

Hémoglobine

Introduction : les chromoprotéines

Gpe de P* colorées ayant gpmt prosthétique avec un élément métallique

2 gpes :

- chromoprotéines porphyrinique
 - pigments respiratoires :Hb ,cytochromes
 - enzymes héminiques : catalases, peroxydases
- chromoprotéines non porphyriniques :
 - caroténoP* ,flavoP* ,métalloP* (transferrines ,ferritine ,céruléoplasmine)

hb : 95% du poids sec du GR

I Structure et fonctionnement de l'Hb

1.1 Structure (p3)

MM=64.500

Structure quaternaire ,4 ssu

- globine :2 chaînes α et 2 chaînes β qui s'associent en 2 ensembles $\alpha \beta$
(141 aa) (146 aa)

Homologie de séquence et de structure ds l'espace des chaînes α et β

HbA (de l'adulte) : $\alpha_2\beta_2$

4 hèmes par m* d'Hb

Hb \$ée au cours de la maturation des c* qui conduisent aux GR

Contient 3 à 3.5 g de fer (\leftrightarrow 80% du fer)

Chaque hème contient 1 porphyrine =protoporphyrine IX (9^{ème} isomère sur 15 trouvés par Hans Fischer)

C'est un tétrapyrrole cyclique :4 noy reliés par 4 ponts α méthényles

3 types de substituants en β

-méthyle (CH₃)

-vinyle (CH₃-CH₂)

-propionate COO- CH₂ CH₂

L'hème contient du fer au milieu : ion ferreux relié à l'N par 4 de ses coordinance

Fer tjrs à état réduit Fe²⁺ ds Hb

≠ce avec les cytochromes :Hb n'est pas une P* d'or

Seul Fe²⁺ peut fixer l'O₂

◆ La myoglobine

Stocke l'O₂ ds la m*

Structure III α : MM=17.153 kDa

1 noyau hème

◆ Hb :

Chaque chaîne possède 8 hélices (75% de la m*) notées de A à H ;

à l'intérieur des chaîne ,résidus apolaires sauf 2 histidines

Région externe de la m* contient l'essentiel des résidus polaire et qlq apolaires
ex histidines :

His F8 liée au fer par sa 5^{ème} coordinence

His E7 forme un pont hydrogène avec l'O2 qui lui se lie au fer par la 6^{ème} coordinence

1.2 Fixation de l'O2

a) Courbes de saturation d'O2

P° ~100 au niveau alvéoles pulmonaires
~20- 30 ds tissus

1- Myoglobine

Courbe de type mickaëlien

2- Hb

Courbe de type sigmoïde

→Myoglobine a une forte affinité pour l'O2 ; ne le libère que si conc très faibles

→Hb a – d'affinité pour O2, tt se passe comme si elle avait une mauvaise affinité à P°
partielle faible, tout en conservant une meilleure affinité qd elle se trouve au niveau
pulmonaire

dc Hb conçue pour se charger d'O2 au niveau poumon et le libérer au niveau des tissus

b) Changement de conformation p4 5

CO peut se fixer à la place de O2 pour donner un composé très stable =carboxyHb

Au repos ,fer décalé par rapport au plan de l'hème (déformé)

1^{ère} m* d'O2 se fixe sur une chaîne α , sites β inaccessible

→Modif de la répartition des e- périphériques du fer →↓° Ø du fer qui rentre alors ds plan de
l'hème

Fer tire l'His vers lui donc l'hélice F portant l'His

En même tps, hélice F-hélice H bouge ce qui rapprochent :

-réorientation de l'arginine C141 term de la chaîne α

Comment l'Arg participe à un réseau de liaison ionique =ponts salins

Entre ssu

Arg casse les 2 ponts salins avec l'autre chaîne α ce qui facilite une + gde mobilité des 2
ensembles $\alpha\beta$

⇒Rotation de 45° ~ d'une paire $\alpha\beta$ par rapport à l'autre ce qui entraîne un remaniement des
ponts salins à l'interface $\alpha1\beta2$

∃ Commutation de la forme tendue (désoxy) à la forme relâchée (oxy)

Lorsqu'un gpmt M des ssu α a lié l'O2, l'ensemble de la m* d'Hb tend à passer de la forme
tendue, ayant peu d'affinité pour l'O2, à la forme relâchée à haute affinité pour l'O2

→Accès aux sites libres sur ssu qui s'agrandit et O2 peut entrer

T↔R

Facilite l'adhésion des autres m* d'O2 pour remplir les 4 sites ;O2 a un effet coopératif .on
parle de sites allostériques

c) Rôle du 2,3-diphosphoglycérate

p6 7

Formation de 1.3-BPG par dérivation de la glycolyse
15 -25% du flux de la glycolyse passe par le 2.3-BPG

Changement de conformation T→R :

Provoque resserrement de la cavité et expulsion du BPG

Perte du BPG par Hb se traduit par ↑ de l'affinité pour O₂

Ce qui rend Hb impropre à oxygéner les tissus

BPG ds Hb : rôle =favoriser libération d'O₂ au niveau des tissus sans que la fixation au niveau des poumons ne soit modifiée

Donc il a une fct° régulatrice importante sur Hb ; déplace l'eq en faveur de la forme T

Ce qui ↓ l'affinité de Hb pour O₂



↑ BPG ds l'organisme = signe d'effort :

Manque d'O₂ ds les tissus périphériques accroît l'accumulation du BPG

Conc ds érythrocyte =4mM

Effort → ↑ conc jusqu'à 7mM

Se passe lors de l'adaptation à l'altitude pour fournir O₂ aux tissus

Courbe :

↑ BPG tend à déplacer courbe vers la dte ; donne une libé accrue d'O₂ au niveau tissu

la forme T est favorisée par fixation du CO₂, de CL- ou par ↓° du pH

1.3 Libération d'O₂ aux tissus, transport du CO₂ et des protons aux poumons

Effet Bohr

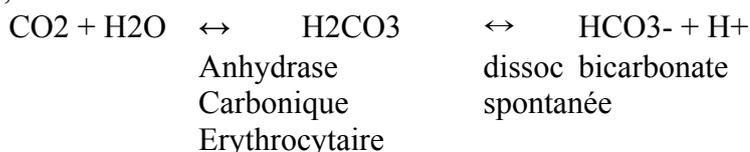
p7

effet Bohr =fait que l'affinité de Hb pour O₂ ↓ lorsque le pH ↓ (et inversement) et lorsque la P° partielle de CO₂ ↑ (↔)

•Ds les tissus actifs (tels que muscle en contraction) :

le métab libère du CO₂ et des acides organiques et minéraux ce qui ↓ le pH des fluides extrac*α et ↑ leur P° en CO₂

↑P CO₂ ds fluide favorise la diffusion du CO₂ ds les capillaires où le CO₂ diffuse ds les GR ds GR ,



Un syst tampon absorbe l'excès d'H⁺ :c'est Hb qui lie 2 H⁺ et libère 2 O₂ ,on dit que l'Hb apporte au sang un gd pouvoir tampon

Une partie du CO₂ (10 à 15%) peut se lier aux extrémités N-term de Hb



Dérivé
Carbamate

Libération d'acidité contribuant à l'effet Bohr

Fixation CO₂, ↓ pH et liaison H⁺ à Hb lui font prendre la forme tendue

Ce qui favorise la libération d'Hb,

P O₂ ↑ → O₂ diffuse vers fluides extrac^{*α} et dc vers les c* des tissus

Excès d'H⁺ qui n'est pas fixé à hb peut être neutralisé par tampons accessoires (P*, phosphates...)

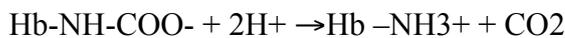
•Capillaires pulmonaires

P O₂ élevée, P CO₂ basse, pH + élevé

→Favorisent la transition T→R

Passage Hb à l'état R : elle lie O₂ et relâche ses H⁺

Ces H⁺ se lient à HCO₃⁻



Le CO₂ formé diffuse ds le sang vers les alvéoles pulmonaires où P O₂ basse →favorise son élimination par la respiration

Tout est coordonné : forme T/R, BPG, PO₂ PCO₂, pH

Pour favoriser la libération d'O₂ aux tissus et le maximum de prise d'O₂ aux poumons

II Biosynthèse de l'Hb

2.1 Lieu de synthèse

c* de la lignée érythroblastique

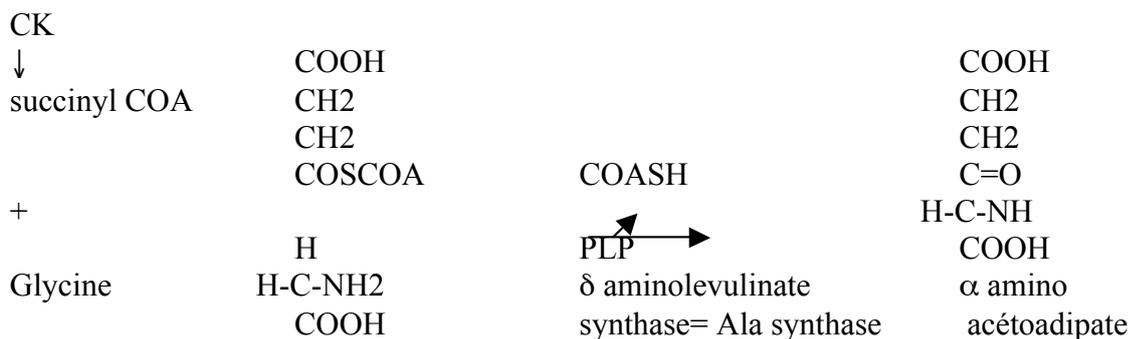
Hb en qtité croissante depuis EBF-U jusqu'à l'érythrocyte où ne se fait + la \$ car n'a + les mito et ARNm nécessaires

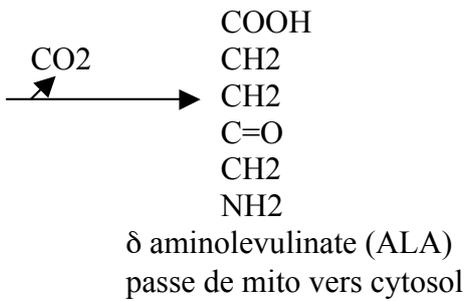
Réticulocytes juste avant aune petite capacité de \$

2.2 Synthèse de l'hème

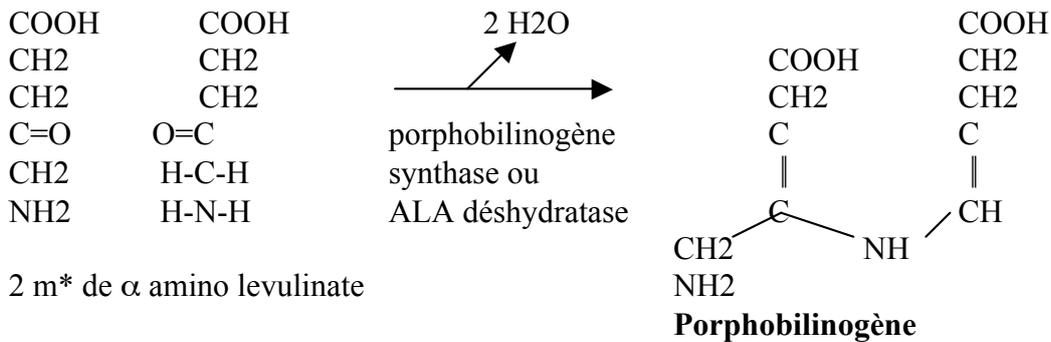
p8

♦ 1^{ère} phase mitochondriale



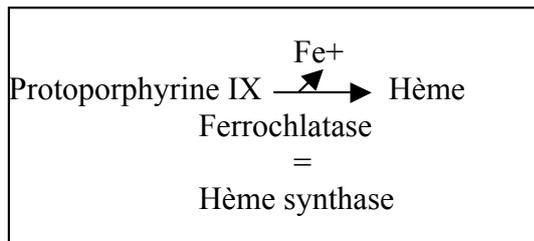


♦ 2^{ème} phase cytosolique



Suite 2^{ème} phase ds le cytosol

♦ 3^{ème} phase mitochondriale (suite)



Origine du Fe²⁺ : essentiellement des érythrocytes

Fe se lie à la transferrine et est capté par ttes les c* de l'érythropoïèse (EBF-U → réticulocytes) qui ont un R mb α pour la transferrine (GR ne l'a pas)

Transferrine relâche le fer ds le cytosol

Réduction en Fe²⁺ qui rentre ds la mito où se fait la \$ d'hème

L'hème quitte la mito pour aller ds RE où se fait la \$ de globine

Combinaison hème-globine → Hb

2.3 Synthèse de la globine, assemblage hème globine

Poly p10

Chaînes α arrivent à saturation

Chaîne β reste faible (présentent ds HbA2)

∃ Hb mineures :

HbA1 → Hb glycées (1 sucre)

Hème + 1 chaîne de globine → 1 ssu ou monomère x2 → dimère x2 → tétramère

2.4 Régulation

\$ coordonnée de l'hème et de la globine, il ne faut pas d'excès

2.4.1 Contrôle de la \$ de l'hème

Élément de régulation :

- ALA synthase

Enzyme allostérique soumise au rétrocontrôle de l'hème et de sa propre \$

\$ inhibée si conc en hème ↑

\$ activée si conc en hème ↓

- hème synthétase et ALA déshydratase

Ces 2 enzymes subissent un rétrocontrôle de l'hème

- passage à travers la paroi mitochondriale

- disponibilité en substrat

-en fer

-en cuivre (nécessaire pour ut fer)

- L'érythropoïétine (facilite la captation du fer)

2.4.2 Contrôle au niveau de la \$ de globine

- L'hème -induit la transcription des gènes
-facilite l'assemblage des chaînes α et β et le passage au dimère
- L'érythropoïétine stimule la transcription des gènes de globine

III Catabolisme de l'Hb

Une personne de 70 kg catabolise 6 g d'Hb /J

A partir de l'hémolyse des GR :

- 90% de l'hémolyse physio est extravasculaire

Ds macrophage du système réticulo endothéliale (rate, moelle, foie)

→Capte les vieux érythrocytes

Hb libérée dans c* et dégradée

- 10% sont intravasculaire

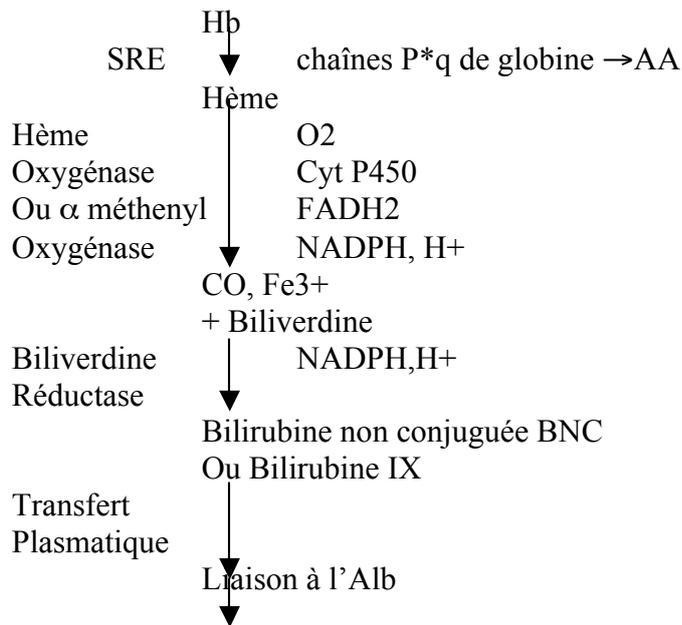
L'hb libérée dans les vaisseaux s'associe avec l'Haptoglobine

Ce complexe va être catabolisé au niveau du foie par les hépatocytes

Le catabolisme se fait dans les fractions microsomial, par un système enzymatique :

L'hème oxygénase

3.1 Formation de Bilirubine non conjuguée

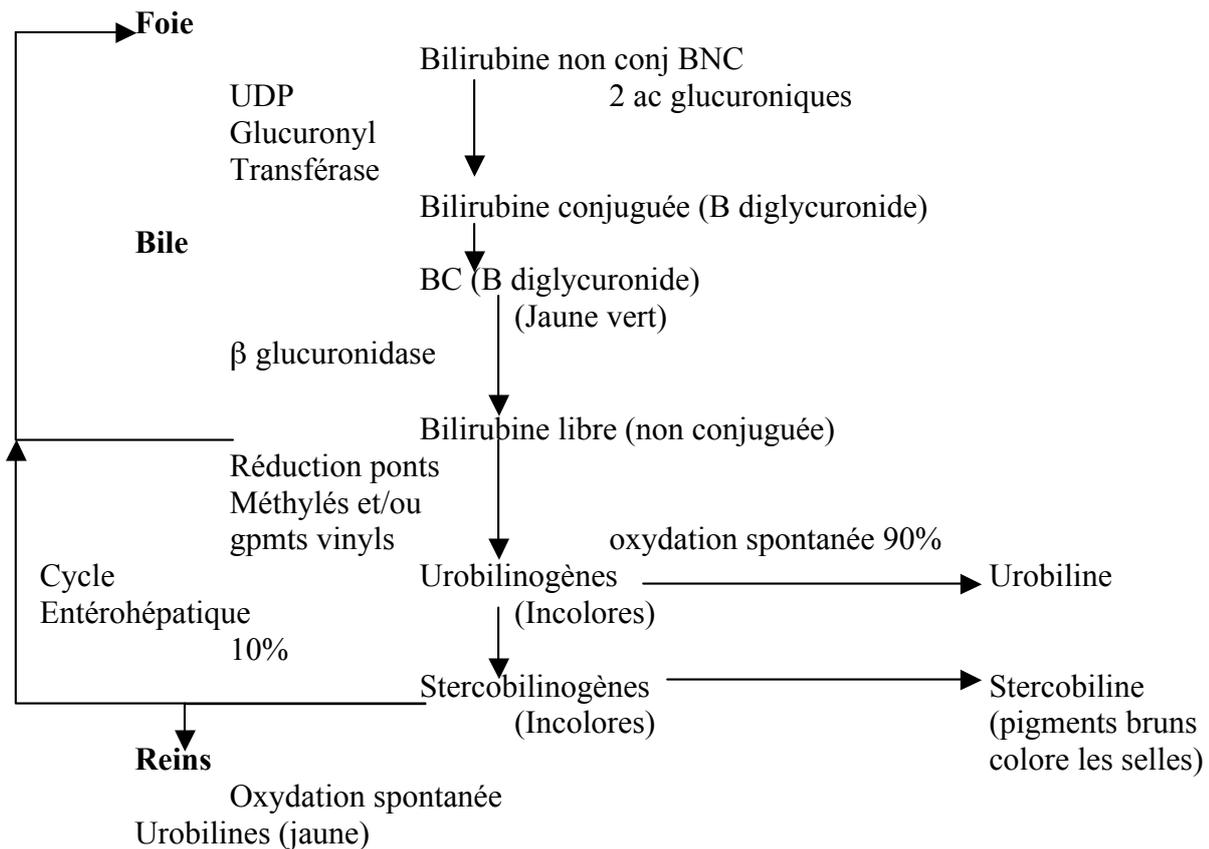


• Fe³⁺ passe ds la circulation et va se lier à la transferrine
 → recycle Fer évite élimination rénale

Si pas totalement lié à la transferrine, il est mis en réserve ssf de Sphéritine et d'Hémosidérine

• La Biliverdine va être réduite par la biliverdine réductase à NADPH en Bilirubine IX ou non conj ⇒ m* lipophile et acide

3.2 Transport de la BNC par le fer et étape intestinale de la Bilirubine



IV Les hémoglobinoses

4.1 Définition

◆ Hémoglobnopathies :

Affections dues à une atteinte d'origine génétique de la structure de la globine.
(Rq : Porphyries = atteinte de l'hème)

•Hémoglobinoses

→Hémoglobinopathies qualitatives liées à des variants structuraux

•Thalassémies (anémies du bassin méditerranéen)

→Hémoglobinopathies quantitatives

\$ d'une chaîne α ou β insuffisante ou nulle et de l'autre type de chaîne en excès qui s'accumule pdt la maturation des GR →↓ T1/2

ex : Maladie de Cooley = Thalassémie β

Dans hématies \exists : HbF ($\alpha_2\gamma_2$) jusqu'à 95 % de l'Hb
HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)

Le gène thalassémique inhibe la \$ de chaîne β

-Homozygotes →forme grave, anémie, espérance de vie ~20 ans max

-Hétérozygotes →mieux tolérée

4.2 La Dépranocytose

Anémie à cellules « Falciformes »

Modif de la chaîne β : glu 6 →Val

1 seul AA

Cette substitution crée une pièce adhésive en surface de l'Hb (HbS) qu'elle soit oxy ou désoxy

La désoxyHb va se polymériser pour former de long précipités fibreux à structure hélicoïdale

→Distorsion de l'érythrocyte en forme de faucille (Sickle Cell =hématie falciforme)

Très vulnérable à l'hémolyse →T1/2 GR ↓

Maladie fréquente chez noirs africains :en Afrique centrale ,Afrique de l'ouest, Noirs américains, MO, Inde...

\exists 2 formes :

◆ L'affection homozygote SS

Débute vers ~6 mois à 1 an, au moment où l'HbF laisse sa place à la chaîne β qui ici est anormale

→Anémie, retard de croissance, gros cœur, douleurs articulaires, déformation des os
Crises douloureuses abdominale (infarctus)

Analyse par électrophorèse :

HbS : 90 à 95%

HbA2: 1 à 3.5% →normale

HbF : 2 à 20%

HbA : 0%

→Évolution vers mort avant l'adolescence / accident pulmonaire, défaillance cardiaque, infection.

◆ L'affection hétérozygote AS

=Trait Dépranocytaire

Pas de signes cliniques part, psq asymptomatique

Danger si ↓ P° O₂

Pas de trt nécessaire

Paramètres hématologiques normaux

A l'exception de l'Indice de Distribution Erythrocytaire (modérément élevé)

•Electrophorèse :

HbS <50%

HbA ~50%

HbF Normales

HbA₂ Normales

1 noir /10 aux USA

4 /10 dans certains pays d'Afrique

→Ce gène protège les gens de la forme la + létale de la Malaria

Car la déformation de l'hématie fait perdre du K⁺ : nocif pour la formation de la Malaria

4.3 Autres hémoglobinoses :

~300 variants de l'Hb

•HbM His F8 ou F7 →Tyr (OH →ion phénate qui bloque le fer)

•Hb Hammersmith Phe →Ser →affinité + faible pour l'hème

•Hb C Glu →Lys

•Hb Gunhill Manque 5 AA sur chaîne β

•Hb Constat Spring chaîne α + longue (31 aa en +)

•Hb Leupore

2 chaînes α normales + 2 chaînes hybrides (début chaîne δ (HbS) - fin chaîne β (HbA))