

**Suite; Polymorphisme des enzymes de
métabolisme Phase II, Exemple Glutathion S
transférase**

La glutathione S transferase

Les glutathion S-transférases (GST) présentent une importante famille d'isoenzymes polymorphes réparties en huit classes : **mu** (GSTM), **alpha** (GSTA), **pi** (GSTP), **thêta** (GSTT), **zêta** (GSTZ), **sigma** (GSTS), **kappa** (GSTK) et **omega** (GSTO)

Les GST sont des enzymes dimériques solubles avec une masse moléculaire d'environ 25 kDa. Chaque sous-unité GST porte deux sites de fixation : le premier est spécifique du glutathion réduit (GSH), site « G », alors que le second est pour le substrat proprement dit, site « H ».

Tableau III. Localisation tissulaire des GST les plus étudiées [1, 2, 5, 6].

Enzymes GST	Alpha	Mu					Pi	Thêta	
	A1/2	M1-1	M2-2	M3-3	M4-4	M5-5	P1-1	T1-1	T2-2
Érythrocyte	–	–	–	–			±	+	
Cerveau	±	+	+	++	+	+	++	–	
Vessie	+	+					++		
Peau	++	±	–	–			++	–	
Cœur	±	+	(+)	(+)	(+)	(+)	++	–	
Testicule	++	+	+	++	++	+	+		
Foie	++	+	(+)	(±)	+	–	(+)	+	+
Poumon	+	+	(+)	(+)	(+)	+	++	–	
Lymphocytes		+							
Estomac/intestin	+	±					+		
Muscle	–	+	++	–	+	–	++	–	
Rein	+	+	(+)	–	+	–	+	–	
Ovaire	+				+		+		
Pancréas	+	(+)			+	–	+		
Placenta	–	–	–	–	+	–	++	–	
Prostate	+						++		
Utérus	+				+		+		

++ : expression forte ; + : expression moyenne ; (+) : expression faible ; – : pas d'expression.

Tableau II. Nomenclature, localisation chromosomique et caractéristiques physico-chimiques des GST humaines les plus étudiées [1-3, 5, 6].

Classes	Enzymes	Autres nomenclatures	AA	PM	PI	Gènes	Localisation chromosomique
Alpha							
hGSTA1	hGSTA1-1	GST2-type 1 ou GST ϵ	222	26,9	8,9	<i>hGSTA1</i>	6p12.1
hGSTA2	hGSTA2-2	GST2-type 2 ou GST γ	222	26,9	8,4	<i>hGSTA2</i>	6p12.1
hGSTA3	hGSTA3-3		nd	nd	nd	<i>hGSTA3</i>	6p12.1
hGSTA4	hGSTA4-4		222	25,7	5,8	<i>hGSTA4</i>	6p12.1
hGSTA5	hGSTA5-5		nd	nd	nd	<i>hGSTA5</i>	6p12.1
Mu							
hGSTM1	hGSTM1a-1a	GST1-type 2 ou GST μ	218	26,7	6,1	<i>hGSTM1</i>	1p13.3
	hGSTM1b-1b	GST1-type 1 ou GST ψ	218	26,6	5,5	<i>hGSTM1</i>	1p13.3
	hGSTM1a-1b	GST μ / ψ	218	26,6	5,8	<i>hGSTM1</i>	1p13.3
hGSTM2	hGSTM2-2	GST4	218	26,3	5,4	<i>hGSTM2</i>	1p13.3
hGSTM3	hGSTM3-3	GST5	225	26,5	5,2	<i>hGSTM3</i>	1p13.3
hGSTM4	hGSTM4-4		218	26,4	5,2	<i>hGSTM4</i>	1p13.3
hGSTM5	hGSTM5-5		218	26,0	nd	<i>hGSTM5</i>	1p13.3
Pi							
hGSTP1	hGSTP1-1	GST3 ou GST π	210	23,0	4,8	<i>hGSTP1</i>	11q13.3
Thêta							
hGSTT1	hGSTT1-1	GST θ	240	26,7	4,6	<i>hGSTT1</i>	22q11.2
hGSTT2	hGSTT2-2	GSTT2	244	25,1	nd	<i>hGSTT2</i>	22q11.2

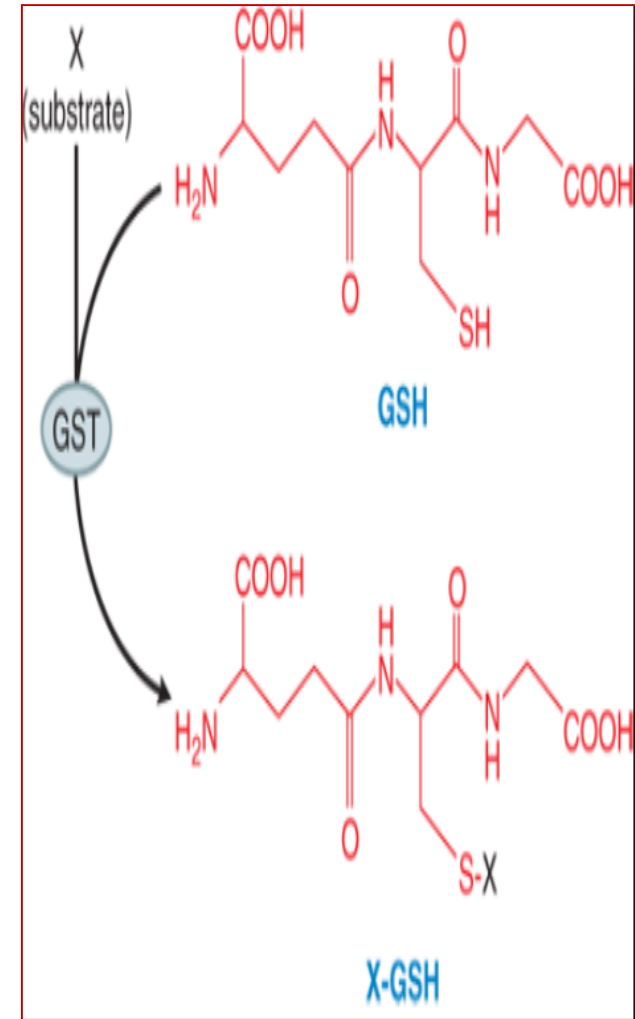
AA = nombre d'acide aminé par sous-unité ; MM : masse moléculaire d'une sous-unité exprimée en kilodalton (kDa) ; PI : point isoélectrique ; nd = non déterminé.

Fonctions de GST

Les fonctions biologiques remplies par les GST sont diverses. Les plus importantes sont la détoxification des xénobiotiques, le transport, le métabolisme des éicosanoïdes et l'activation de certains substrats.

En effet, les GST catalysent la conjugaison du GSH à différents substrats électrophiles, issus de la phase I, nocifs pour la cellule.

Par conséquent, elles constituent une importante ligne de défense protégeant les composants cellulaires (ADN, lipides et protéines) des effets délétères induits par ces composés. **La réaction de conjugaison aboutit à la formation de l'acide mercapturique qui sera ensuite excrété via la bile ou le rein.**



Les GST jouent aussi un rôle important dans le transport des composés endogènes (les hormones, les stéroïdes, l'acide urique et la bilirubine) et dans le métabolisme des éicosanoïdes (synthèse des prostaglandines E2, F2a, D2 et des leucotriènes C4, E4)

Bien que la grande majorité des xénobiotiques soit neutralisée par les GST, il existe plusieurs cas pour lesquels la catalyse impliquant ces enzymes ne conduit pas à une détoxification complète.

Ainsi, certains conjugués néoformés sont instables et peuvent être clivés donnant des métabolites souvent très toxiques.

***Ex**, dans le cas des hydrocarbures mono- ou di-halogénés tels que le dibromométhane et le dichlorométhane, la conjugaison GST dépendante conduit directement à l'activation du substrat impliquant surtout l'isoenzyme GSTT1. Cette conjugaison conduit à l'activation du substrat via la formation d'un composé électrophile **très réactif**, l'ion épisulfonium. Ce dernier est hautement mutagène et est responsable de la néphrotoxicité et de la carcinogénèse de ces composés.*

Polymorphisme de GST

Cinq classes de GST exhibent des polymorphismes génétiques : GSTA, GSTM, GSTP, GSTT et GSTZ. Les polymorphismes les plus étudiés et documentés sont ceux relatifs aux sous-classes GSTM1, T1 et P1.

Tableau IV. Principaux polymorphismes caractérisés pour les classes GST les plus étudiées [2, 5, 6, 8, 10, 11].

Classe GST	Gène	Variants alléliques	Conséquence
Mu	<i>hGSTM1</i>	<i>hGSTM1*A</i>	Lys173
		<i>hGSTM1*B</i>	Lys173Asn
		<i>hGSTM1*0</i>	Absence de l'enzyme
Pi	<i>hGSTP1</i>	<i>hGSTP1*A</i>	Ile105/Ala114
		<i>hGSTP1*B</i>	Ile105Val/Ala114
		<i>hGSTP1*C</i>	Ile105Val/Ala114Val
		<i>hGSTP1*D</i>	Ile105/Ala114Val
Thêta	<i>hGSTT1</i>	<i>hGSTT1*A</i>	Wt
		<i>hGSTT1*B</i>	Thr104Pro
		<i>hGSTT1*0</i>	Absence de l'enzyme

*Ces changements ont une incidence sur la structure tridimensionnelle de l'enzyme et sur la stéréospécificité du site catalytique. In vitro, l'activité enzymatique de la GSTP1 est quatre fois plus faible pour les variants alléliques GSTP1*B et GSTP1*C comparés à l'allèle de référence GSTP1*A

*GSTM1*0 et GSTT1*0 sont des allèles nuls

Implication sur la réponse pharmacologique aux xénobiotiques/ médicaments

- Risque de toxicité chez les métaboliseurs lents, lié particulièrement à l'exposition prolongée au métabolites de la phase I hautement électrophiles et toxiques.
- Quelques polymorphismes de GST sont impliqués dans la pathogenèse et/ou la prédisposition au cancer.