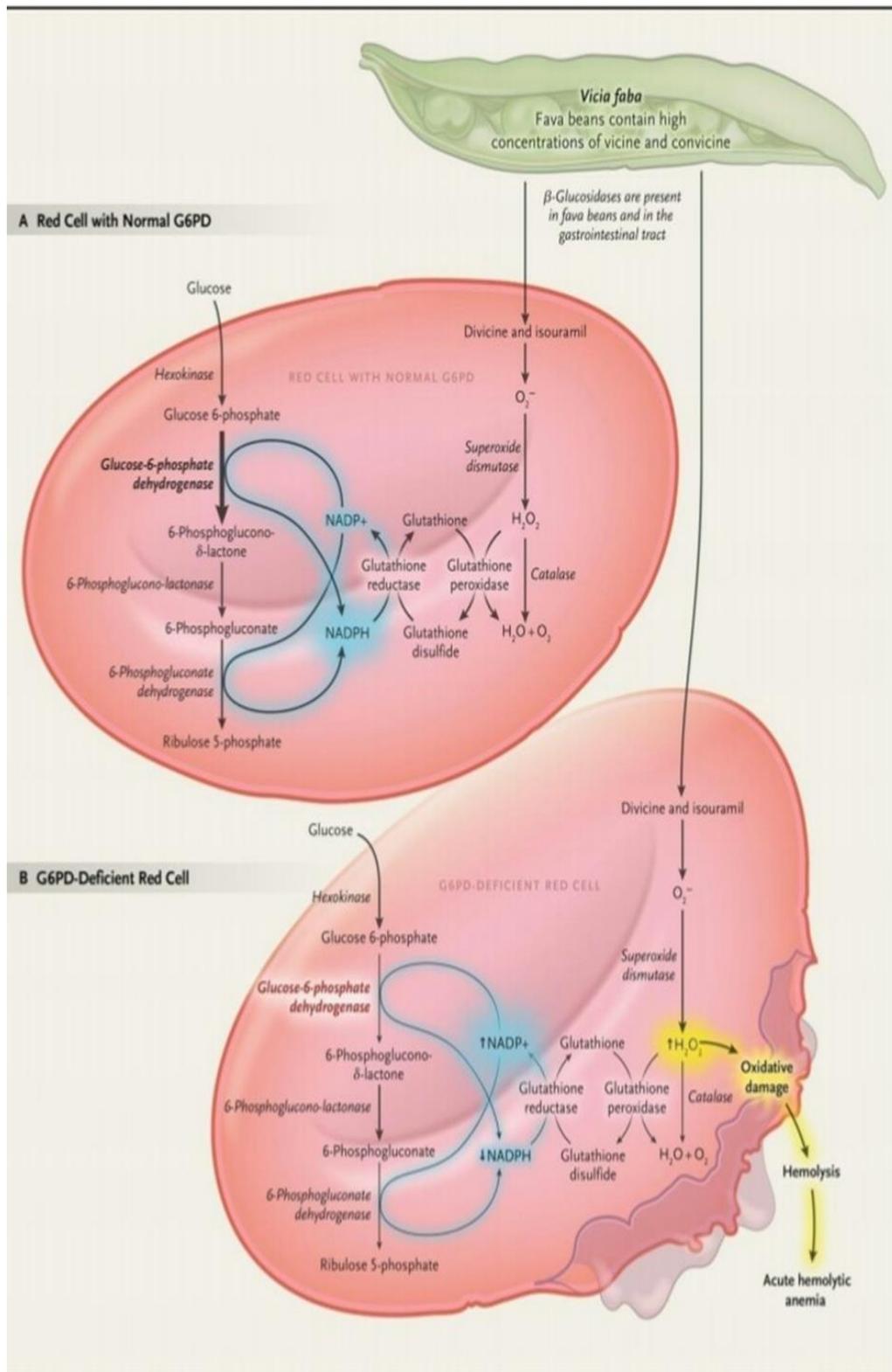
La glucose 6-phosphate déshydrogénase catalyse la première étape de la voie des pentoses : elle convertit le glucose 6-phosphate en 6-phosphoglucuronidase, qui est normalement hydrolysée en 6-phosphogluconate. Au cours de cette réaction, une molécule de **NADP<sup>+</sup>** est réduite en **NADPH + H<sup>+</sup>**. La deuxième réaction de la voie, la conversion du 6-phosphate, produit également du **NADPH**, mais chez les sujets déficients en **G6PD**, elle est complètement perturbée par le ralentissement de la première étape. Le **NADPH** joue un rôle crucial dans la réduction des oxydants, en particulier dans les globules rouges, pour maintenir le pool de glutathion réduit à des niveaux normaux. Le **GSH** est le principal antioxydant qui réduit le peroxyde d'hydrogène (**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**) produit par l'oxydant en eau (**H<sub>2</sub>O**), le rendant inoffensif. [4] (Ainoune et Boufermel, 2020)

Le glutathion réduit est en très fort excès par rapport au glutathion oxydé. Des études récentes ont montré que l'effet protecteur du **NADPH** sur la catalase érythrocytaire est tout aussi important dans la lutte contre le stress oxydatif. De plus, des études in vitro ont montré que, dans l'endothélium vasculaire et le muscle lisse, la **G6PD** module la réponse au stress oxydatif en formant du **NADPH**, qui intervient, en réduisant le glutathion d'une part, et en agissant, comme cofacteur de l'oxyde nitrique synthase. [13] (H.wajcman, F. Galactéros, C.R. BIOLOGIES (2004)).



**Figure4** : Rôle biochimique de la **G6PD** à l'entrée de la voie des pentoses phosphates. [13] (Wajcman et Galacteros, 2004)

La production de **NADPH** maintient à un haut niveau le pool de glutathion réduit et stabilise la structure de la catalase. Ceci permet à la cellule de se défendre contre tout stress oxydant. [13] (H.wajcman, F. Galactéros, C.R. BIOLOGIES (2004)).



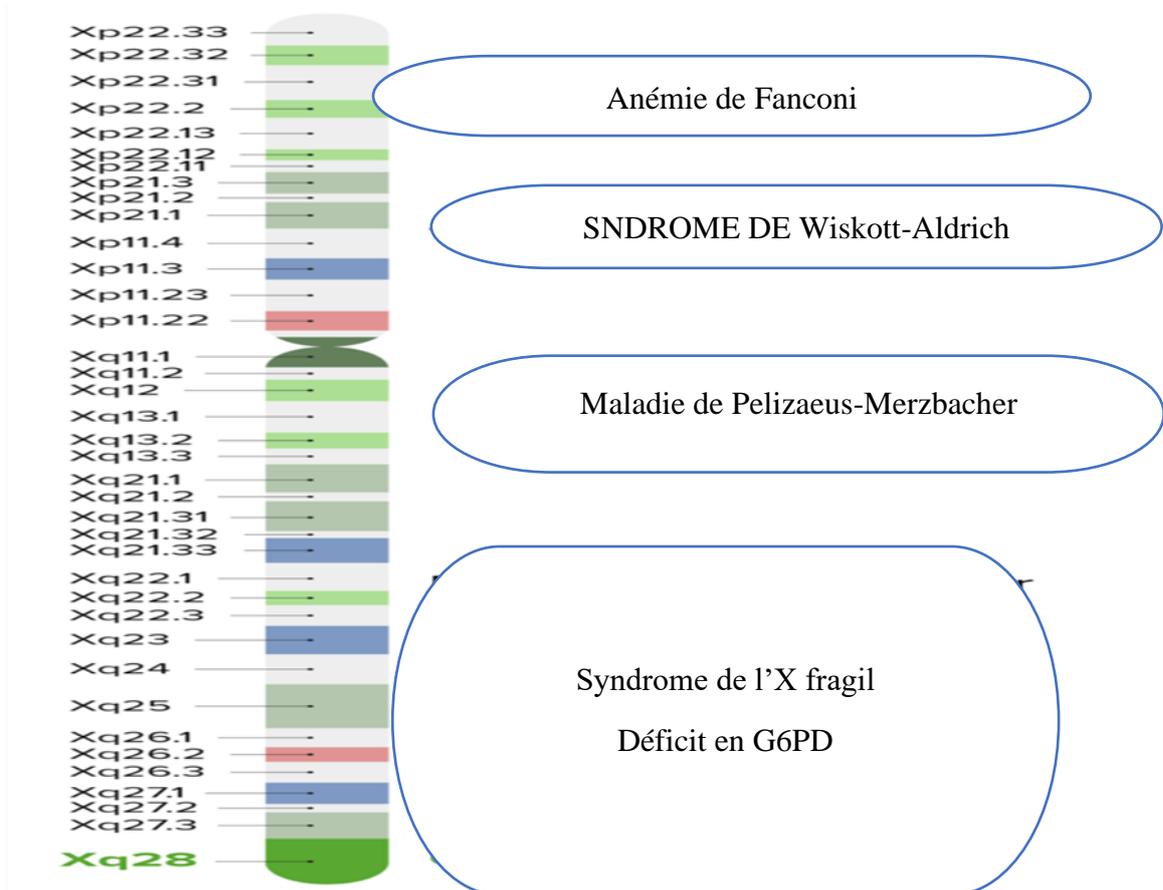
**Figure 5** : Rôle de la protection contre les dommages oxydatifs. A : globule rouges avec une activité normale de la G6PD ;B :globule rouge avec une activité réduite de la G6PD [14] (Luzzatto & Arese, 2018).

### III) aspect génétique de déficit en G6PD

#### III-1) le gène G6PD

Le gène codant pour la G6PD est situé en position q28 dans la région terminale du bras long du chromosome X, à proximité du gène codant pour le facteur VIII. [15] (koita, guincio,2005)

La taille de la séquence complète du gène *G6PD* est de 18,5 kb, constituée de 13 exons et 12 introns, codant pour une protéine de 515 acides aminés, généralement les 600 premiers paire de bases de l'extrémité 5' du gène *G6PD*, correspondant aux exon 1 et 2. Une partie de l'exon 2 ; n'est pas traduite, donc le codon d'initiation ATG est situé à la base 115 de l'exon 2. Cette séquence 5' non traduite contient deux codons ATG hors cadre et présente deux niveaux élevés (80%) de sous-régions de guanine et de cytosine, une caractéristique commune des gènes exprimés de manière constitutive. [2] (HAMDEELLOU 2016)



**Figure 6** : : La carence **G6PD** est lié à l'X sur la bande **Xq28**. [16] (Stanley Oiseth , Lindsay Jones et al ; 2022)

#### III-2) mutation et classification et mode de transmission

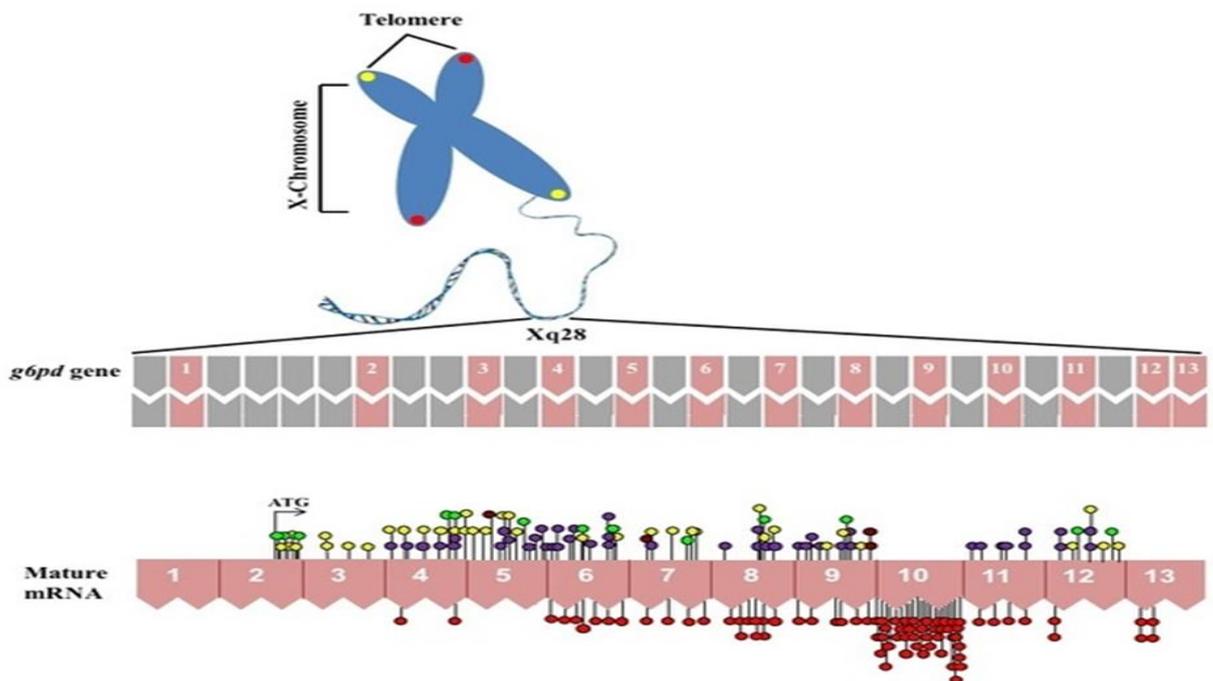
##### III-2-1) les mutations de G6PD

Un certain nombre de variants de la *G6PD* ont été décrites, principalement produites à partir de mutations faux-sens, des symptômes cliniques associés. Un déficit en **G6PD** peut

provoquer une jaunisse néonatale, une hémolyse aiguë ou une anémie hémolytique chronique non sphérocytaire sévère. [17] (Recht, Elizabeth A. Ashley, et al, 2018)

Toutes les mutations du gène codant pour la **G6PD** entraînent un déficit enzymatique et affectent la séquence codante. Près de **200** mutations ont été décrites dans le monde. La plupart d'entre elles sont des mutations ponctuelles (changements faux-sens), cependant, quelques délétions ont été notées.

La plupart de ces mutations se trouvent soit dans l'interface nécessaire à la formation de dimères enzymatiques, soit dans l'interface entre G6PD et NADPH. Notez que des mutations de novo peuvent se produire sporadiquement. Il est également probable que l'absence totale de G6PD (mutation nulle) soit fatale au cours de la vie embryonnaire, comme le montrent des études chez des souris knock-out. [18] (Dalal & Kollmannsberger, 2005). Le déficit en G6PD peut être quantitatif (réduction du nombre de molécules enzymatiques), qualitatif (différence dans la structure enzymatique) ou les deux. [19] (Cappellini & Fiorelli, 2008).



**Figure 7** : Représentation schématique du chromosome **X** et distribution des mutations dans la séquence codante du gène **G6PD**. Les introns et les exons sont affichés en haut, représentés respectivement dans des cases grises et roses. Les nombres (**1-13**) indiquent les exons du gène **G6PD** humain. En bas, l'ARNm est schématisé et toutes les substitutions d'un seul nucléotide (variantes faux-sens) sont indiquées. Les cercles rouges sont des mutations associées à une anémie hémolytique asphérique chronique. Les cercles violets montrent des mutations de **classe II**. Les mutations de **classe III** sont indiquées par des cercles jaunes. Les mutations de **classe IV** sont représentées dans des cercles bruns et les mutations de classe rapporteuse sans nom sont représentées dans des cercles vert clair. [20] (saul Gomezo, Jaime Marcial-Quino, et al, 2016).

III-2-2) classification des variants de la G6PD :

Cette classification est basée sur leur activité et leurs propriétés électrophorétiques, leur stabilité thermique, et leur **PH** ou substrat actif optimal. Selon l'OMS il existe cinq catégories basées sur le niveau d'activité enzymatique des érythrocytes et l'importance des manifestations cliniques. [15] (koita, guincio,2005)

**Tableau IV** : classification des variantes de la G6PD selon leur activité [13] (Wajcman et Galacteros, 2004)

Classe	Critères	Exemple de variantes
<b>Classe I</b>	Anémie hémolytique chronique, activité enzymatique inférieure à 10% de la normale	Rare
<b>Classe II</b>	Anémie hémolytique intermittente, activité enzymatique inférieure à 10% de la normale	Type "méditerranéen"
<b>Classe III</b>	Anémie hémolytique suite à un stress oxydatif, activité enzymatique comprise entre 10 et 60% de la normale	G6PG A <sup>-</sup>
<b>Classe IV</b>	Pas de déficit, activité enzymatique comprise entre 60 et 150% de la normale	G6PG B <sup>-</sup>
<b>Classe V</b>	Pas de déficit ,activité accrue, supérieure à 150% de la normale	Rare

Le **G6PD** le plus courant avec une activité normale est le type **B**, qui a une activité légèrement inférieure et une mobilité électrophorétique plus rapide, en raison des substitutions d'acide aminés. [4] (Ainoune et Boufermel, 2020)

- La variante **A** est un changement de **A** à **G** au niveau nucléotide **376** dans l'**exon 5**, entraînant une mutation **faux-sens (Asn en Asp)** au niveau de l'acide aminé **126**. La variante **A** se traduit par des niveaux normaux de thermostabilité et d'activité enzymatique, entre **60%** et **150%**, et est un phénotype de **classe IV** selon la classification de l'OMS, non associé à une anémie hémolytique aiguë.
- La variante **A** du **G6PD** est la variante de déficit en **G6PD** la plus répandue en Afrique subsaharienne. Bien qu'il soit généralement associé à un moindre degré de carence (~**5-13%** d'activité résiduelle de la **G6PD**) que la variante méditerranéenne de la **G6PD**, et donc à un risque plus faible d'hémolyse, une carence oxydative sévère est connue pour se produire si la carence oxydative est forte en hémolyse. L'enzyme **G6PD A-** a un phénotype de **classe III** selon la classification de l'OMS, conférant un déficit enzymatique modéré entre **10%** et **60%** d'activité.
- Le variant **G6PD A-** diffère du variant **G6PD A** par une deuxième mutation, et il existe trois types de mutations :

- La Substitution en position **G→A 202** a entraîné un mutation faux-sens au niveau de l'acide aminé **68 (Val par Met)**.

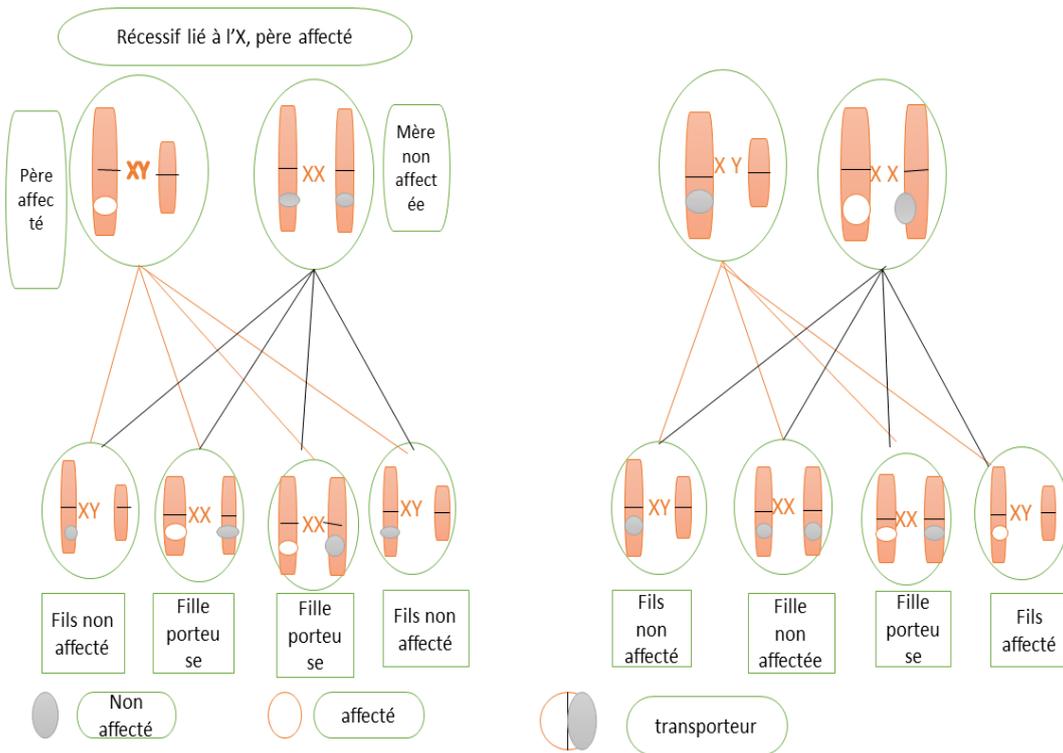
- La Substitution **G→T** en position **680** entraîne une mutation faux-sens au niveau de l'acide aminé **227(Arg par leu)**.

-La substitution **T→C** en position **968** a entraîné une mutation faux-sens l'acide aminé **323(Leu par pro)**.

• La variante méditerranéenne est un changement de **C** à **T** en position **563** dans l'**exon 6**, entraînant un changement d'acide aminé **Ser** en **Phe** en position **188**. Cela se traduit par une activité enzymatique résiduelle inférieure à **10%** et est associée à une anémie hémolytique aiguë, d'où la classification de **classe II** de l'**OMS**. Le variant méditerranéen a une plus grande affinité pour le **G6P** que le **G6PD B** de type sauvage et une thermo stabilité réduite. [4] (**Ainoune et Boufermel, 2020**)

III-2-3) Mode de transmission :

Le déficit en enzyme **G6PD** est un déficit enzymatique lié à l'**X** (en **Xq28** pour être exact) qui affecte principalement les hommes, et la maladie est transmise de manière récessive. [2] (**HAMDEELLOU 2016**)



**Figure 8** : modèles de transmission de déficit en G6PD [4] (Ainoune et Boufermel, 2020)

### III-3) Association avec d'autres maladies

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est une maladie enzymatique potentiellement dangereuse qui touche plus de 400 millions de personnes dans le monde. Cette condition est liée à l'X et plus fréquente chez les Africains, les Asiatiques, les Hommes de la Méditerranée et du Moyen-Orient. La G6PD est normalement présente dans toutes les cellules pour la production de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH). Le NADPH est un agent réducteur dans la biosynthèse des acides gras, du cholestérol, du désoxyribose et d'autres composés. Parallèlement, le NADPH protège les cellules du stress oxydatif. Les dommages oxydatifs aux globules rouges peuvent entraîner une hémolyse. De plus, lorsque l'hémoglobine est oxydée en méthémoglobine, sa capacité à transporter l'oxygène est altérée. [21] (Yu R, Chen CR, Evans D, et al ;2019)

#### III-3-1) paludisme :

Il existe un lien étroit entre le déficit en **G6PD** et la résistance au paludisme. Les globules rouges déficients sont particulièrement sensibles au stress oxydatif. Ce défaut prévient les formes graves du paludisme en offrant un environnement défavorable au développement du parasite, lui-même très sensible aux oxydants. La contrepartie de cet avantage est un risque accru d'hémolyse en réponse à plusieurs agents redox. [4] (Ainoune et Boufermel, 2020)

#### III-3-2) le déficit en G6PD-diabète

Le diabète et le déficit en **G6PD** augmentent l'oxydation des protéines et la peroxydation des lipides. Cependant, la combinaison de ces deux maladies à un effet additif sur l'oxydation des protéines. D'autre part, les niveaux antioxydants de **GSH** n'étaient diminués qu'en l'absence **G6PD**. De plus, il semble y avoir un lien génétique entre le diabète et le déficit en **G6PD**, car nous avons observé une incidence plus élevée de déficit en **G6PD** chez les patients diabétiques que dans la population générale. Par conséquent, tous les diabétiques

devraient se faire tester pour un déficit en **G6PD** afin d'éviter les médicaments oxydatifs qui peuvent provoquer une hémolyse et augmenter les complications. [22] (Naif S. Karadsheh1, Nisreen A , et al ;2021)

III-3-3) le déficit en G6PD et coronavirus

Comparés aux patients avec une **G6PD** normale, les patients hospitalisés avec un déficit en **G6PD** et une pneumonie au **COVID-19** avaient des rapports **pao2/fio2** plus faibles, une durée de ventilation mécanique plus longue et des taux d'hémoglobine plus faibles.

Le mécanisme moléculaire par lequel le déficit en **G6PD** interagit avec le **SRAS-COV-2** n'a pas été déterminé, mais divers virus peuvent augmenter le stress oxydatif chez l'hôte. De plus, l'infection in vitro de fibroblastes déficients en **G6PD** avec le coronavirus humain **229E** a entraîné une expression de gène viral presque **12** fois plus élevée, une production de protéines virales 3 fois plus élevée et une viabilité cellulaire réduite par rapport aux résultats obtenus avec des fibroblastes normaux. En théorie, les cellules déficientes en **G6PD** pourraient être plus vulnérables au stress oxydatif du **SRAS-COV-2**. [21] (Yu R, Chen CR, Evans D, et al ;2019)

## IV : Diagnostic et prévention

IV-1) diagnostic du déficit en G6PD

- Frottis de sang périphérique

- Dosage de l'enzyme **G6PD**

Envisager le diagnostic en cas d'hémolyse aiguë, en particulier chez les hommes atteints pour l'anémie hémolytique à anti globuline directe. L'anémie jaunisse et la réticulocytose surviennent chez les frottis périphériques peuvent montrer des globules rouges (1 micron de large) autour des cellules (cellule occlusales ou cellules vésiculaires) et des globules rouges contenant des inclusions appelées corps de Heinz, qui sont des granules d'hémoglobine dénaturée vus au début d'un épisode hémolytique mais ne si la rate est intacte, alors ne collez pas à cela. [9] (Evan M. Braunstein, MD, PHD, 2020)

Un test d'activité **G6PD** peut être effectué. Cependant, pendant et après un épisode hémolytique, le test peut donner des résultats faussement négatifs en raison de la destruction des globules rouges plus anciens et plus déficients et de la production de réticulocytes riches en **G6PD**. Par conséquent, les tests peuvent devoir être répétés plusieurs semaines après l'événement aigu. Plusieurs tests de dépistage sont disponibles, y compris les tests au chevet ; les résultats positifs doivent être confirmés par des tests quantitatifs.[9] (Evan M. Braunstein, MD, PHD, 2020)

IV-2) Prévention

L'aspect le plus important de la gestion du soja et des médicaments consiste à éviter les déclencheurs qui conduisent à l'hémolyse. Dans la plupart des cas, l'hémolyse médicamenteuse peut être prévenue en choisissant un autre médicament.

Le dépistage néonatal et l'éducation à la santé réduisent considérablement les taux de complications cliniques

Les mères allaitantes d'enfants présentant ou suspectant un déficit en **G6PD** doivent éviter tout traitement ou aliment susceptible de les exposer à un risque d'hémolyse. Et pour les femmes enceintes hétérozygotes ou les femmes enceintes ayant des enfants diagnostiqués avec un déficit en **G6PD**, les interdictions et précautions de cette norme s'appliquent par mesure de précaution car le fœtus peut présenter un déficit en **G6PD**. [9] (Evan M. Braunstein, MD, PHD, 2020)

## **V : Etude bio-informatique**

### **V.1/ Historique :**

La bio-informatique est constituée par l'ensemble des concepts et des techniques nécessaires à l'interprétation informatique de l'information biologique. Plusieurs champs d'application ou sous-disciplines de la bio-informatique se sont constitués :

- La bio-informatique des séquences, qui traite de l'analyse de données issues de l'information génétique contenue dans la séquence de l'ADN ou dans celle des protéines qu'il code.
- La bio-informatique structurale, qui traite de la reconstruction, de la prédiction ou de l'analyse de la structure **3D** ou du repliement des macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques) au moyen d'outils informatiques.
- La bio-informatique des réseaux, qui s'intéresse aux interactions entre gènes, protéines, cellules, organismes, en essayant d'analyser et de modéliser les comportements collectifs d'ensembles de briques élémentaires du vivant.
- La bio-informatique statistique et la bio-informatique des populations.

Pour ce nouveau domaine scientifique, tout a vraiment commencé dans les laboratoires publics au milieu des années 1980, lorsque le laboratoire européen de biologie moléculaire (**EMBL** : European Molecular Biology Laboratory) et le département américain de la santé (**NIH** : National Institute of Health) ont créé les banques de données **EMBL** et **GENBANK** pour répertorier les séquences d'ADN découvertes par les biologistes, quatre ans plus tard, une nouvelle banque généralisée est apparue **PIR** (Protéine Information Resource) en **USA** et **SWISS Prot** (constituée à l'université de Genève à partir de **1986**)

En **1985**, création d'un programme d'alignement local de séquences "**FASTA**"

En **1990**, programme d'alignement local de séquences "**BLAST**" [23] (**DJIDJELI Imène .2019**)

### **V.2/ Description de quelques outils bio-informatiques utilisés dans les recherches biomédicales :**

Les variations de séquences au niveau des gènes sont le plus souvent responsables de troubles fonctionnels des protéines concernées menant à l'apparition de nombreuses maladies.

Ces variations peuvent se produire aussi bien au niveau des régions géniques codantes (exons), qu'au niveau des introns et de ce fait avoir un effet sur le processus d'épissage alternatif, ce qui se traduit par diverses conséquences sur la structure et/ou la fonction de la protéine.

L'étude *in silico* permet une meilleure compréhension de l'effet et de l'impact de différentes mutations sur le dysfonctionnement de la protéine.

De nombreux logiciels et bases de données ont été développés afin de prédire les différents effets et impacts de ces mutations délétères. [23] (**DJIDJELI Imène .2019**)

# **Chapitre II :**

## **Matériels Et Méthodes**

**Matériels et méthodes :**

Notre étude a été réalisée à université **SAAD DAHLEB BLIDA-1** dans le cadre de la préparation du projet de fin d'étude intitulé « **étude in silico et du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase** » menée sur une période de cinq mois, allant du mois de **Mars 2022** au mois **Juillet 2022**.

**1. Matériels :**

Cette étude est réalisée grâce à :

**Matériel non biologique :**

- Un pc
- Une connexion internet et des outils bio-informatiques

**Matériel biologique :**

**Tableau V** : Les séquences étudiées par les outils bio-informatiques utilisés

Séquence nucléiques	Position	Numéro d'accension sur NCBI	Variants	ID sur NCBI
Gène G6PD	154 531 391...154 546 846	NG_009015.2	–	2539
ARNm G6PD	154 531 390...154 547 018	NM_000402.4	1	–
	154,531,391...154,547,569	NM_001042351.3	2	–
	154 531 391...154 546 846	NM_001360016.2	3	–
Exon 3	47..84	DQ832765.1	–	–
Exon 4	180..288	DQ832765.1	c.195G >T	
Exon 5	1..218	DQ839546.1	c.186C>T	–
Exon 7	43..168	DQ832761.1	–	
Exon8	227..364	M23423.1	c.256 – dél G	
Exon 13	237..326	DQ832763.1	c.286A>G	–

**\*GenBank :**

La base de données de séquences génétiques du NIH, une collection annotée de toutes les séquences d'ADN accessibles au public. GenBank fait partie de l'International Nucléotide Séquence Data base Collaboration, qui comprend la DNA DataBank of Japan (DDBJ), le Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL) et GenBank du NCBI. Ces trois organisations échangent quotidiennement des données. GenBank se compose de plusieurs divisions, dont la plupart sont accessibles via la base de données Nucléotide. (Définition de NCBI)

**\*BLAST :**

Outils bio-informatique utilisé afin de détecter des mutations qui peuvent affecter la séquence requête par l'alignement entre cette dernière et des autres séquences nucléiques proposées par NCBI.

**\*DDBJ :** Data Base of Japan une base de données utilisée pour extraire les séquences Nucléotidiques mutées surtout dans les cas de cancer.

**\*UCSC :** base de données qui donne le nombre des exons et des introns et leur organisation dans le gène d'intérêt

**\*Swiss model :** base de données protéiques qui modélise la structure des protéines à l'aide des informations évolutives (séquences peptidiques/ protéine complète)

**\*Ensemble :** base de données responsable sur l'extraction des séquences consensus d'un gène étudié.

## 2.Méthodes :

### 2.1 principe et modeopérateur de GenBank :

On entre à la page d'accueil du plat- forme **NCBI** ou on trouve des différents outils et bases de données, en choisissant « Nucléotide » parmi ces outils(1) et en écrivant la séquence qu'on veut étudier dans la barre de recherche (2) , la recherche sera commencée une fois on clique sur « chercher » (3).

Nucléotide 1 → Nucléotide NM\_000402.4 ← 2 Chercher ← 3 Aider

**Nucléotide**

La base de données Nucleotide est une collection de séquences provenant de plusieurs sources, notamment GenBank, RefSeq, TPA et PDB. Les données sur les séquences de génomes, de gènes et de transcrits constituent la base de la recherche et de la découverte biomédicales.

Utilisation de nucléotides	Outils de nucléotides	Autres ressources
<a href="#">Guide de démarrage rapide</a>	<a href="#">Soumettre à GenBank</a>	<a href="#">Accueil GenBank</a>
<a href="#">FAQ</a>	<a href="#">Lien sortant</a>	<a href="#">Accueil RefSeq</a>
<a href="#">Aider</a>	<a href="#">E-Utilitaires</a>	<a href="#">Gène Accueil</a>
<a href="#">GenBank FTP</a>	<a href="#">EXPLOSION</a>	<a href="#">Accueil SRA</a>
<a href="#">RefSeq FTP</a>	<a href="#">Lot Entrez</a>	<a href="#">INSDC</a>

Vous êtes ici : NCBI > ADN & ARN > Base de données de nucléotides Centre de soutien

**SUIVRE NCBI**

**Figure 9** : utilisation de **GenBank** (<https://www.ncbi.nlm.gov/>)

### 2.1.A Téléchargement des séquences :

Les résultats obtenus sont sous forme d'un tableau de bord qui contient des informations sur la séquence d'intérêt, la fonction « **FASTA** » est trouvée en haut à gauche de la page affichée où on peut télécharger le format Fasta, utilisable sur ordinateur.

Nucléotide   Aider

Avancé

GenBanque Envoyer à:

## Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription 1, ARNm

Séquence de référence NCBI : NM\_000402.4  
[Graphiques](#) [FASTA](#)

---

Aller à:

LOCUS NM\_000402 ARNm linéaire de 2406 pb PRI 12-JUN-2022  
 DÉFINITION Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), transcrit variante 1, ARNm.  
 ADHÉSION NM\_000402  
 VERSION NM\_000402.4  
 MOTS CLÉS RefSeq.  
 SOURCE Homo sapiens (humain)  
 ORGANISME [Homo sapiens](#)  
 Eucaryote; Métazoaires; Chordés; Craniata; vertébrés; Euteleostomi; mammifères; Euthérie; Euarchontoglires; primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominidés; Homo.  
 REFERENCE 1 (bases 1 à 2406)  
 AUTEURS Liang HF, Lin F, Lu J, Chen ZX et Yang LY.  
 TITRE Dépistage et gène du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase analyse chez les donneurs de sang de la province du Guangdong  
 REVUE Hématologie 27 (1), 494-498 (2022) [Publié](#)  
 35465846  
 REMARQUE GeneRIF : Dépistage du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et analyse génétique chez les donneurs de sang de la province du Guangdong.

---

---

Variation de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase après [PLoS Negl Trop Dis. 2022]

Dépistage du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et analyse. [Hématologie. 2022]

Le renversement de TKTL1 altère la surexpression de la déshydr [Int J Mol Sci. 2022]

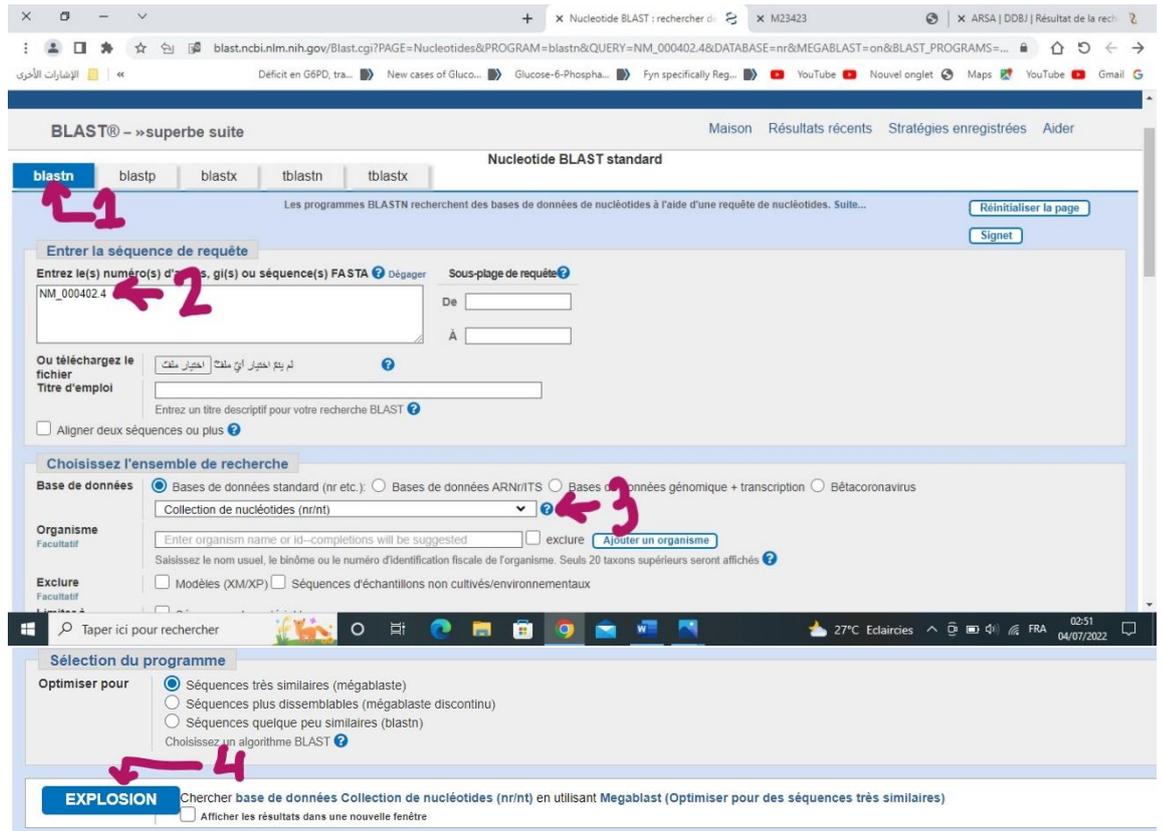
[Voir tout...](#)

**Figure 10** : tableau de bord de la séquence étudiée (<https://www.ncbi.nlm.gov/>)

## 2.2 Utilisation de BLAST

Le **BLAST** est utilisé afin d'aligner entre différentes séquences, on utilise le **BLASTn** pour aligner les séquences nucléiques et **BLASTp** pour aligner les protéines et peptides.

- 1- Déterminer le type de **BLAST** qui va servir à l'étude de la séquence d'intérêt
- 2- Entrer le numéro d'accèsion ou la séquence en format **FASTA**
- 3- Déterminer quelle base de comparaison utiliser
- 4- Commencer l'alignement



**Figure 11** : Utilisation du **BLAST** sur la plateforme NCBI.  
(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)

### 2.3 Utilisation d'ORF Finder

Open Frame Read est utilisé afin d'obtenir les cadres de lecture de la séquence étudiée.

- 1- Insère la séquence
- 2- Choisir de commencer avec tous les codants
- 3- Chercher les **ORFs** dans le sens direct / indirecte dans les cadres de lecture disponibles
- 4- Choisir les codants qui sont longs
- 5- Choisir du code génétique standard
- 6- Commencer la recherche

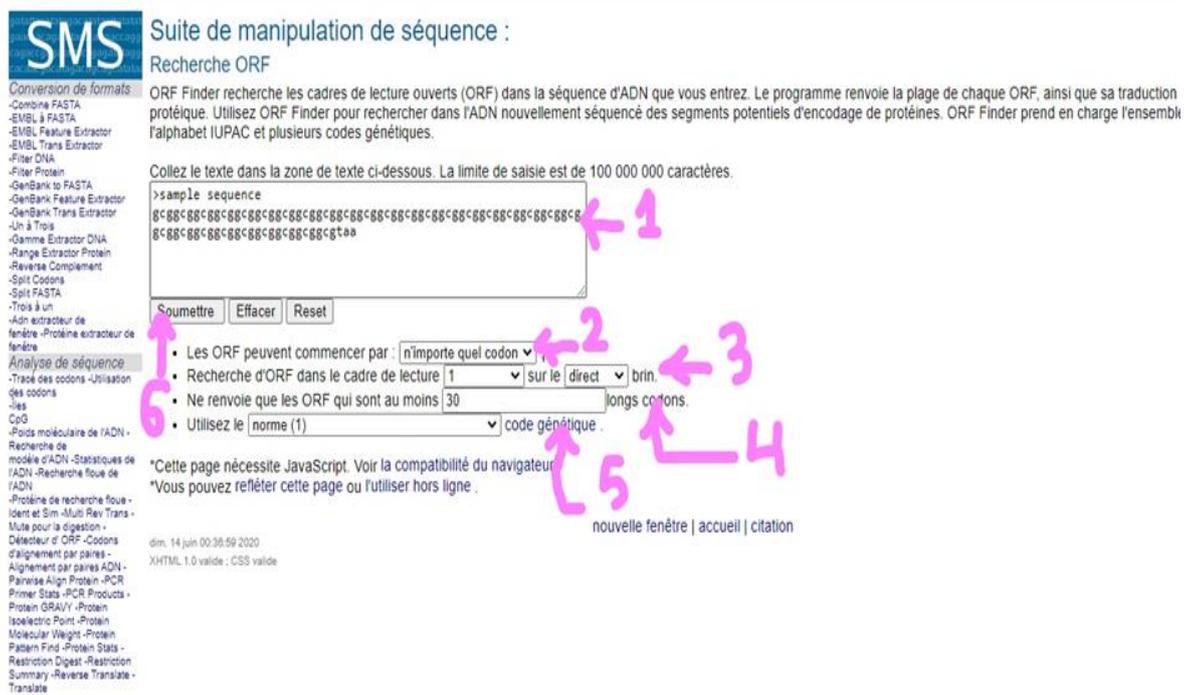


Figure 12: Utilisation d’ORF Finder. ([https://annotathon.org/sms2/orf\\_find.html](https://annotathon.org/sms2/orf_find.html))

### 2.4 Utilisation de swiss model

- 1- Aller dans la page d’accueil de **swiss model**
- 2- Entrer le numéro d’accession ou la séquence protéique
- 3- Commencer la recherche sur les modèles disponibles



Figure 13 : Utilisation du swiss model. (<https://swissmodel.expasy.org/>)

### 2.5 Utilisation de UCSC

- 1- Aller à la page d’accueil d’UCSC et choisir interaction génétique

- 2- Entrer le nom du gène d'intérêt
- 3- Cliquer sur masquer les résultats non liés au gène d'une façon directe
- 4- Déterminer le nombre des molécules qui on veut l'obtenir

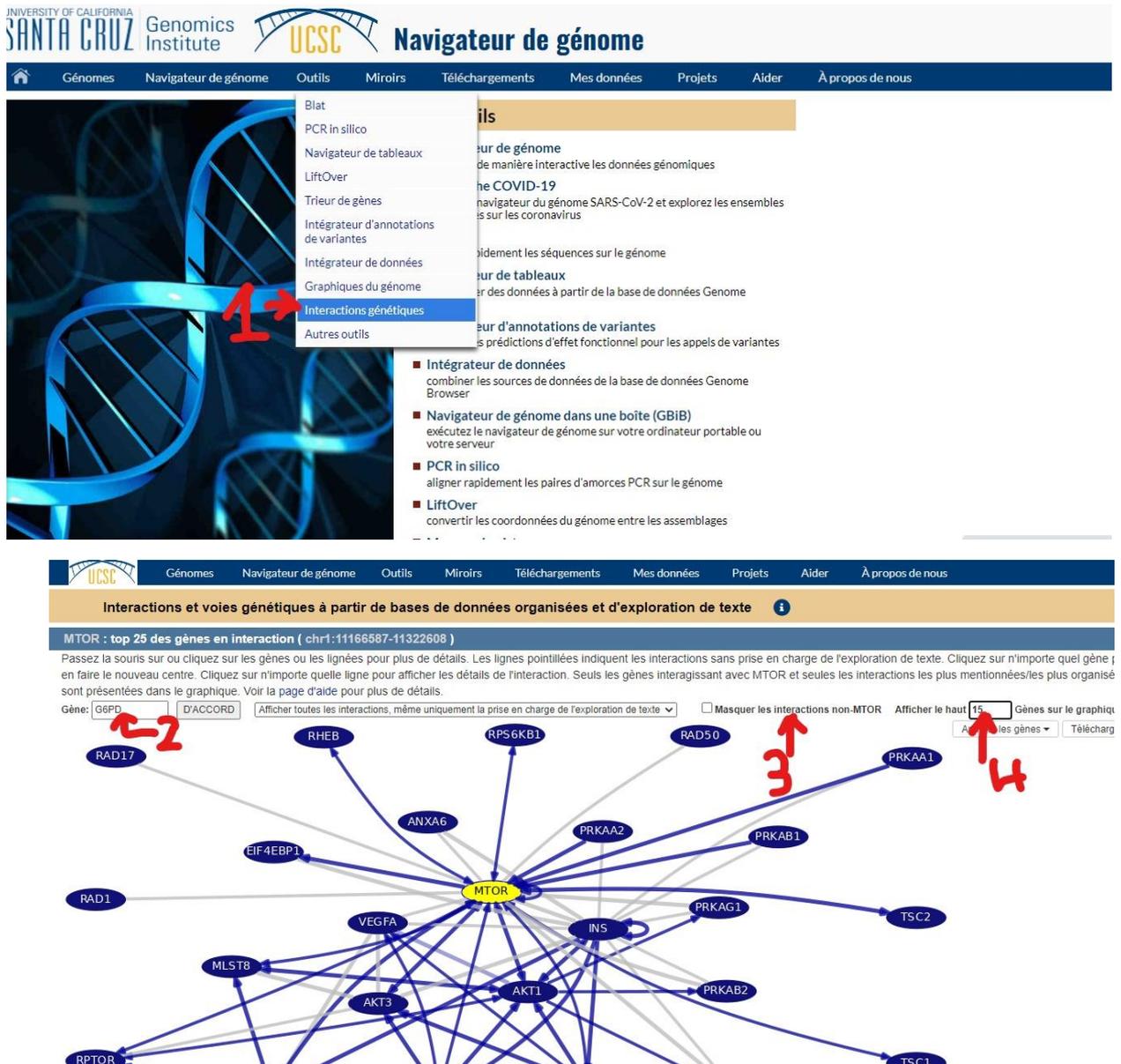


Figure 14 : Utilisation de UCSC. (<https://genome.ucsc.edu/>)

### 1.6 Utilisation de GenCards

Entrer le nom du gène d'intérêt dans la barre de recherche afin de trouver où le gène de **G6PD** est exprimé et pour comparer entre les taux d'expression dans les tissus trouvés.

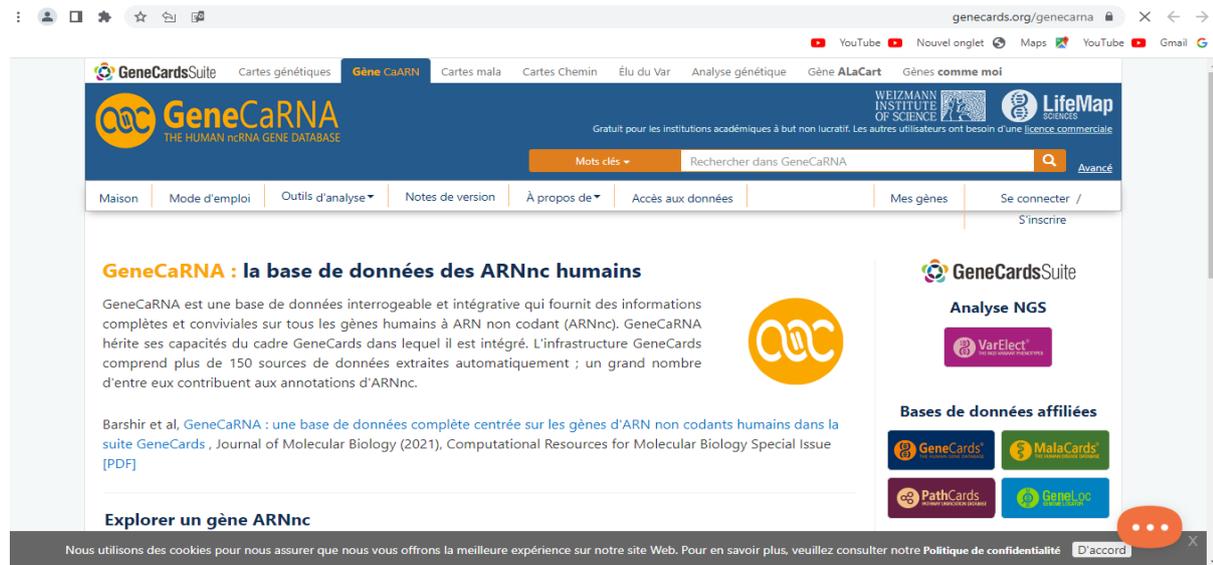


Figure 15 : Utilisation du GeneCards. (<https://www.genecards.org/>)

## 1.7 Utilisation d'Ensembl

Déterminer l'espèce au quel on veut étudier notre gène en écrivant le nom de ce dernier, dans notre cas le gène de **G6PD**.

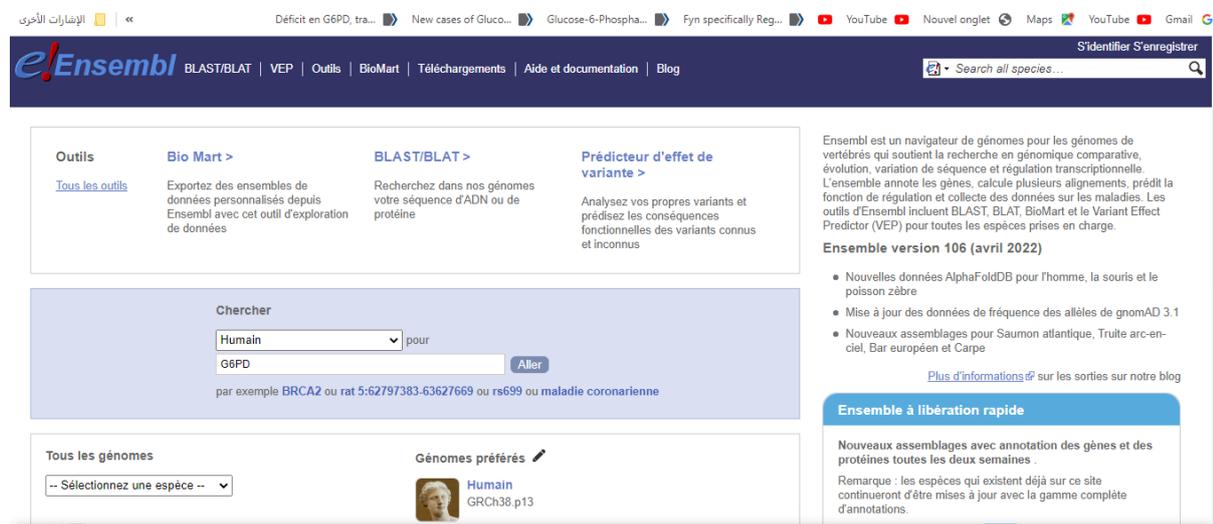


Figure 16 : Utilisation d'Ensembl. (<https://www.ensembl.org/>)

## 2.8 Utilisation de OMIM

On insère le nom de notre gène dans la barre de recherche afin de commencer de chercher sur des phénotypes liés à notre gène **G6PD**.



## OMIM® -

### Un catalogue en ligne des gènes humains et des maladies génétiques

Mis à jour le 1er juillet 2022

Recherche avancée : [OMIM](#) , [Synopsis cliniques](#) , [Carte des gènes](#)

Besoin d'aide? : [Exemples de recherches](#) , [Aide à la recherche OMIM](#) , [Tutoriels vidéo OMIM](#)

Site miroir : <https://mirror.omim.org>

OMIM est soutenu par une subvention du NHGRI, des frais de licence et de généreuses contributions de personnes comme vous .

[Faire un don!](#)

**Figure 17 : Utilisation de OMIM. (<https://www.omim.org/>)**

# Chapitre III :

## Résultats et Discussion

## 1. Résultats des outils Bioinformatiques utilisés

### 1.1 Les résultats de GenBank

On obtient le gène d'intérêt séquencé sous forme **FASTA** et on observe quelques informations sur le gène si on clique sur **GenBank** parmi ces informations on a le numéro d'accèsion, **ID** du gène, le type du variant et la position de la séquence étudiée (mentionné dans le tableau)

FASTA ▾ Envoyer à: ▾

Modifier la région affichée ▾

Personnaliser la vue ▾

### Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase ( G6PD ), variante de transcription 1, ARNm

Séquence de référence NCBI : NM\_000402.4

[Graphiques](#) [GenBank](#)

> NM\_000402.4 Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription 1, ARNm

```

AGAGGGCAGGGGCTGGCCGATGCGCGCCACCTGCCCTGCCCGCCCGCCCGCCGACGAGGGGTGGTG
GCCGAGGGCCCGCCCGCACGCTCGCTGAGGGGGTCCGCTCAGCCAGGGCCCGCCCGCCCGCCCG
CCGATTAATGGGCGGGGGCTCAGCCCCGGAAACGGTGTACTTCGGGGCTGCGAGCGCGGAGGG
GCGACGACGACGAAAGCGCAGACAGCGTATGGCAGAGCAGGTGGCTGAGCCGGACCCAGGTGTGCGGG
ATCCTGCGGGAAAGAGCTTTCCAGGGCGATGCCCTCCATCAGTCGGATACACACATATTCATCATG
GTGCATCGGGTACCTGGCCAGAAAGATCTACCCACCATCTGGTGGCTGTTCCGGGATGGCTCTCT
GCCCGAAAACACCTTTCATCGTGGGTATGCCGTTCCCGCTCACAGTGGCTGACATCCGAAACAGAGGT
GAGCCCTTCTCAAGGCCACCCAGAGGAGAAAGCTCAAGCTGGAGGACTCTTTGCCCGCACTCCTATG
TGGCTGGCCAGTACGATGATGACGCTCTACACAGCGCTCAACAGCCACATGAATGCCCTCACCTGGG
GTCACAGGCCAACCGCCTCTTACCTGGCTTGGCCCGACCGTCTACGAGGCGTCAACAAGAACATT
CACGAGTCTGCATGAGCCAGATAGGCTGGAACCGCATCATCGTGGAGAAGCCCTTCGGGAGGGACCTGC
AGAGCTCTGACGGCTTGTCCAACACATCTCTCCCTGTTCCGTGAGGACAGATCTACCGCATCGACCA
CTACCTGGGCAAGAGATGGTGCAGAACCTCATGGTGTGAGATTTGCCAACAGGATCTTCGGCCCATC
TGGAAACGGGCAACATCGCTGCTTATCTCACCTTCAAGGAGCCCTTTGGCACTGAGGGTGGCGGGG
GCTATTCGATGAATTTGGGATCATCCGGACGTGATGACAGAACCTACTGCAGATGCTGTGTGGT
GGCCATGGGAAGCCCGCTCCACCAACTCAGATGACGTCCTGTGATGAGAAGGTCAAGGTGTGAAATGC
ATCTCAGAGGTGCAGGCCAACAAATGTGCTGGGCCAGTACGTGGGGAACCCCGATGGAGAGGGCGAGG
CCACCAAGGGGTACCTGGACGACCCACGGTGGCCGGGGTCCACCACCGCCACTTTGACAGCCGTCTG
CCTCTATGTGGAAATGAGAGGTGGGATGGGGTGCCTTTCATCCTGCGCTGCGGCAAGGCCCTGAACGAG
CGCAAGGCCGAGGTGAGGCTGCAAGTTCATGATGTGGCCGGGACATCTCCACCAGCAGTGAAGCGCA
ACGAGTGGTGTCCGCGTGCAGCCCAACGAGGCCGTGTACACCAAGATGATGACCAAGAAGCCGGGCAT
GTTCTTCAACCCGAGGAGTGGAGCTGGACCTGACCTACGGCAACAGATACAAGAAGCTGAAGCTCCCT
GACGCTATGAGCCCTCATCTGGAGCTTCTGCGGGAGCCAGATGCACTTCGTGCGCAGCGACGAGC
TCCGTGAGGCTGGCTATTTTCAACCCACTGCTGCACCAAGATGAGCTGGAGAAGCCCAAGCCATCCC
CTATATTTATGGCAGCCGAGGCCCCACGGAGGACGACGAGCTGATGAAGAGAGTGGGTTCCAGTATTGAG
    
```

Analysez cette séquence ▾  
Exécutez BLAST  
Choisissez des amorces  
Mettre en surbrillance les fonctionnalités de la séquence  
Afficher dans la visionneuse de données génomiques

Articles sur le gène G6PD ▾  
Variation de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase après [PLoS Negl Trop Dis. 2022]  
Dépistage du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et analyse [Hématologie. 2022]  
Le renversement de TKTL1 altère la surexpression de la déshydrog [Int J Mol Sci. 2022]  
Voir tout...

Informations sur la séquence de référence ▾  
Épissage alternatif RefSeq  
Voir 3 variants d'épissage de séquence d'ARNm de...

**Figure 18** : séquence d'ARNm du gène **G6PD** sous forme **FASTA** (<https://www.ncbi.nlm.gov/>)

Sachant que la séquence d'ARNm contient la Thymine à la place de l'Uracile

### 2.2-Les résultats du BLAST

**Tableau VI** : Les résultats du **BLASTn** (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)

Resultat	Rôle	descriptif																																																																																																																																																																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> tout sélectionner 100 séquences sélectionnées</p> <p>GenBanque Graphique Autre de distance des résultats Lecteur MSA</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>La description</th> <th>Nom scientifique</th> <th>Note maximale</th> <th>Score total</th> <th>Couverture de la requête</th> <th>Valeur E</th> <th>Per. Ident</th> <th>Acc. Len</th> <th>Accession</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription 1 ARNm</td> <td>Homo sapiens</td> <td>4444</td> <td>4444</td> <td>100%</td> <td>0.0</td> <td>100.00%</td> <td>2405</td> <td>XM_001402.4</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pan paniscus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X</td> <td>Pan paniscus</td> <td>4316</td> <td>4345</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>99.43%</td> <td>2625</td> <td>XM_023803555.3</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> ARNm humain pour la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)</td> <td>Homo sapiens</td> <td>4338</td> <td>4338</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>99.37%</td> <td>2625</td> <td>X33874.1</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pan paniscus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X</td> <td>Pan paniscus</td> <td>4331</td> <td>4331</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>99.29%</td> <td>2390</td> <td>XM_020957855.2</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Gorilla gorilla gorilla glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription</td> <td>Gorilla gorilla g</td> <td>4310</td> <td>4310</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>99.21%</td> <td>2631</td> <td>XM_034056140.3</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Gorilla gorilla gorilla glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcri</td> <td>Gorilla gorilla g</td> <td>4303</td> <td>4303</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>99.00%</td> <td>2642</td> <td>XM_159109000.2</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pongo abelii glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X2</td> <td>Pongo abelii</td> <td>4163</td> <td>4163</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>98.00%</td> <td>2633</td> <td>XM_022832311.3</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pongo abelii glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X1</td> <td>Pongo abelii</td> <td>4150</td> <td>4150</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>97.38%</td> <td>2403</td> <td>XM_034204400.1</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription 3 ARNm</td> <td>Homo sapiens</td> <td>4106</td> <td>4106</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>100.00%</td> <td>2223</td> <td>XM_001330016.7</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Cloné c/Homo sapiens HEL-S-212 ARNm de la cellule de lymphocyte T activé de Leish</td> <td>Homo sapiens</td> <td>4096</td> <td>4096</td> <td>92%</td> <td>0.0</td> <td>99.56%</td> <td>2230</td> <td>GU091491.1</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase ATOM (clone d'ATM; MCC; Z531) MACE</td> <td>Homo sapiens</td> <td>4086</td> <td>4086</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>99.95%</td> <td>2730</td> <td>RC000107.7</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Nomascus leucopneus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de trans</td> <td>Nomascus leuc</td> <td>4061</td> <td>4061</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>97.33%</td> <td>2674</td> <td>XM_03007645.1</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Nomascus leucopneus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de trans</td> <td>Nomascus leuc</td> <td>4048</td> <td>4048</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>97.21%</td> <td>2677</td> <td>XM_03007644.1</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription 2 ARNm</td> <td>Homo sapiens</td> <td>4002</td> <td>4002</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>99.91%</td> <td>2287</td> <td>XM_001042361.3</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Variante 4 de la glucose-6-phosphate déshydrogénase humaine, CD complet</td> <td>Homo sapiens</td> <td>3932</td> <td>3932</td> <td>90%</td> <td>0.0</td> <td>99.40%</td> <td>2187</td> <td>M21248.1</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pan paniscus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X</td> <td>Pan paniscus</td> <td>3930</td> <td>3930</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>99.31%</td> <td>2290</td> <td>XM_033003567.4</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Rhinopithecus cristatus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de trans</td> <td>Rhinopithecus</td> <td>3919</td> <td>3919</td> <td>99%</td> <td>0.0</td> <td>99.99%</td> <td>2633</td> <td>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi</td> </tr> </tbody> </table>	La description	Nom scientifique	Note maximale	Score total	Couverture de la requête	Valeur E	Per. Ident	Acc. Len	Accession	<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription 1 ARNm	Homo sapiens	4444	4444	100%	0.0	100.00%	2405	XM_001402.4	<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pan paniscus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X	Pan paniscus	4316	4345	99%	0.0	99.43%	2625	XM_023803555.3	<input checked="" type="checkbox"/> ARNm humain pour la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)	Homo sapiens	4338	4338	99%	0.0	99.37%	2625	X33874.1	<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pan paniscus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X	Pan paniscus	4331	4331	99%	0.0	99.29%	2390	XM_020957855.2	<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Gorilla gorilla gorilla glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription	Gorilla gorilla g	4310	4310	99%	0.0	99.21%	2631	XM_034056140.3	<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Gorilla gorilla gorilla glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcri	Gorilla gorilla g	4303	4303	99%	0.0	99.00%	2642	XM_159109000.2	<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pongo abelii glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X2	Pongo abelii	4163	4163	99%	0.0	98.00%	2633	XM_022832311.3	<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pongo abelii glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X1	Pongo abelii	4150	4150	99%	0.0	97.38%	2403	XM_034204400.1	<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription 3 ARNm	Homo sapiens	4106	4106	99%	0.0	100.00%	2223	XM_001330016.7	<input checked="" type="checkbox"/> Cloné c/Homo sapiens HEL-S-212 ARNm de la cellule de lymphocyte T activé de Leish	Homo sapiens	4096	4096	92%	0.0	99.56%	2230	GU091491.1	<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase ATOM (clone d'ATM; MCC; Z531) MACE	Homo sapiens	4086	4086	99%	0.0	99.95%	2730	RC000107.7	<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Nomascus leucopneus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de trans	Nomascus leuc	4061	4061	99%	0.0	97.33%	2674	XM_03007645.1	<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Nomascus leucopneus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de trans	Nomascus leuc	4048	4048	99%	0.0	97.21%	2677	XM_03007644.1	<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription 2 ARNm	Homo sapiens	4002	4002	99%	0.0	99.91%	2287	XM_001042361.3	<input checked="" type="checkbox"/> Variante 4 de la glucose-6-phosphate déshydrogénase humaine, CD complet	Homo sapiens	3932	3932	90%	0.0	99.40%	2187	M21248.1	<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pan paniscus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X	Pan paniscus	3930	3930	99%	0.0	99.31%	2290	XM_033003567.4	<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Rhinopithecus cristatus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de trans	Rhinopithecus	3919	3919	99%	0.0	99.99%	2633	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi	<p>Présentation globale des résultats</p>	<p>Une liste des séquences trouvées sur la base de donnée NCBI avec leurs numéro d'accension, E-valu et le score d'alignement.</p>
La description	Nom scientifique	Note maximale	Score total	Couverture de la requête	Valeur E	Per. Ident	Acc. Len	Accession																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription 1 ARNm	Homo sapiens	4444	4444	100%	0.0	100.00%	2405	XM_001402.4																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pan paniscus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X	Pan paniscus	4316	4345	99%	0.0	99.43%	2625	XM_023803555.3																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> ARNm humain pour la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)	Homo sapiens	4338	4338	99%	0.0	99.37%	2625	X33874.1																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pan paniscus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X	Pan paniscus	4331	4331	99%	0.0	99.29%	2390	XM_020957855.2																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Gorilla gorilla gorilla glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription	Gorilla gorilla g	4310	4310	99%	0.0	99.21%	2631	XM_034056140.3																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Gorilla gorilla gorilla glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcri	Gorilla gorilla g	4303	4303	99%	0.0	99.00%	2642	XM_159109000.2																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pongo abelii glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X2	Pongo abelii	4163	4163	99%	0.0	98.00%	2633	XM_022832311.3																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pongo abelii glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X1	Pongo abelii	4150	4150	99%	0.0	97.38%	2403	XM_034204400.1																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription 3 ARNm	Homo sapiens	4106	4106	99%	0.0	100.00%	2223	XM_001330016.7																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> Cloné c/Homo sapiens HEL-S-212 ARNm de la cellule de lymphocyte T activé de Leish	Homo sapiens	4096	4096	92%	0.0	99.56%	2230	GU091491.1																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase ATOM (clone d'ATM; MCC; Z531) MACE	Homo sapiens	4086	4086	99%	0.0	99.95%	2730	RC000107.7																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Nomascus leucopneus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de trans	Nomascus leuc	4061	4061	99%	0.0	97.33%	2674	XM_03007645.1																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Nomascus leucopneus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de trans	Nomascus leuc	4048	4048	99%	0.0	97.21%	2677	XM_03007644.1																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> Homo sapiens glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription 2 ARNm	Homo sapiens	4002	4002	99%	0.0	99.91%	2287	XM_001042361.3																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> Variante 4 de la glucose-6-phosphate déshydrogénase humaine, CD complet	Homo sapiens	3932	3932	90%	0.0	99.40%	2187	M21248.1																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Pan paniscus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de transcription X	Pan paniscus	3930	3930	99%	0.0	99.31%	2290	XM_033003567.4																																																																																																																																																												
<input checked="" type="checkbox"/> PPRVU Rhinopithecus cristatus glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variante de trans	Rhinopithecus	3919	3919	99%	0.0	99.99%	2633	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi																																																																																																																																																												
<p>Répartition du haut102Coups de souffle surséquences de sujets</p>	<p>Représentation graphique des résultats</p>																																																																																																																																																																			
<pre> requête 299 CCCC GCCCAGGAGCCCGAGGGACAGCCAGAGGAGGCGTGGCCACGCTGCCGGCGGAAGTG 358 sbjct 5303 CCCC GCCCAGGAGCCCGAGGGACAGCCAGAGGAGGCGTGGCCACGCTGCCGGCGGAAGTG 5362 requête 359 GAGCCCTCCG-GAGCGCGCA ggcrcggggcaggggggaaacggacagtagggcg 417 sbjct 5363 GAGCCCTCCGAGCGCGGAGGCGCGGGCAGGCGGGGAAACGGACAGTAGGGCGG 5422 requête 418 gggccggggcggcagatggggatgggga GCACTACGGGAGCTGCACCCGTGCCCGCCG 477 sbjct 5423 GGGCCGGGCCGGCGATGGGGATCGGGGAGCACTACGGGAGCTGCACCCGTGCCCGCCG 5482 requête 478 AATTGGGGATGCAGAGCAGCGGCGGGTATGGCAGGCGAGCGGGCGGGCCCGCTCCAG 537 sbjct 5483 AATTGGGGATGCAGAGCAGCGGCGGGTATGGCAGGCGAGCGGGCGGGCCCGCTCCAG 5542 requête 538 CGCAGGTGCCGAGAGGCGAGGGGCTGGCTGGGATG cgcgcacctgcctcgcccgcc 597 sbjct 5543 CGCAGGTGCCGAGAGGCGAGGGGCTGGCTGGGATGCGCGCGCCTGCCTCGCCCGCC 5602 requête 598 cccgcccacagggggatggcgaggccggcccgcccgacgctcgctgaggcggt 657 sbjct 5603 CCCGCCCCAGCAGGGGATGGTGGCGAGGCCCGCCCGCCCGCCTGCCTGAGCGGGT 5662 requête 658 ccgctcagcccagggcggccggccggccggccg ATTAATGGGCGGGCGGGGCTCAGC 717 sbjct 5663 CCGCTCAGCCAGGCGCCCGCCCGCCCGCCCGCGATTAAATGGGCGGGGCTCAGC 5722 requête 718 CCCC GAAACGGTCTACTACTTGGGGCTGCAGCGCGGAGGGCGACGACGACGAAGCGC 777 sbjct 5723 CCCC GAAACGGTCTACTACTTGGGGCTGCAGCGCGGAGGGCGACGACGACGAAGCGC 5782 requête 778 AGGTAACCGGCCGGGGCGGGCGCGCAGGCGGAGGAGCGTACTGTCCCGCTGCGGCG 837 sbjct 5783 AGGTAACCGGCCGGGGCGGGCGCGCAGGCGGAGGAGCGTACTGTCCCGCTGCGGCG 5842 requête 838 CCGCGGTAATAACACGCTGTTTGTGTGCTT--GAACCGAGAGAATCGAGAGGTC 895 sbjct 5843 CCGCGGTAATAACACGCTGTTTGTGTGCTTGAACCGAGAGAATCGAGAGGTC 5902                     </pre>	<p>Résultat d'alignement entre la requête et les séquences proposées par NCBI</p>	<p>Query : la séquence d'intérêt</p> <p>Subject : la séquence trouvée dans la base de données.</p> <p>Les caractéristiques d'alignement (score, longueur, identité, et les gaps</p>																																																																																																																																																																		

<p>séquence GenPept Identical Proteins FASTA Graphics</p> <p>Game personnalisée... □ <a href="#">glucose-6-phosphate 1-déshydrogénase isoforme a [Homo sapiens]</a></p> <p>Masse moléculaire 2 545 aa protéine</p> <p>Game personnalisée... Accession NP_000393.4 IG: 10530935</p> <p>Date de sortie Taxonomie BioProject Nucleotide PubMed</p> <p>Game personnalisée... GenPept Identical Proteins FASTA Graphics</p> <p>Date de révision</p> <p>Game personnalisée... □ <a href="#">glucose-6-phosphate 1-déshydrogénase isoforme b [Homo sapiens]</a></p> <p>Masse moléculaire 3 515 aa protéine</p> <p>Accession NP_011035910.1 IG: 10873793</p> <p>Taxonomie BioProject Nucleotide PubMed</p> <p>Game personnalisée... GenPept Identical Proteins FASTA Graphics</p> <p>Tout effacer</p> <p>Afficher des filtres supplémentaires</p> <p>Sommaire • Trier par ordre par défaut ▾</p>	<p><b>Résumé des résultats</b></p> <p>Rechercher des données associées</p> <p>Base de données Sélectionner ▾</p> <p>Rechercher des articles</p> <p>Activité récente</p> <p>Étiquette Générer</p> <p>Q G6PD (52174) Protéine</p> <p>Q G6PD glucose-6-phosphate déshydrogénase [Homo sapiens] Gène</p> <p>Q g6pd ET (vivant[proj]) (1846) Gène</p> <p>Q G6PD ET (vivant[proj]) (1846) Gène</p> <p>Q Structure pour protéines (sélectionnez 133467534) (6) Structure</p> <p>Voir plus...</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Séquence soumise</li> <li>• Longueur</li> <li>• Type</li> <li>• Bank de donnée vaste</li> </ul>
--	---	--

### 2.3 Les résultats de SWISS MODEL

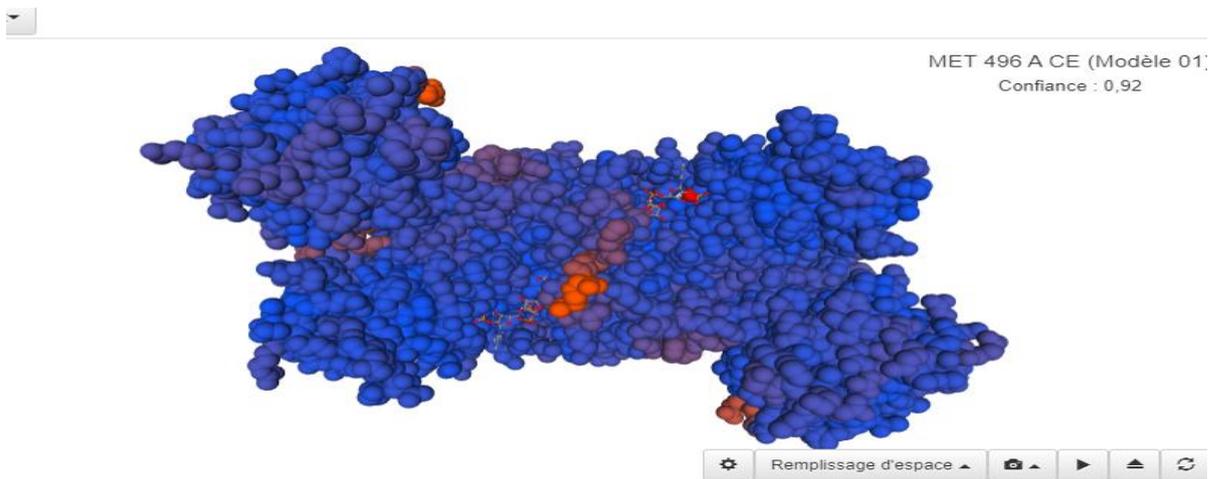
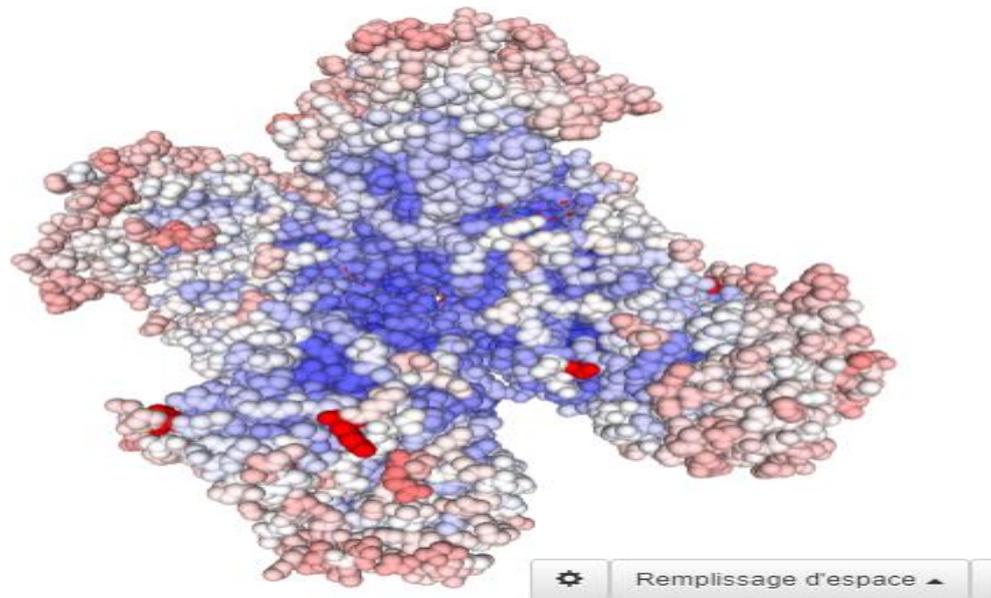


Figure 19 : 1er model de structure 3D de la G6PD (<https://swissmodel.expasy.org/>)



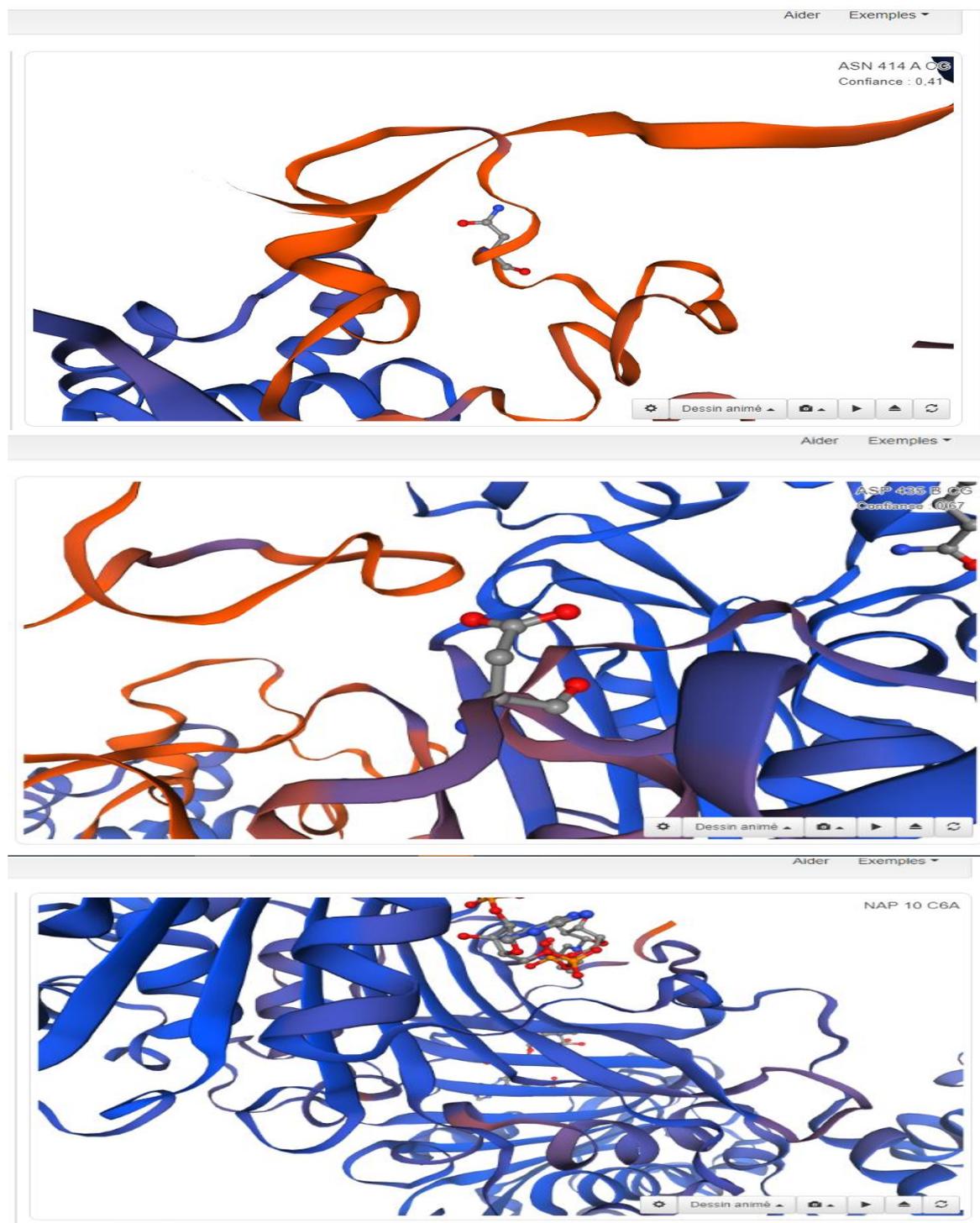
**Figure 20** : 2<sup>ème</sup> modèle 3D de la G6PD. (<https://swissmodel.expasy.org/>)



**Figure 21** : 3<sup>ème</sup> modèle de la structure 3D du G6PD (<https://swissmodel.expasy.org/>)

The screenshot displays the Swiss Model web interface for the protein G6PD\_HUMAN P11413. The header includes the logo of the Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) and the text 'MODÈLE SUISSE'. Navigation links for 'La modélisation', 'Dépôt', 'Outils', 'Documentation', 'Connexion', and 'Créer un compte' are visible. The main content area shows the protein name 'G6PD\_HUMAN P11413 Glucose-6-phosphate 1-déshydrogénase' and the creation date 'Créé: aujourd'hui à 05:30'. Below this, there are tabs for 'Sommaire', 'Modèles 8', and 'Des modèles 8'. A dropdown menu for 'Données du projet' is also present. The 'Résultats du modèle' section shows a sequence viewer with a bar chart from position 1 to 515. A smaller 3D model is shown in a red box, and a 'Modèle 07' dropdown menu is available. The main 3D model is a blue ribbon structure of the protein, with a 'Dessin animé' control at the bottom right.

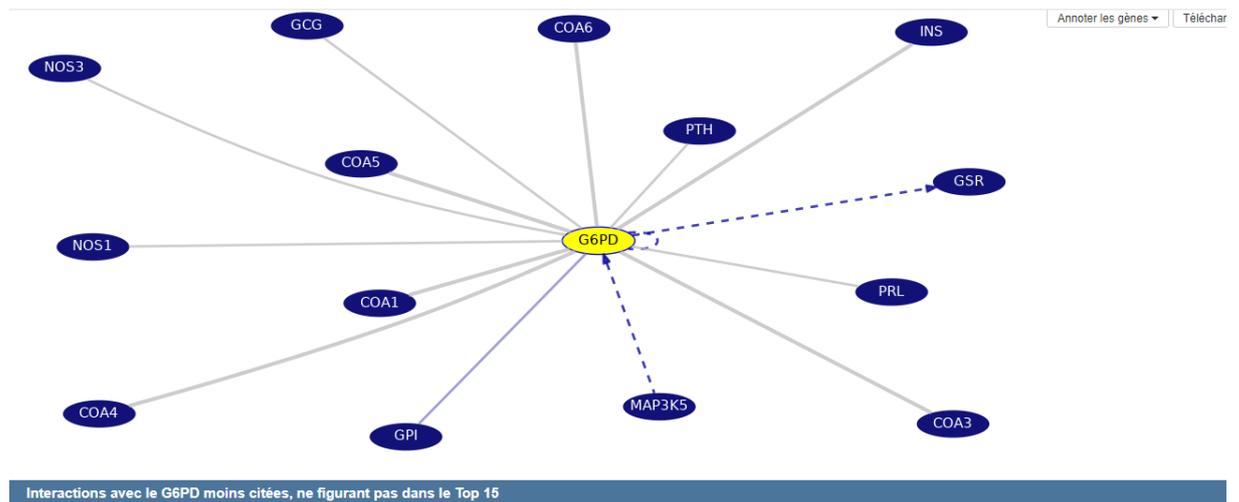
Figure 22 : 4<sup>ème</sup> modèle de la structure 3D du G6PD (<https://swissmodel.expasy.org/>)



**Figure 23** : le domaine de liaison aux certaines molécules sur la **G6PD**  
(<https://swissmodel.expasy.org/>)

## 2.4 Résultats de UCSC

On obtient les molécules qui interagissent avec le gène d'intérêt le **G6PD**, et en cliquant sur chaque molécule les effets de chaque molécule seront affichés ce que nous permet de comprendre bien d'où vient le déficit en **G6PD**, s'il y a une diminution d'expression au niveau des activateurs ou une surexpression des inhibiteurs de **G6PD** ce qui est compté parmi les causes principales du favisme.



**Figure 24** : les protéines qui régulent la **G6PD** (<https://genome.ucsc.edu/>)

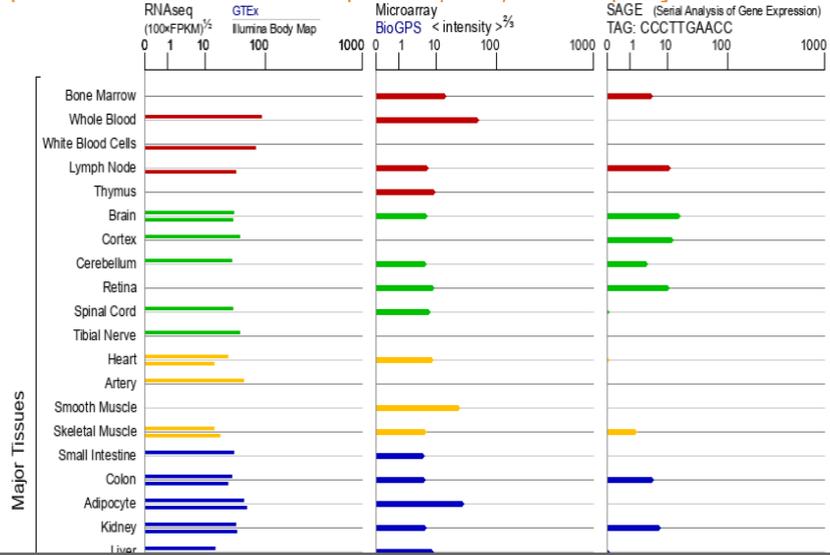
## 2.5 Les résultats de Gen Cards

On obtient les différents niveaux cellulaires et cytogénétiques d'expression du gène **G6PD**

[Aller à la section](#)
[Alias Paralogues](#)
[Troubles Parcours](#)
[Domaines Des produits](#)
[Drogues Protéines](#)
[Expression Ouvrages](#)
[Fonction Sources](#)
[Génomique Résumés](#)
[Localisation Transcriptions](#)
[Orthologues Variantes](#)


 Identify cells, diseases, pathways, functions & compounds, relevant to your genes of interest
 [SIGN UP FREE >](#)

Expression d'ARNm dans des tissus humains normaux à partir de [GTEx](#), [Illumina](#), [BioGPS](#) et [SAGE](#) pour le gène [G6PD](#)



[Aller à la section](#)
[Alias Paralogues](#)
[Troubles Parcours](#)
[Domaines Des produits](#)
[Drogues Protéines](#)
[Expression Ouvrages](#)
[Fonction Sources](#)
[Génomique Résumés](#)
[Localisation Transcriptions](#)
[Orthologues Variantes](#)

Tissue	RNAseq (100FPKM) <sup>1/2</sup>	GTEx (Illumina Body Map)	Microarray (BioGPS <intensity> <sup>3/4</sup> )	SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) TAG: CCCTTGAACC
Kidney	~10	~10	~10	~10
Liver	~10	~10	~10	~10
Lung	~10	~10	~10	~10
Spleen	~10	~10	~10	~10
Stomach	~10	~10	~10	~10
Esophagus	~10	~10	~10	~10
Bladder	~10	~10	~10	~10
Pancreas	~10	~10	~10	~10
Thyroid	~10	~10	~10	~10
Salivary Gland	~10	~10	~10	~10
Adrenal Gland	~10	~10	~10	~10
Pituitary	~10	~10	~10	~10
Breast	~10	~10	~10	~10
Skin	~10	~10	~10	~10
Ovary	~10	~10	~10	~10
Uterus	~10	~10	~10	~10
Placenta	~10	~10	~10	~10
Prostate	~10	~10	~10	~10
Testis	~10	~10	~10	~10

■ Immune
 ■ Nervous
 ■ Muscle
 ■ Internal
 ■ Secretory
 ■ Reproductive

[Afficher l'expression de la micropuce](#)
[Afficher l'expression RNAseq](#)

Expression de l'ARNm dans les tissus embryonnaires et les cellules souches de [LifeMap Discovery](#)

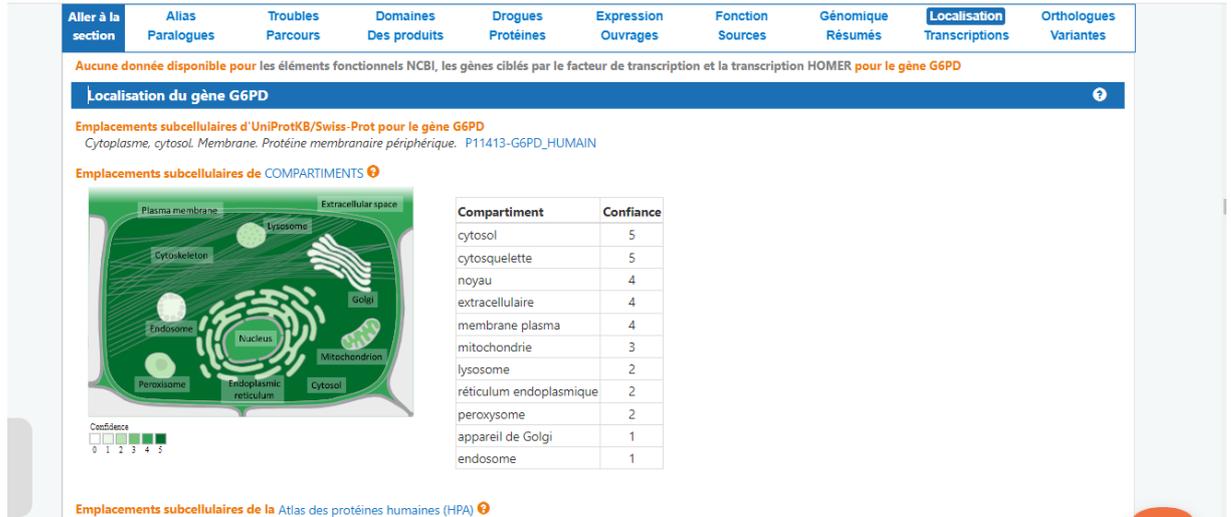


Figure 25 : Les différents niveaux d'expression du *G6PD* (<https://www.genecards.org/>)

### 2.6 Les résultats d'Ensembl

On obtient des différentes séquences consensus du gène *G6PD* aussi bien le nombre des introns qui est égale à 12 et qui n'est pas mentionné dans les autres bases de données

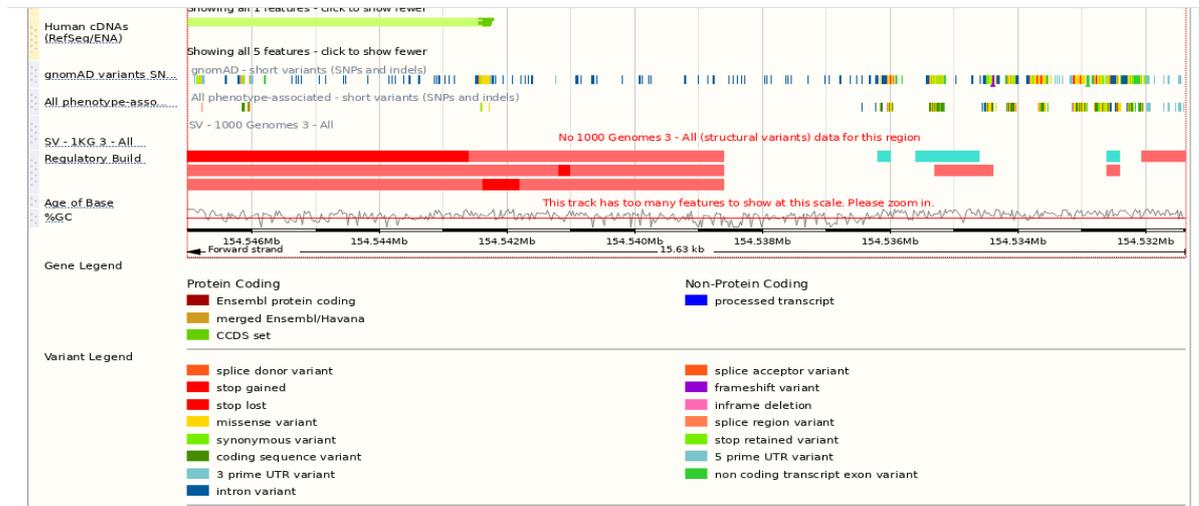
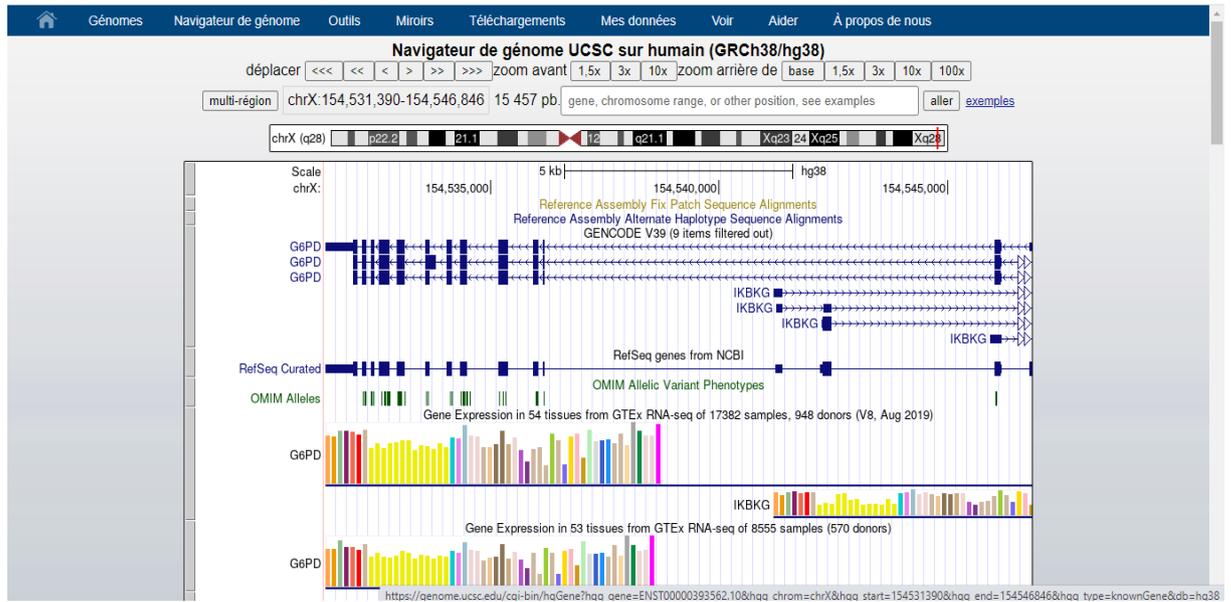


Figure 26 : les séquences consensus du gène *G6PD* (<https://www.ensembl.org/>)



**Figure 27** : détermination des exons et des introns du Gène *G6PD*(<https://www.ensembl.org/>)

2.7 Les résultats de OMIM

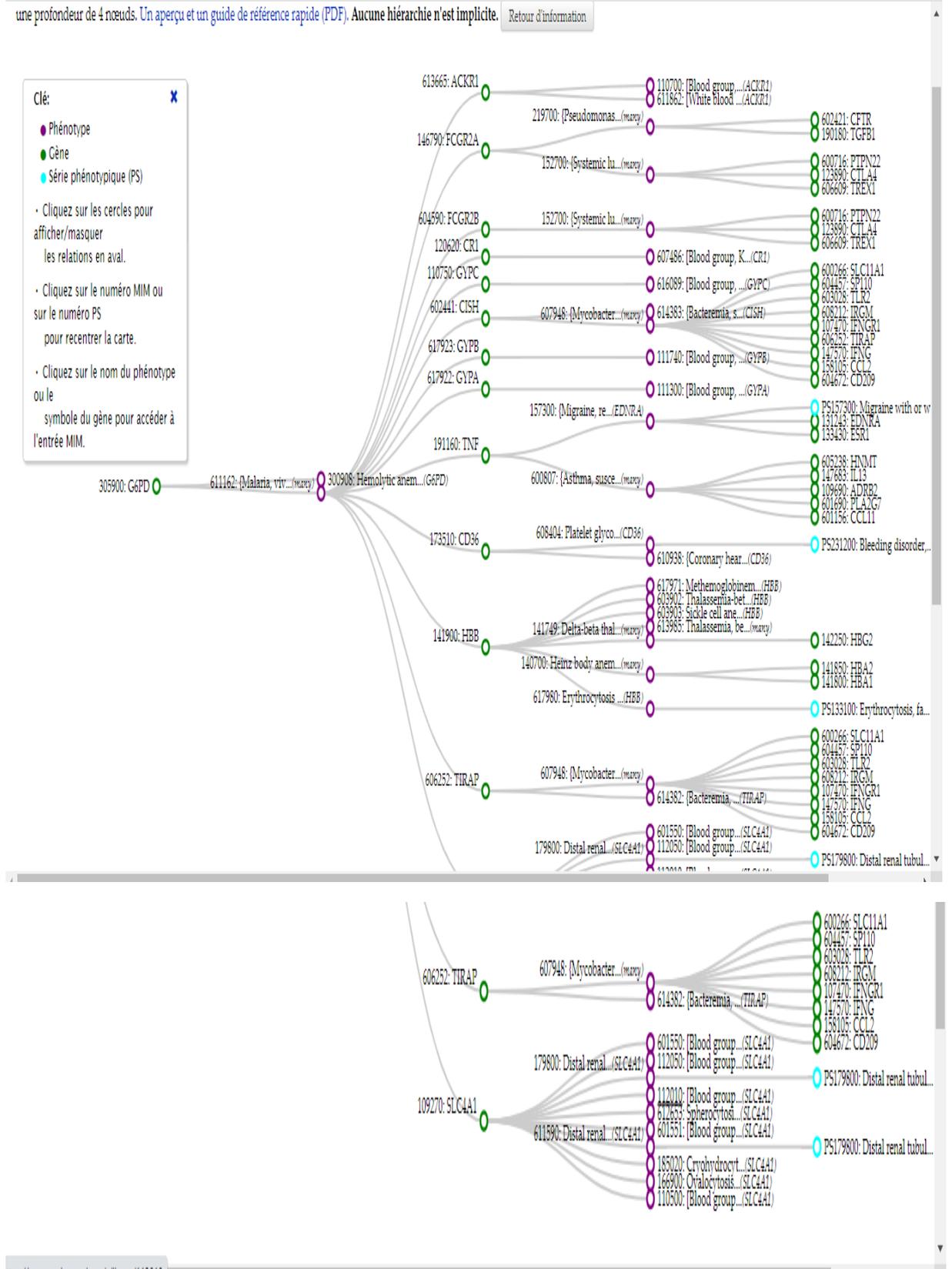


Figure 28 : représentation graphique linéaire de la relation phénotype génotype de la G6PD(https://www.omim.org/)

### 3. Analyse de la mutation c.186C>T au niveau de l'exon 5

#### 3.1 par BLAST

Cette mutation survient par le changement d'une **thymine** vers une **cytosine** en position **186** (transition)

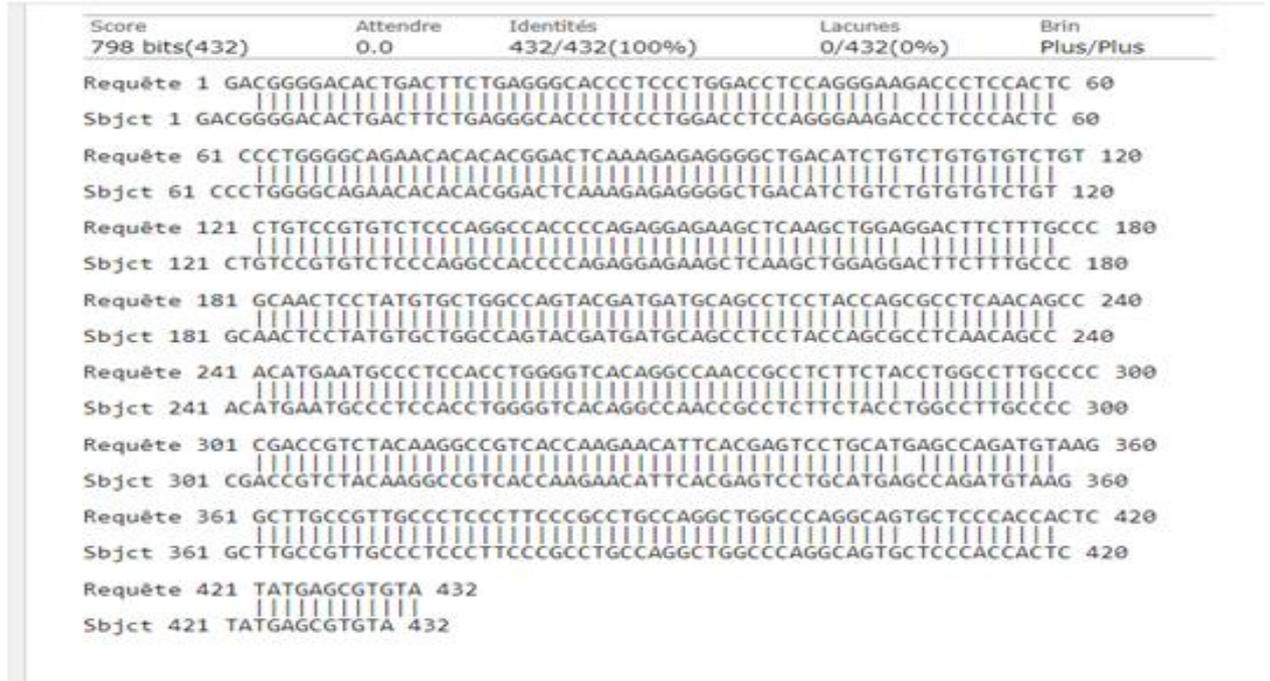


Figure 29 : la substitution de **Thymine** par une **cytosine** en position **186** sur BLAST(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)

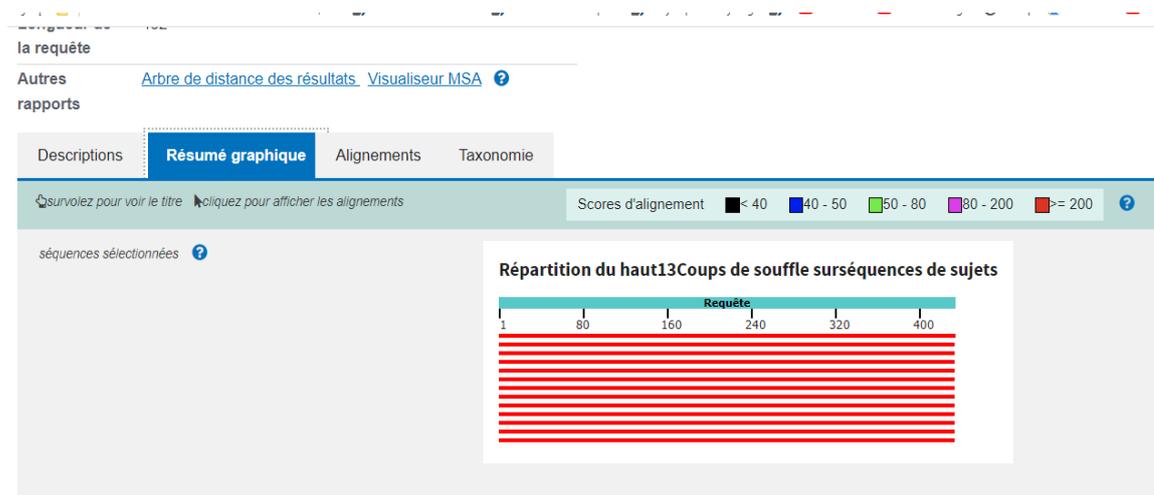
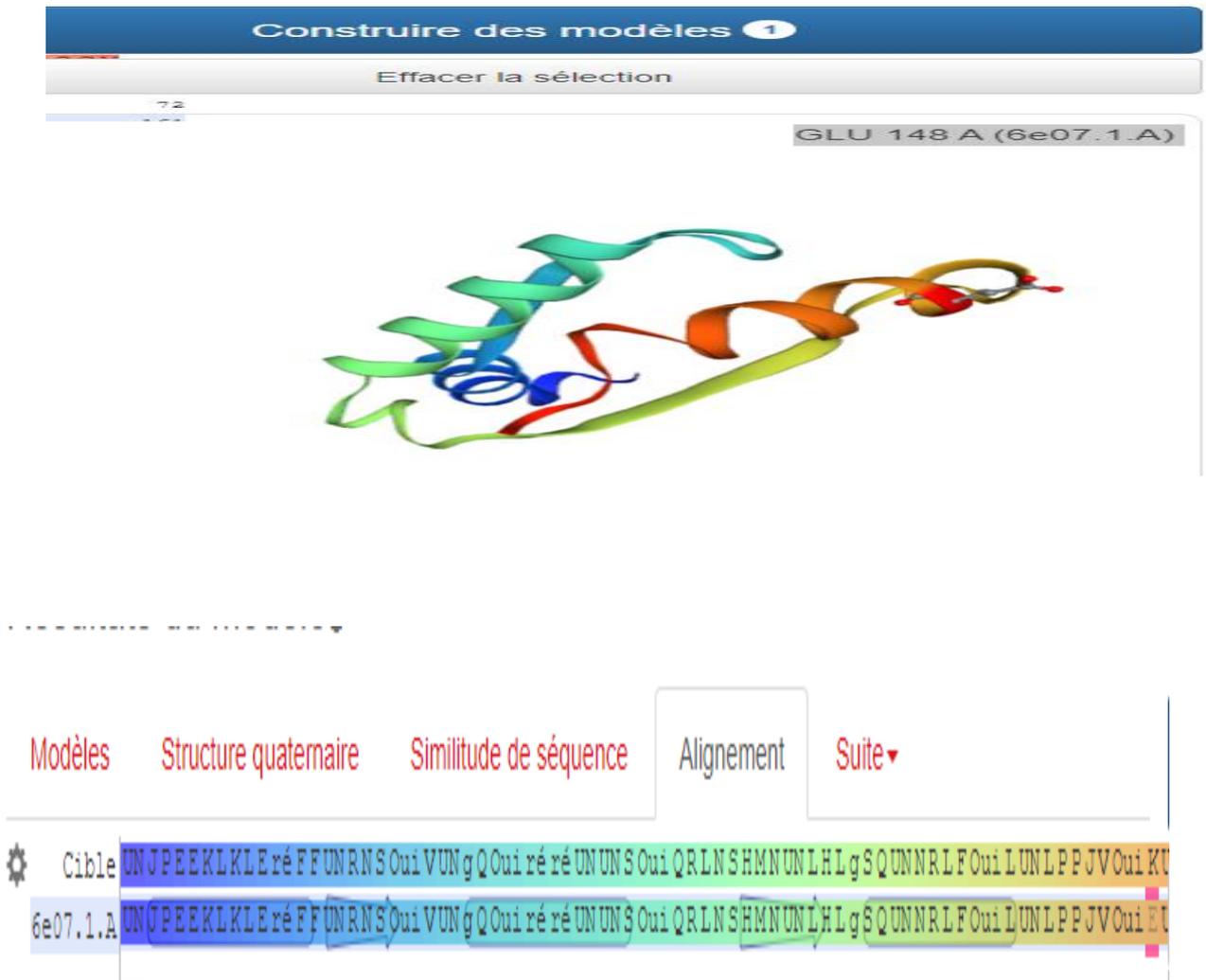


Figure 30 : Le score d'alignement sur BLAST est  $\geq 200$ . (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)

Le phénotype de cette mutation est que la protéine contient l'acide aminé **GLU** à la place de **LEU**. En position 148.



**Figure 31** : L'effet du mutation **c.186C>T** sur la structure **3D** de l'exon **5** dans le gène **G6PD** (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)

#### 4. Analyse de la mutation **c.264N>T** au niveau de l'exon 4

##### 4.1 Par BLAST

Cette mutation est un changement de N vers une **thymine** en position **264** au niveau de l'exon **4** du gène **G6PD**.

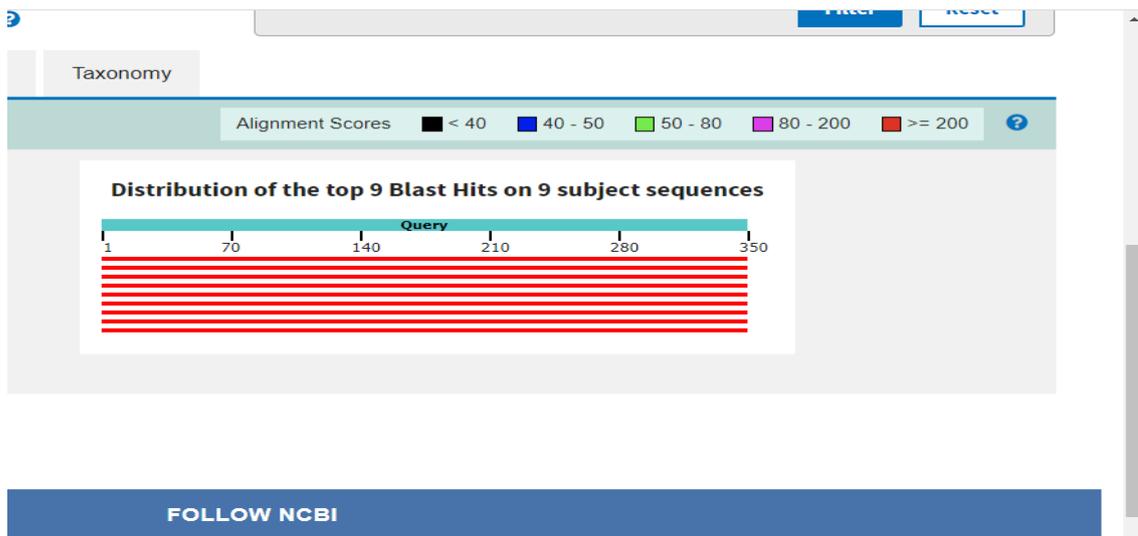
Plage 1 : 16349 à 16698 [graphiques](#) [GenBank](#) ▼ Prochain match ▲ Match précédent

Score	Attendre	Identités	Lacunes	Brin
643 bits(348)	4e-180	349/350(99%)	0/350(0%)	Plus/Plus

```

Requête 1 GTGTCCCCAGCCACTTCTAACCACACACCTGTTCCCTCTGCCACAGGGTGACCTGGCCAA 60
Sbjct 16349 GTGTCCCCAGCCACTTCTAACCACACACCTGTTCCCTCTGCCACAGGGTGACCTGGCCAA 16408
Requête 61 GAAGAAGATCTACCCACCATCTGGTAAGTGTGCCACCACTGCCCTGTGACCTCCCG 120
Sbjct 16409 GAAGAAGATCTACCCACCATCTGGTAAGTGTGCCACCACTGCCCTGTGACCTCCCG 16468
Requête 121 CCAGGGACAGGCCTGGTCTGCCCTGCCCGCACTGGTTACAGCTGTGCCCTGCCCTCAGG 180
Sbjct 16469 CCAGGGACAGGCCTGGTCTGCCCTGCCCGCACTGGTTACAGCTGTGCCCTGCCCTCAGG 16528
Requête 181 TGGCTGTTCCGGGATGGCCTTCTGCCCGAAAACACNTCATCGTGGGCTATTGCCCGTTCC 240
Sbjct 16529 TGGCTGTTCCGGGATGGCCTTCTGCCCGAAAACACNTCATCGTGGGCTATTGCCCGTTCC 16588
Requête 241 CGCCTCACAGTGGCTGACATCCGCAAACAGAGTGAGCCCTTCTTCAAGGTGGGTGGTGC 300
Sbjct 16589 CGCCTCACAGTGGCTGACATCCGCAAACAGAGTGAGCCCTTCTTCAAGGTGGGTGGTGC 16648
Requête 301 AGGGCCTCCCCAGCCTGGTCTGCCCTCTTACCAGCCCCAGCATGGC 350
Sbjct 16649 AGGGCCTCCCCAGCCTGGTCTGCCCTCTTACCAGCCCCAGCATGGC 16698
    
```

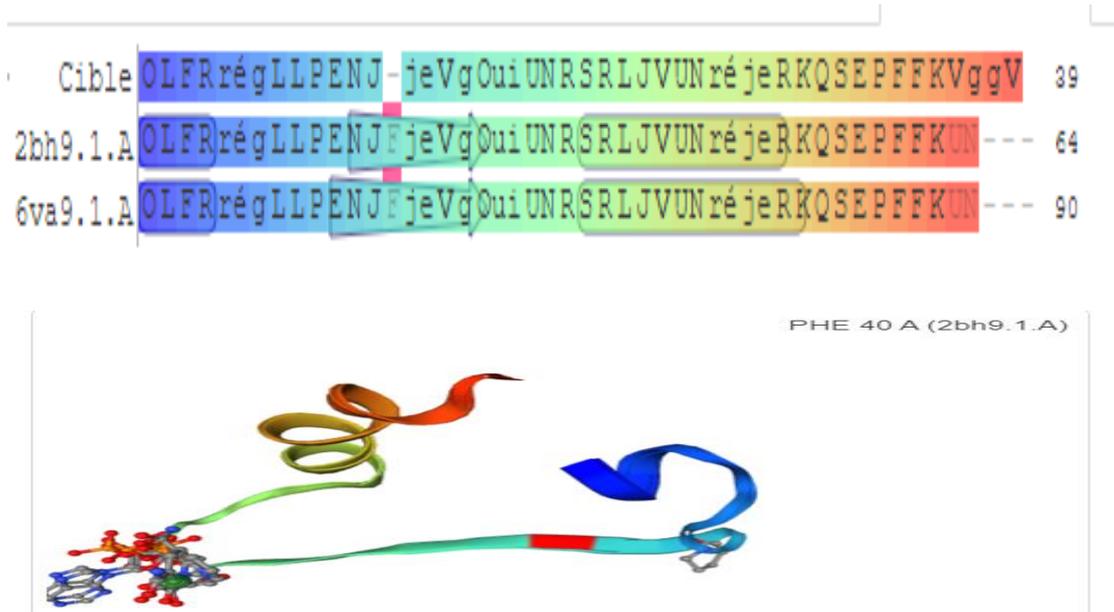
**Figure 32** : la mutation **c.264N>T** au niveau de l'exon 4 sur la plate forme **NCBI** (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)



**Figure 33** : le score d'alignement entre la requête et les autres séquences de **NCBI** (<https://www.ncbi.nlm.gov/>)

## 4.2 Par swiss model

Le phénotype de cette mutation est une séquence peptidique qui compte un acide aminé déficient c'est le **phe 40**.



**Figure 34 :** la position de la mutation **c.264N>T** sur la séquence peptidique de l'exon 4 du gène *G6PD* (<https://swissmodel.expasy.org/>)

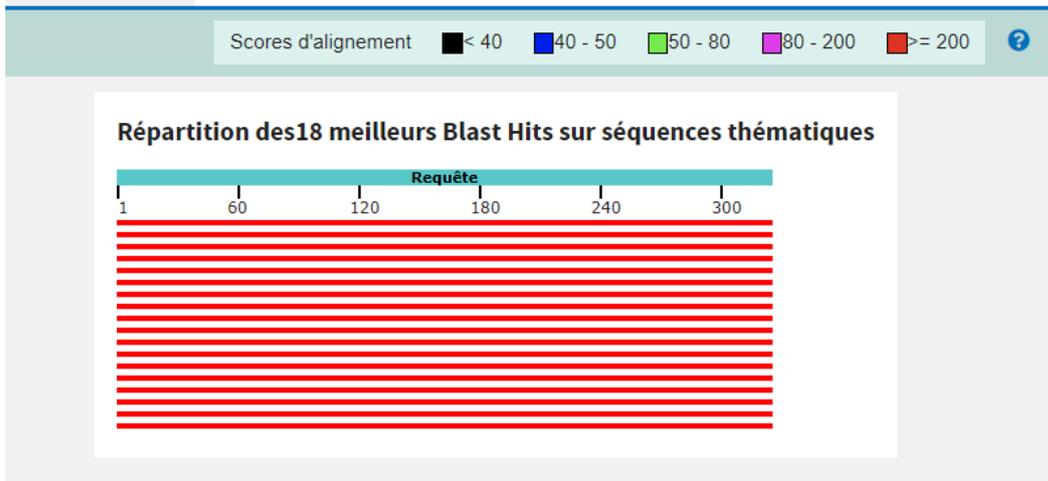
## 5. Analyse de la mutation **c.51C>A** au niveau de l'exon 12

### 5.1 Par BLAST

Cette mutation est une substitution de la **cytosine** par une **Adénine** en position **50** dans l'exon 12 du gène *G6PD*.



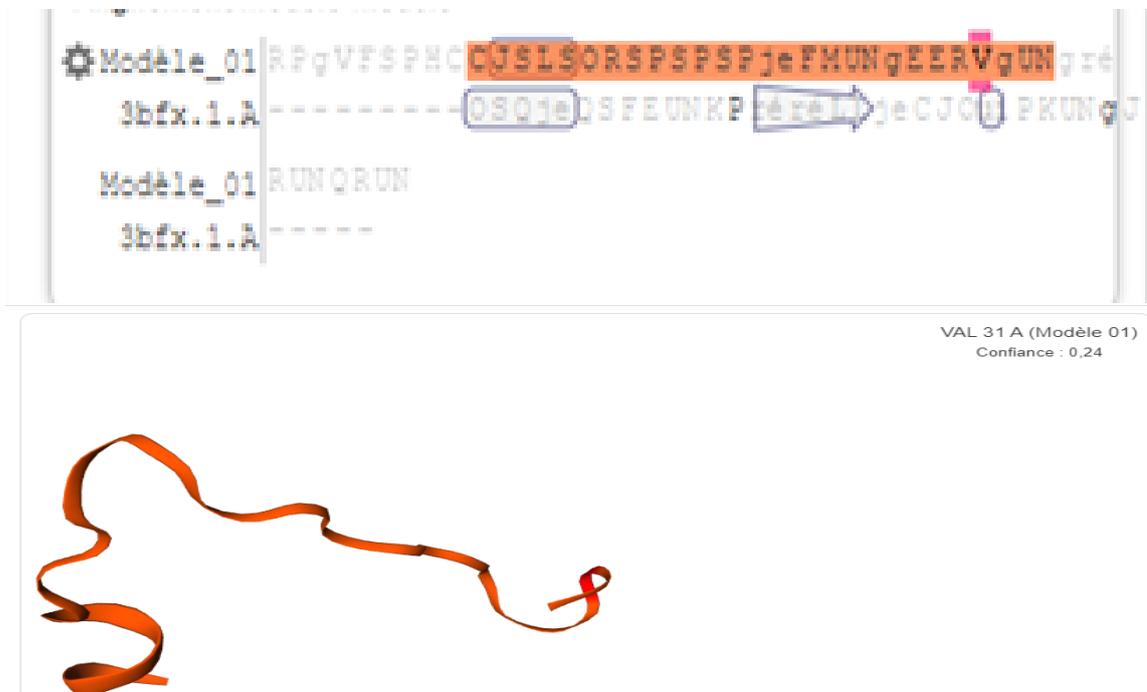
**Figure35 :** la mutation **c.51C>A** sur **BLAST** en position **51** au niveau de l'exon 12 (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)



**Figure 36** : le score d’alignement entre la requête (**exon12**) et les autres séquences sur BLAST. (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)

### 5.2 Par swiss model

Le phénotype de cette mutation est

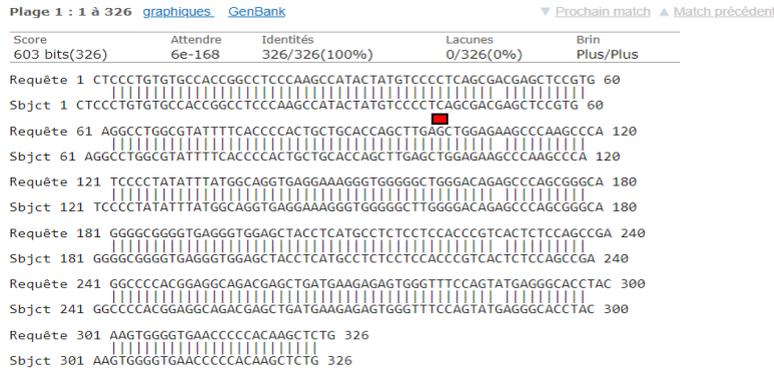


**Figure 37** : la structure 3D de l’exon 12 mutée c.51 C>A du gène *G6PD*. (<https://swissmodel.expasy.org/>)

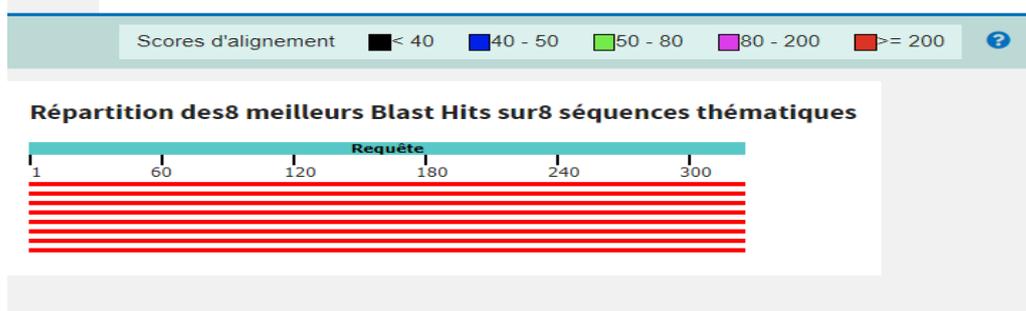
### 6. Analyse de la mutation c.286A>G de l’exon 13

### 6.1 Par BLAST

Cette mutation est un changement d'une Adénine vers une Guanine en position 286 au niveau de l'exon 13 sur le gène *G6PD*.



**Figure 38 :** la mutation c.286A>G dans l'exon 13 (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)



**Figure 39 :** Le score entre la requête (exon13) et les autres séquences sur BLAST(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)

### 6.2 Par Swiss model

Cette mutation est silencieuse ne provoque aucun changement dans la séquence des acides aminés



**Figure 40** : la structure 3D de l'exon 13 dont la mutation est silencieuse (<https://swissmodel.expasy.org/>)

## Discussion

Notre étude est basée sur la localisation de différentes mutations au niveau de la séquence nucléotidique à l'aide des outils bio-informatiques. Il s'agit d'une étude rétrospective des caractéristiques génétiques de la **G6PD**.

On a remarqué au travers de l'étude bio-informatique qu'il y a plusieurs types de mutations touchants le gène **G6PD** qui provoquent une carence du **G6PD**. Dont **C.186C>T** au niveau de l'**exon 5** de type substitution, dans l'**exon 4** la mutation **c.264N>T** consiste en un changement de **N** vers une **thymine** en position **264** sur l'**exon 4** du gène **G6PD**, et dans l'**exon 12** la mutation **c.51C>A** qui est la substitution de la cytosine par une Adénine en position **50** dans l'**exon 12** du gène **G6PD**, et dans l'**exon 13**, la mutation **c.286A>G** qui est le changement d'une **Adénine** par une **Guanine** en position **286** au niveau de l'**exon 13** sur le gène **G6PD**.

Plusieurs expériences ont été menées par plusieurs chercheurs sur des mutations affectant **G6PD** :

- 1) L'expérience qu'a fait [25] (**Edson Jiovany Bélierjerez-Nava1, et al**) en **2017**, Sur les **217 mutations G6PD** signalées dans le monde, **19 mutations** différentes été signalées au Mexique, y compris les mutations ponctuelles **G6PD A<sup>+</sup> (Asn 126Asp)** et **G6PD Nefza (Leu 323 pro)** conduisant à des double mutants **A<sup>-</sup> (Asn 126D<sup>+</sup> leu 323pro)** caractérisé fonctionnellement et biochimiquement.

L'affinité du double mutation **G6PD A<sup>-</sup>** pour les deux substrats physiologiques était similaire à celle du variant **G6PD Nefza**, mais inférieure à celle du variant **G6PD A<sup>+</sup>**. Ces résultats suggèrent qu'une seule mutation **Leu → Pro 323 (G6PD Nefza)** contribue principalement à la perte d'affinité pour les deux substrats dans le double mutant **G6PD A<sup>-</sup>**.

- 2) L'expérience qu'a fait [26] (**Jaewoong Lee, et al**) en **2016**, qui comprend les caractéristiques génétiques et phénotypiques du déficit en **G6PD** chez les patients coréens :

Chez les patients de sexe masculin présentant un déficit en **G6PD**, Sept mutations faux-sens ont été identifiées comme hémizygotés. Parmi ces sept mutations, cinq mutations ont été identifiées dans notre hôpital ; une nouvelle mutation (**p.Cys385Gly** nommée **G6PD Kangnam**) et deux mutations connues (**p.Ile220Met [G6PD São Paulo]** et **p.Glu416Lys [G6PD Tokyo]**). Deux mutations connues (**p.Arg387Cys [G6PD Guadalajara]** [20] et **p.Ile380Thr [G6PD Riley]**) ont déjà été rapportées par d'autres chercheurs du même institut. En plus de ces **cinq mutations**, deux mutations faux-sens (**p.Gly306Ser [G6PD Seoul]** et **p.Pro396Arg**) ont également été trouvés. La mutation affecte le même résidu (**Cys385**) que **G6PD Kangnam**, mais entraîne différents changements d'acides aminés, **p.Cys385Arg (G6PD Tomah)**, **p.Cys-385Trp (G6PD Madrid)**, et **p.Cys385Phe (Lynwood)**, il a été décrit dans différentes races.

Selon la classification de l'**OMS**, le patient appartient à la **classe I**. cette mutation est enregistrée dans **exon 10** comme **c.1187C>G**.

En ce qui concerne l'association génotype-phénotype, la fréquence des mutations de **classe I** trouvées dans l'**exon 10** était significativement plus élevée en cas de déficit en **G6PD** que dans les autres exons.

- 3) L'expérience qu'a fait [27] (**Abdoul Karim Ouattara<sup>1,2\*</sup>, et al**) en 2017, Parmi les trois variants déficitaires trouvés au **Burkina Faso**, les variants **G-6-PD A-(202A/376G)** et **Betica Selma (376G/968C)** avaient un phénotype de **classe III**, tandis que les variants **Santamaria (376G/542T)** avaient la **classe II** de l'OMS. Les phénotypes de **classe III** avec un déficit enzymatique modéré à léger conférant entre **10% et 60 %** de l'activité enzymatique normale, et les phénotypes de **classe II** de l'OMS avec une activité résiduelle en **G-6-PD** allant de **2% à 60% 3%**. Le phénotype de **classe III G-6-PD** est associé à une anémie hémolytique suite à un stress oxydatif, tandis que la variante de **classe II** entraîne un déficit enzymatique sévère associé à une anémie hémolytique aiguë.
- 4) L'expérience qu'a fait [28] (**Phonchanan Pakparnich<sup>1</sup>, et al**) en 2021, Sur la base de la structure tridimensionnelle (**3D**), les variantes de **G6PD** de **classe I** provoquant un déficit enzymatique sévère telles que **G6PD Bangkok (Lys275Asn)**, **G6PD Bangkok noi (Phe501Cys)**, **G6PD Wisconsin (Arg393Gly)** et **G6PD Nashville (Arg393His)** ont des substitutions d'acides aminés regroupées au point du site de liaison **NADP+** ou près de l'interface dimère, détruisant ainsi la stabilité structurelle de **G6PD**. Les variants de classe II, tels que **G6PD Viangchan (Val291Met)** et **G6PD Canton (Arg459Leu)**, sont associés à un déficit enzymatique sévère et affectent également la stabilité des protéines. En général, les mutations doubles et triples entraînent des défauts enzymatiques plus graves que les mutations simples. De plus, la combinaison des mutations **Asn126Asp (G6PD A)** et **Arg387His (G6PD Guadalajara)** a entraîné un déficit enzymatique sévère et une anémie hémolytique chez un garçon hispanique atteint de **G6PD Mount Sinai**. La caractérisation biochimique détaillée des variantes de la **G6PD** devrait fournir des informations importantes sur la fonction enzymatique (efficacité de la production de **NADPH**), qui reflète la réponse de l'enzyme au stress oxydatif.
- 5) L'expérience qu'a fait [29] (**Naoki Horikoshi<sup>abc-</sup>, et al**) en 2020, Les mutations pathogènes de **classe I** sont le type le plus sévère, dans lequel l'activité de l'enzyme mutée est inférieure à **10 %** par rapport au type sauvage, et est associée à des symptômes d'anémie hémolytique asphérique congénitale. La **G6PD** humaine contient **515 acides aminés** et possède deux sites de liaison **NADP+** et un site de liaison **G6P**. L'un des deux sites de liaison **NADP+** immédiatement adjacent au site de liaison **G6P** est dit catalytique, tandis que l'autre site plus éloigné de **G6P** est dit structurel (non catalytique). La structure du mutant pathogène **G6PD P396L** montre une distorsion de dimérisation et une perte de la structure obligatoire **NADP+**. Pour découvrir le mécanisme moléculaire responsable de la perte de fonction du **G6PD** chez les mutants de classe I, ils se sont concentrés sur la proline **396**, un résidu situé au niveau du site de liaison structurel **NADP+** qui a été muté en arginine ou en leucine dans deux mutations de classe I acide. Des changements structurels sont observés entre les dimères **G6PDP396L** et **G6PDWT** lorsque les monomères supérieurs de **G6PDWT** et **G6PDP396L** sont superposés. En raison de sa structure connue, le **NADP+** stabilise le **G6PD**. La mutation **P396L** déstabilise l'interaction du site liaison du **NADP+**, entraînant une augmentation des fluctuations du **NADP+** par rapport au type sauvage. Communication longue distance entre le site structurel **NADP+** et le site de liaison **G6P**. il a été déduit que les résultats étaient différents de ceux de l'étude effectuée dans la partie bio-informatique asymétrique. Ces différences sont dues aux

différents pays dans lesquels les tests ont été effectués et selon les facteurs de ces pays ne sont pas les mêmes.

Et par rapport le résultat de la régulation de **G6PD** il y a plusieurs molécules affecter le **G6PD** soit stimuler ou inhiber le **G6PD** et c'est ce que nous avons prouvé dans la **figure 16**, il existe également d'autres molécule de grande importance dans la régulation de la **G6PD**, dont il a [30] (**M. Alessandro et al**) dans l'expérience qu'il a faite en **2019**. Et il a conclu que la première fois que la **Fyn** kinase est un capteur redox dans les globules rouges, coordonnant l'activation du **G6PD** en réponse à l'oxydation. Les globules rouges trouvés chez les personnes en bonne santé ont des niveaux d'activité enzymatique **G6PD** plus élevés que ceux des personnes souffrant d'un déficit en **G6PD**. Cela est dû au fait que les cellules sanguines méditerranéennes et génoises ont perdu leur activité enzymatique **G6PD**, mais que les globules rouges de personnes en bonne santé ont toujours une activité enzymatique **G6PD** active. Ceci est lié à l'observation que les globules rouges phosphorylaient **Tyr401**, une forme de l'enzyme qui catalyse la réaction de la glucose oxydase. Ceci est déterminé comme étant le résultat d'un stress oxydatif et d'une activité **Fyn** accrue, ce qui fait que les globules rouges deviennent plus actifs dans la phosphorylation de **Tyr401** et une activité **G6PD** plus élevée. On pense que cela est dû à une interaction plus efficace des globules rouges avec le **G6PD** lorsque l'enzyme est dans une conformation plus active ou stable. **Fyn** cible **G6PD** afin de protéger **GSH** et **Pyx2**. Ces protéines sont nécessaires pour supprimer les peroxydes qui contribuent à l'hémolyse chez les personnes présentant un déficit en **G6PD**. Cela protège le corps du stress oxydatif et aide le corps à régénérer le **NADPH** et le **NADP**. Le **G6PD** utilise cet avantage pour assurer la régénération du **NADP-NADPH** en présence de stress oxydatif. La phosphorylation de **Tyr-401** par **G6PD** augmente la fonction des globules rouges selon les données. De plus, les données suggèrent que **Fyn** est un piègeur de radicaux oxydatifs qui réduit les radicaux libres. Une expérience de **2020** par [32] (**ZHANG et al**). Ont conclu que la surexpression de **Nrf2** provoquait l'expression de **Notch1** via une réaction entre **G6PD** et **HIF-1 $\alpha$** . Le renversement de **Keap1** a également provoqué l'expression de **Notch1** via une réaction similaire. **Fyn** joue également un rôle clé dans la physiologie des globules rouges ; l'expression accrue de **Fyn** a conduit à une expression accrue de **G6PD**, l'enzyme **PPP** limitant la vitesse. Le **G6P** - également connu sous le nom de ribulose-1-phosphate - est un intermédiaire glycolytique qui est produit lorsque la voie du pentose phosphate est régulée positivement en présence de **PPP** oxydatif. Lorsqu'elle est surexprimée, la **G6PD** sert d'indicateur pronostique pour plusieurs cancers. Il indique également une progression, des métastases ou la présence d'une maladie récurrente. Le **G6P** est ensuite oxydé en **NADPH** par le **PPP** oxydatif, qui est utilisé pour la production de **GSH**, la détoxification et la biosynthèse des graisses. L'activité des enzymes **PPP** clés **G6PD** et **TKT** est augmentée dans les cellules cancéreuses. Dans ce travail, nous avons constaté que deux enzymes **PPP** clés, **G6PD** et **TKT**, étaient régulées positivement dans les cellules **MCF-7** et **MDA-MB-231** surexprimant **Nrf2**, alors que la surexpression ectopique de **Keap1** et **Nrf2** contrecarrait **G6PD** et **TKT** dans la glande mammaire. Expression de **TKT** dans les cellules cancéreuses. Ces observations suggèrent que **PPP** est activé dans les cellules cancéreuses du sein surexprimées en **Nrf2**. L'un des principaux objectifs du **G-6-PD** est de réguler la production de **GSH** et de **NADPH**, qui à son tour module l'équilibre redox dans le corps en modifiant les niveaux de **ROS**.

Il affiche également graphiquement les relations phénotype/gène associées à cette entrée par rapport aux résultats OMIM. La série de phénotypes est affichée à **2 nœuds** de profondeur avec le gène associé et le phénotype suivant. À partir des parcelles, nous avons noté différentes relations phénotype-génotype entre le gène **G6PD** et l'expression d'autres maladies apparentées. Pour, le type de mutation en question et son identifiant apparaissent dans la base de données.

Nous voyons sur la **figure 21** que la première maladie directement liée à la **G6PD** était le paludisme, et son expérience était [31] (**Manas Kotepuis1\***, **Kwuntida Uthaisar1**, et al) en **2016** ; et les résultats ont montré que le nombre absolu de monocytes chez les patients présentant un déficit en **G6PD** (**moyenne = 0,6103/UL**) était plus élevé que chez les patients sans déficit en cellules souches (**moyenne = 0,33103/UL**) **P < 0,05**, mais la différence n'était pas statistiquement importante. Observation entre statut **G6PD** et autres paramètres hématologiques (**p>0,05**).

L'ajustement de ces paramètres hématologiques a montré que le nombre absolu de monocytes différait significativement entre les patients avec et sans déficit en **G6PD** (**P < 0,05**), et le sexe était significativement associé à l'état clinique Le statut en **G6PD** (**P < 0,05**) et l'analyse multivariée ont également montré qu'il y avait toujours une différence significative dans le nombre de monocytes entre les deux groupes (**P < 0,05**). Le nombre absolu de monocytes chez les patients présentant un déficit en **G6PD** était plus élevé que chez les patients sans déficit en **G6PD**. La cause principale de l'augmentation du nombre de monocytes est étayée par des études antérieures montrant qu'une certaine proportion de cellules phagocytaires contenant de l'hème circulant est étroitement liée aux parasites sanguins et à la gravité de la maladie chez les patients atteints de paludisme. Les monocytes hématopoïétiques sont également altérés car ils ne génèrent pas de bouffées oxydatives et ne peuvent pas répéter la phagocytose. De plus, lors d'un stress oxydatif parasitaire, les globules rouges déficients en **G6PD** sont lysés et signalent ainsi plus de phagocytose que les globules rouges normaux. Cela explique souvent pourquoi le paludisme est léger ou modéré, et plus grave, chez les personnes présentant un déficit en **G6PD**.

Le déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (**G6PD**) est le déficit enzymatique le plus répandu dans le monde. Elle est causée par une mutation du gène **G6PD** sur le chromosome **X**. C'est une enzyme héréditaire qui affecte principalement les garçons. En raison du manque de sujets ingérant des haricots, l'accident d'hémolyse, aussi appelé « obésité », se transmet principalement de la mère à l'enfant.

Notre travail utilise des outils bio-informatiques pour étudier les caractéristiques génétiques de la **G6PD**. Nos résultats montrent qu'il existe plusieurs mutations affectant l'enzyme **G6PD** au niveau de l'exon ((l'**exon 5** mutation **c.186C>T** inclut l'expansion en changeant la thymine en cytosine en position **186**, l'**exon 4** mutation **c.264N>T** inclut l'exon du gène **G6PD 4** en position **264** est passé de **N** à thymine, tandis que dans l'**exon 12**, la mutation **c.51C>A** est remplacée par l'**exon 12** du gène **G6PD** en position **50** cytosine en glande Composé de purines, et la mutation **c.286A>G** dans l'**exon 13** consiste de l'adénine en position **286** au niveau de l'**exon 13** sur le gène **G6PD** en guanine

Il affecte donc sa structure (**3D**) et sa fonction, il provoque une anémie hémolytique due à une hémolyse aiguë, et nous avons comparé ces résultats avec plusieurs expériences menées par plusieurs chercheurs ciblant des mutations exposées par l'enzyme **G6PD**. Nous en déduisons que les résultats sont différents des études que nous avons réalisées dans la section

de bio-informatique asymétrique. Depuis, on a découvert que les carences enzymatiques ne se limitent pas aux globules rouges. Par rapport aux résultats de la régulation de la **G6PD**, il existe plusieurs molécules qui affectent la **G6PD**, qui peuvent stimuler ou inhiber la **G6PD**, et certaines autres molécules jouent un rôle important dans la régulation de la **G6PD**. Concernant les troubles associés au déficit en **G6PD**, en comparant les résultats que nous avons obtenus à l'**OMIM** avec ceux obtenus en 2016 par [31] (**Manas Kotepuis et al**), nous avons remarqué des similitudes dans les résultats obtenus. La comparaison s'est concentrée sur l'association du **G6PD** avec le paludisme. Il existe d'autres maladies associées au **G6PD**, telles que : le diabète et le coronavirus.

# **Conclusion**

La carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase (**G6PD**) est la carence enzymatique la plus fréquente à l'échelle mondiale. Elle est causée par des mutations du gène **G6PD** porté par le chromosome **X**. C'est une pathologie enzymatique héréditaire qui affecte surtout les garçons. Il est encore appelé "favisme" à cause de la survenue d'accidents hémolytiques après ingestion de haricots chez des sujets déficients, et elle est principalement transmise par la mère à ses enfants.

Notre analyse à l'aide des outils bio-informatiques, ainsi que l'étude des caractéristiques génétiques de la **G6PD** ont montré qu'il y a plusieurs mutations touchant le gène de l'enzyme **G6PD** au niveau de l'exon ((**exon 5 mutation c.186C>T**, le changement d'une thymine vers une cytosine en position **186**, dans l'**exon 4 mutation c.264N>T** le changement de **N** vers une thymine en position **264**, et dans l'**exon 12 mutation c.51C>A** la substitution de la **cytosine** par une **Adénine** en position **50**, et dans l'**exon 13 mutation c.286A>G**, le changement d'une **Adénine** vers une **Guanine** en position **286**. De sorte qu'il affecte sa structure (**3D**) et sont fonction, il peut provoquer une anémie hémolytique résultant d'une hémolyse aiguë, nous avons comparé ces résultats avec plusieurs expériences menées par plusieurs chercheurs sur des mutations auxquelles l'enzyme **G6PD** est exposée, Nous avons déduit que les résultats étaient différents de ceux de l'étude que nous avons effectuée dans la partie bio-informatique asymétrique. Depuis la découverte que le déficit enzymatique ne se limite pas aux globules rouges seulement.

La régulation de **G6PD** dépend de plusieurs molécules, qui soit stimulent ou inhibent le **G6PD**, il existe également d'autres molécules de grande importance dans la régulation de la **G6PD** qui ont fait l'Object de plusieurs expériences menées par plusieurs chercheurs comme la **Fyn** kinase et **Nrf2**.

Le déficit en **G6PD** peut être associé à d'autres états pathologiques, en comparant les résultats que nous avons obtenus à **OMIM** et les résultats obtenus par (**Manas Kotepuis et al**) en **2016**, nous remarquons une similitude dans les résultats obtenus. La comparaison portait sur l'association de **G6PD** avec le paludisme. Et il y a autres maladies associées avec **G6PD** comme : diabète et coronavirus.

## REFERENCE

1. (Imène, étude in silico des mutations du gène CTFR provoquant la variabilité des formes de mucoviscidose, 2019)
2. (Manas Kotepuis1\*, Kwuntida Uthaisar1, Bhukdee PhunPhuech2 et Nuoil Phiwklam2) en 2016
3. Ainoune, S., Boufermel, S., & Benseghier, S. E. (2020). *Répartition préférentielle de la forme méditerranéenne de déficit en G6PD dans les pays arabes et méditerranéens* (Doctoral dissertation, Université de jijel).
4. ATI Rayene et CHELLALI Lamis. (2018, 07 03). Étude STATISTIQUE du Déficit en G6PD dans la région de . Constantine.
5. -Au S., Gover S., Lam V., Adams M. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase. The crystal structure reveals a structural NADP (+) molecule and provides insights into enzyme deficiency Struct. Fold. Des. 2000,8: 293-303.
6. Bancarel, J., Causse-le-dorze, P., &Traccard, C. (2010). Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase: intérêt du dépistage systématique dans les forces armées. Médecine et armées, 38(1), 125-130.
7. Boubrioua, A., Bourefrouf, O., Seghier, W., & Benseghier, S. E. (2021). *Recherche du variant africain A-du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase par PCR-RFLP* (Doctoral dissertation, Université-Jijel-).
8. -Dalal B., Kollmannsberger C. Drug-induced haemolysis and methaemoglobinaemia in glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. British Journal of Haematology. 2005, 129: 291.
9. Evan M. Braunstein ,MD,PHD. (2020, 09). Déficit en glucose-6-phosphate déshdrogénase.
10. H. Wajcman,F. Galactéros,C. R. Biologies 327 (2004) le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : protection contre le paludisme et risque d'accidents hémolytiques. 711-720
11. Hamdellou, W., Bouhbila, A., & Benseghier, S. E. (2016). *Etude épidémiologique descriptive du déficit en G6PD dans la wilaya de Jijel* (Doctoral dissertation, université de jijel).
12. Laib, W., Rekina, I., & Benseghier, S. E. (2013). *Le déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD)* (Doctoral dissertation, Université de Jijel).
13. Lee J, Park J, Choi H, Kim J, Kwon A, Jang W, Chae H, Kim M, Kim Y, Lee JW, Chung NG, Cho B. Genetic Profiles of Korean Patients With Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Ann Lab Med. 2017 Mar;37(2):108-116. doi: 10.3343/alm.2017.37.2.108. PMID: 28028996; PMCID: PMC5203987.
14. -Luzzatto L., Arese P. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. The new England journal of medicine. 2018, 378:60-71.

15. Matte' Alessandrone, Lupo Francescua, et al. (2020, juillet 11). Fyn Régule spécifiquement l'activité de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase des globules rouges.
16. Naif S. Karadsheh<sup>1\*</sup>, Nisreen A. Quttaineh<sup>1</sup>, Salem N. Karadsheh<sup>2,3</sup> et Mohammad El-Khateeb<sup>4</sup>. (2021). Effet du déficit combiné en G6PD et du diabète .
17. Naoki Horikoshi<sup>abc</sup>, Sunhee Hwang<sup>ré</sup> et al. (2020). défauts structurels à longue portée par mutations pathogènes dans les glucose-6-phosphate les plus graves déficit en déshydrogénase
- 18.** Nkhoma, ET, Poole, C., Vannappagari, V., Hall, SA et Beutler, E. (2009). La prévalence mondiale du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase: une revue systématique et une méta-analyse. *Cellules sanguines, molécules et maladies* , 42 (3), 267-278.
19. Ouattara, A. K., Yameogo, P., Traore, L., Diarra, B., Assih, M., Compaore, T. R., ... & Simpore, J. (2017). Prevalence, genetic variants and clinical implications of G-6-PD deficiency in Burkina Faso: a systematic review. *BMC Medical Genetics*, 18(1), 1-8
20. Pakparnich P, Sudsumrit S, Imwong M, Suteewong T, Chamchoy K, Pakotiprapha D, Leartsakulpanich U, Boonyuen U. Combined effects of double mutations on catalytic activity and structural stability contribute to clinical manifestations of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Sci Rep*. 2021 Dec 21;11(1):24307. doi: 10.1038/s41598-021-03800-z. PMID: 34934109; PMCID: PMC8692357.
21. Ramírez-Nava EJ, Ortega-Cuellar D, Serrano-Posada H, González-Valdez A, Vanoye-Carlo A, Hernández-Ochoa B, Sierra-Palacios E, Hernández-Pineda J, Rodríguez-Bustamante E, Arreguin-Espinosa R, Oria-Hernández J, Reyes-Vivas H, Marcial-Quino J, Gómez-Manzo S. Biochemical Analysis of Two Single Mutants that Give Rise to a Polymorphic G6PD A-Double Mutant. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 26;18(11):2244. doi: 10.3390/ijms18112244. PMID: 29072585; PMCID: PMC5713214.
22. Recht, J., Ashley, E. A., & White, N. J. (2018). Use of primaquine and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency testing: divergent policies and practices in malaria endemic countries. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(4), e0006230
23. S Rani, FP Malik, J Anwar, RZ Paracha-peerj. (2022). étude de l'effet de la mutation sur la structure et la fonction de l'enzyme G6PD :une étude comparative de simulation de moléculaire dynamique.
24. -Salvador A., Savageau M. Quantitative evolutionary design of glucose 6-phosphate dehydrogenase expression in human erythrocytes. *Proceedings of National Academy of Sciences of United States America*. 2003, 100 : 14463-8.
25. Saoud, M. Z., Benkirane, S., Bennis, F. Z., Mechal, Y., Mamad, H., Dahmani, F., ... & Masrar, A. (2019). Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase: À propos de 54 cas. *Hématologie*, 25, 16.
26. Saul Gomez-Manzo, Jaime Marcial-Quino, America Vanoye-Carlo, Hugo Serrano-Posada. Glucose-6-phosphate déshydrogénase : mise à jour et analyse de nouvelles mutations dans le monde. *Revue internationale des sciences moléculaires* 2016 (12) 2069

27. Stanley Oiseth , Lindsay Jones , Evelin Maza ; 7 juillet 2022. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ; lecturio.com.
28. Wajcman, H., & Galactéros, F. (2004). Le déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase: protection contre le paludisme et risque d'accidents hémolytiques. *Comptes rendus biologies*, 327(8), 711-720.
29. Yamoul, M. (2016). Anémie hémolytique par déficit en g6pd chez l'enfant à propos de 30 cas. thèse: en médecine. Université Mohammed v- rabat, 125p
30. Yu R, Chen CR, Evans D, Qing X, Gotesman M, Chandramohan G, Kallay T, Lin HJ, Pedigo TP. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency presenting with rhabdomyolysis in a patient with coronavirus disease 2019 pneumonia: a case report. *J Med Case Rep*. 2022 Mar 14;16(1):106. doi: 10.1186/s13256-022-03322-w. PMID: 35287717; PMCID: PMC8919902.
31. Zhang HS, Zhang ZG, Du GY, Sun HL, Liu HY, Zhou Z, Gou XM, Wu XH, Yu XY, Huang YH. Nrf2 promotes breast cancer cell migration via up-regulation of G6PD/HIF-1 $\alpha$ /Notch1 axis. *J Cell Mol Med*. 2019 May;23(5):3451-3463. doi: 10.1111/jcmm.14241. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30809937; PMCID: PMC6484400.

## Liste des outils

- NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- BLAST: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>
- UNIPROT: [www.uniprot.org/](http://www.uniprot.org/)
- GOOGLE SCHOLAR: <https://scholar.google.com/>