

ACTIVITE A5-4 : L'ORIGINE DE LA PHENYLCETONURIE

Question : En mettant en relation les informations apportées par ces données, déterminez l'origine de la phénylcétonurie et proposez un traitement pour cette maladie.

Les caractéristiques de la phénylcétonurie.

La phénylcétonurie est une maladie affectant un nouveau né sur 17 000 et responsable d'une altération mentale progressive importante (dégénérescence des cellules nerveuses) en l'absence de traitement approprié. Certains sujets atteints sont caractéristiques par la pâleur de leur visage et la couleur claire de leurs yeux et de leurs cheveux.

Les voies de transformation de la phénylalanine.

La phénylalanine est un acide aminé d'origine alimentaire, présent en grande quantité dans les protéines animales. Dans l'organisme, la phénylalanine est transformée par le foie en un autre acide aminé, la tyrosine. Cette tyrosine sert, elle-même, à la fabrication de mélanine. La mélanine est un pigment noir présent en plus ou moins grande quantité dans les cellules de la peau, de l'iris de l'œil et à la base du cheveu et du poil.

Chez une personne non malade, la conversion de la phénylalanine en tyrosine est possible grâce à une enzyme appelée PAH.

L'accumulation de phénylalanine dans le sang est très toxique pour les neurones non matures du cortex cérébral (avant 6 ans) et peut entraîner leur destruction ou empêcher leur fonctionnement.



2 Test de dépistage de la phénylcétonurie. En France, la phénylcétonurie touche un nouveau-né sur 17000 (50 cas dépistés par an environ). Le dépistage systématique de la maladie est réalisé au troisième jour de vie par prélèvement, au niveau du talon, d'un échantillon de sang dans lequel on dose la phénylalanine.

Dosage de la phénylalanine dans le plasma et l'urine de différents individus.

	Plasma		Urine	
	Individu normal	Individu atteint	Individu normal	Individu atteint
Phénylalanine (mg pour 100mL)	1 à 2	15 à 63	30	300 à 1000

Les causes de la phénylcétonurie.

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de découvrir les causes de la phénylcétonurie. Dans 63% des familles touchées, cette anomalie correspond à une différence dans une protéine appelée PAH, comportant 452 acides aminés, dont la synthèse est contrôlée par un gène, pouvant présenter deux allèles.

		270	280	290	300	310	320	330	
▶ Allèle individu sain	◀ ▶ 0	GCTCTGACAAACATCATCAAGATCTTGAGGCATGACATTGGTGCCACTGTCCATGAGCTTTCACGA							
Allèle indiv. malade	◀ ▶ 0	GCTCTGACAAACATCATCAAGATCTTGAGGCATGACATTGGTGCCACTGTCCATGAGCTTTCATGA							
Prot. individu sain	◀ ▶ 0	AlaLeuThrAsnIleIleLysIleLeuArgHisAspIleGlyAlaThrValHisGluLeuSerArg							
Prot. individu malade	◀ ▶ 0	AlaLeuThrAsnIleIleLysIleLeuArgHisAspIleGlyAlaThrValHisGluLeuSer							

3 Portions de séquence des PAH d'un individu sain et d'un individu atteint de phénylcétonurie et portions de séquences des allèles correspondants. Les individus atteints de phénylcétonurie possèdent deux allèles mutés de ce gène qui sont chacun à l'origine d'une PAH non fonctionnelle.

Position de la mutation	Diminution de l'activité de l'enzyme		
	Légère	Modérée	Forte
Dans le site actif	20 %	0 %	80 %
Dans un autre domaine que le site actif	54 %	6 %	40 %

4 L'impact de différentes mutations sur l'activité de la phénylalanine hydroxylase. Il existe de nombreuses mutations de la PAH.