

BIOSYNTHESE ET RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE L'HEMOGLOBINE

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

PLAN

INTRODUCTION

BIOSYNTHESE DE L'HEME

I- Structure

II- Lieu et étapes de synthèse

III- Régulation de la synthèse

IV- Aspects génétiques

BIOSYNTHESE DE LA GLOBINE

I- Structure

II- Lieu et étapes de synthèse

III- Régulation de la synthèse

BIOSYNTHESE DE L'HEMOGLOBINE

I- Union de l'hème et de la globine

II- Pathologies génétiques de l'Hb

RÔLE DE L'HEMOBLOBINE

CONCLUSION

BIOSYNTHESE ET RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE L'HEMOGLOBINE

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

INTRODUCTION :

- L'Hb est une chromoprotéine qui a une structure globuleuse formée de 4 sous unités identiques 2 à 2. chaque sous unité ou monomère comporte :

- une partie protéique= globine
- un groupement prosthétique non protéique= l'hème

- C'est le constituant spécifique de l'hématie.

- C'est un pigment dont la fonction est de fixer, transporter et délivrer la qté d'o₂ nécessaire au fonctionnement normal des tissus (=pouvoir oxyphorique de l'Hb).

- Les valeurs normales de l'Hb :

* chez l'homme : 13g/dl * chez la femme : 12g/dl * chez l'enfant : 11g/dl

BIOSYNTHESE L'HEME :

- C'est la fraction non protéique de l'Hb qui fixe l'O₂

I- Structure :

- 4 noyaux pyrroliques.
- nombreuses doubles liaisons responsables de la coloration.
- un atome de fer qui a 4 liaisons avec le cycle pyrrolique et 2 avec la globine.

II- Lieu et étapes de la synthèse :

- Elle se fait dans les mitochondries des erythroblastes où toutes les enzymes nécessaires sont réunies jusqu'au stade de réticulocytes.

- A partir de la glycine et de l'acide succinique, une série de précurseurs intermédiaires sont synthétisés : les porphyrines.

- S amino-lévulinate synthétase= enzyme mitochondriale dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal, dérivé de la vit B6.

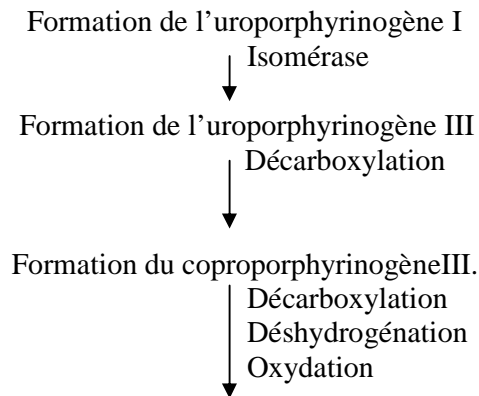
↓
- Formation de l'acide β amino β cétoadipique= composé instable qui se décarboxyle spontanément en acide s amino lévulinique (ALA)

↓
Condensation de 2 ALA en présence d'ALA déshydrase.

↓
Formation de pBG (porphobilinogène)

↓
Condensation de 4 pBG en présence de pBG désaminase.





Formation de la protoporphyrine dans la mitochondrie

- Incorporation d'un atome de fer ferreux, en présence de l'hème synthétase (enzyme mitochondriale activée par l'excès de fer et inhibée par le plomb) et donc formation de l'hème qui fixe une molécule d'O₂

- Lorsque la 1^{ère} molécule d'O₂ se fixe sur la 1^{ère} sous unité, toutes les autres unités vont avoir une affinité accrue pour l'O₂.

- Le fer provient de :

- * l'hémolyse des GR dans le système réticulo-endothéliale médullaire.
- * des réserves surtout hépatiques sous forme de ferritine.
- * de l'alimentation, transporté par la sidérophiline.

NB : - l'Hb qui fixe l'O₂ est appelé oxyhémoglobine (HbO₂)₄.

- l'Hb qui ne fixe pas l'O₂ est appelé désoxyhémoglobine (Hb)₄

- dans certaines circonstances physiologiques, le fer Fe²⁺ s'oxyde en Fe³⁺ et aboutit à la formation de la méthémoglobine.

III- Régulation de la synthèse de l'hème :

- l'érythropoïétine stimule la synthèse de l'hème.
- Il y a un rétrocontrôle négatif de l'hème sur l'ALA synthétase
- Il y a une relation entre l'hème et la globine : si la synthèse des chaînes de globine ↓ la production de l'hème ↑ ce qui freine sa synthèse.

IV- Aspects génétiques :

- La biosynthèse de l'hème fait intervenir plusieurs enzymes (ALA synthétase, isomérase, l'hème synthétase) la production des enzymes dépend du gène de structure.

- Un certain nombre d'anomalies illustrent cet aspect génétique :

* La porphyrie érythropoïétique congénitale :

- autosomique récessive.
- due à un défaut d'isomérase.
- s'accompagne de l'élimination de porphyrine type I dans les urines.

* La porphyrie hépatique aigue intermittente :

- due à un défaut enzymatique avec ↓ de la synthèse de l'hème et fonctionnement excessive de l'ALA synthétase.

* S'accompagne de l'élimination urinaire d'ALA et PBG.

BIOSYNTHESE DE LA GLOBINE :

- C'est la fraction protéique de l'Hb.

I- Structure :

- 4 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2.
- Chaque chaîne porte une molécule de l'hème.
- Ces chaînes sont : α , β , γ et δ .

II- Lieu et étapes de synthèse : idem à la synthèse des protéines

A- Structure Iaire :

- Transcription : à partir de l'ADN nucléaire est élaboré un ARN messager qui passe dans le cytoplasme pour être traduit.

- Traduction : la lecture de cet ARNm au niveau des ribosomes, est responsable de l'assemblage des AA les uns à la suite des autres pour former une chaîne peptidique linéaire. Ainsi, selon les séquences d'AA, leur nombre et leur nature on distingue 4 types de chaînes : $\alpha = 141$ AA ; β , γ , $\delta = 146$ AA.

B- Structure IIaire :

- Résulte d'une spiralisation de la chaîne avec création de liaisons hydrogène.
- Chaque chaîne est composée de 8 segments hélicoïdaux qu'on désigne par les lettres A→H ET 5 segments non hélicoïdaux.

C- Structure IIIaire :

- Chaque chaîne s'enroule sur elle-même tout en ménageant sur une côté une petite poche où se loge l'hème ainsi que la liaison entre l'hème et la globine.

D- Structure IVaire :

- Les 4 sous unités s'associent selon une symétrie tétraédrale d'où 3 types d'aires de contact :
 - contact $\alpha_1\beta_1-\alpha_2\beta_2$: zone rigide de l'Hb
 - contact $\alpha_1\beta_2-\alpha_2\beta_1$: caractérise les transitions allostériques de la molécule.
 - Contact $\alpha_1\alpha_2-\beta_1\beta_2$: peu nombreux.

E- Propriétés allostériques de l'Hb :

- L'Hb existe sous 2 formes :

* forme tendue : Hb réduite a peu d'affinité pour l'O₂.

* forme relax : Hb oxygénée a une affinité maximale pour l'O₂.

- Les liaisons entre les 4 sous unités sont à la base des propriétés allostériques de l'Hb et donc des propriétés de fixation et de libération de l'O₂. en effet, au cours de la fixation ou la libération de l'O₂, les sous unités se déplacent les unes par rapport aux autres, les principaux mvts se font au niveau des liaisons faibles.

III- Régulation de la synthèse de la globine :

- La synthèse de la globine est sous le contrôle de gènes régulateurs et opérateurs(non démontrés).

- Chez l'adulte :

* il existe une synthèse équivalente des chaînes α d'une part et des chaînes β d'autre part.

* la synthèse des chaînes δ est fixée à 2% de celle de β .

- En résumé, chez l'adulte, toutes les Hb sont formées de 2 chaînes α couplées à :

• 2 chaînes $\beta = \text{Hb A } (\alpha_2, \beta_2)$: 98-99% de l'Hb adulte.

• 2 chaînes $\delta = \text{Hb A}_2 (\alpha_2, \delta_2)$: 1-2% de l'Hb adulte.

• 2 chaînes $\gamma = \text{Hb F } (\alpha_2, \gamma_2)$: traces seulement.

- chez le fœtus : β et δ sont inhibées, par contre γ est synthétisée et s'unit à α dont l'élaboration est normale.

→Ce schéma est théorique, il y a d'autres facteurs surtout l'érythropoïétine qui pourrait favoriser la synthèse de l'Hb.

BIOSYNTHESE DE L'HEMOGLOBINE :

I- Union de l'hème et la globine : se fait :

- * par une liaison de coordination entre l'histidine F8 de la chaîne α ou β de la globine et le fer de l'hème.
- * par une série d'interactions faibles entre le noyau tétrapyrrolique et les parois de la poche de l'hème.

II- Pathologie, génétique de l'Hb :

- Anomalies portant sur les gènes régulateurs : entraînent des troubles quantitatifs de l'Hb, ce sont les thalassémies qui se caractérisent par :
 - * une insuffisance de production d'un type de chaîne.
 - * avec augmentation relative des autres chaînes normalement synthétisées.
 - * et augmentation importante de la production des chaînes normalement absentes (γ)
 - * Exp : thalassémies α : \downarrow de la synthèse des chaînes β avec \uparrow des δ et γ .
 - * les thalassémies existent sous forme homozygote ou hétérozygote.
- Anomalies portant sur les gènes de structure : entraînent un trouble qualitatif de la synthèse de l'Hb, ce sont les hémoglobinopathies qui sont caractérisées par :
 - * une mutation d'un gène de structure.
 - * avec substitution d'un AA dans la chaîne de globine qui est synthétisé en qté normale mais fonctionnellement anormale.
 - * mise en évidence par l'électrophorèse.

On en distingue :

* HbS ou drépanocytose :

- Substitution dans la chaîne β de l'acide glutamique en 6 par la valine \rightarrow précipitation de l'Hb dans le GR avec falciformation favorisée par l'anorexie.
- Existe sous une forme homozygote et hétérozygote.

* HbM = méthémoglobinémie congénitale : due à la substitution d'un AA au voisinage de l'hème, ce qui maintient le fer sous forme ferrique Fe^{3+} qui ne peut pas capter l' O_2 .

* Autres : hémoglobinoses C, D, E.....

- Associations : fréquentes, Exp : thalassémie + drépanocytose.

RÔLE DE L'HEMOGLOBINE :

- Lors du passage des GR dans les capillaires pulmonaires, l'Hb fixe directement l' O_2 qui s'y trouve et le transporte dans les tissus périphérique quand la pression partielle de l' O_2 est faible dans la sang. chaque molécule d'hème fixe une molécule d' O_2 \rightarrow coloration rouge des artères.

□ □ - Après avoir lâcher l' O_2 dans les tissus, l'Hb transporte le CO_2 des tissus vers les poumons où est libéré le CO_2 qui est ensuite rejeté dans l'air expiré par les poumons \rightarrow coloration sombre bleu des veines.

- NB : * la qté d' O_2 fixée à l'Hb représente environ 98% de l' O_2 total contenu dans le sang, l' O_2 circule, donc, sous forme majoritairement liée à l'Hb et ne passe à l'état dissous que lors des phénomènes d'échange.

* la courbe qui définit les relations chimiques entre la concentration d' O_2 liée à l'Hb et la pression partielle en O_2 est la classique « courbe de dissociation de l'Hb » (voir courbe) :

- la P50= pression partielle d'O₂ nécessaire pour saturer à 50% l'Hb dans les conditions standard, la valeur de la P50 = 27mmHg. Cette valeur↑ quand l'affinité de l'Hb pour l'O₂ baisse, et inversement, la valeur de la P50↓ lorsque l'affinité ↑.

CONCLUSION :

- L'étude de l'Hb représente un intérêt considérable du fait de la fréquence des anomalies de structure ou de synthèse qui constituent les maladies héréditaires les plus couramment observées.

*
**