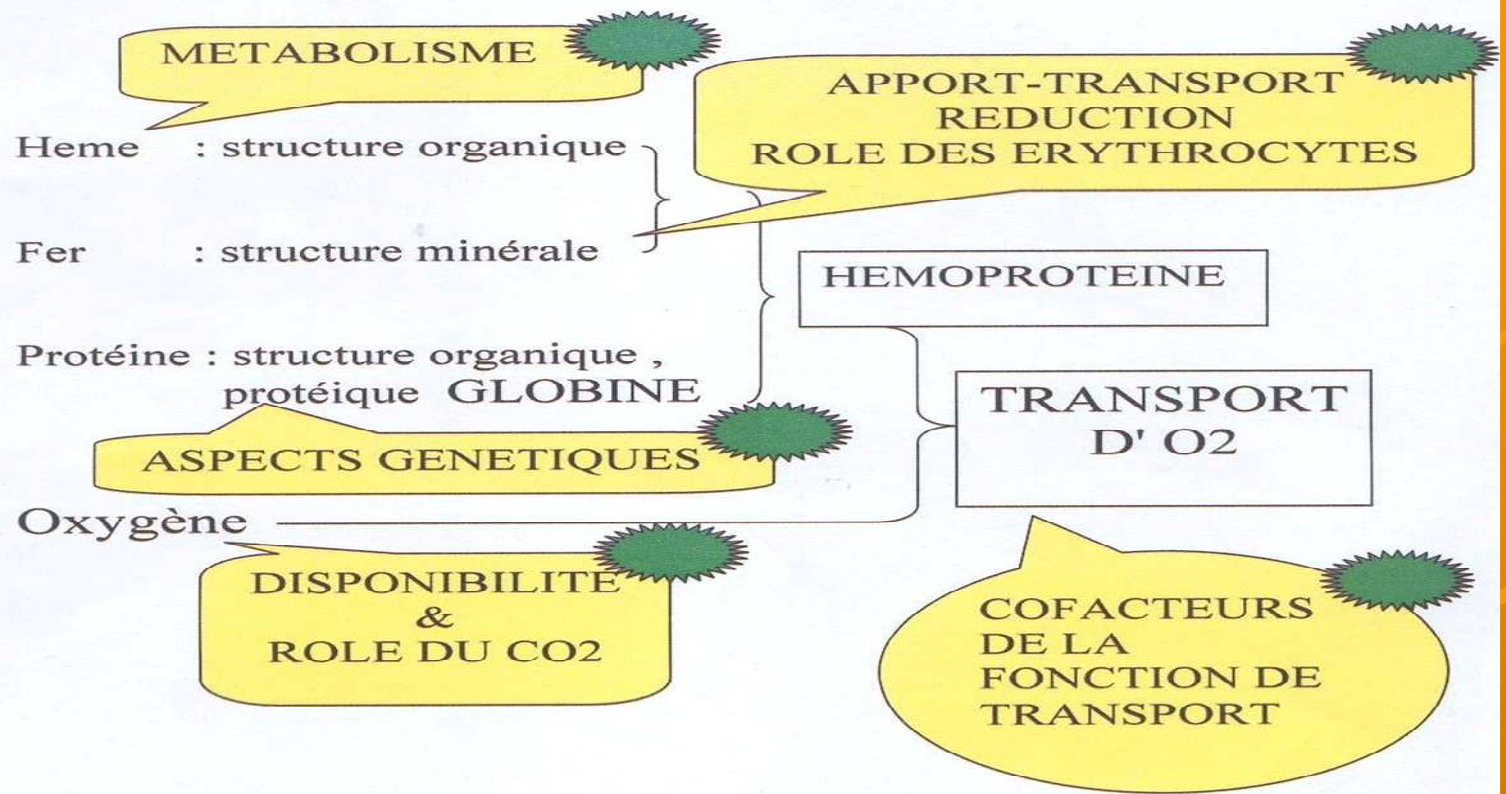


STRUCTURE ET FONCTION D'UNE PROTEINE GLOBULAIRE L'HEMOGLOBINE

TRANSPORT D'OXYGENE



A.. STRUCTURES

- 1/ Description : les partenaires et leur association à l'oxygène
- 2/ Evolution ancestrale de l'hémoglobine
- 3/ Evolution de l'hémoglobine au cours de l'ontogénèse

B . LES GENES DES PROTEINES . LES GLOBINES

- 1/ Localisation des familles de gènes au niveau des chromosomes
- 2/ Description :
 - a- gènes α
 - b- gènes β
 - c- épissage des genes α et β
- 3/ Régulation

C. METABOLISME DE L'HEME

- 1/ Synthèse
- 2/ Dégradation

D. LE FER

- 1/ Absorption
- 2/ Transport
- 3/ Mise en réserve

E. FONCTIONS DE L'HEMOGLOBINE

1/ Cinétique et structure :

différentes courbes (Myog. & Hb)
modifications structurales
allostérie

2/ Liaison au :

* CO

- CO₂
- H⁺ Effet Bohr et Cl
- 2-3 DPG et métabolisme du G.Rge

F. HEMOGLOBINES

1/ Normales

2/ mineures

3/ Foetales

4/Glycosylées

A.. STRUCTURES

1/ Description : les partenaires et leur association à l'oxygène

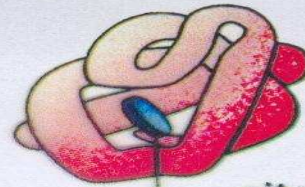
2/ Evolution ancestrale de l'hémoglobine

3/ Evolution de l'hémoglobine au cours de l'ontogénèse

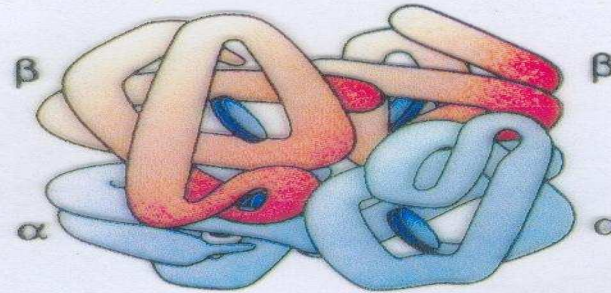


14

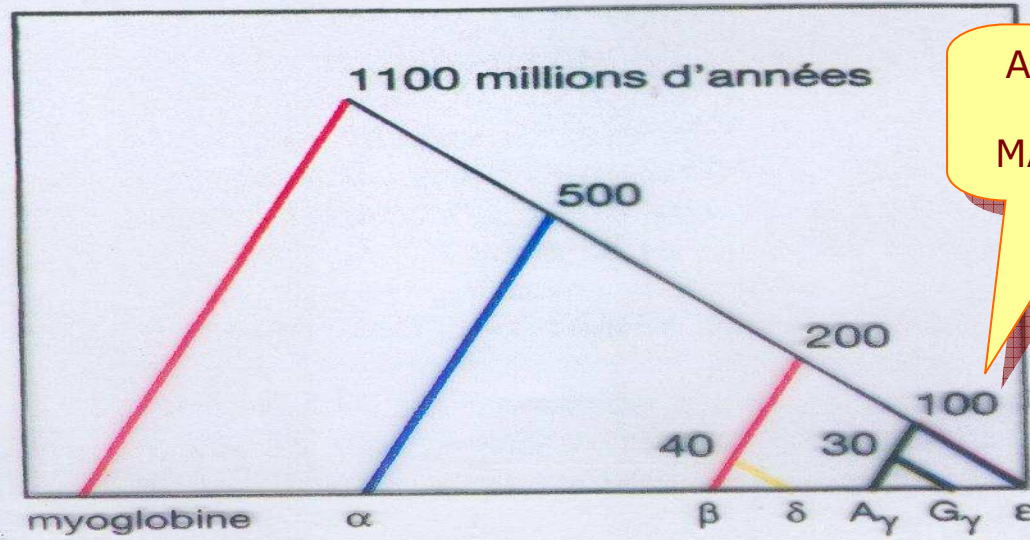
myoglobine



site de fixation de l'O₂



HbA



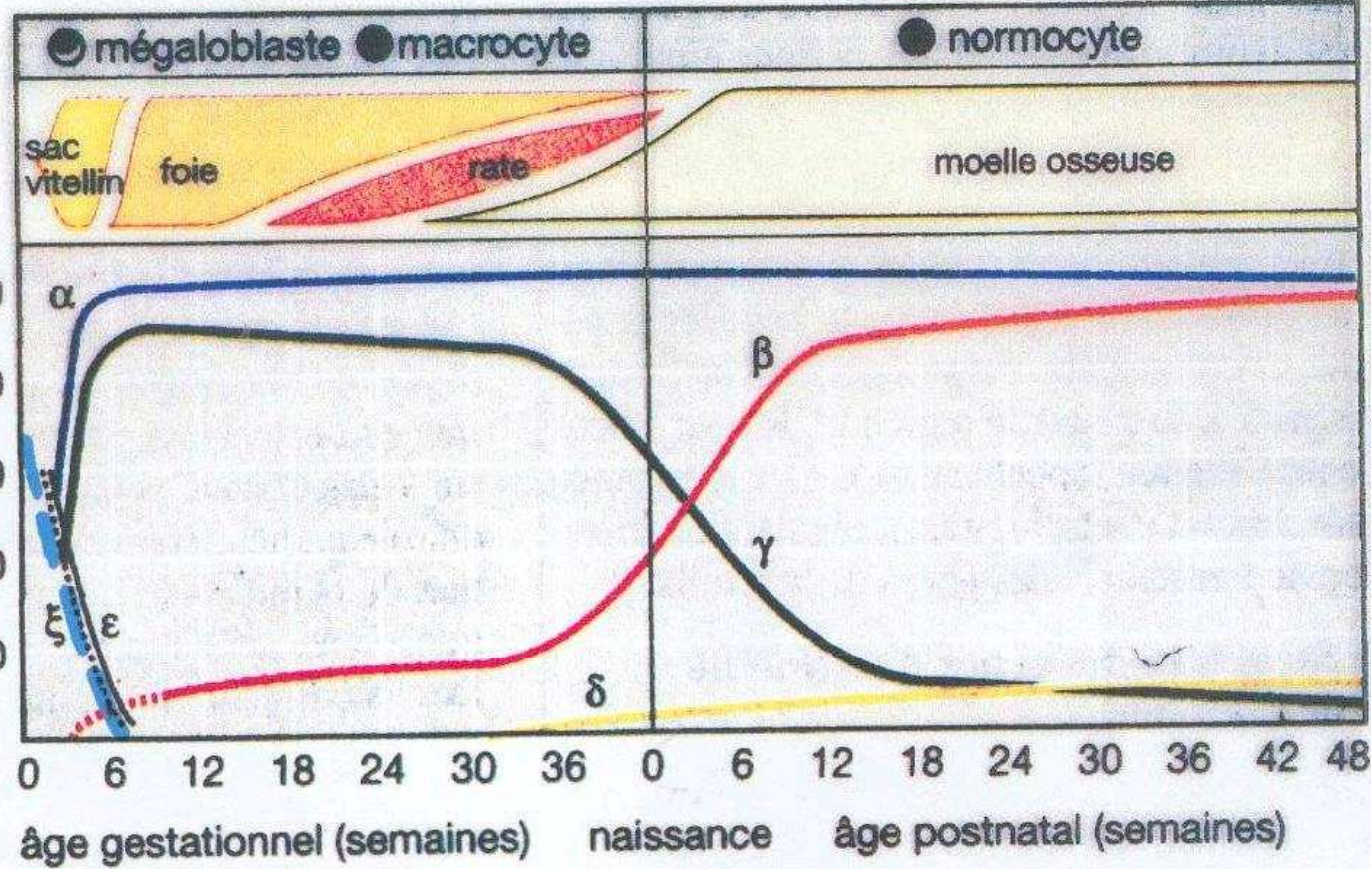
APPARITION DES MAMMIFERES

Évolution de l'hémoglobine

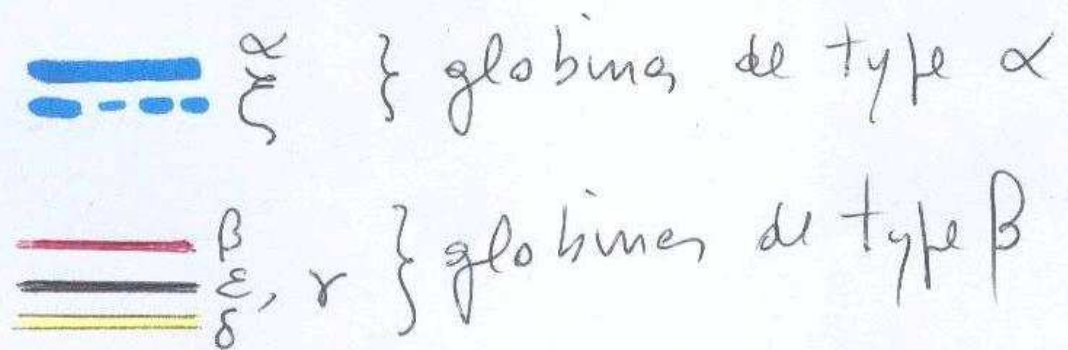
type cellulaire

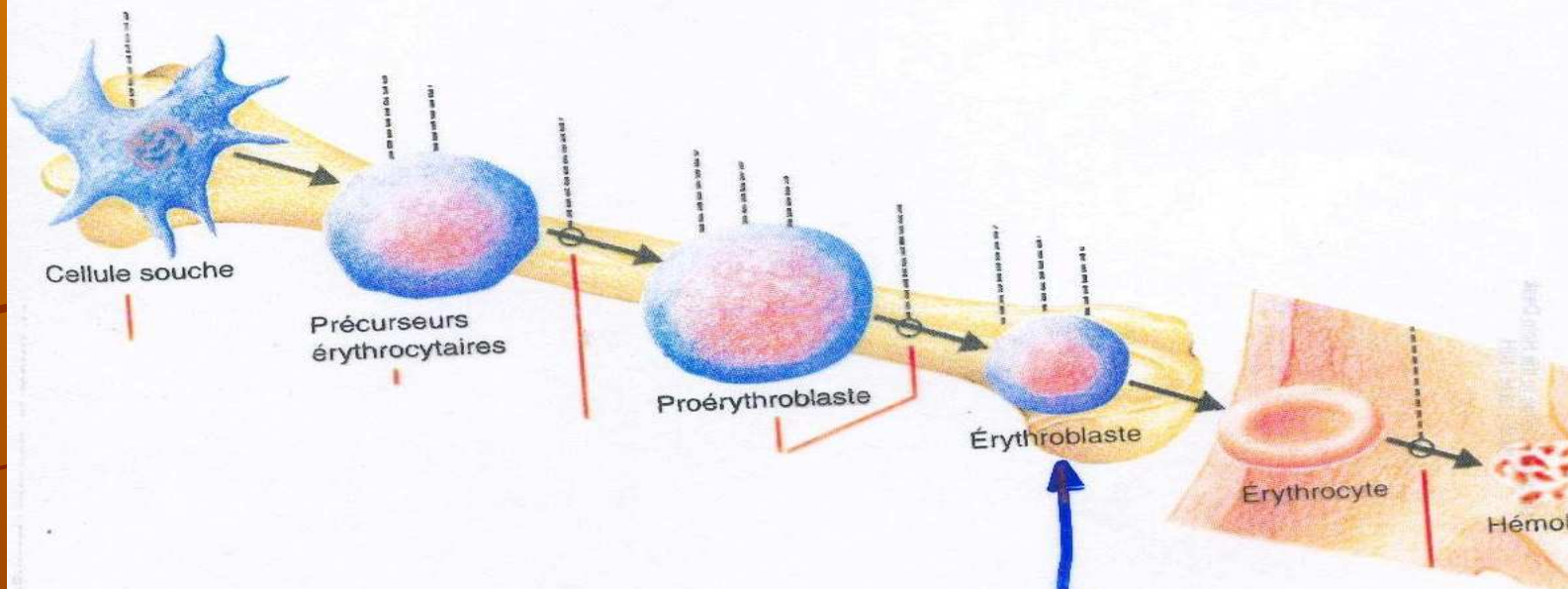
siège de l'érythropoïèse

pourcentage d'une chaîne de globine (par rapport à l'ensemble des globines synthétisées)



Synthèse de la globine ou cours de l'ontogénèse





**LOCALISATION TISSULAIRE
ET CELLULAIRE
DE LA SYNTHÈSE
DE L'HEMOGLOBINE**

synthèse
de
globine
+
synthèse
de
l'hème
+
intégration
du Fer

B . LES GENES DES PROTEINES . LES GLOBINES

1/ Localisation des familles de gènes au niveau des chromosomes

2/ Description :

a- gènes α

b- gènes β

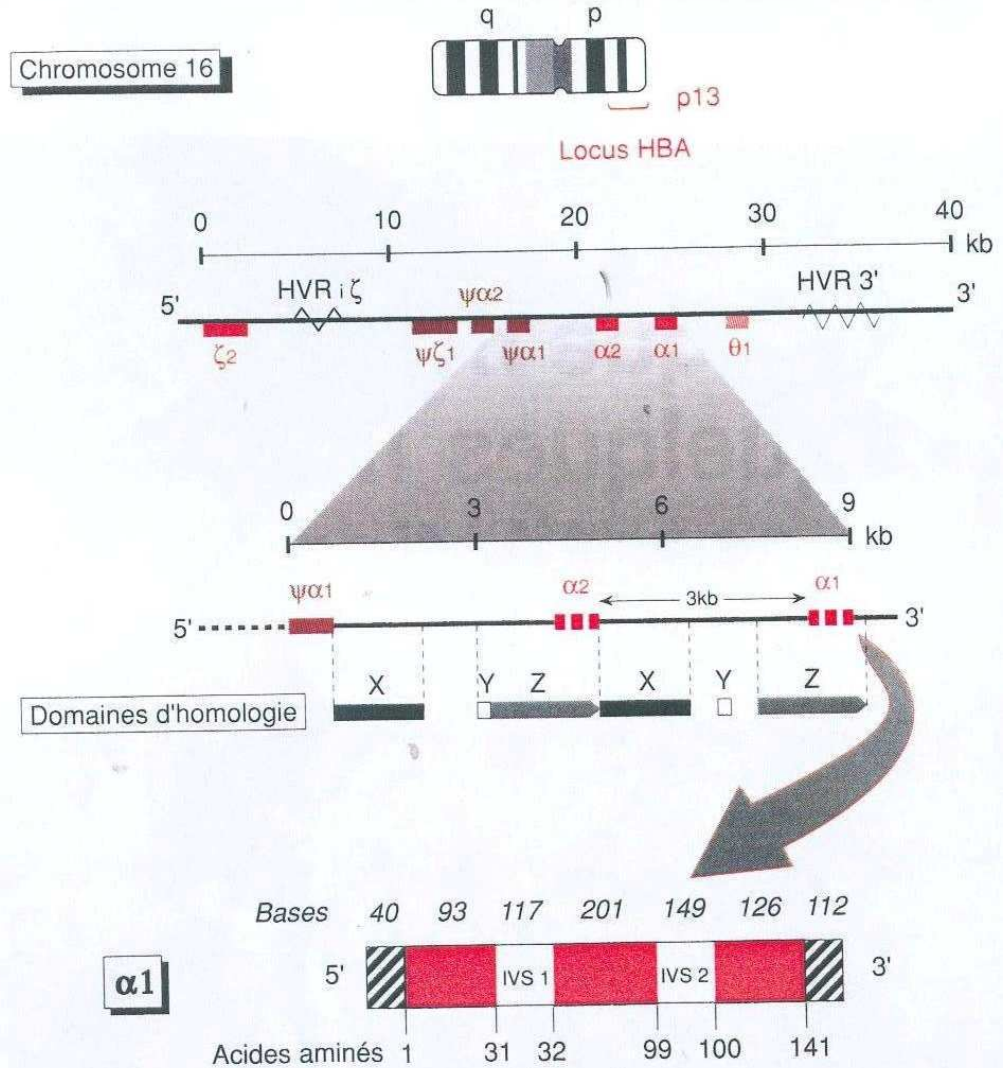
c- épissage des genes α et β

3/ Régulation



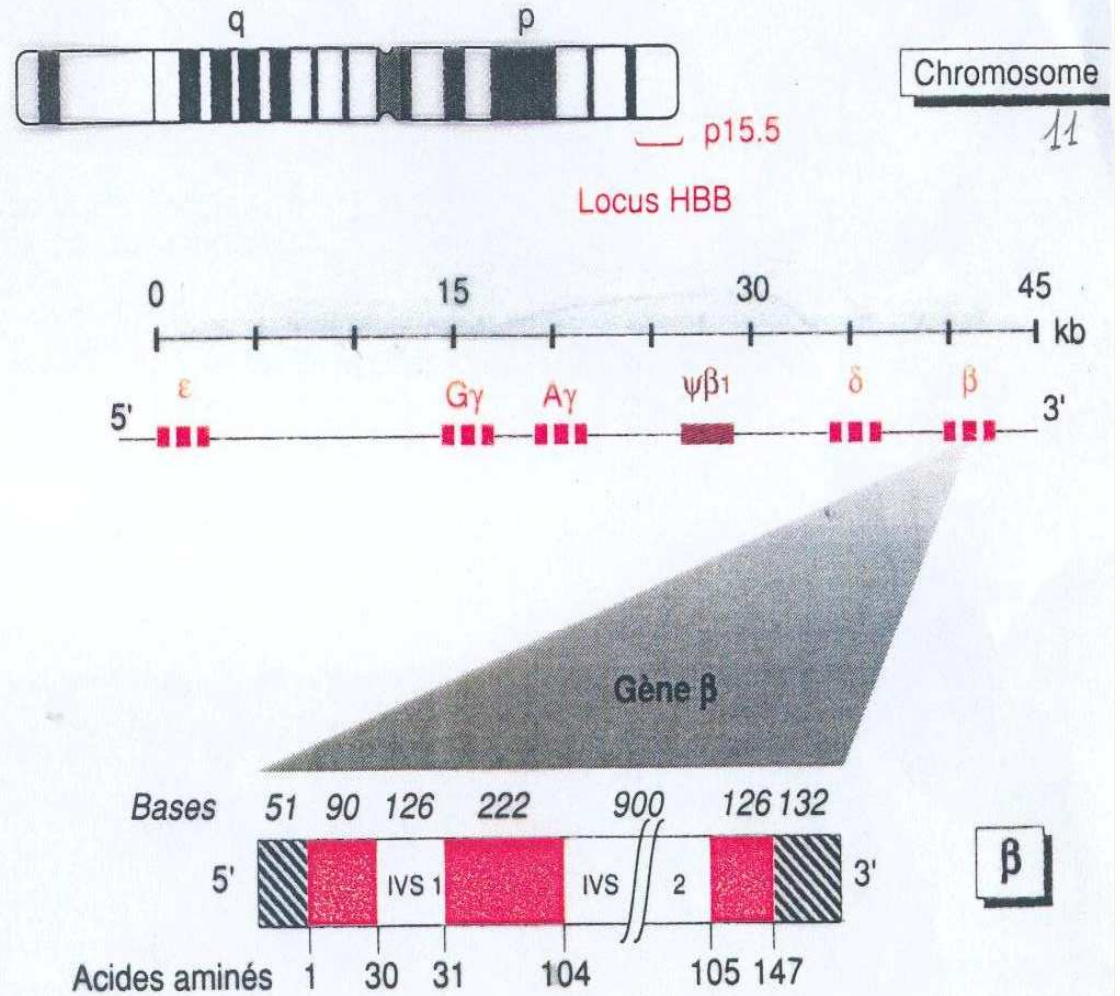
Figure 1 La famille des gènes de l'alpha-globine humaine

En rouge : les exons traduits ; en hachuré : les exons non traduits ; en blanc : les introns ; en rouge foncé : les pseudo-gènes.



La famille des gènes de la bêta-globine humaine

En rouge : les exons traduits ; en hachuré : les exons non traduits ; en rouge foncé : pseudo-gène.



Cette situation évoque non seulement une duplication ancestrale

18 19 20 21 [22] X Y

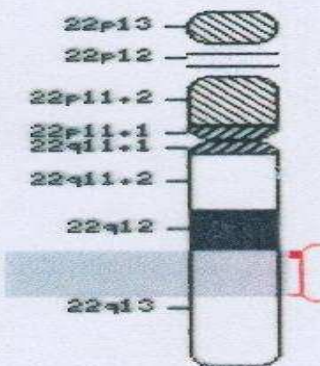
Display settings

UPDATED

idence UPDATED

31938584 37772

Go



nes_seq	symb	orient.	links	cyto.	full name
TOM1		↓	sv ev	22q13.1	target of myb1 (chi
MCM5		↓	sv ev	22q13.1	minichromosome n
MB		↑	sv ev	22q13.1	myoglobin
APOL3		↑	sv ev	22q13.1	apolipoprotein L, 3
TXN2		↑	sv ev	22q13.1	thioredoxin, mitoch
NCF4		↓	sv ev	22q13.1	neutrophil cytosolic
IL2RB		↑	sv ev	22q13.1	interleukin 2 recept
PSCD4		↓	sv ev	22q12.3-q13.1	pleckstrin homolog
GGA1		↓	sv ev	22q13.31	ADP-ribosylation f
MGC3731		↓	sv ev	22	hypothetical protein
HSPC025		↓	sv ev	22q	HSPC025
PRKCABP		↓	sv ev	22q13.1	protein kinase C, al
C22orf5		↑	sv ev	22q12	chromosome 22 op
KDELR3		↓	sv ev	22q13.1	KDEL (Lys-Asp-Gl
KIAA0063		↑	sv ev	22q13.1	KIAA0063 gene pr
NPTXR		↑	sv ev	22q13.1	neuronal pentraxin 1
RPL3		↑	sv ev	22q12.1-q12.3	ribosomal protein L
HSU79252		↓	sv ev	22q13	hypothetical protein
ADSL		↓	sv ev	22q13.2	adenylosuccinate ly

Search

Find in This View

Find

Advanced Search

MapViewer Home

Map Viewer Help
 Human Maps Help
 FTP

Data As Table View
Maps&Options

Compress Map

Region Shown:

Go

out
 zoom
 in



default
 master

Homo sapiens Map View build 33 **BLAST The Human Genome**

Chromosome: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 [16] 17 18 19 20 21 22 X Y

Master Map: Genes On Sequence **Maps & Options**

Total Genes On Chromosome: 1327 [2 not localized]

Region Displayed: 0-89M bp [Download Sequence/View Evidence](#)

Genes Labeled: 20 Total Genes in Region: 1325

	Symbol	O	LinkOut	E	Cyto	Description
16p13.3	HBA1	+	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	16p13.3	hemoglobin, alpha 1
16p13.2	SOX8	+	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	16p13.3	SRY (sex determining region Y)-box 8
16p13.13	GFER	+	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	16p13.3-p13.12	growth factor, augments of liver regeneration (ERV1 homolog)
16p13.12	KREMEN2	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16p13.3	kringle containing transmembrane protein 2
16p13.11	SRL	+	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	16p13.3	sarcalumenin
16p12.3	MGC24665	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16p13.13	hypothetical protein MGC24665
16p12.2	FLJ21240	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16p13.11	hypothetical protein FLJ21240
16p12.1	KIAA0220	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16p12.2	KIAA0220 protein
16q11.1	LOC112869	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16p11.2	hypothetical protein BC011981
16q11.2	MGC10500	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16p11.2	hypothetical protein MGC10500
16q12.1	FLJ13479	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16p11.2	hypothetical protein FLJ13479
16q12.2	MGC4840	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16q11.2	hypothetical protein MGC4840
16q13	FLJ10826	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16q12.2	hypothetical protein FLJ10826
16q21	KIFC3	+	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	16q13-q21	kinesin family member C3
16q22.1	FLJ12076	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16q22.1	hypothetical protein FLJ12076
16q22.2	LOC64174	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16q22.1	putative dipeptidase
16q22.3	FLJ11126	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16q22.1	hypothetical protein FLJ11126
16q23.1	FLJ34243	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16q22.3	zinc finger protein 1
16q23.2	LOC123872	+	- sv pr dl ev mm hm	C	16q23.3	similar to RIKEN cDNA 4930457P18
16q24.1	MVD	+	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	16q24.3	mevalonate (diphospho) decarboxylase

Search

Find in This View

Find

Advanced Search

Homo sapiens Map View build 33 BLAST The Human Genome

Chromosome: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 [11] 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y

Master Map: Genes On Sequence **Maps & Options**

Total Genes On Chromosome: 2027 [2 not localized]

Region Displayed: 0-13M bp Download Sequence/View Evidence

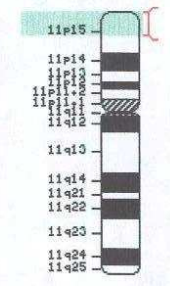
Genes Labeled: 20 Total Genes in Region: 352

MapViewer Home
 Map Viewer Help
 Human Maps Help
 FTP

Data As Table View
Maps&Options
 Compress Map

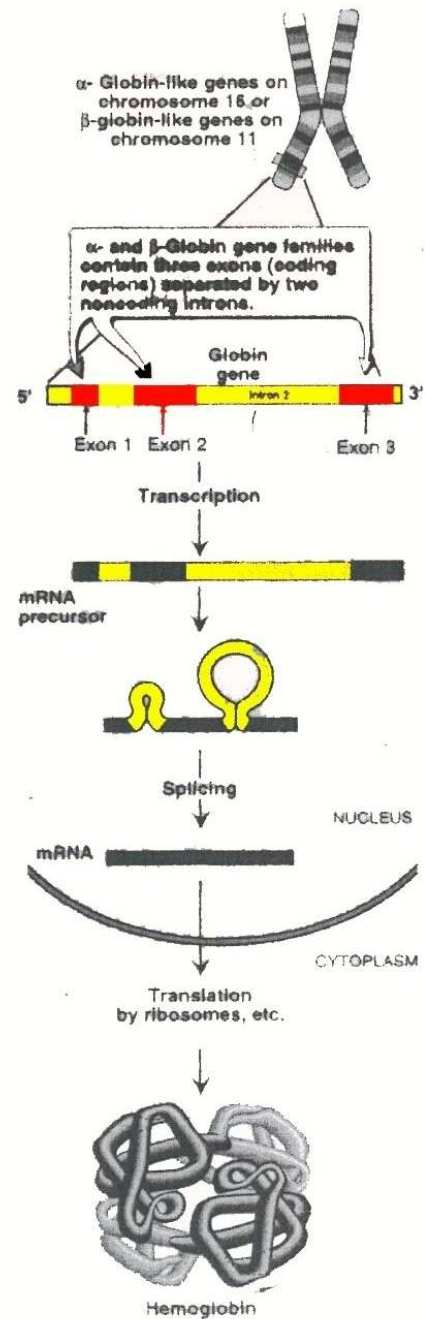
Region Shown:

out
 zoom
 in



Symbol	O	LinkOut	E	Cyto	Description
CD151	↑	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5	CD151 antigen
EPS8R2	↑	- sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5	EPS8-related protein 2
KIAA1542	↑	- sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5	KIAA1542 protein
RNH	↓	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5	ribonuclease/angiogenin inhibitor
PSMD13	↑	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 13
SYT8	↓	- sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5	synaptotagmin VIII
PHEMX	↓	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5	pan-hematopoietic expression
NAP1L4	↑	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5	nucleosome assembly protein 1-like 4
FLJ36102	↓	- sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5	hypothetical protein FLJ36102
SSA1	↑	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5	Sjogren syndrome antigen A1 (52kDa, ribonucleoprotein autoantigen)
OR52J2P	↓	- sv - dl ev mm hm	C	11p15.4	olfactory receptor, family 52, subfamily J, member 2 pseudogene
HBG1	↑	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5	hemoglobin, gamma A
TRIM34	↓	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	11p15	tripartite motif-containing 34
HPX	↑	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	11p15.5-p15.4	hemopexin
CLN2	↑	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	11p15	ceroid-lipofuscinosis, neuronal 2, late infantile (Jansky-Bielschowsky)
PPFIBP2	↓	OMIM sv pr dl ev mm hm	C	11p15.4	PTPRF interacting protein, binding protein 2 (liprin beta 2)
OR5E1P	↓	- sv pr dl ev mm hm	C	11p15.4	olfactory receptor, family 5, subfamily E, member 1 pseudogene
C11orf14	↑	- sv pr dl ev mm hm	C	11p15.3	chromosome 11 open reading frame 14
KIAA0033	↑	- sv pr dl ev mm hm	C	11p15.3	KIAA0033 protein
FLJ14966	↓	- sv pr dl ev mm hm	C	11p15.3	hypothetical protein FLJ14966

Map Viewer Home | Map Viewer Help | Human Maps Help | FTP | Data As Table View | **Maps&Options** | Compress Map | Region Shown: 13M | Go | out | zoom | in



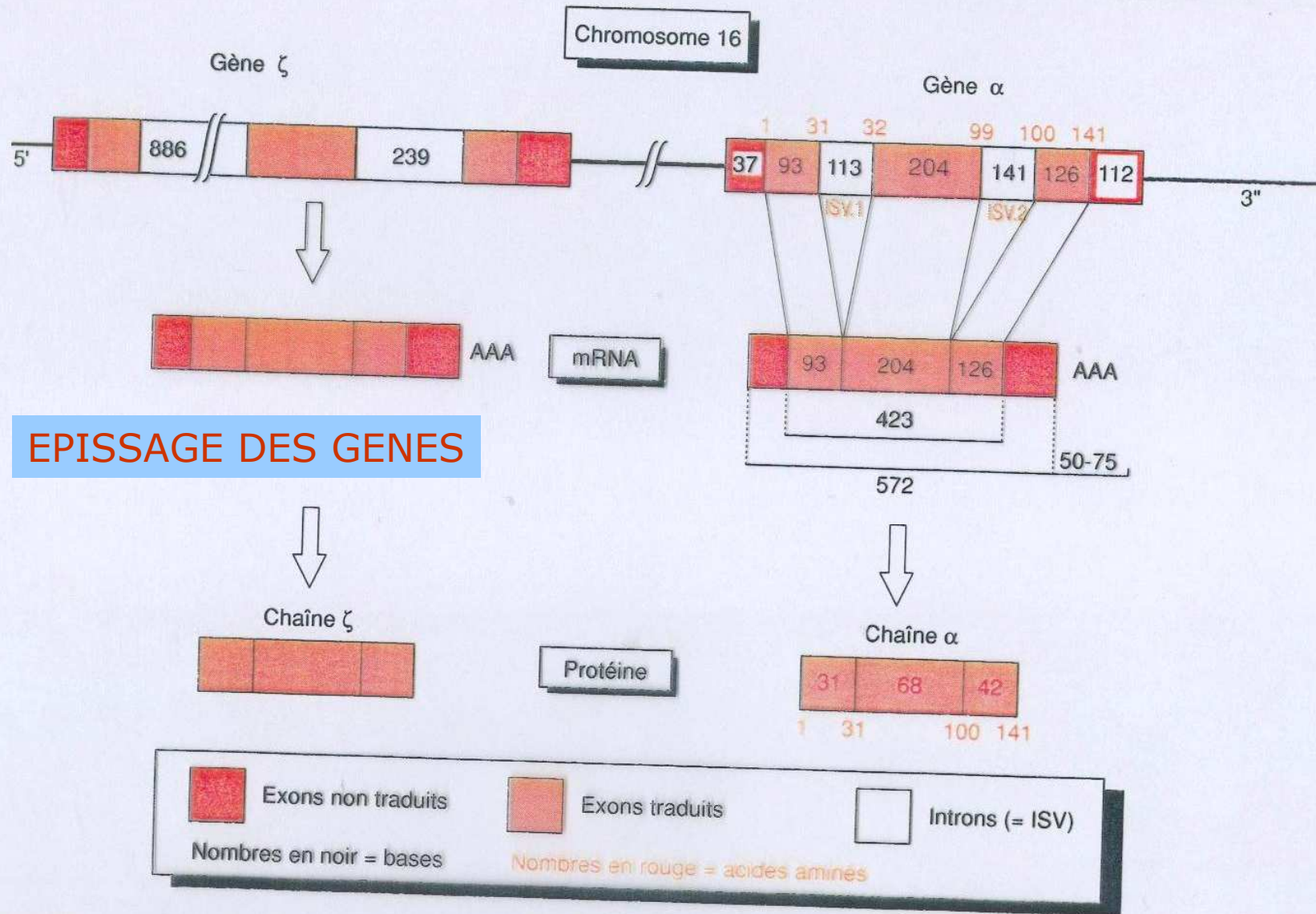
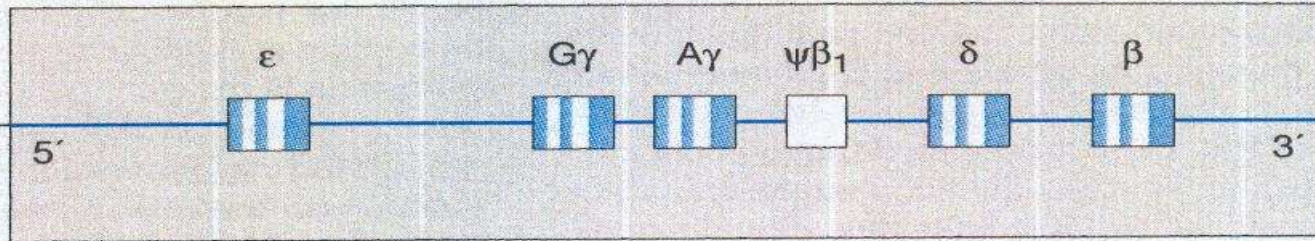
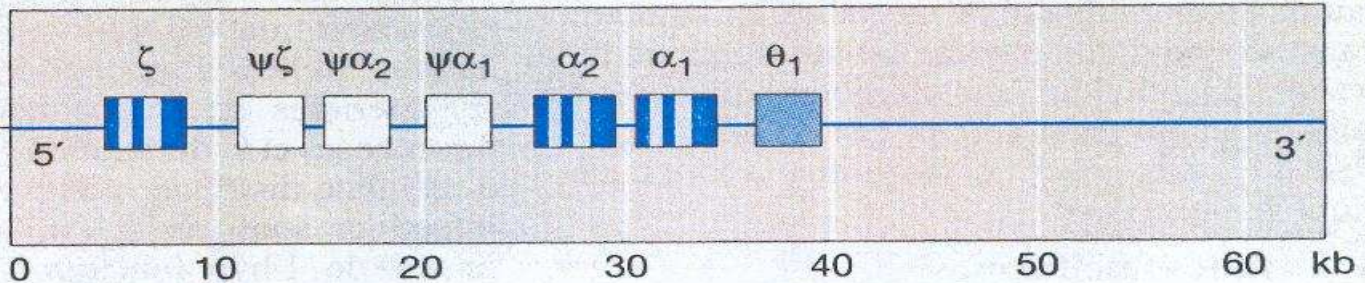


Figure 6-2 Organisation des gènes de la famille de l' α globine et les étapes de synthèse
 Les gènes α sont les plus courts des gènes de globine. Les deux introns sont excisés et le mRNA est traduit en un polypeptide de 141 acides aminés. Les introns des gènes ζ (principalement le premier) sont les plus longs de tous les introns des gènes de globine.

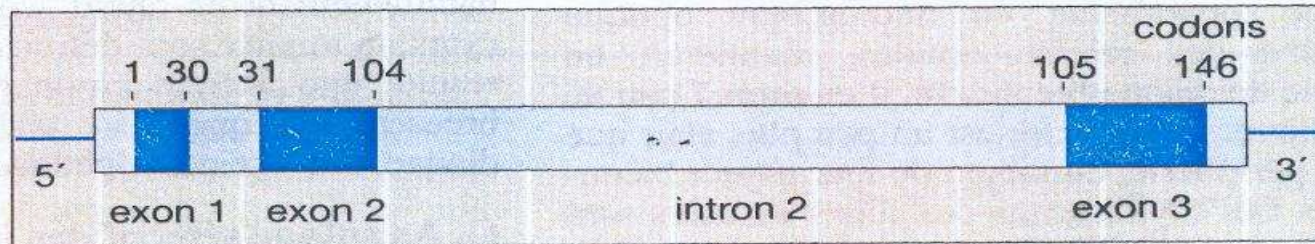


Chromosome 11 : gènes de la β -globine

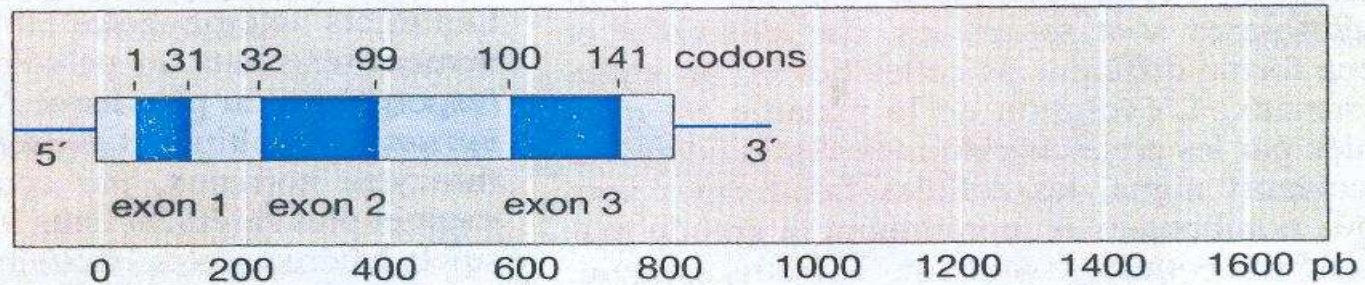


Chromosome 16 : gènes de l' α -globine

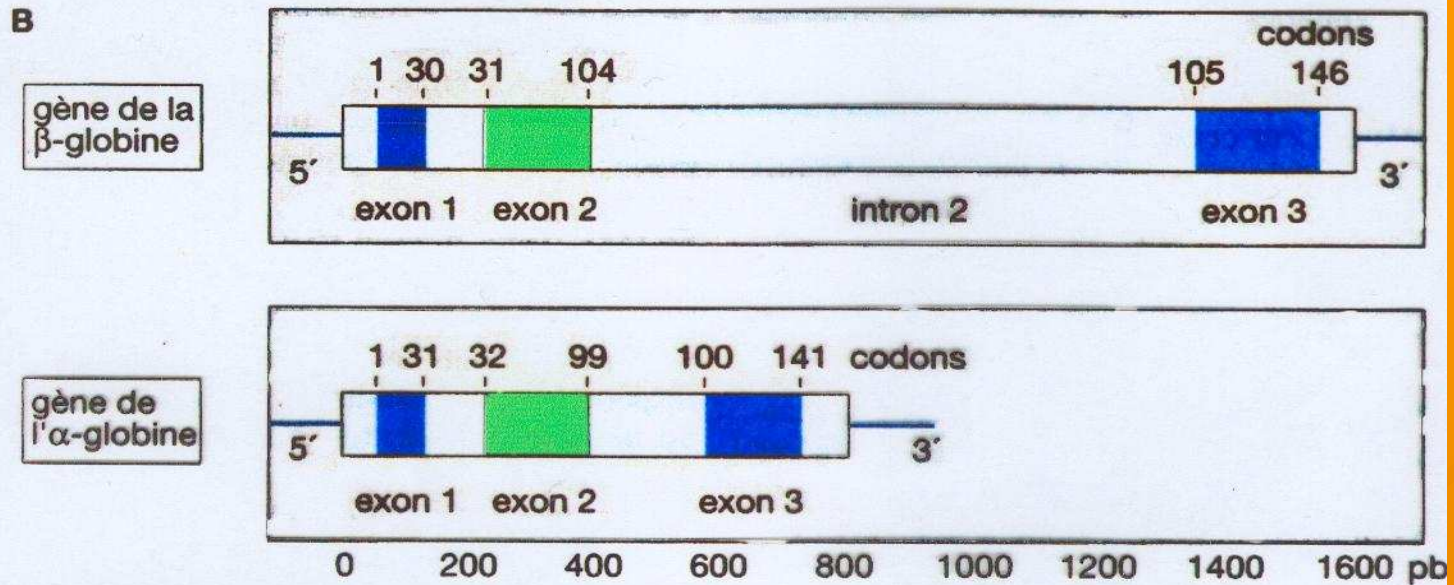
gène de la β -globine



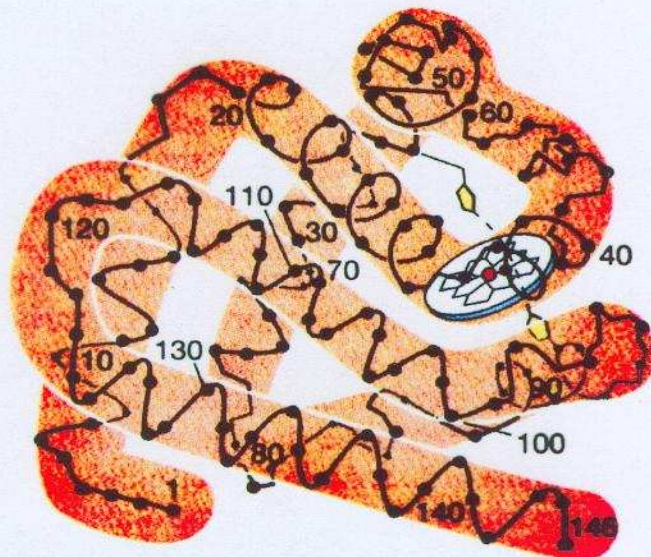
gène de l' α -globine



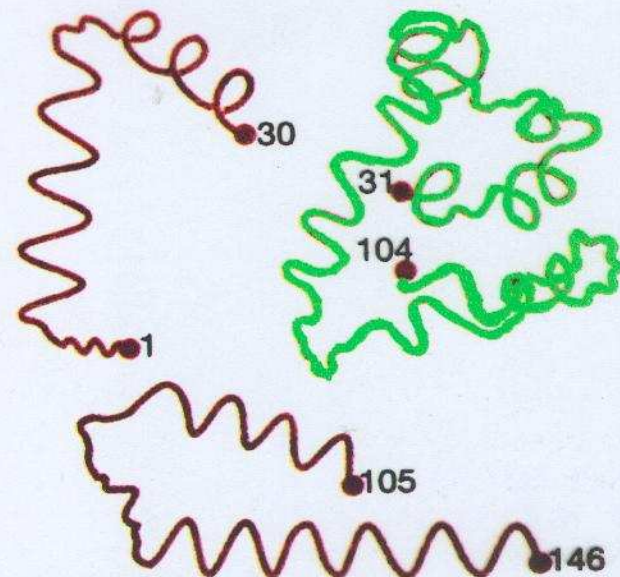
et B. Gènes de l'hémoglobine



A. et B. Gènes de l'hémoglobine

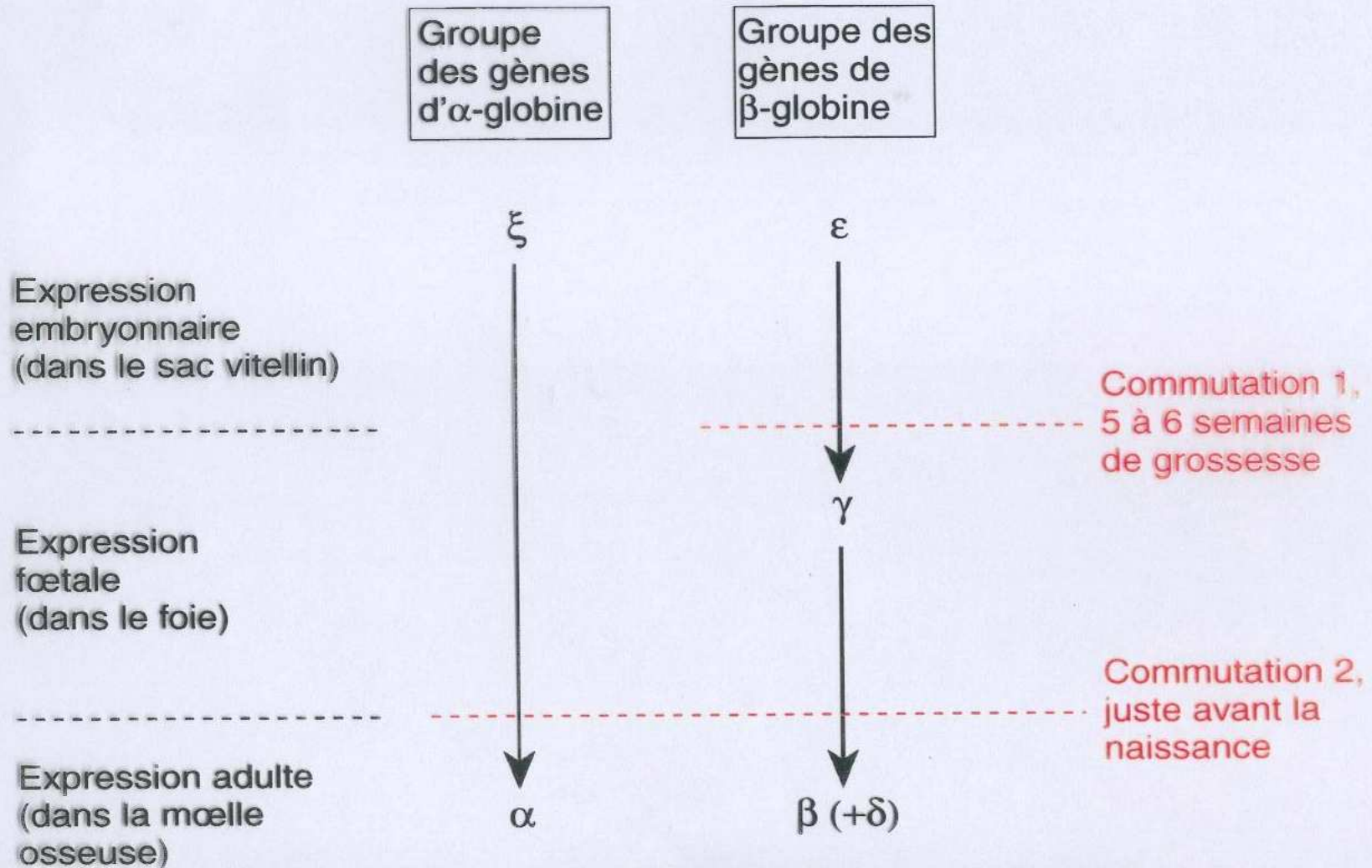


C. Structure tertiaire de la chaîne de β -globine



D. Trois domaines de la chaîne β

Familles multigéniques et ADN répétitif humains



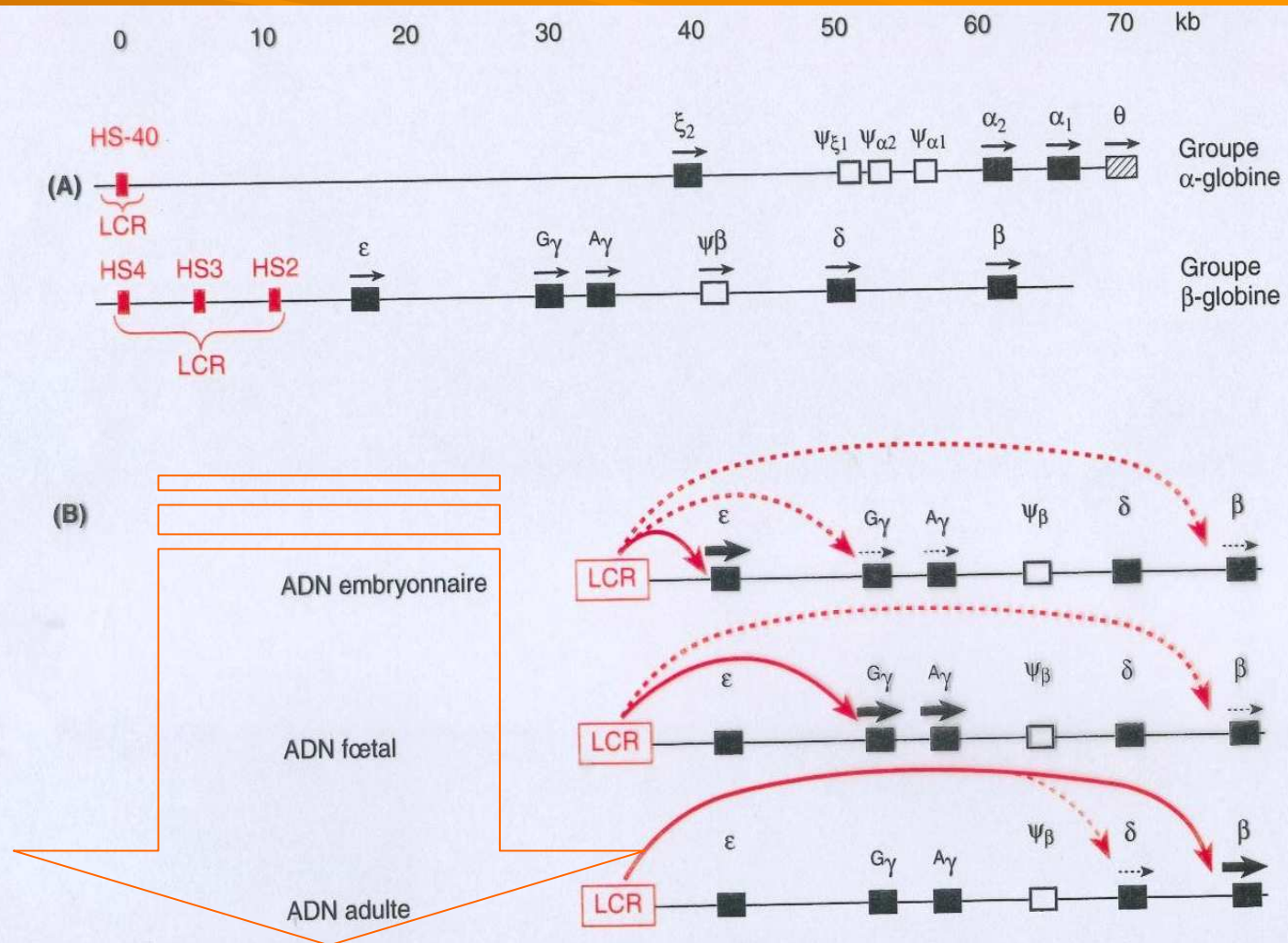


Figure L'expression des gènes des groupes α- et β-globine est contrôlée par des régions de contrôle de locus communes.

(A) Organisation des groupes de gènes d'α- et β-globine. Les régions de contrôle de locus (LCR, pour *locus control region*) sont constituées d'un ou plusieurs sites hypersensibles à la DNase I (HS-40, etc.), spécifiques des érythrocytes, localisés en amont du groupe. Les flèches montrent la direction de la transcription des gènes exprimés. L'état fonctionnel du gène de θ-globine est incertain : il est exprimé, mais peut être à l'état de pseudo-gène (*voir* Encadré 8-1).

(B) Régulation de l'expression des gènes par la LCR β-globine. Les flèches rouges pleines désignent un effet activateur puissant de la LCR sur les gènes indiqués à l'origine d'une expression forte ; les flèches en pointillé correspondent à des effets faibles.

Le problème est dominé par trois données. :

- L'expression est spécifique de tissus (sac vitellin chez l'embryon, , foie et rate pendant la plus grande partie de la vie foetale, moelle osseuse pendant la vie extra-utérine).
- L'expression de tous les gènes de la famille est coordonnée : et l'activation séquentielle des gènes embryonnaires, foetaux et adultes implique . une commutation unique embryon-foetus pour la famille alpha:, et une double commutation: embryon - foetus et foetus~adulte pour la famille Beta (Figure 14-2). Cette évolution ontogénique est reproduite au cours de la maturation érythrocytaire.
- Il existe une coordination en trans permettant une expression équilibrée des gènes des deux familles.
-

Le problème de la spécificité tissulaire n'est encore que partiellement élucidé. L'existence d'un petit nombre de facteurs transactivateurs spécifiques des tissus érythroïdes a été mise en évidence. L'un de ces facteurs, appelé **GATA-1** car il reconnaît une séquence consensus GATA que l'on retrouve à proximité de tous les gènes de globine, a maintenant été caractérisé, isolé, cloné, séquencé (,?ki.n, ~n gène est ~itué sur le chromosome X (Xp21-11). Son activation précède celle des gènes de globine et est limitée au stade transcriptionnel dans les précurseurs érythroïdes. Il est nécessaire à leur maturation. Il intervient également dans la régulation d'autres gènes exprimés dans les mêmes cellules

Les facteurs mis en jeu dans la **commutation switch** commencent, eux aussi, à se dessiner. Ils ont été ces dernières années l'objet de multiples études, d'une part en raison de l'exemplarité du modèle théorique plus facile qu'un autre à étudier, d'autre part en raison de leur implication thérapeutique potentielle. La **réactivation des gènes gamma** serait en effet, une solution biologiquement élégante du traitement de tous les désordres pathologiques dus à des mutations du gène bêta -globine : dans la drépanocytose, parce que l'Hb F interrompt le polymère d'Hb S; dans les Beta thalassémies, parce que le désordre physiopathologique majeur est un déséquilibre alpha/non alpha, donc alpha/beta + gamma.

Une autre piste de recherche a été la constatation d'une **corrélation entre** :
l'état de **méthylation** des doublets CG à proximité des gènes de globine
et

l'activité de ces gènes dans les différents tissus. D'autre part le degré de méthylation de certains sites présente une corrélation significative avec le taux d'expression en particulier le niveau de méthylation est maximal dans les cellules non érythropoïétiques. Cette hypothèse a semblé corroborée par le fait que l'administration in vivo de 5-azacytidine, qui induit une déméthylation des CG, entraîne une certaine réactivation des gènes gamma chez des drépanocytaires ou des thalassémiques.

Des observations ultérieures ont montré que l'action de la 5-azacytidine est double :

elle agit comme cytotoxique

en même temps qu'agent de déméthylation.

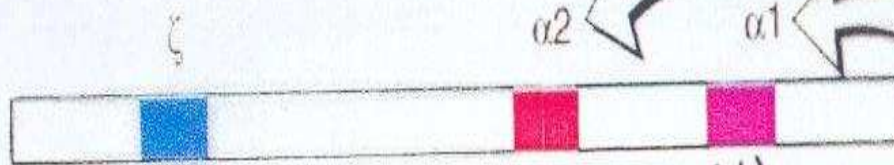
Ce serait alors la régénération érythroïde qui serait à l'origine du programme modifié d'expression de l'Hb F dans les précurseurs de la lignée rouge. A l'appui de cette hypothèse, on a pu montrer qu'un effet analogue à celui de la 5-azacytidine était obtenu par des agents cytotoxiques non déméthylants, en particulier par l'hydroxyurée. Celle-ci a été utilisée d'abord chez le babouin, puis chez les sujets porteurs d'hémoglobinopathies.

Des essais thérapeutiques sont actuellement en cours chez les sujets drépanocytaires, et une synthèse accrue d'Hb Fa été observée dans une proportion importante de cas. Cette réversion du *switch* démontre donc que celui-ci est plastique et peut être manipulé.

Un autre modèle pharmacologique est parti de l'observation que les dérivés de **l'acide butyrique** étaient susceptibles de retarder, et même de réverser la commutation Hb F-Hb A au cours du développement ontogénique chez les ovins. ..

Enfin, on peut également rattacher au programme de la maturation érythroïde l'action de l'**érythropoïétine** sur l'expression des gènes gamma globine ; dans des conditions déterminées, et généralement en association avec l'hydroxyurée, la stimulation induite de cette expression se trouve potentialisée.

α -Globin-like genes
(Chromosome 16)



Two copies of the α -globin gene are designated $\alpha 1$ and $\alpha 2$. Each can provide α -globin chains that combine with β -globin chains.

Hemoglobins formed
by combination of
 α -globin-like chains
and β -globin-like chains

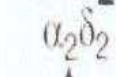
Hb Gower 1



Hb F



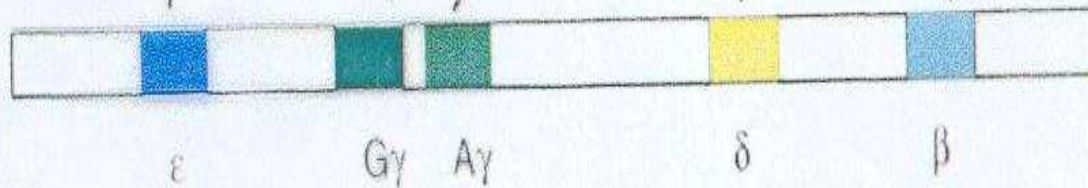
Hb A₂



Hb A



β -Globin-like genes
(Chromosome 11)



ϵ

G γ

A γ

δ

β

LES DIFFERENTS TYPES D' HEMOGLOBINES

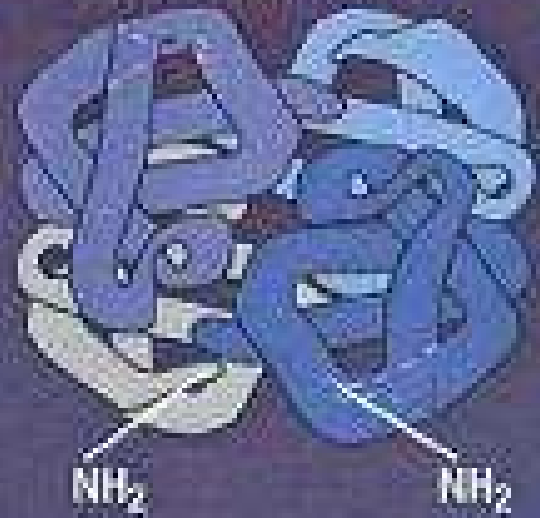


Normal adult human hemoglobins

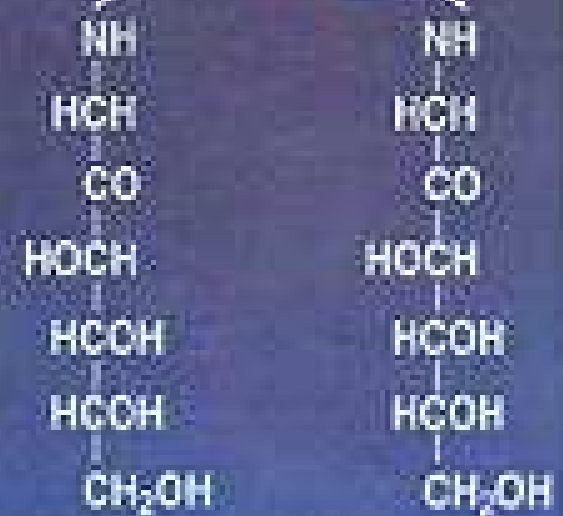
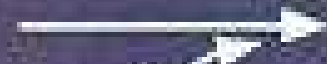
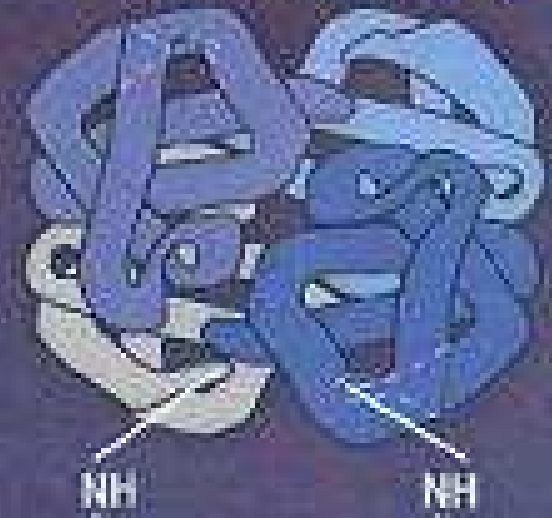
Form	Chain composition	Fraction of total hemoglobin
Hb A	$\alpha_2\beta_2$	90%
Hb F	$\alpha_2\gamma_2$	<2%
Hb A ₂	$\alpha_2\delta_2$	2-5%
Hb A _{1c}	$\alpha_2\beta_2$ -glucose	3-9%

The α -chains in these hemoglobins are identical

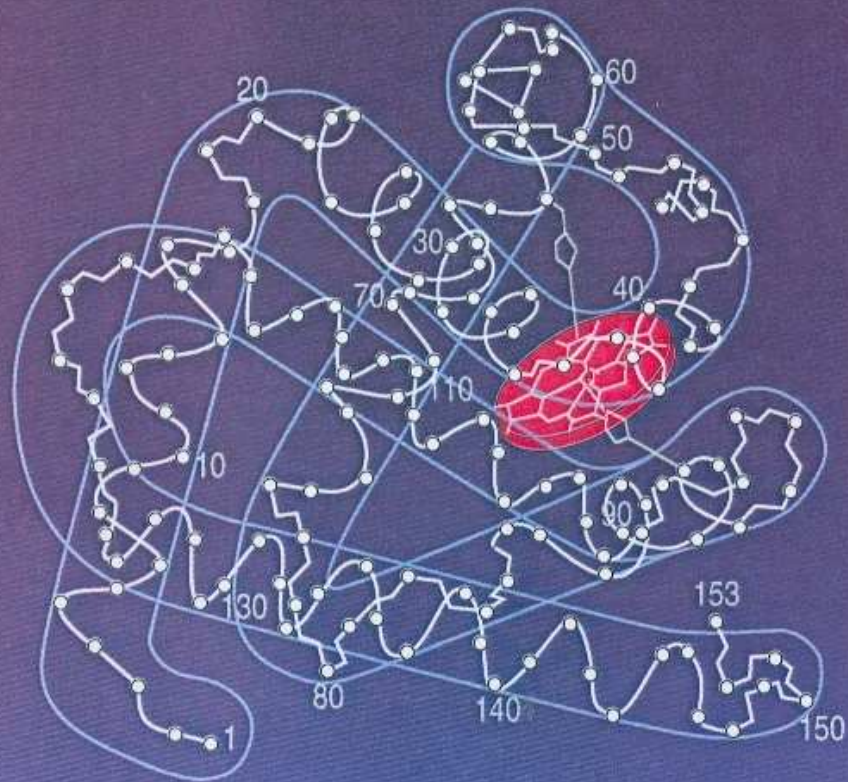
Hemoglobin A



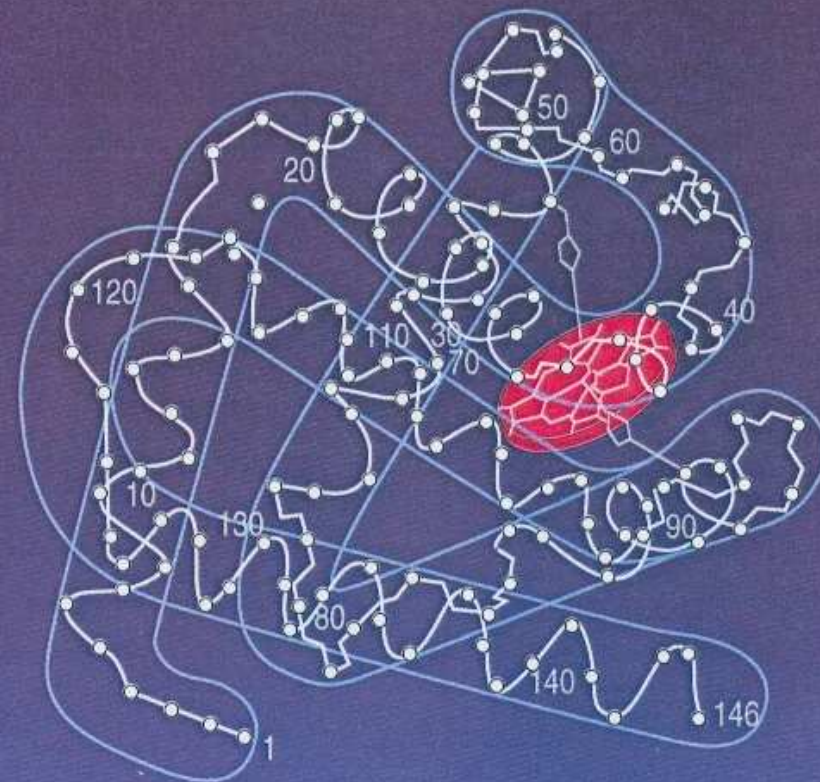
Hemoglobin A_{1c}



Myoglobine



Chaîne β de l'hémoglobine



AUTRES GLOBINES DE TRANSPORT D'OXYGENE

NEUROGLOBINE CYTOGLOBINE



Neuroglobine et Cytoglobine

Récemment deux autres hémoglobines ont été découvertes: la neuroglobine dans des neurones et la cytoglobine dans tous les tissus.

151 ac.aminés, 17 KDa

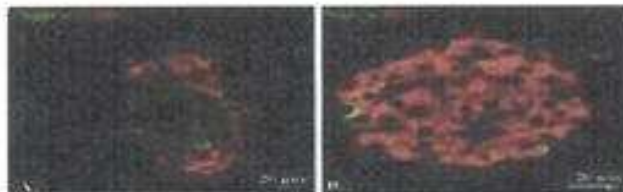


Fig. 5. Single vertical optical sections of mNgb-expressing, FITC-fluorescence-immunoreactivity in mouse pancreas. Double staining of mNgb-expressing cells with glycogen (A) and insulin (B) (both red, Cy3-fluorescence) showing the mNgb immunoreactivity in cells of the islets of Langerhans.

Protège les neurones de chocs ischémiques et hypoxiques



Fig. 4. Maximum value projections of confocal optical sections of mNgb-containing cells in mouse brain. mNgb-containing neurons in the medial ventricular nuclei of the mouse brain are shown. Immunoreactivity is present in the cytoplasm of the neuronal cell body and in the neuronal cytoplasmic processes. The nucleus (n), cytoplasm (c), and neuronal extension (ne) are indicated.

La neuroglobine se trouve dans les neurones mais aussi dans des cellules β des îlots de pancréas.

C. METABOLISME DE L'HEME

1/ Synthèse

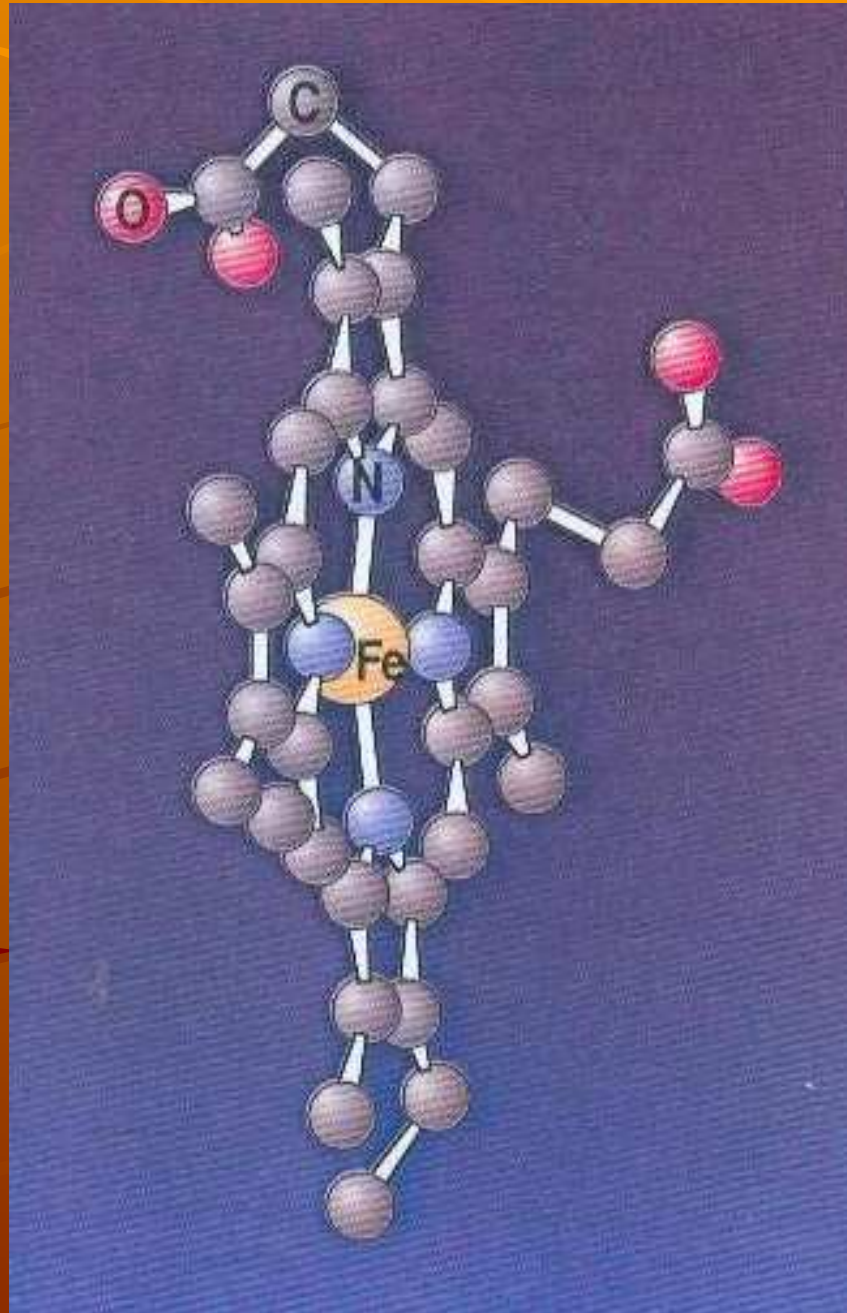
2/ Dégradation



◆ ANABOLISME DU GROUPEMENT

HEMIQUE





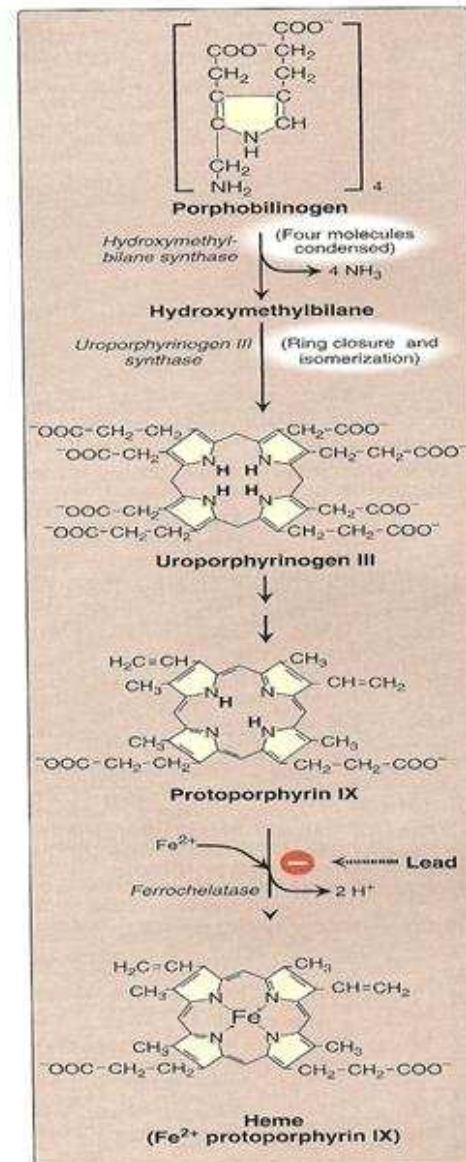
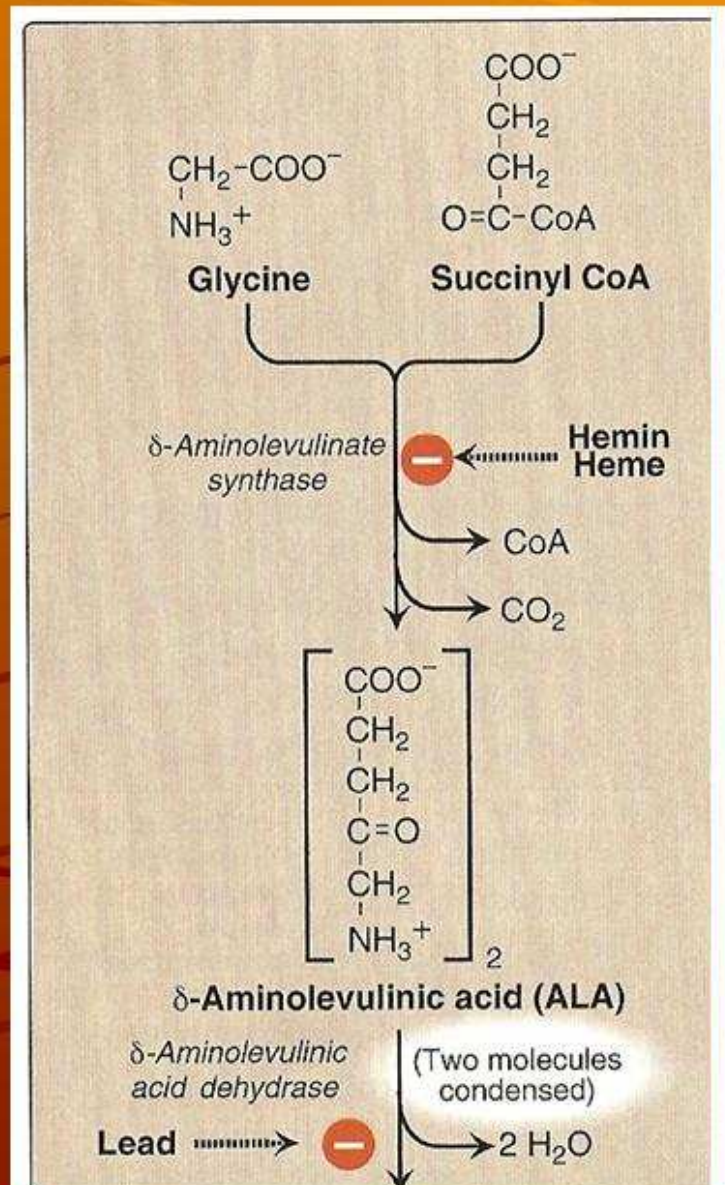


Figure 21.4
 Pathway of porphyrin synthesis:
 formation of heme. (Continued
 from Figure 21.3.)

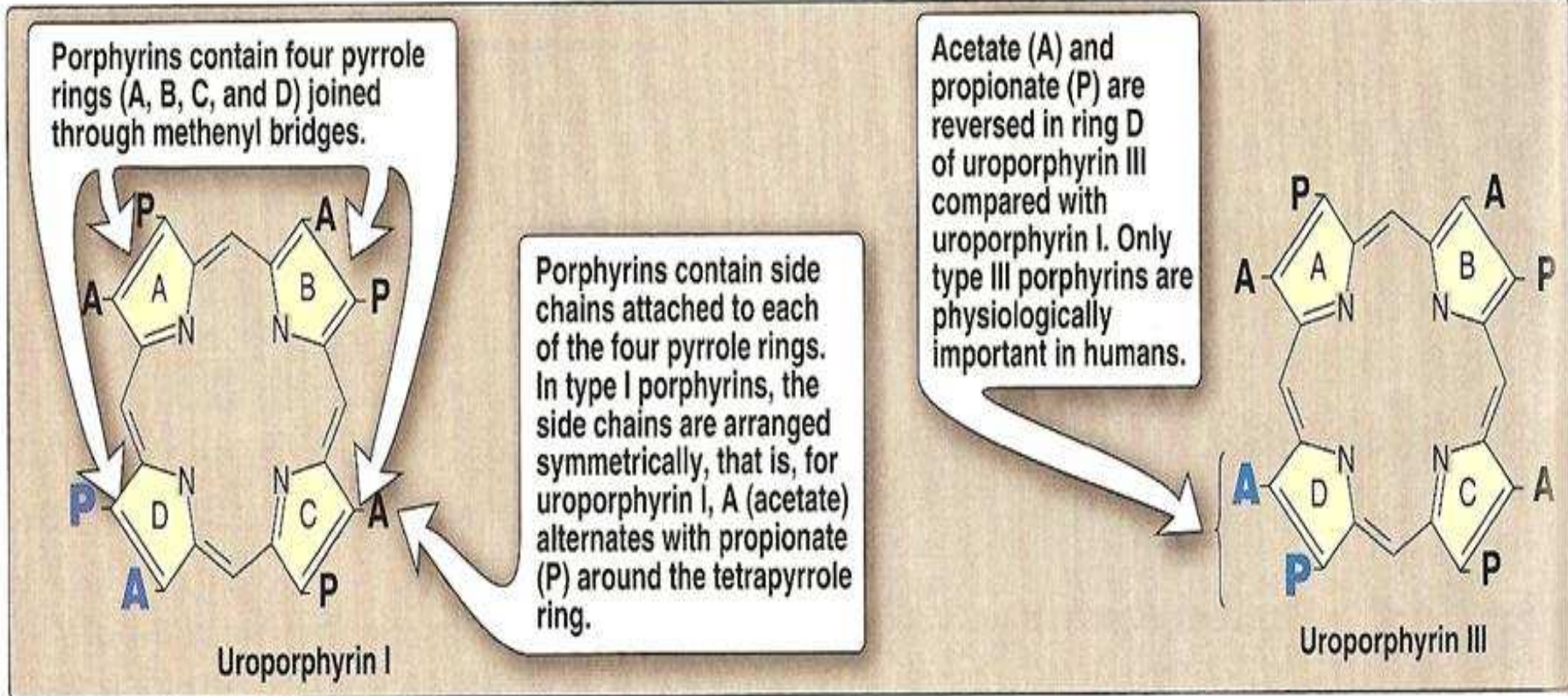
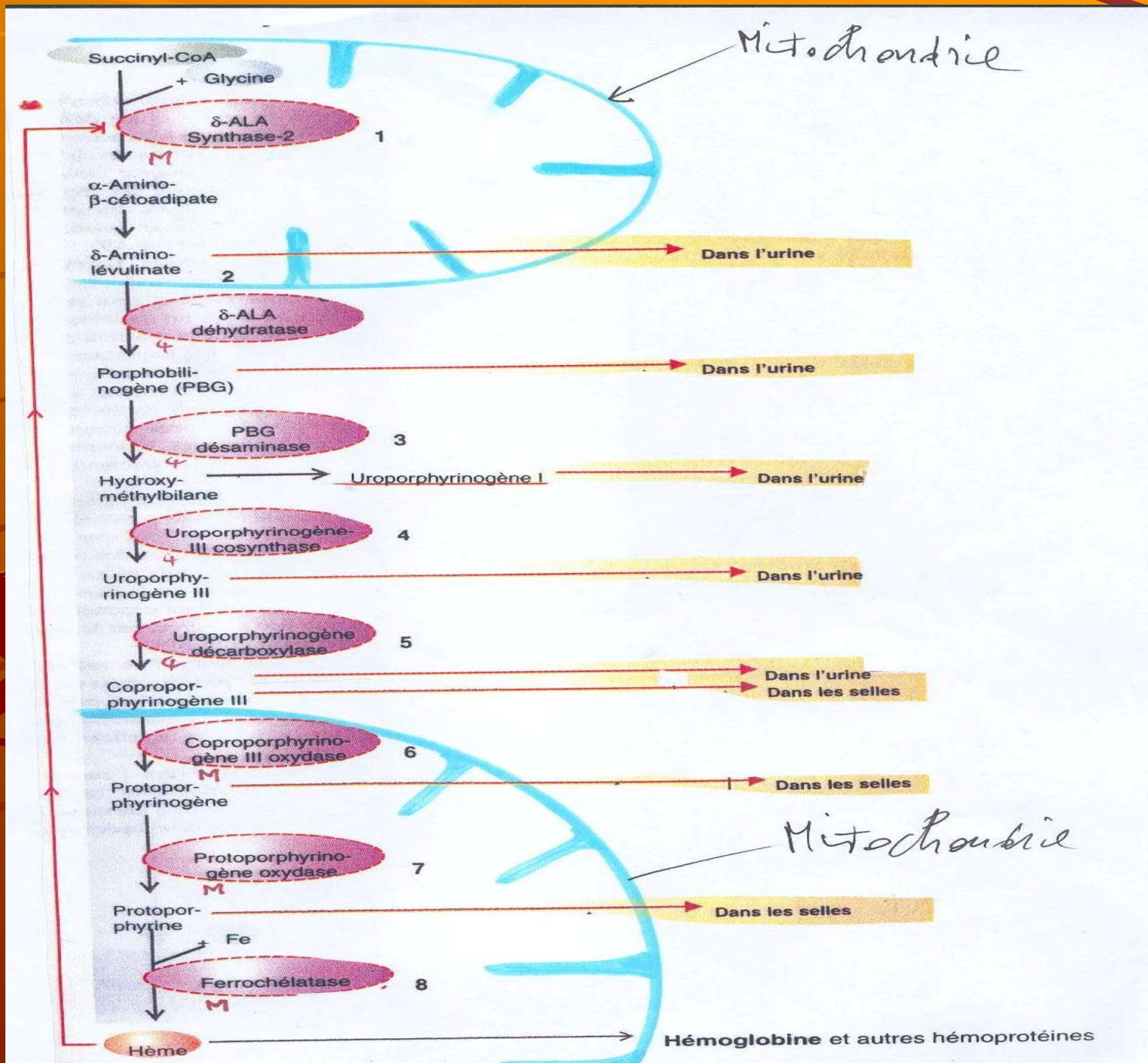


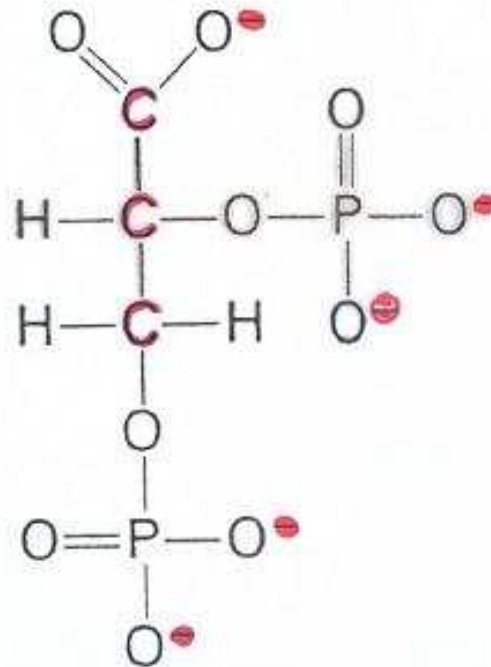
Figure 21.2

Structures of uroporphyrin I and uroporphyrin III. [Note: A = acetate and P = propionate.]



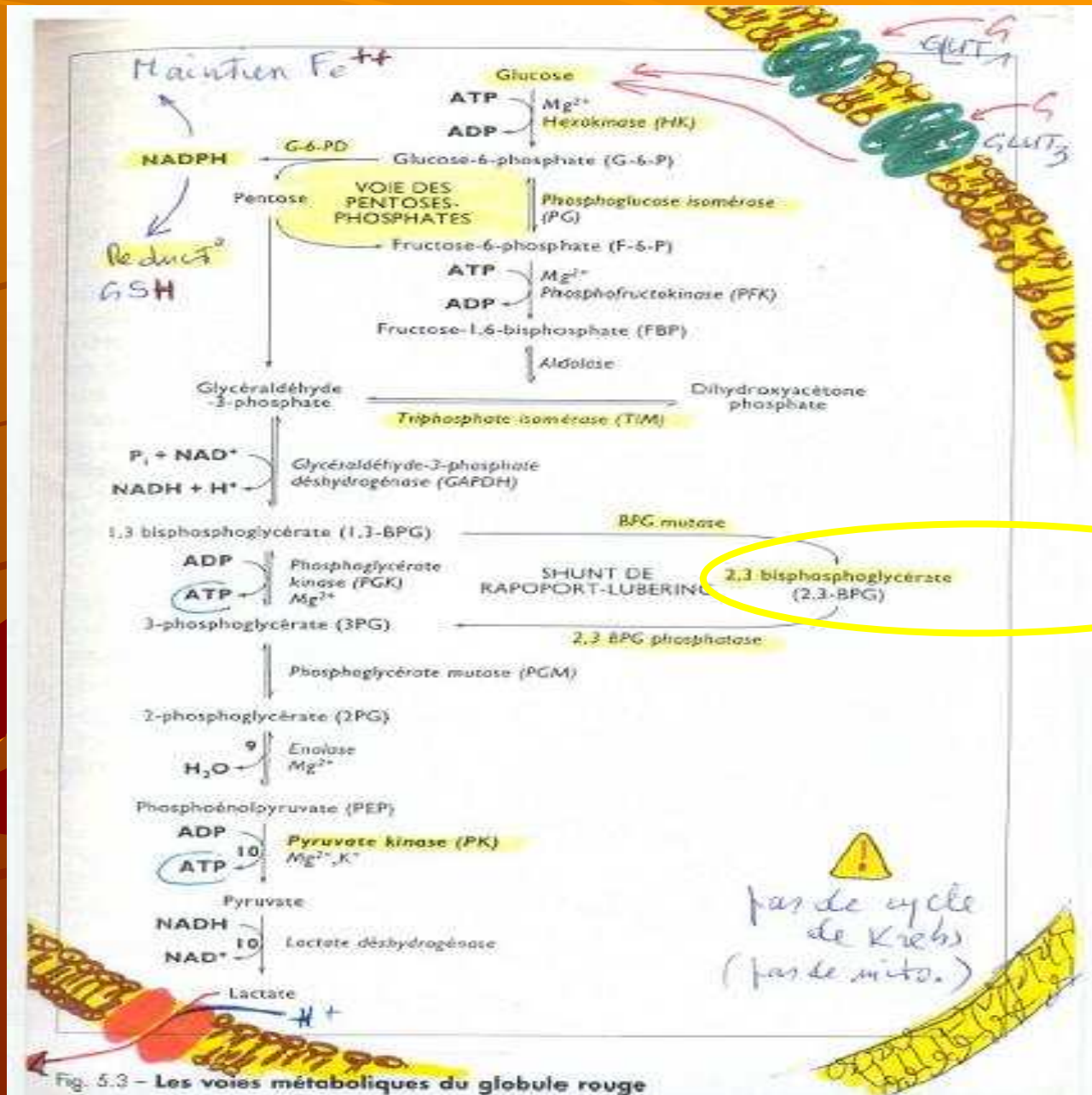
LE 2-3 BPG

- COFACTEUR DU MECANISME DE FIXATION DE L'OXYGENE

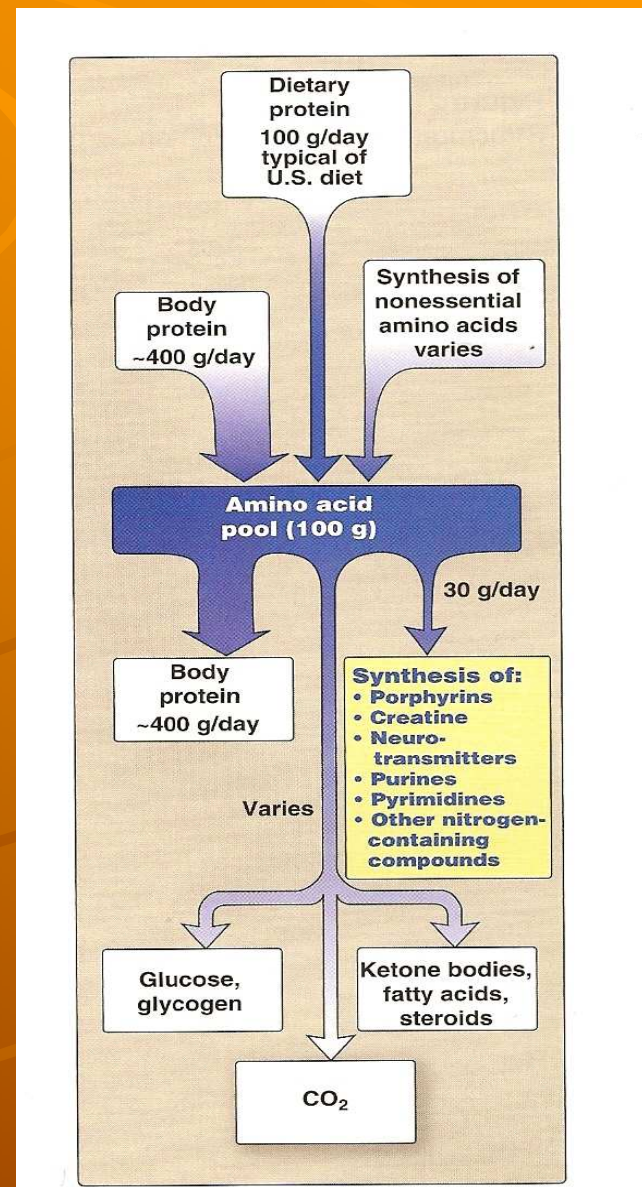


2,3-Bisphosphoglycerate
(2,3-Diphosphoglycerate, DPG)





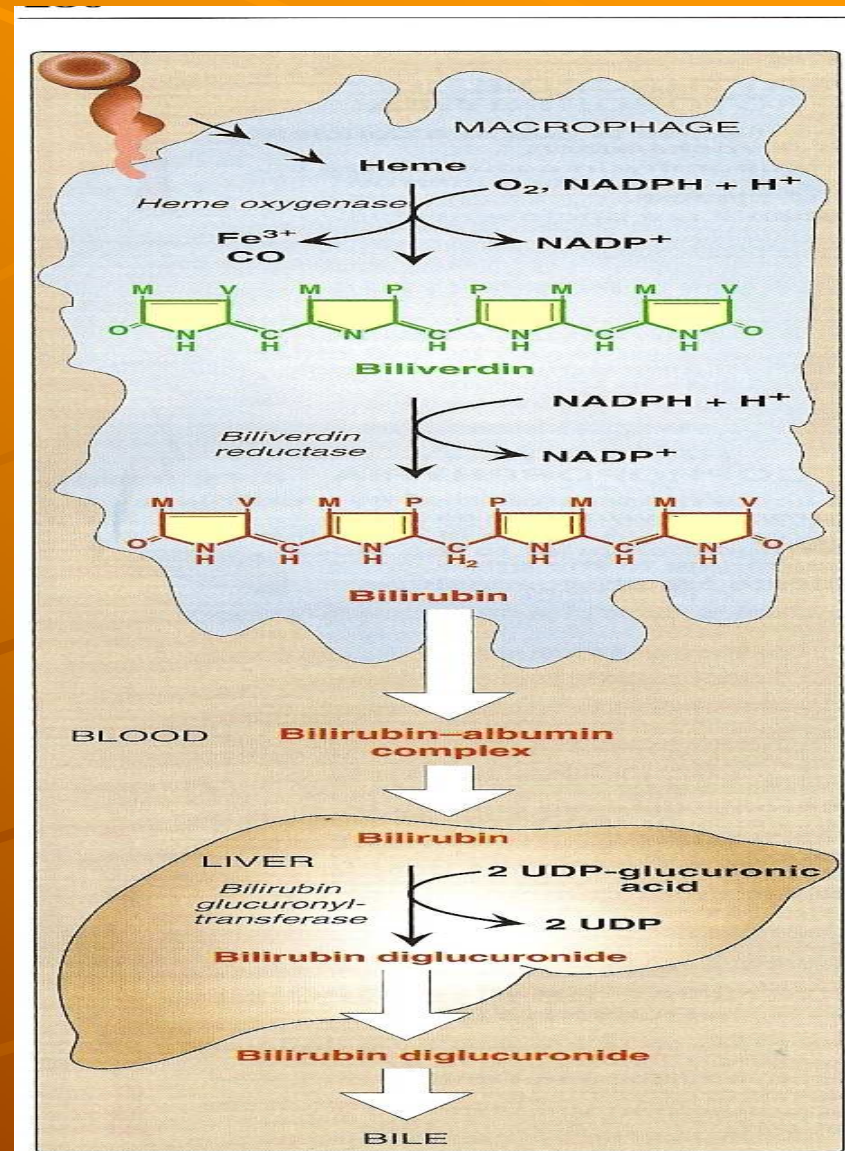
AMINOCIDES PRECURSEURS DE LA SYNTHÈSE DES PORPHYRINES

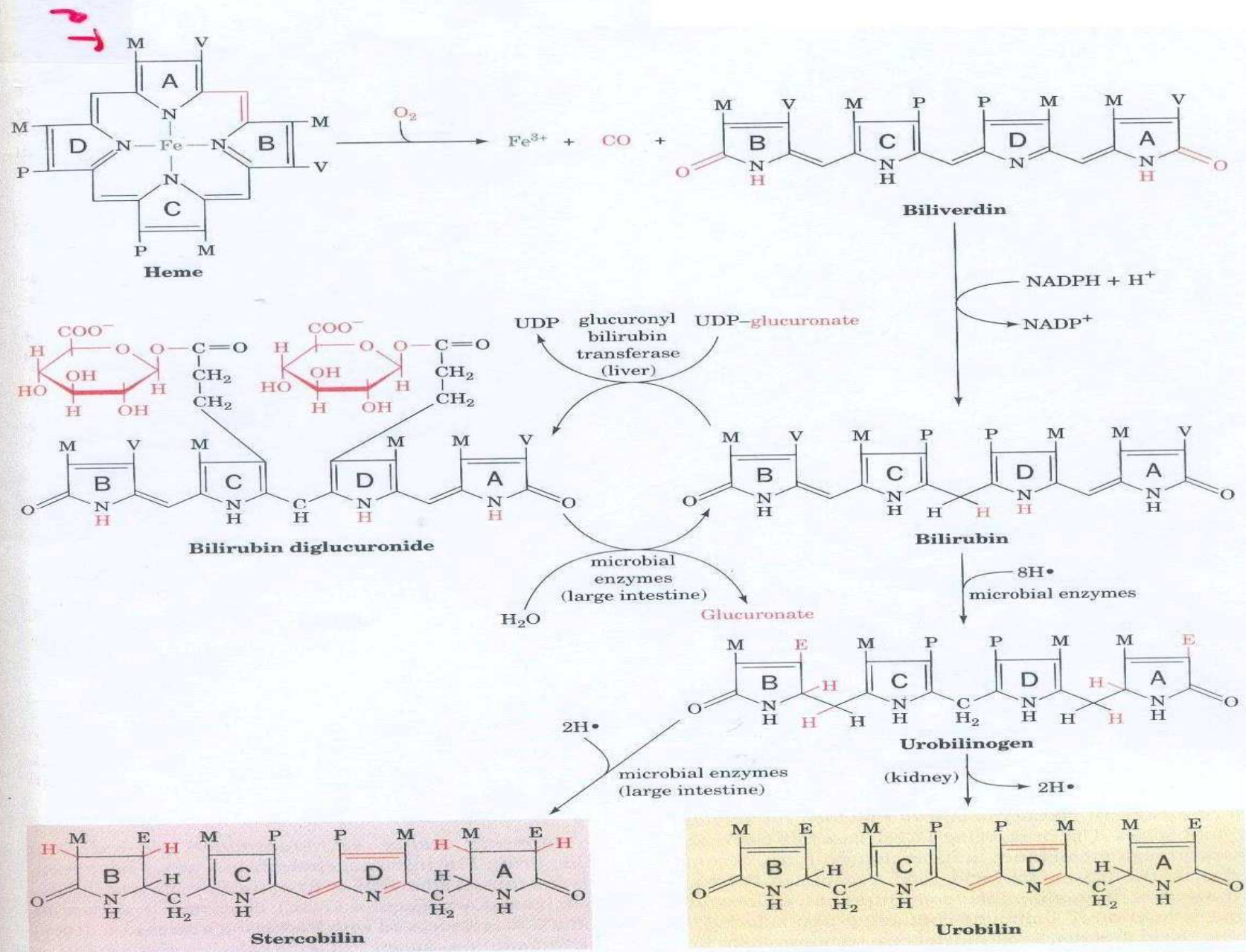


• CATABOLISME DU GROUPEMENT HEMIQUE



FORMATION DE LA BILIRUBINE





The heme degradation pathway. M, V, P, and E, respectively, represent methyl, vinyl, propionyl, and ethyl groups.

LOCALISATION TISSULAIRE DU CATABOLISME ET ELIMINATION

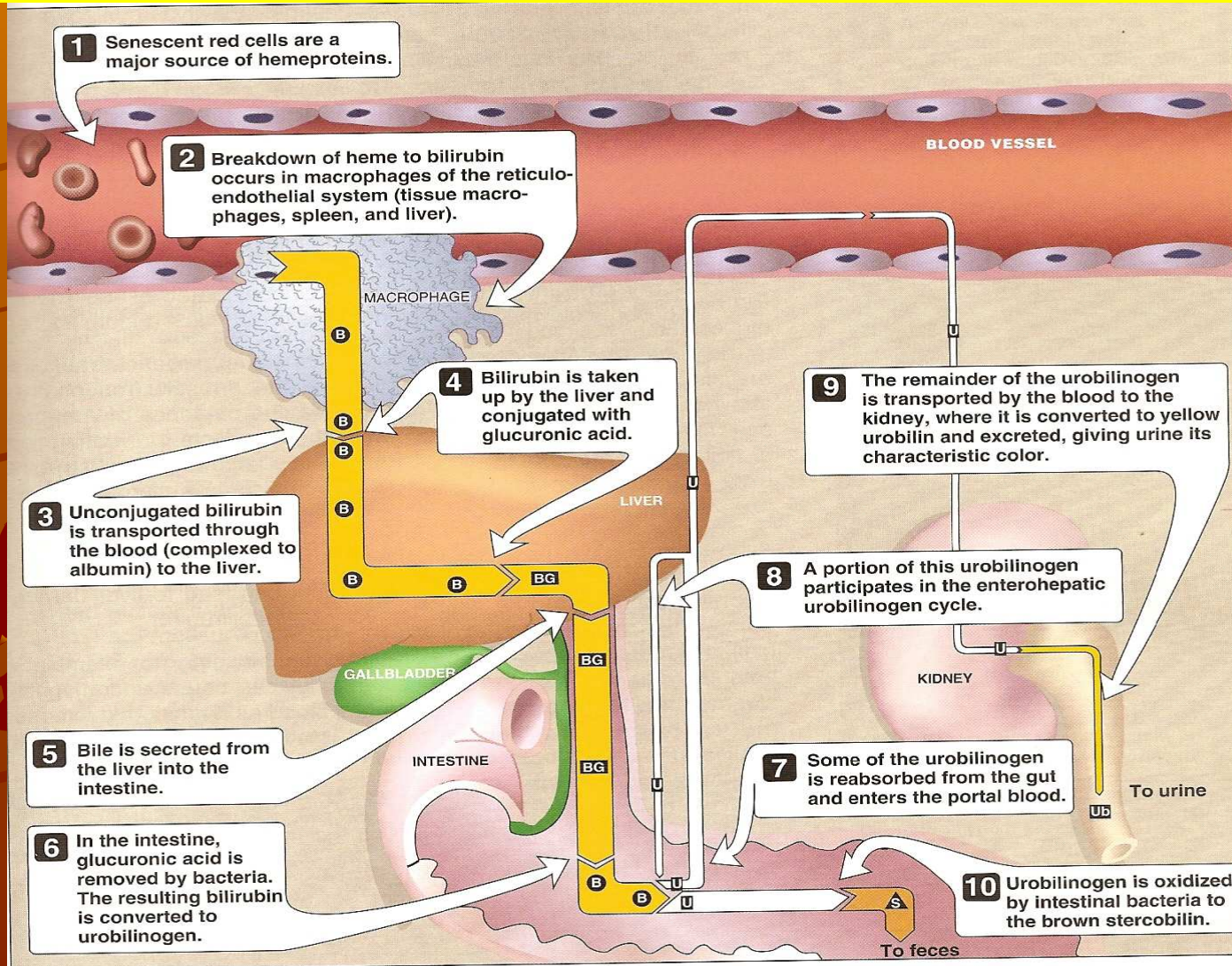


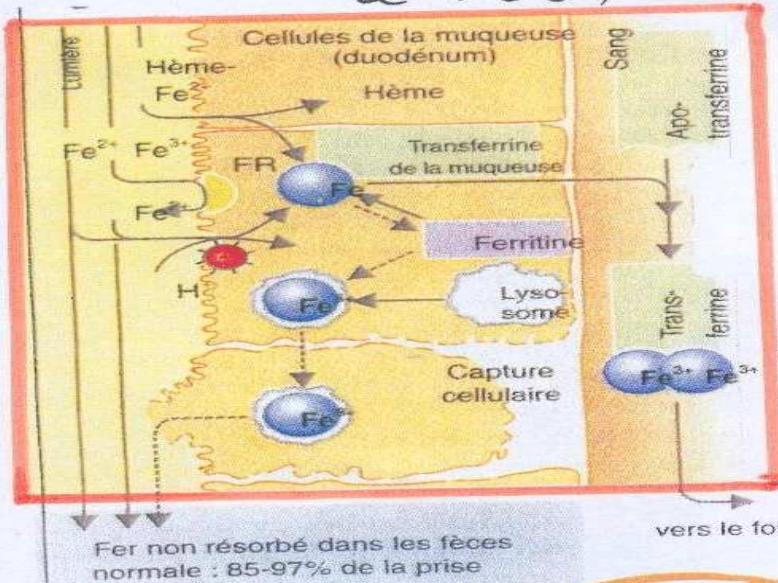
Figure 21.9
Catabolism of heme B = bilirubin; BG = bilirubin diglucuronide; U = urobilinogen; UB = urobilin; S = stercobilin.

D. LE FER

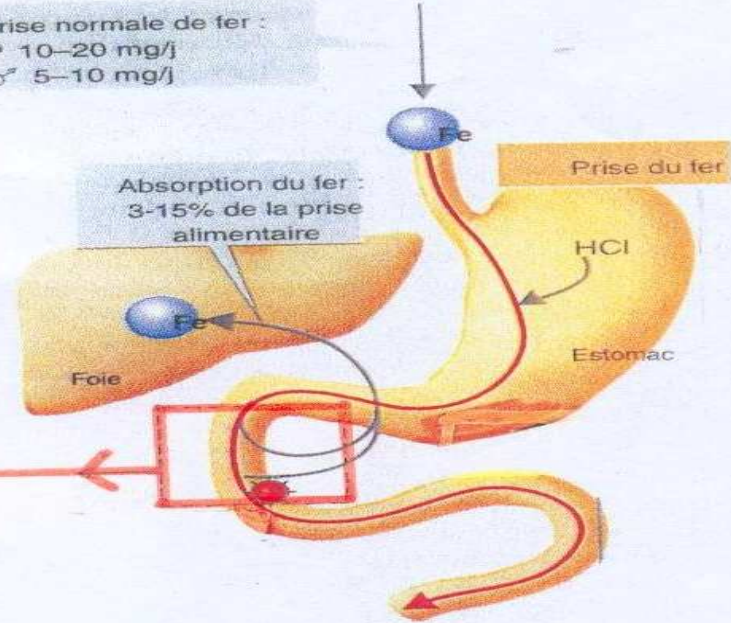
- 1/ Absorption
- 2/ Transport
- 3/ Mise en réserve



Le Fer, la synthèse d'hémoglobine

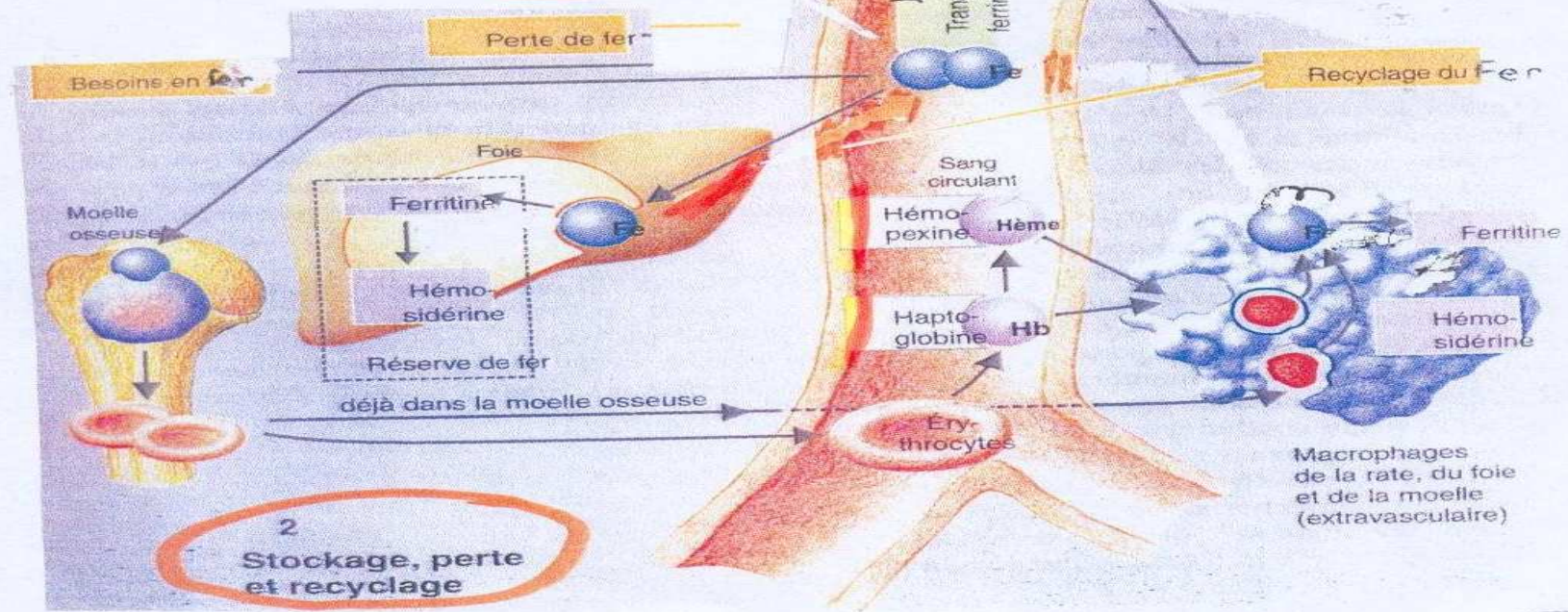


Prise normale de fer :
 ♀ 10-20 mg/j
 ♂ 5-10 mg/j



Fer non résorbé dans les fèces normale : 85-97% de la prise

1 Absorption



2 Stockage, perte et recyclage

♦ LA FONCTION DE TRANSPORT DE L'OXYGENE

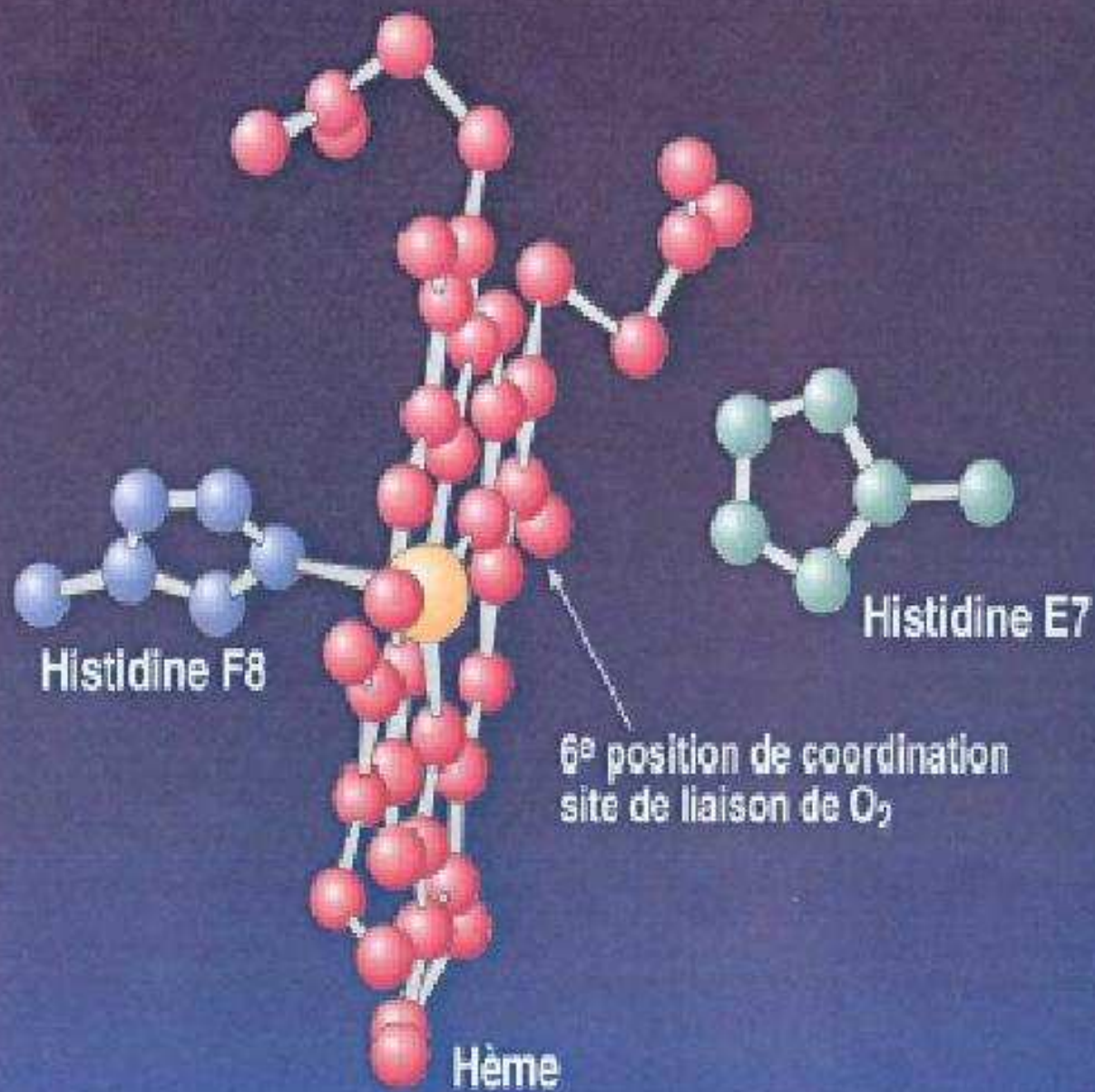
mécanismes et cofacteurs

1/ Cinétique et structure :
différentes courbes (Myog. & Hb)
modifications structurales
allostérie

2/ Liaison au :

* CO

- CO₂
- H⁺ Effet Bohr et Cl
- 2-3 DPG et métabolisme du G.Rge

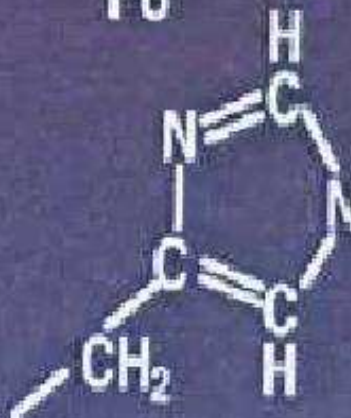


Plandel'heme



Hémoglobine A

Histidine
F8

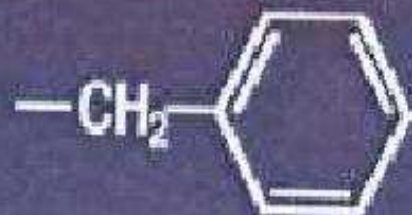


Hème

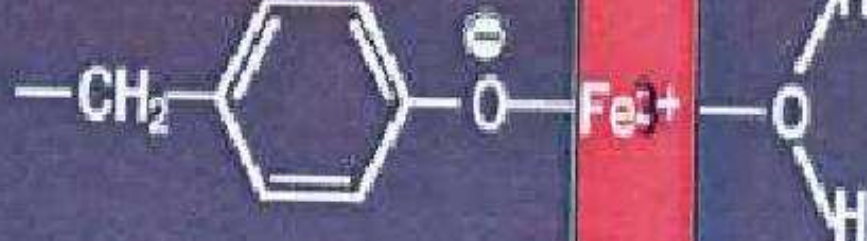


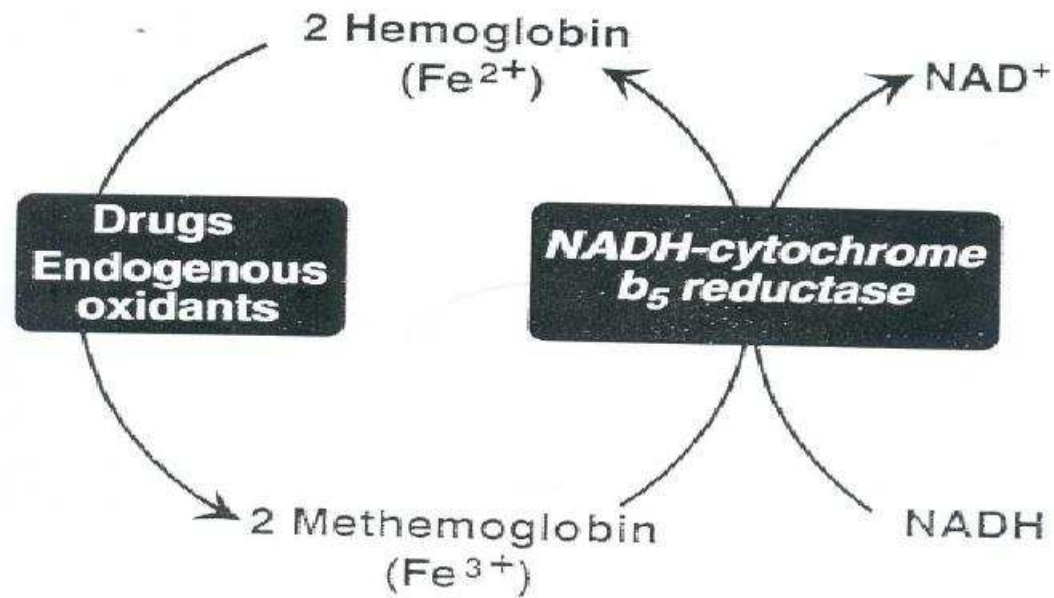
Hémoglobine M

Tyrosine
F8

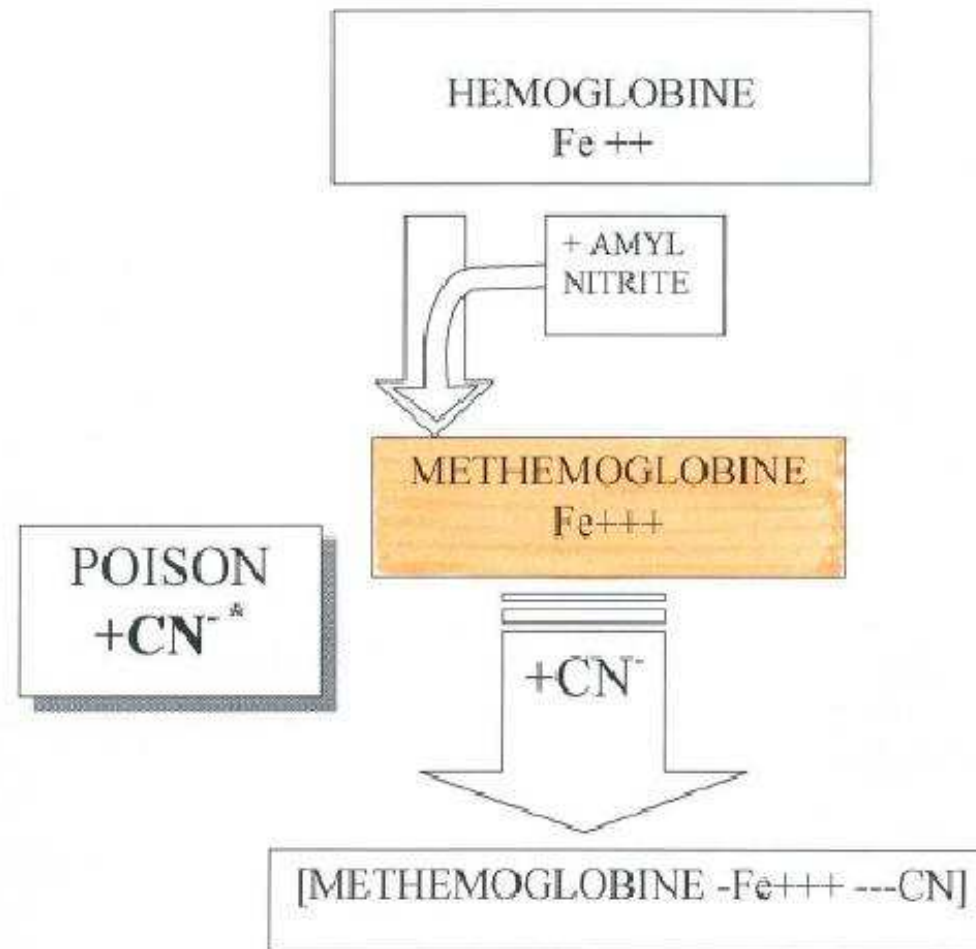


Hème

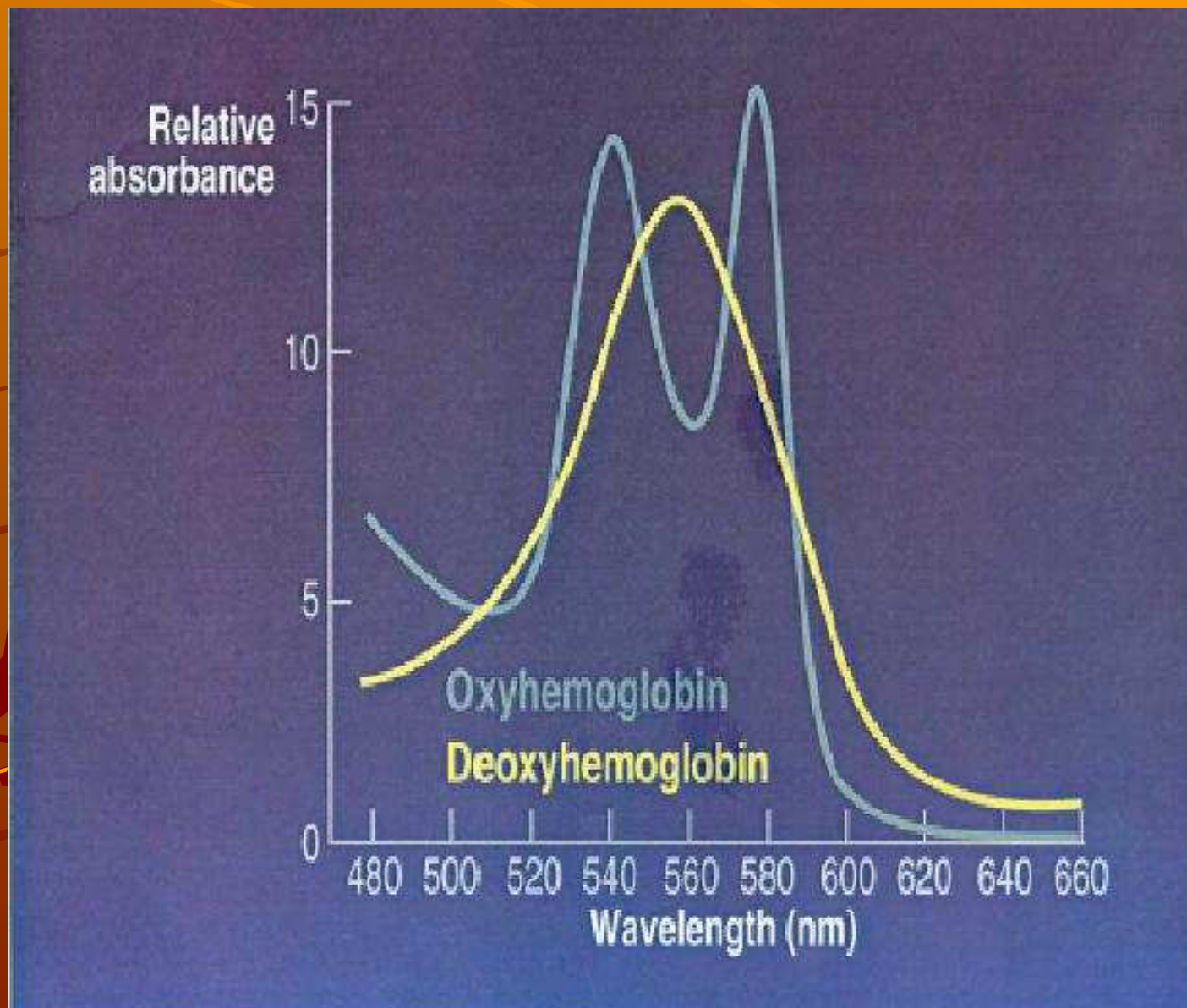


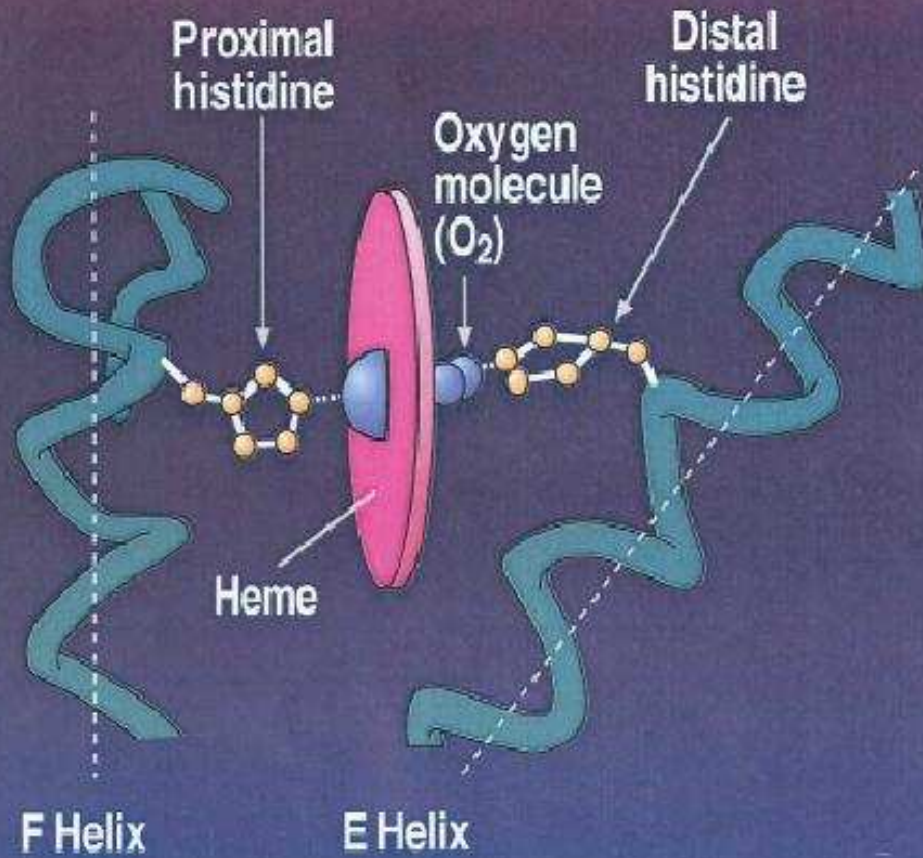
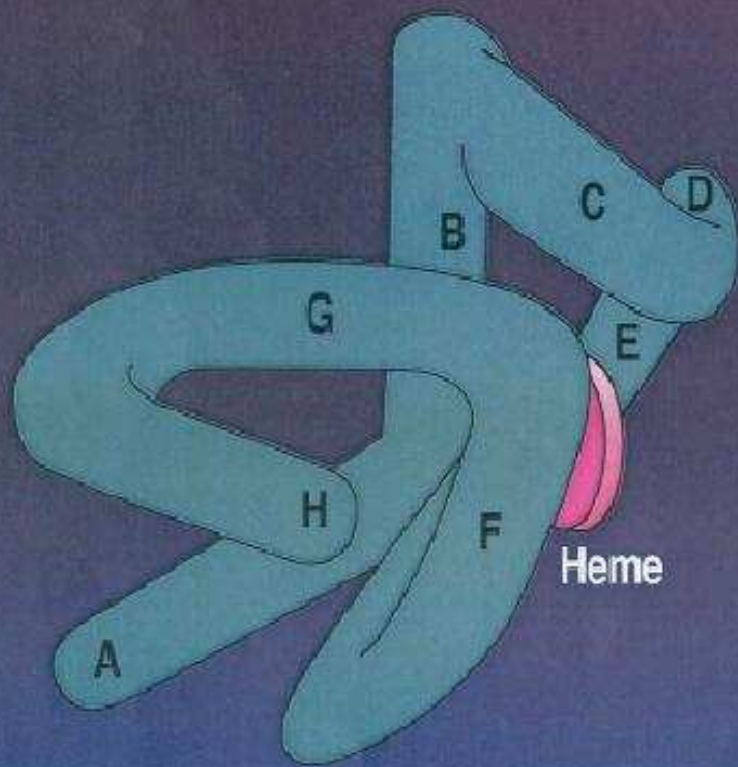


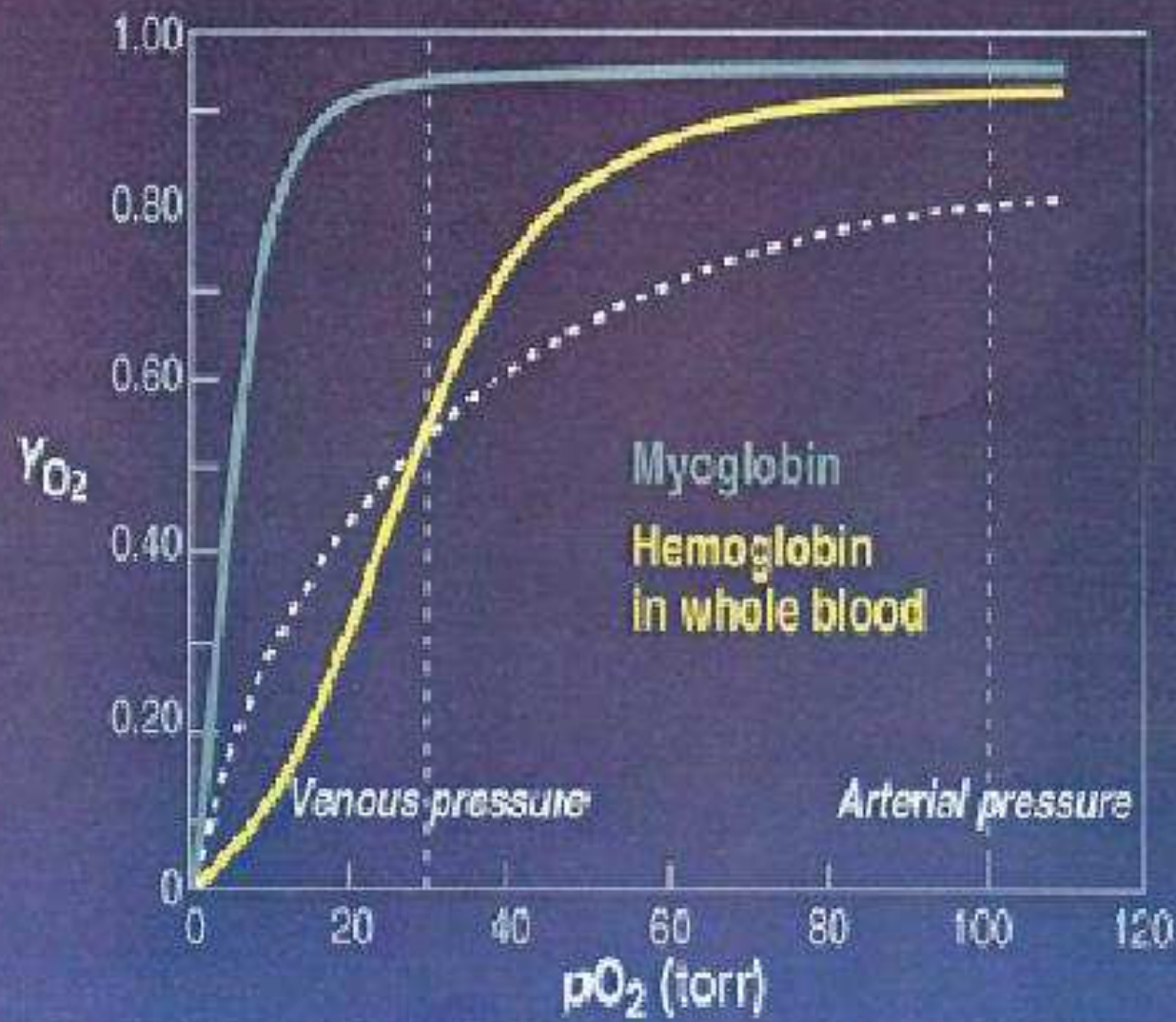
Formation of methemoglobin and its reduction to hemoglobin by *NADH-cytochrome b₅ reductase*.

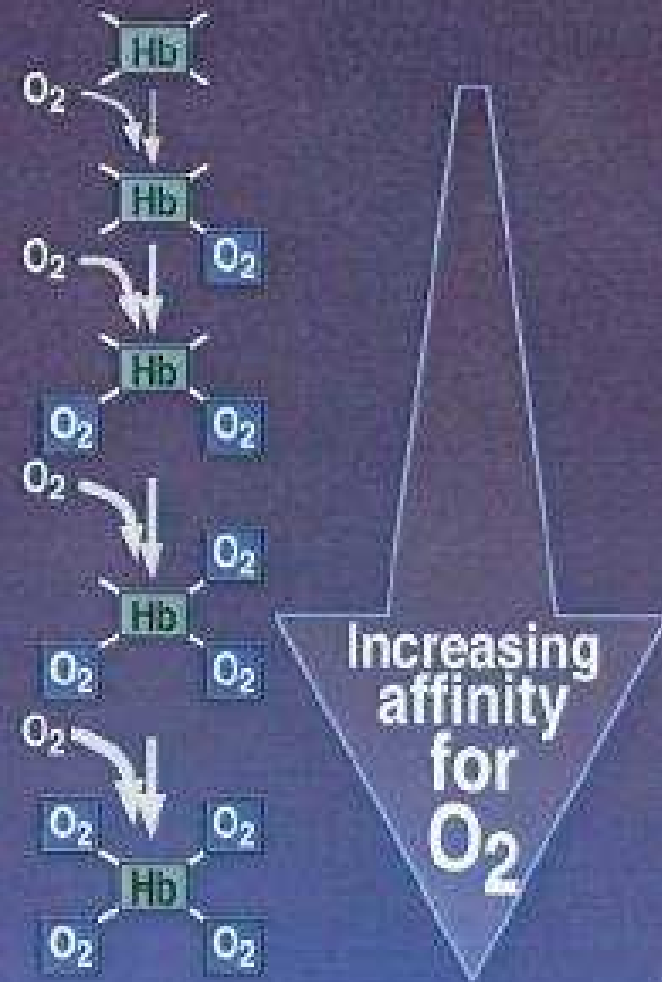
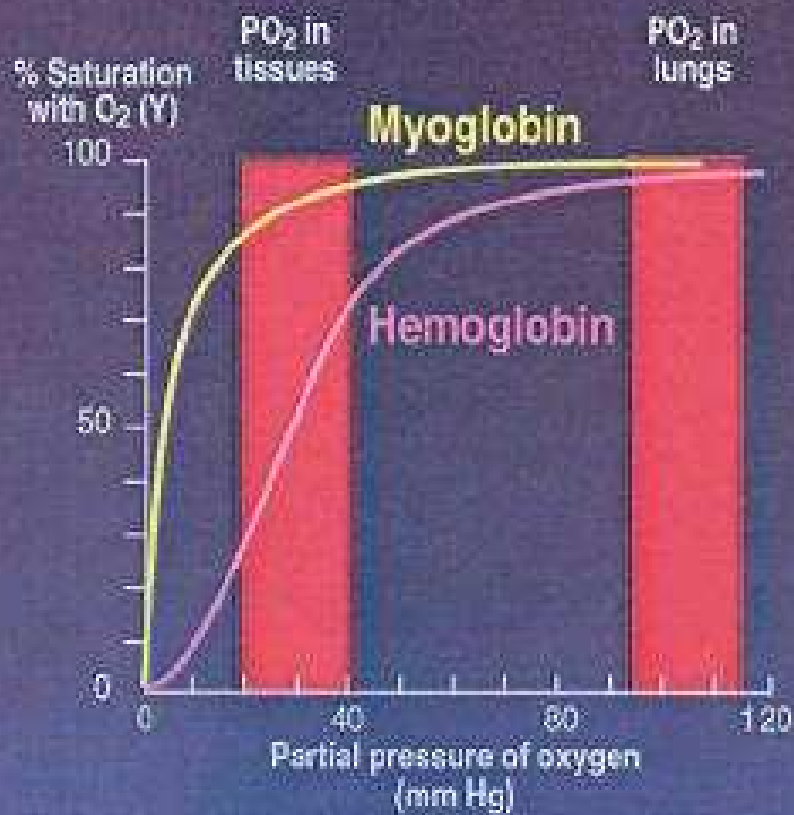


- INHIBITEUR DU TRANFERT D'ELECTRON
- AU NIVEAU DE LA CHAINE RESPIRATOIRE
- (MITOCHONDRIES)





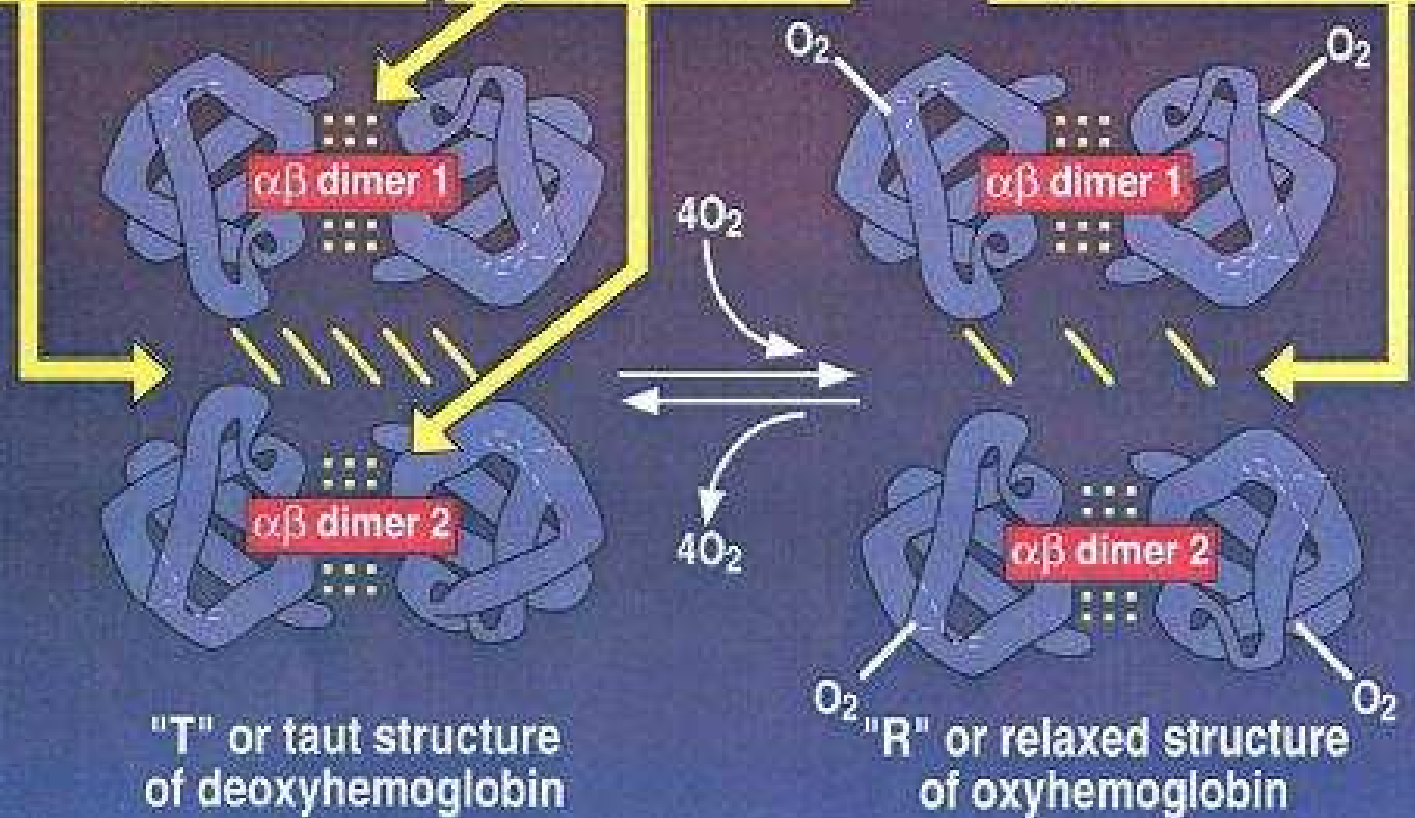




Weak ionic and hydrogen bonds occur between $\alpha\beta$ dimer pairs in deoxygenated form

Strong interaction between α and β chains form stable $\alpha\beta$ dimers

Some ionic and hydrogen bonds between $\alpha\beta$ dimers are broken in oxygenated form



"T" or taut structure of deoxyhemoglobin

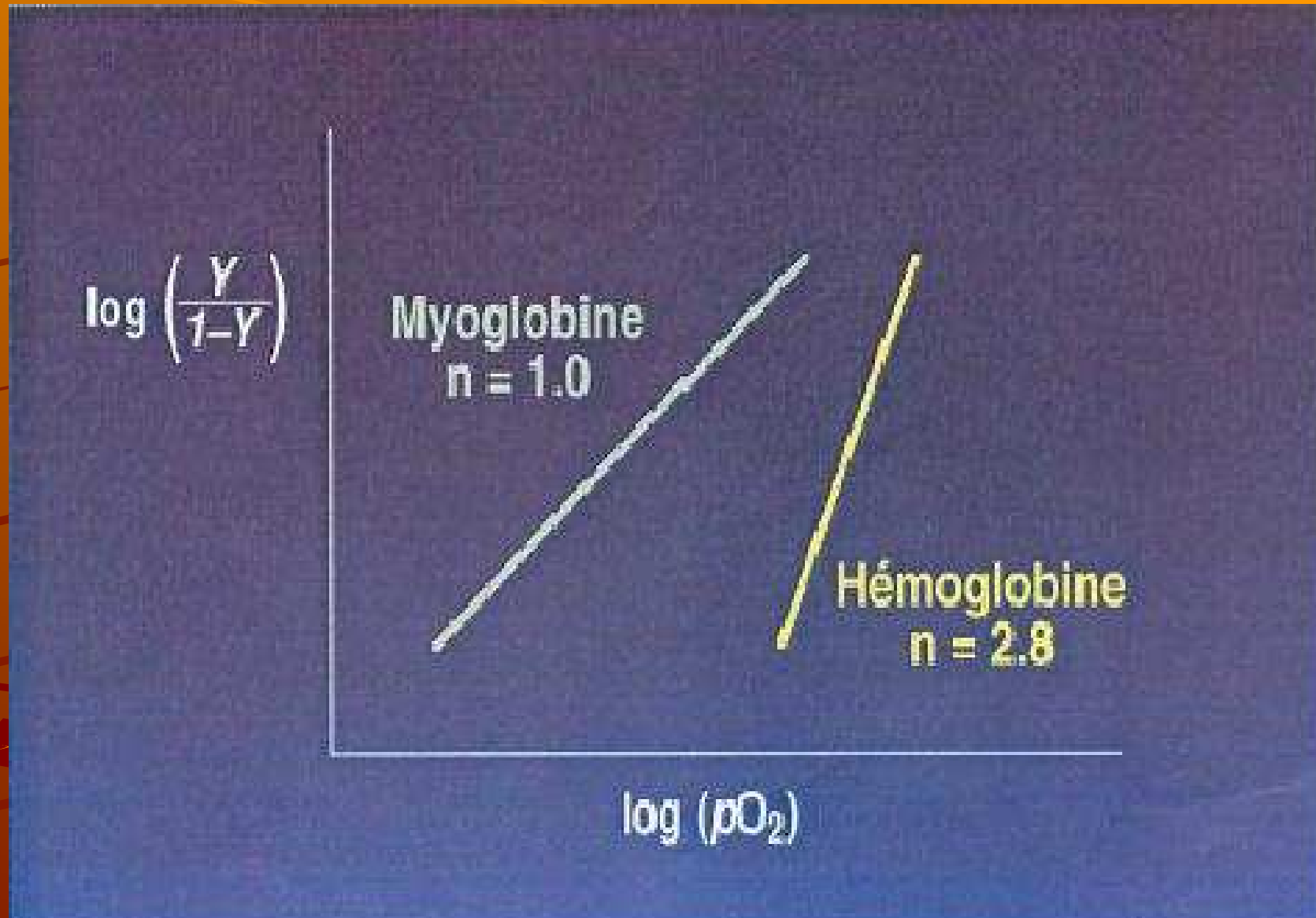
"R" or relaxed structure of oxyhemoglobin

$$\log \left(\frac{Y}{1-Y} \right)$$

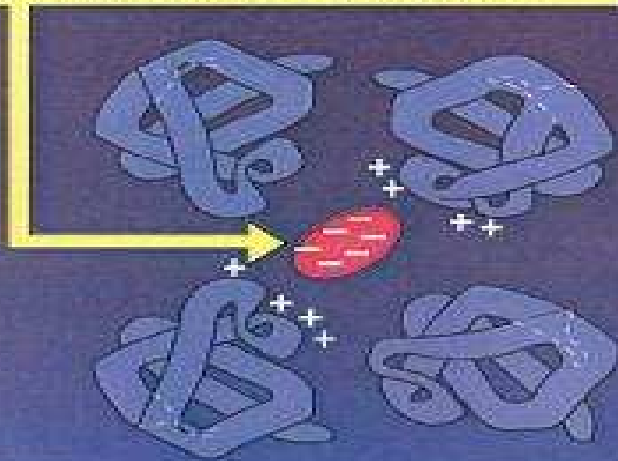
Myoglobine
 $n = 1.0$

Hémoglobine
 $n = 2.8$

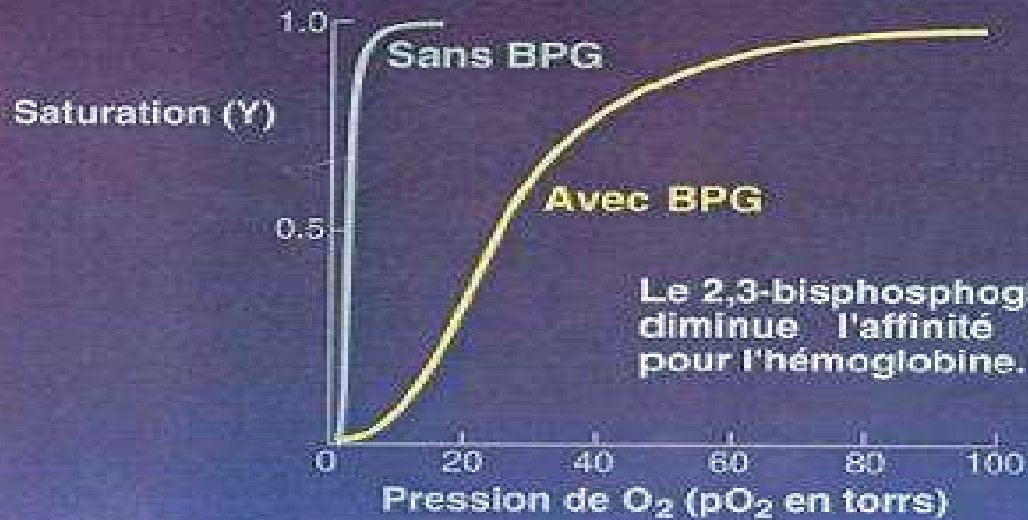
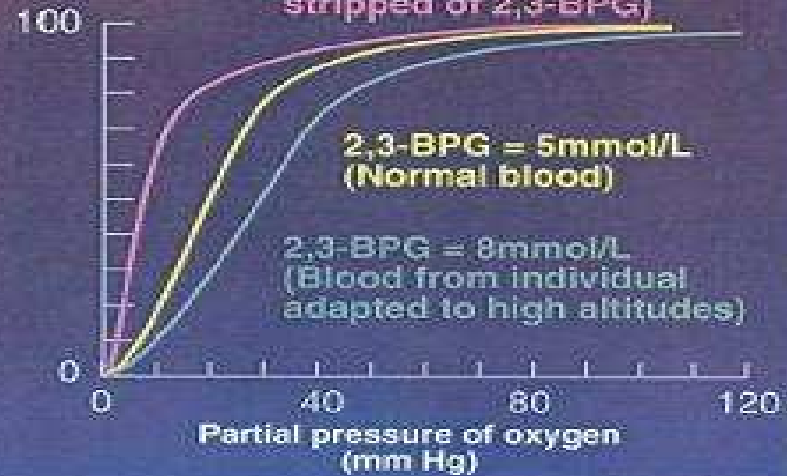
$\log (pO_2)$



A single molecule of 2,3-BPG binds in a positively charged cavity formed by the β -chains of hemoglobin in the deoxy form



% Saturation with O_2 (Y)



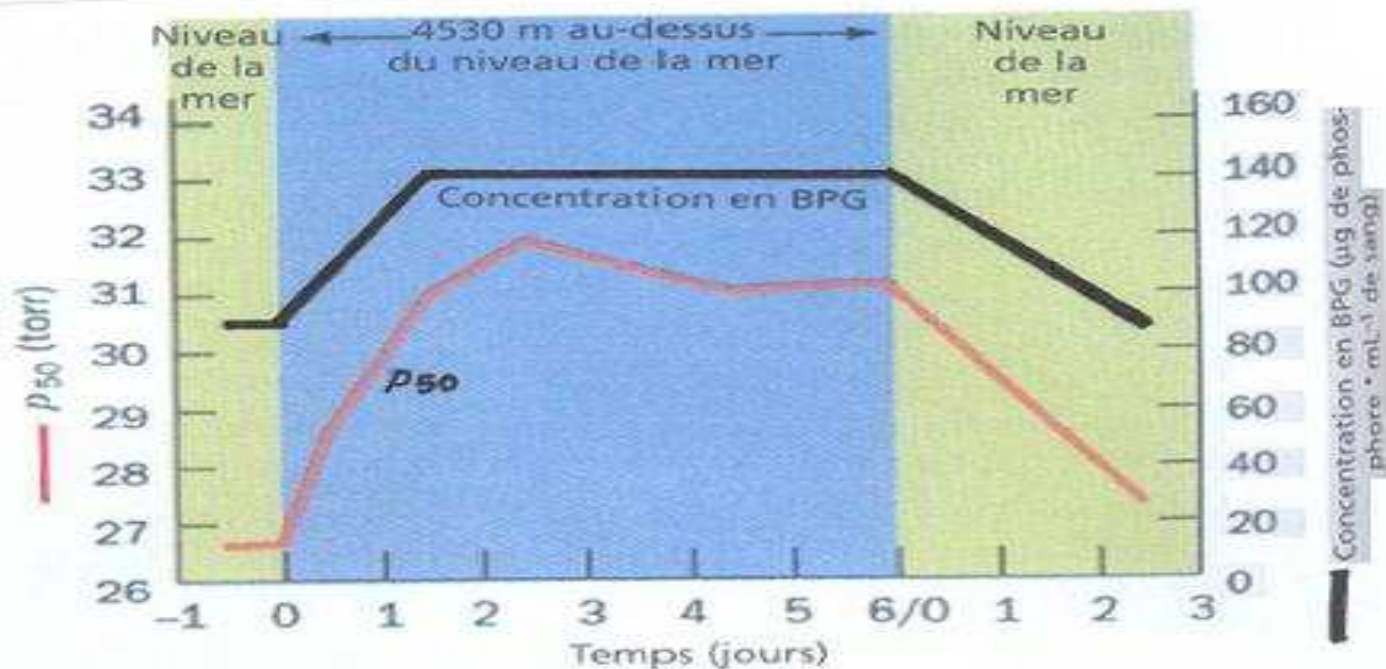
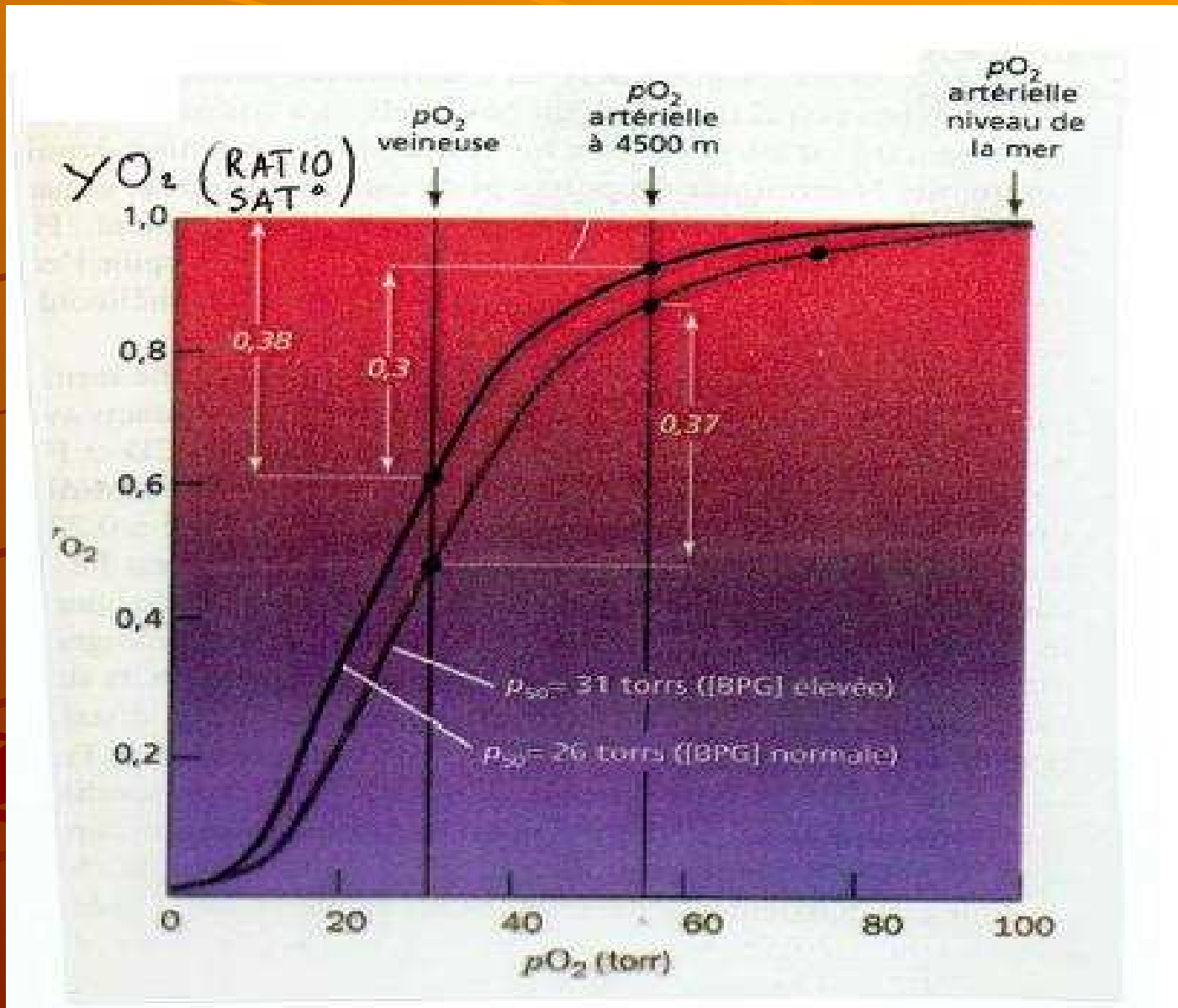
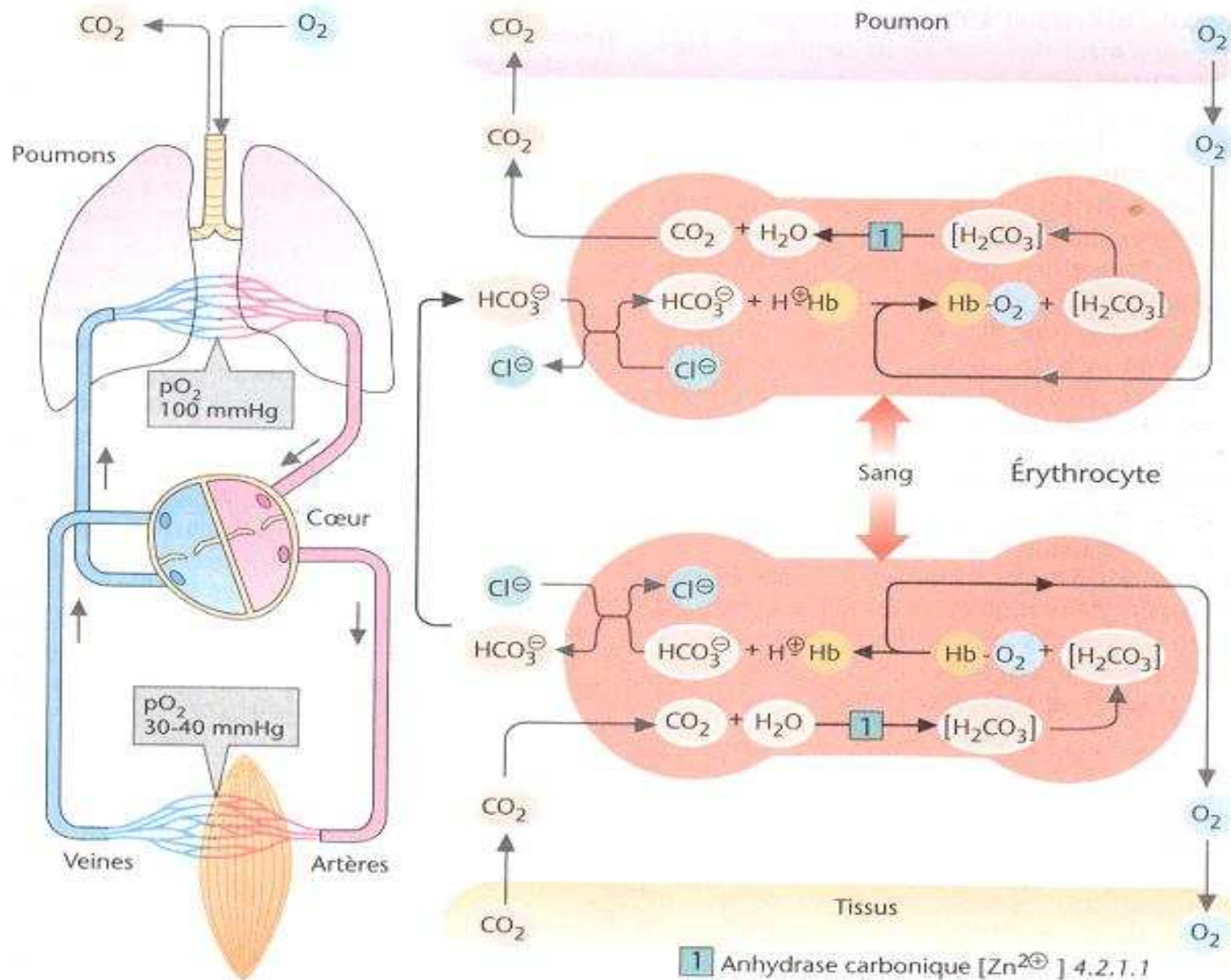


FIGURE 9-9. Influence d'un séjour en haute altitude sur la p_{50} et la concentration en BPG sanguines chez des personnes vivant normalement au bord de la mer. La partie à droite marquée «Niveau de la mer» montre les effets d'un séjour au bord de la mer pour des personnes habituées à la haute altitude. [D'après Lenfant, C., et al., *Clin. Invest.* 47, 2653 (1968).]



Hémoglobine et transport de CO₂



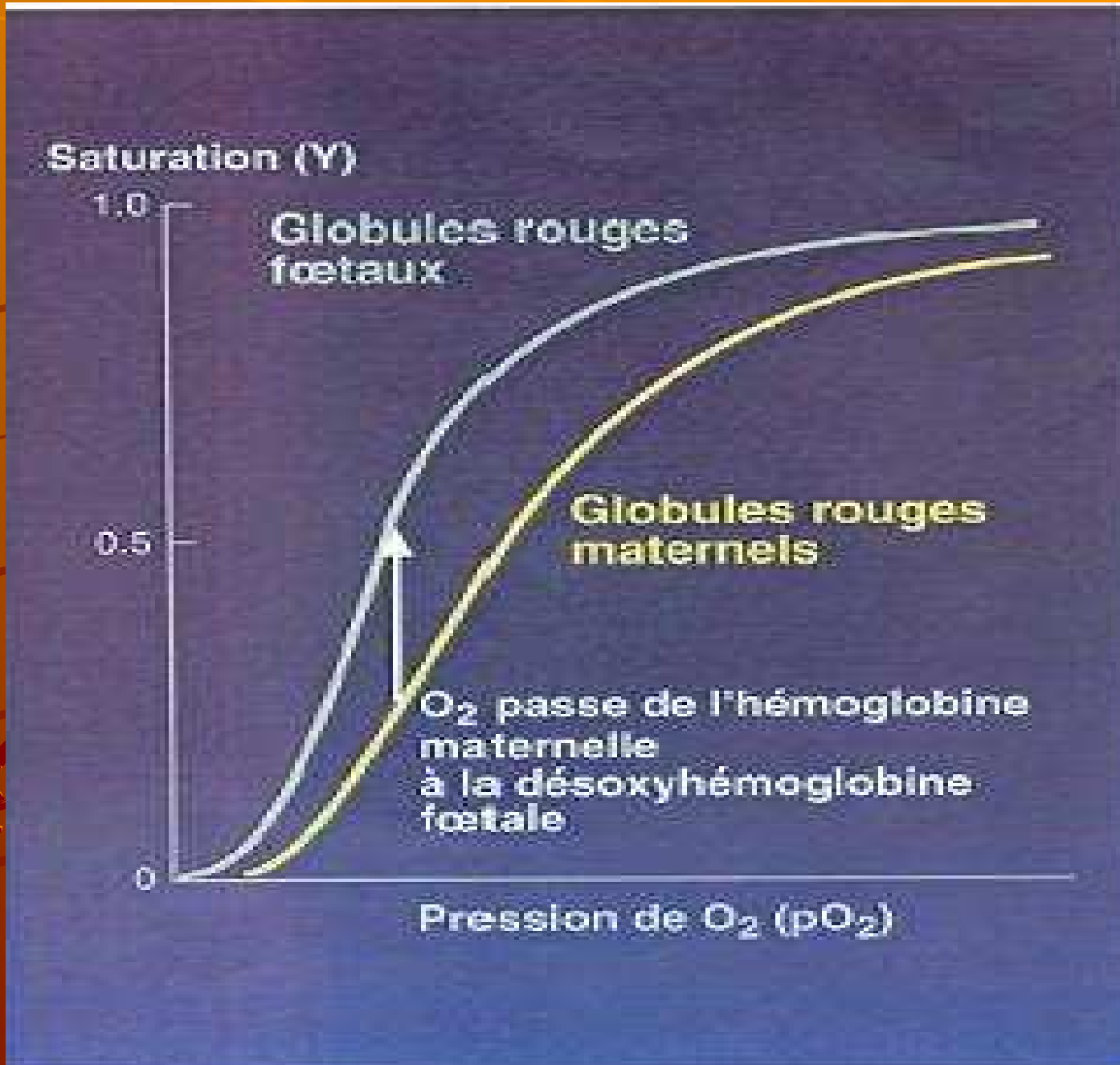
BILAN DE L'EFFET BOHR

OXYHEMOGLOBINE



DESOXYHEMOGLOBINE





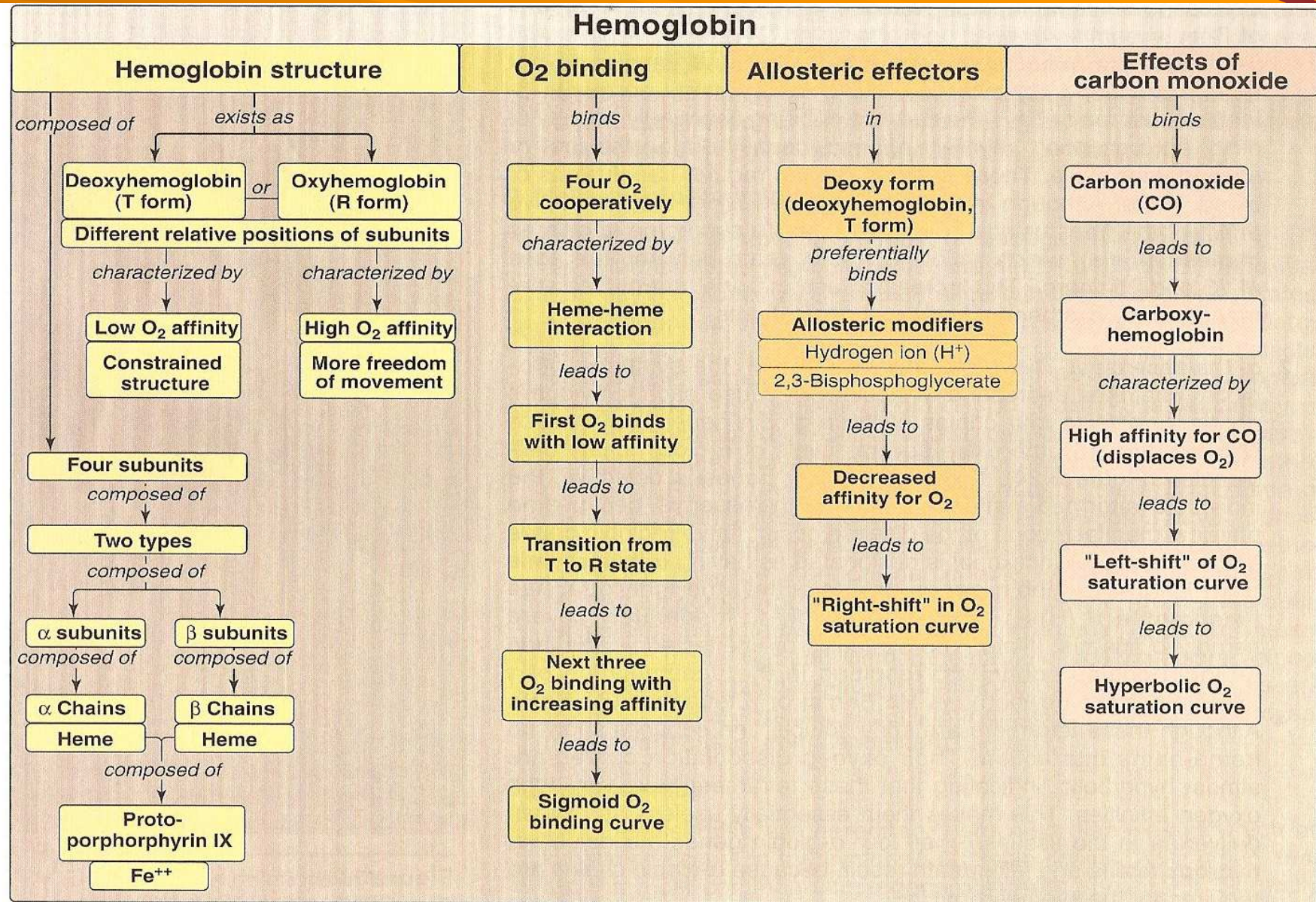


Figure 3.25

Key concept map for hemoglobin structure and function.

◆ Pathologies liées à l'hémoglobine

- * globines
- * porphyries
- * bilirubine
- * fer



LES GLOBINOPATHIES



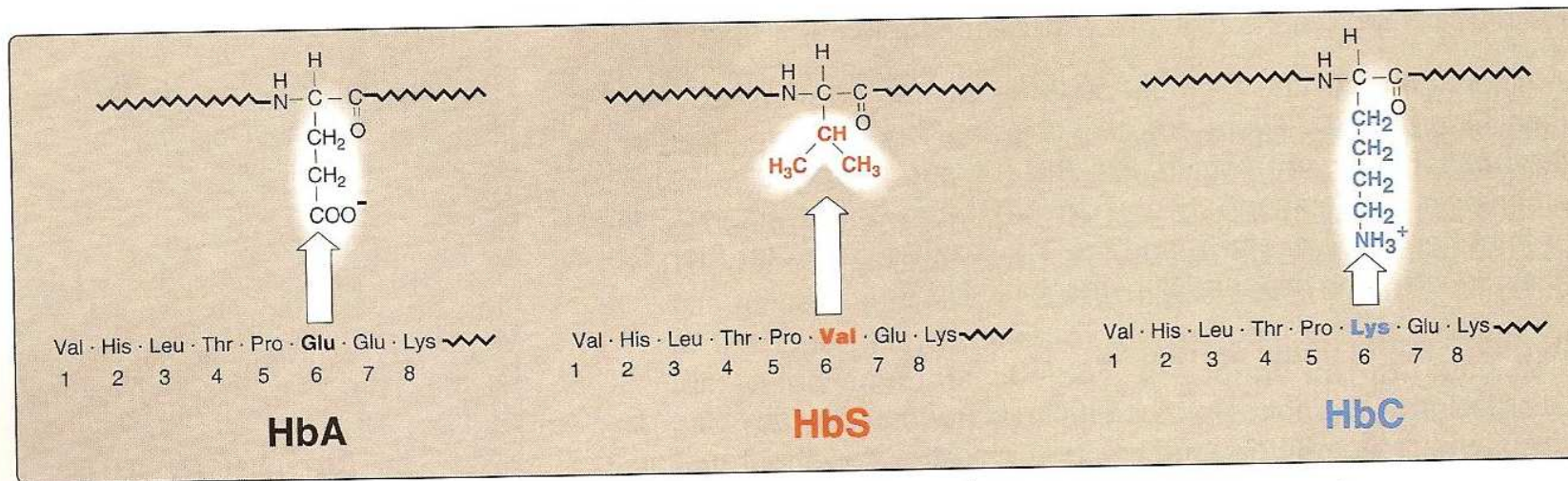


Figure 3.19
Amino acid substitutions in HbS and HbC.

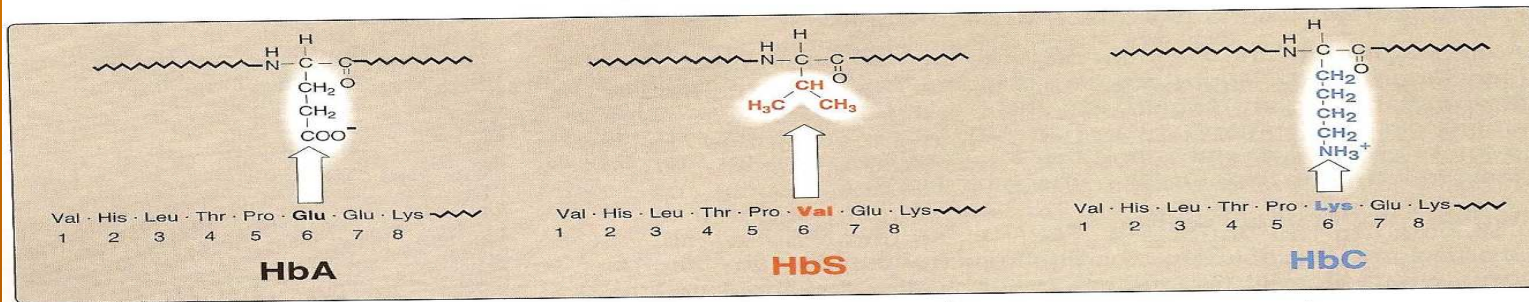


Figure 3.19
Amino acid substitutions in HbS and HbC.

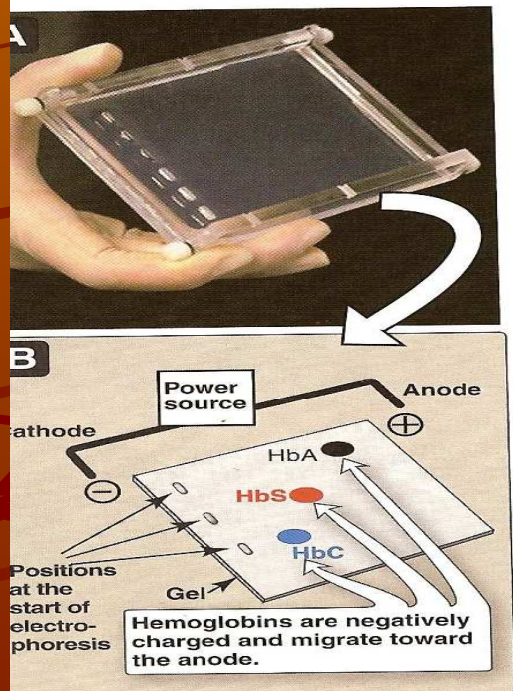


Figure 3.20
A. Photograph of a gel prior to electrophoresis. B. Diagram of hemoglobins A, S, and C after electrophoresis.

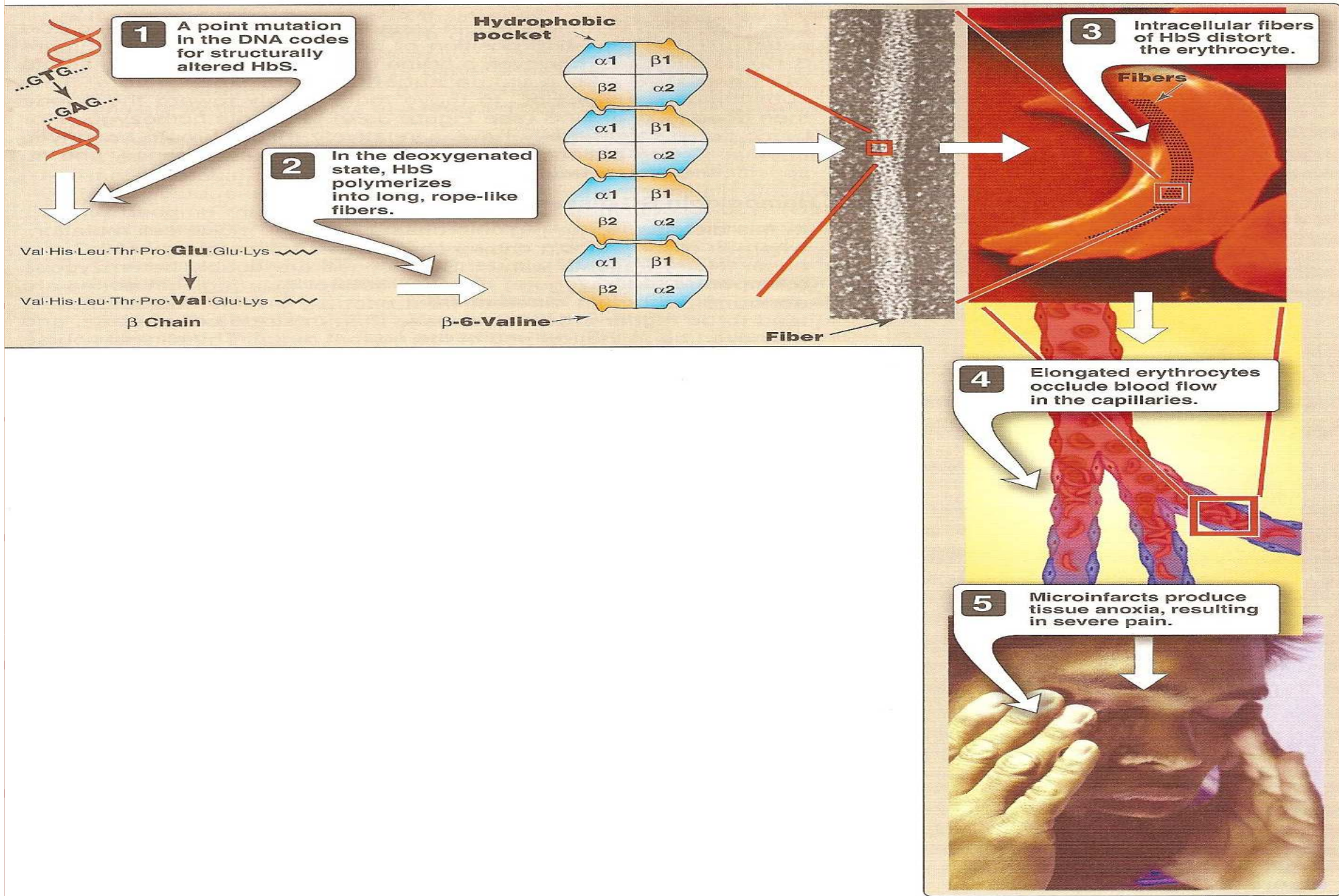


Figure 3.21
Molecular and cellular events leading to sickle cell crisis.

Anémie falciforme

DREPANOCYTOSE

L'anémie falciforme est une pathologie due à une mutation du gène de la β -globine, sévère chez les sujets homozygotes et évolution chronique. Elle sévit surtout en Afrique et chez les sujets noirs d'Amérique du nord. Sa fréquence y étant de 1 sur 500 individus, elle fait partie dans ces régions du globe des principales causes de morbidité et de mortalité. Le mode de transmission de la maladie est autosomique récessif. Les individus hétérozygotes peuvent être faiblement atteints (voir p. 68). L'hémoglobine S ou drépanocytose constitue la forme clinique la plus grave.

A. Cellules falciformes

Sur un frottis sanguin normal (1), les érythrocytes apparaissent en microscopie optique comme des cellules rondes, régulières, en forme de disque biconcave, d'environ 7 μm de diamètre. Leur centre est un peu plus clair que leur périphérie, en raison de leur aspect biconcave. Les érythrocytes des sujets malades sont déformés par l'HbS et ressemblent à des faucilles (2). Cependant, même leurs cellules non falciformes sont repérables, car leur taille et leur forme diffèrent de celles des érythrocytes normaux. L'évolution de la maladie est marquée par les crises falciformes (3). Pendant ces accidents aigus, les cellules falciformes sont plus nombreuses et représentent la grande majorité des cellules visibles sur le frottis sanguin. Au contraire, chez les hétérozygotes, les cellules falciformes sont peu nombreuses, la maladie est presque asymptomatique et l'évolution n'est pas émaillée de crises aiguës.

B. Conséquences d'une mutation : la drépanocytose

L'ensemble du tableau clinique de la drépanocytose est expliqué par une mutation ponctuelle se produisant sur une paire de bases dans le gène de la β -globine. Cette mutation consiste en la substitution de la base nucléotidique située au milieu du codon 6 : l'adénine (A) y est remplacée par la thymine (T). Ainsi, le codon GAG codant pour l'acide glutamique est transformé en codon GTG codant pour la valine. Dans les années 50, V. Ingram détermina la séquence des acides aminés de l'hémoglobine. Ainsi, il a pu démontrer que l'hémoglobine S (HbS) et l'hémoglobine adulte normale (HbA) ne se distin-

guent que par cette modification de la chaîne β . Ceci a des conséquences physiopathologiques importantes et explique finalement chaque signe clinique de la maladie. Alors que l'HbA est soluble et garantit la déformabilité des érythrocytes, l'HbS est moins soluble que l'HbA. La diminution de la pression d'oxygène provoque la gélification de la molécule, sous forme de bâtonnets. Les érythrocytes deviennent ainsi moins déformables et forment des cellules falciformes. Celles-ci se déplacent lentement dans les artéioles et les capillaires, entraînant des thromboses et la diminution locale de la quantité d'oxygène distribuée aux tissus (hypoxie). Les infections sont très fréquentes, notamment en raison de l'hypofonction splénique. La fréquence des maladies intercurrentes provoque habituellement un retard scolaire. Les érythrocytes anormaux sont détruits (hémolyse). Il en résulte une anémie chronique avec de nombreuses conséquences : une insuffisance cardiaque, une atteinte hépatique, des infections.

C. Avantage sélectif des hétérozygotes pour la mutation HbS

Les sujets hétérozygotes HbS/HbA sont relativement résistants au paludisme. Les parasites responsables du paludisme (*Plasmodium falciparum*) se multiplient facilement dans les érythrocytes normaux, par contre plus difficilement et plus rarement dans les érythrocytes des sujets hétérozygotes HbS/HbA car la survie du parasite y est compromise. Cette protection envers le paludisme se produit aux dépens des sujets homozygotes malades (HbS/HbS), dont la longévité moyenne est, dans les régions impaludées, inférieure à celle des sujets hétérozygotes. En effet, ils ne contractent pas le paludisme, mais une grave maladie de l'hémoglobine. Les sujets hétérozygotes pour la mutation ont un avantage sélectif dans les régions impaludées. Ceci explique que l'allèle muté HbS se soit considérablement répandu dans ces régions. La mutation falciforme a pris naissance dans au moins 4 ou 5 endroits différents du globe, indépendamment les uns des autres, et s'est ensuite répandue dans la population correspondante. L'anémie falciforme est le meilleur exemple chez l'homme d'avantage sélectif des hétérozygotes pour un allèle muté pathologique, responsable d'une maladie sévère à l'état homozygote.

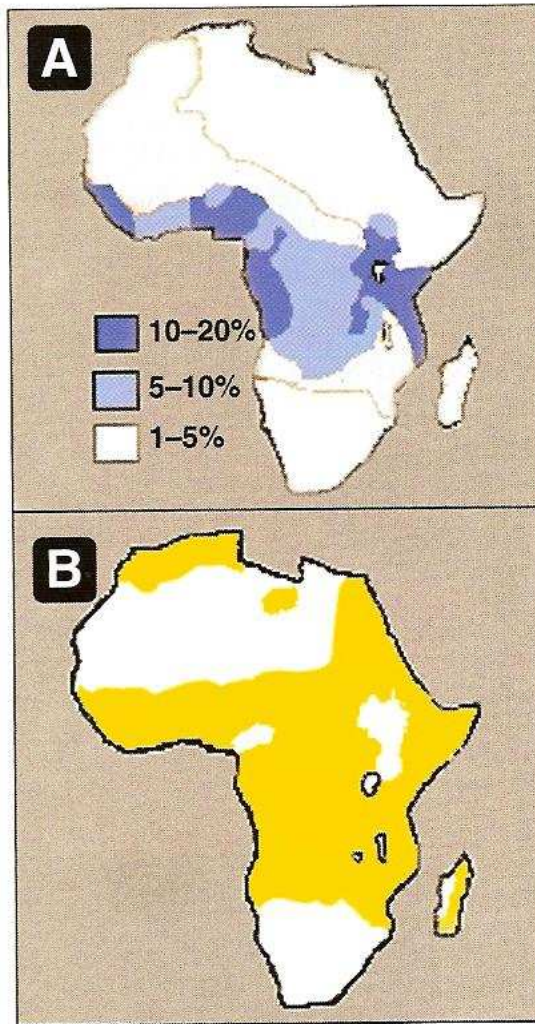
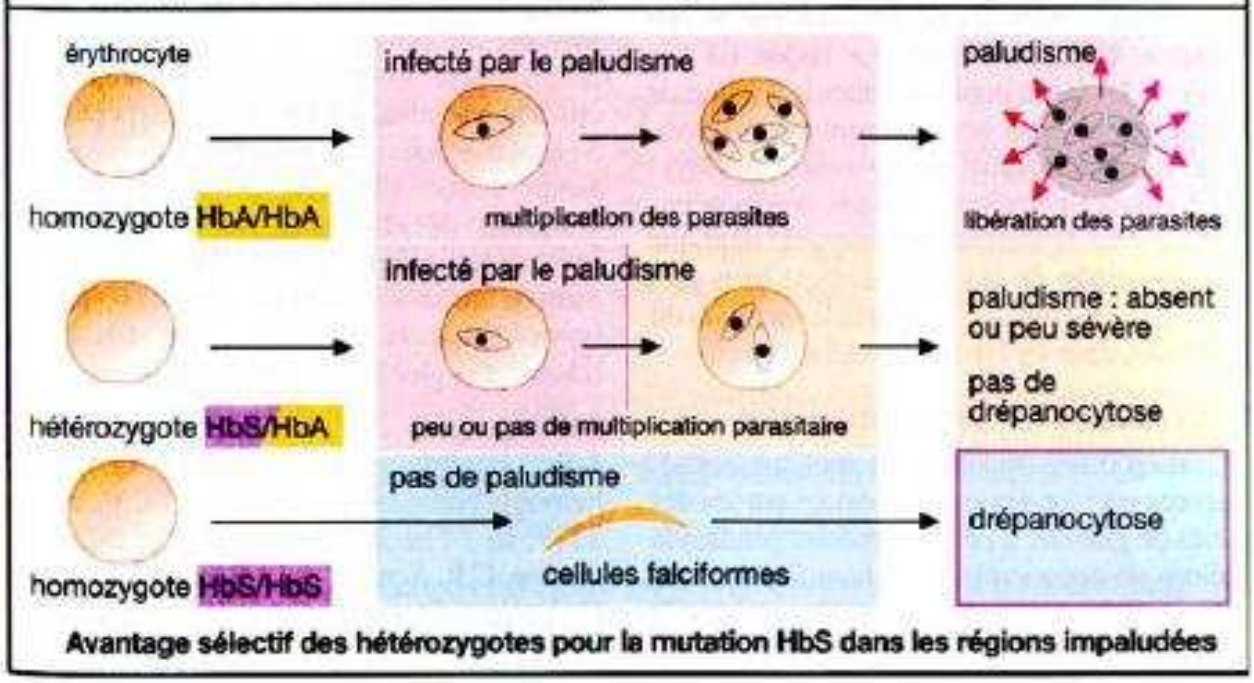
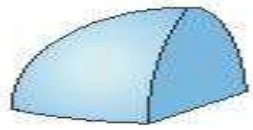


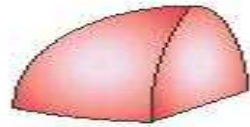
Figure 3.22

A. Distribution of sickle cell in Africa expressed as percentage of the population with disease.
B. Distribution of malaria in Africa.

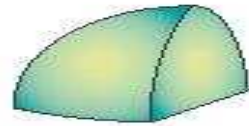




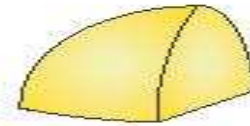
α



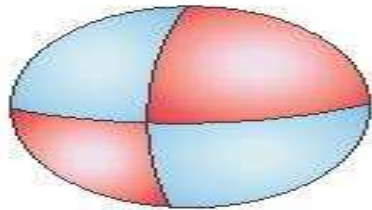
β



γ

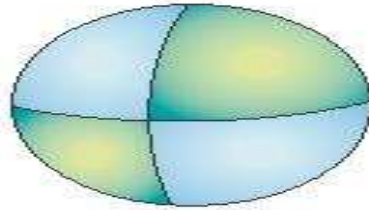


δ



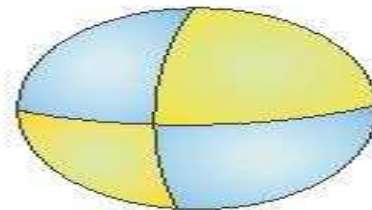
$\alpha_2\beta_2$

A



$\alpha_2\gamma_2$

F

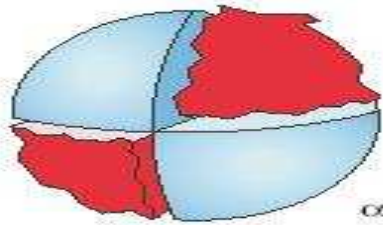


$\alpha_2\delta_2$

A₂

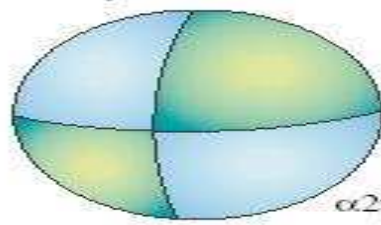
hemoglobines normales

THALASSEMIES β EFFET SUR LES Hb



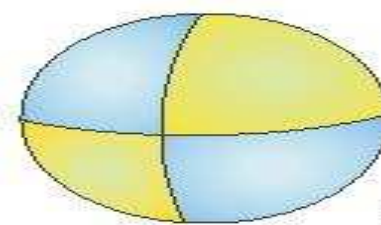
$\alpha_2\beta_2$

atteint

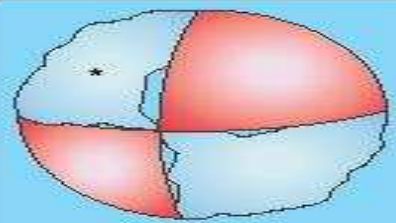


$\alpha_2\gamma_2$

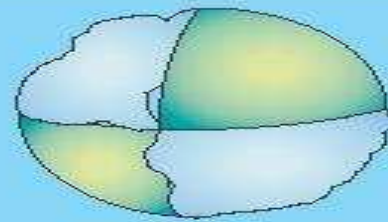
non atteint



$\alpha_2\delta_2$



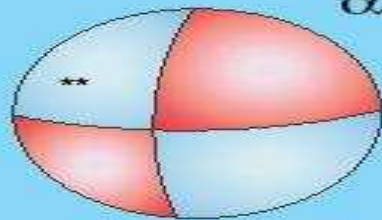
$\alpha_2\beta_2$



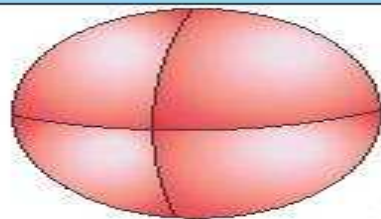
$\alpha_2\gamma_2$



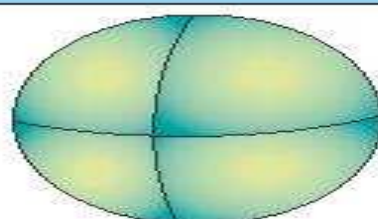
$\alpha_2\delta_2$



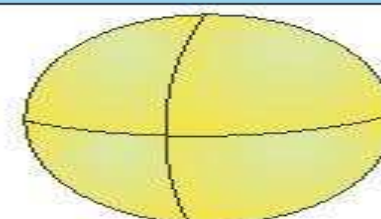
THALASSEMIES α EFFET SUR LES Hb



β_4



γ_4



δ_4

hemoglobines dans les thalasseemies

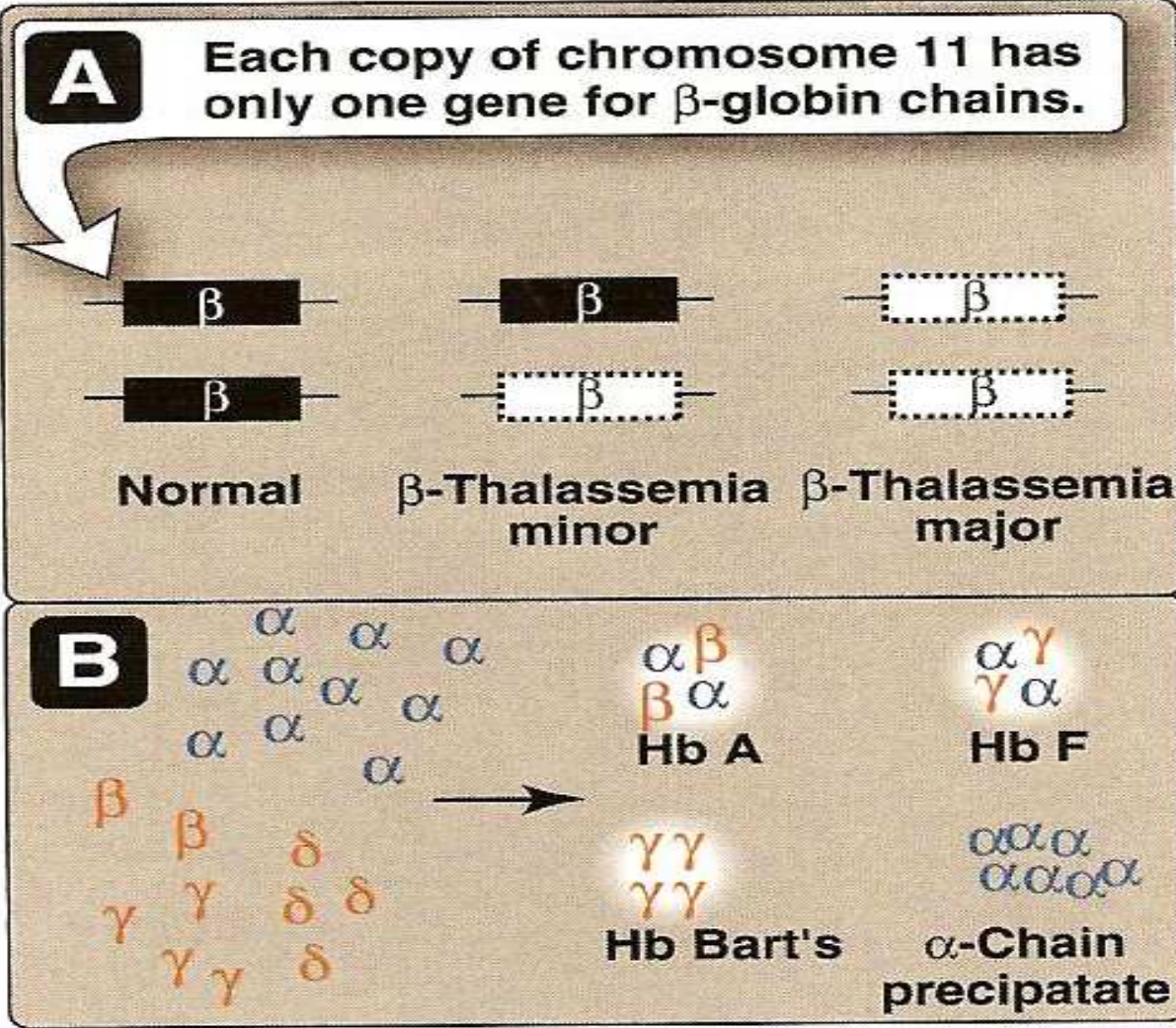
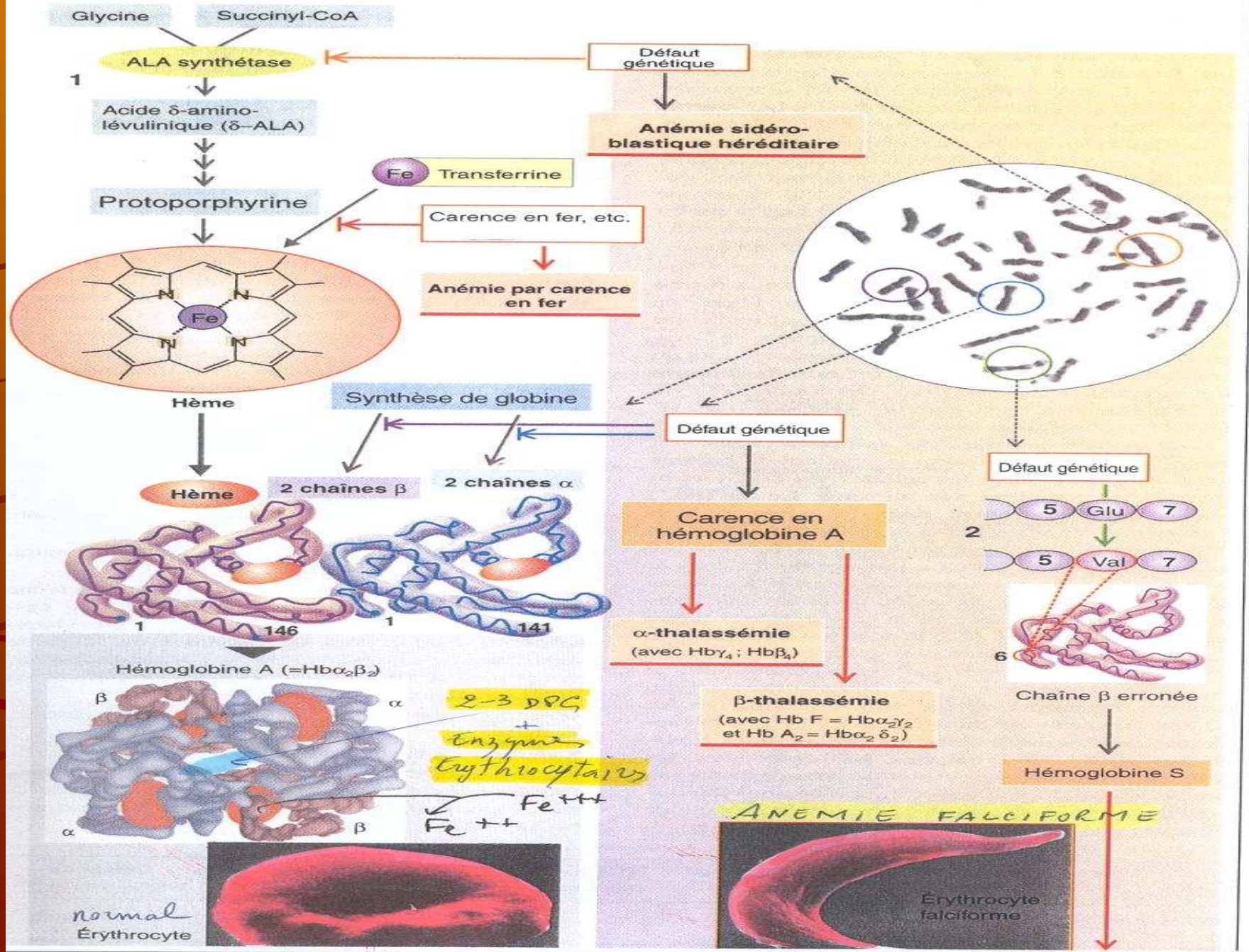


Figure 3.23

A. β -Globin gene deletions in the β -thalassemias. B. Hemoglobin tetramers formed in β -thalassemias.



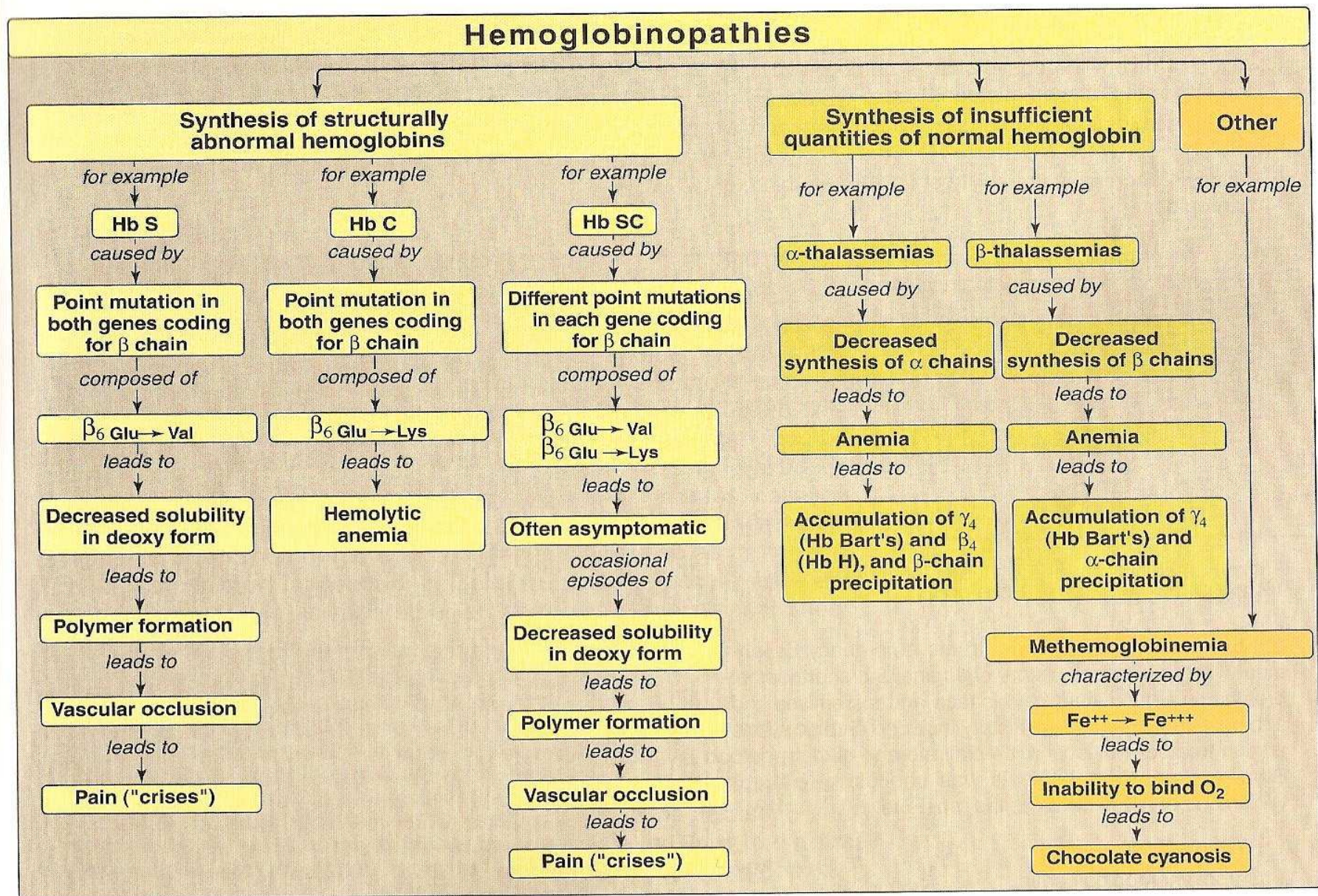
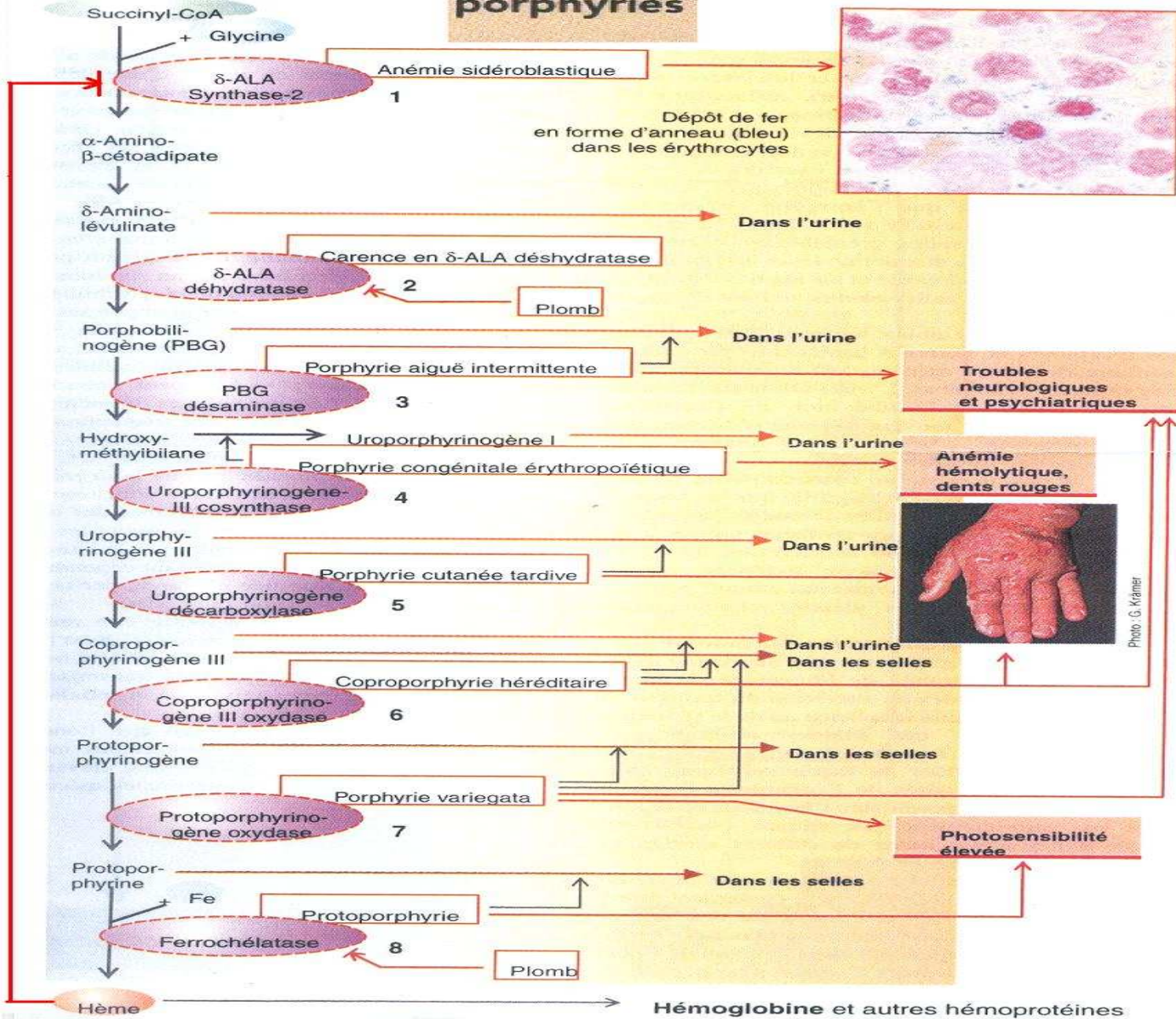


Figure 3.26
Key concept map for hemoglobinopathies.

LES PORPHYRIES



porphyries



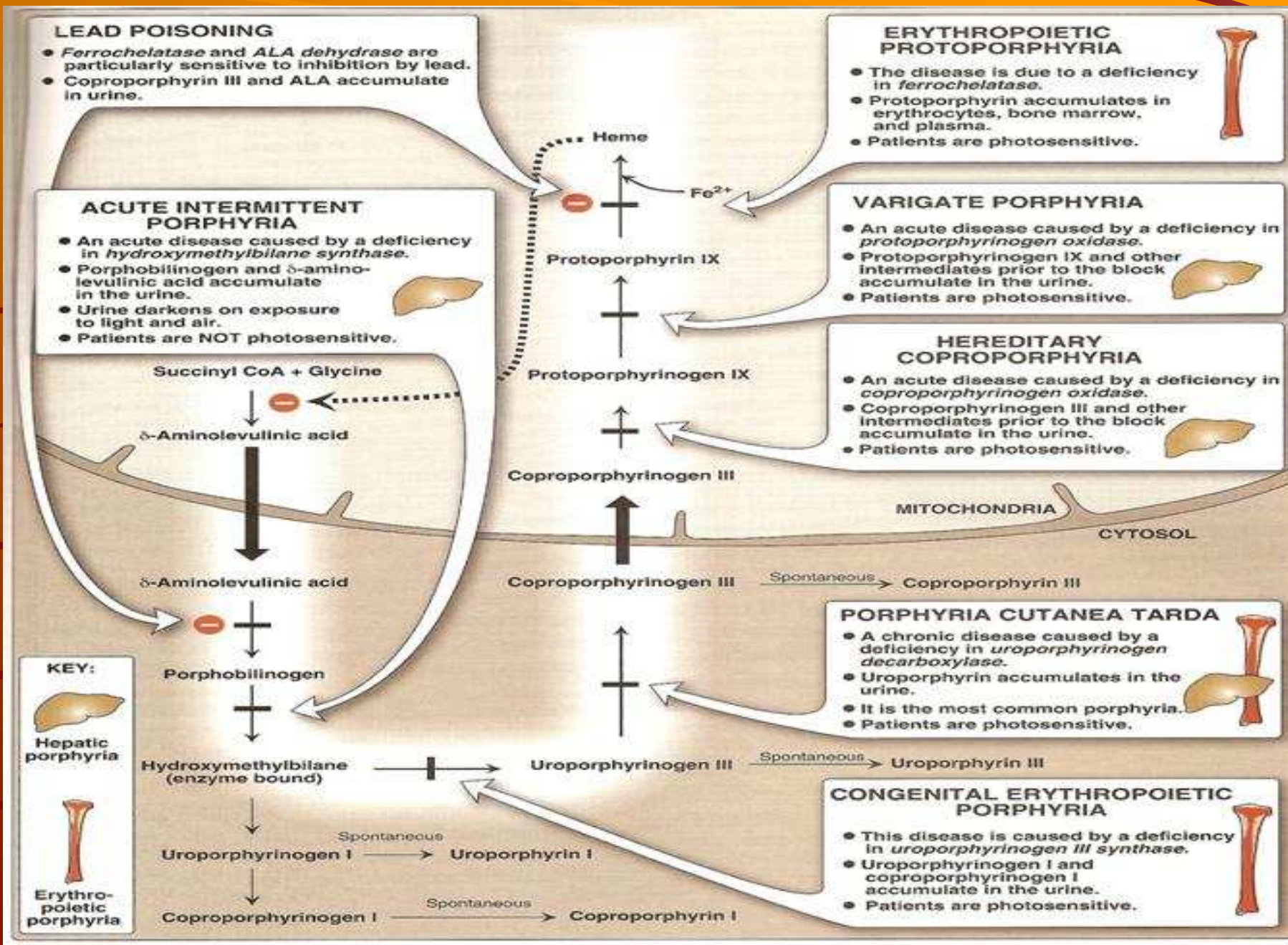


Figure 21.7
Summary of heme synthesis.



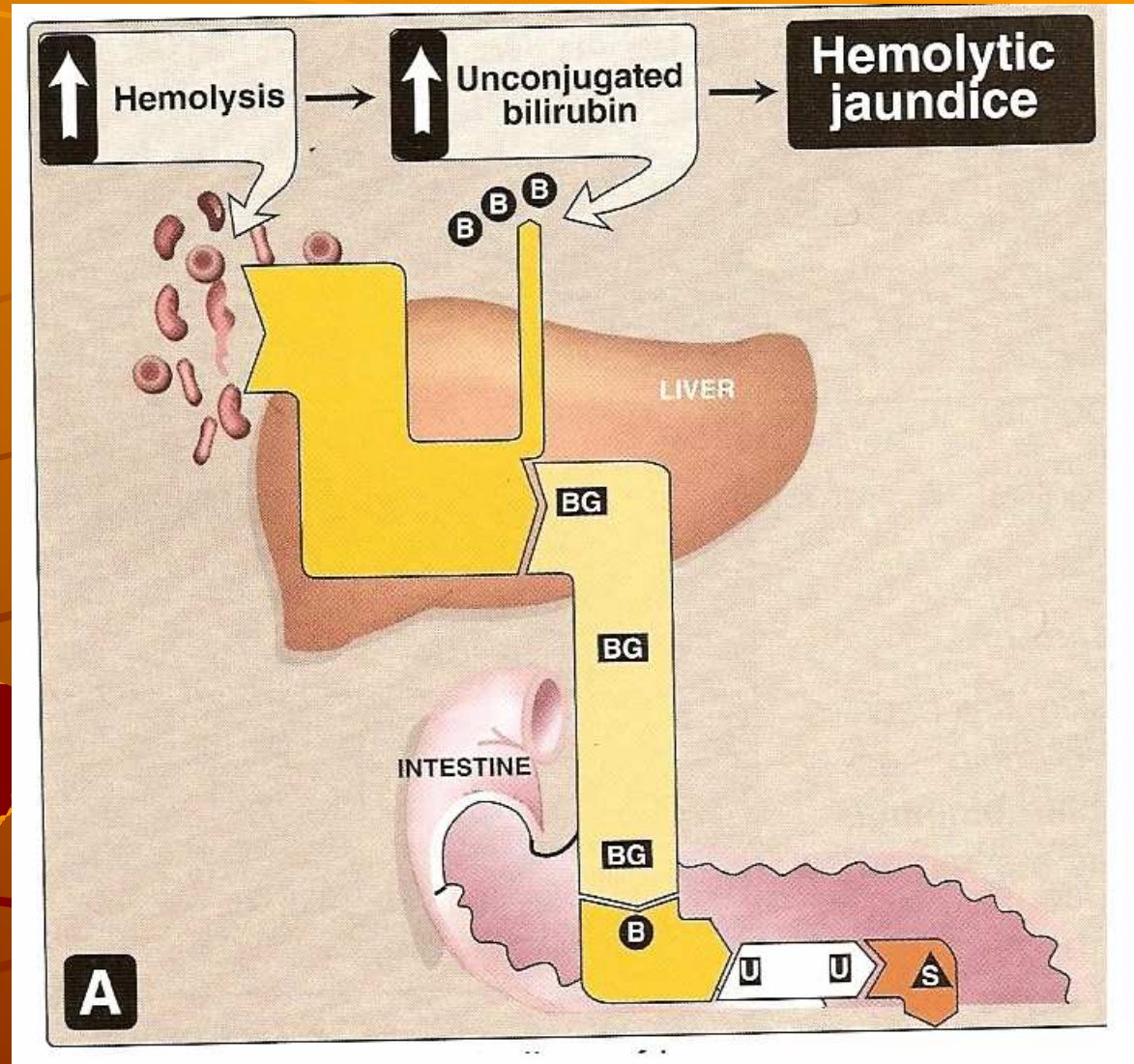
Figure 21.5
Skin eruptions in a patient with porphyria cutanea tarda.



Figure 21.6
Urine from a patient with porphyria cutanea tarda (right) and from a patient with normal porphyrin excretion (left).

PATHOLOGIES DU METABOLISME DU FER





Alterations in the metabolism of heme. A. Hemolytic jaundice.

[Note: The enterohepatic circulation of urobilinogen is omitted for simplicity.] BG = bilirubin glucuronide; B = bilirubin; U = urobilinogen; S = stercobilin.



Figure 21.10

Jaundiced patient, with the sclerae of his eyes appearing yellow.

O.B.J

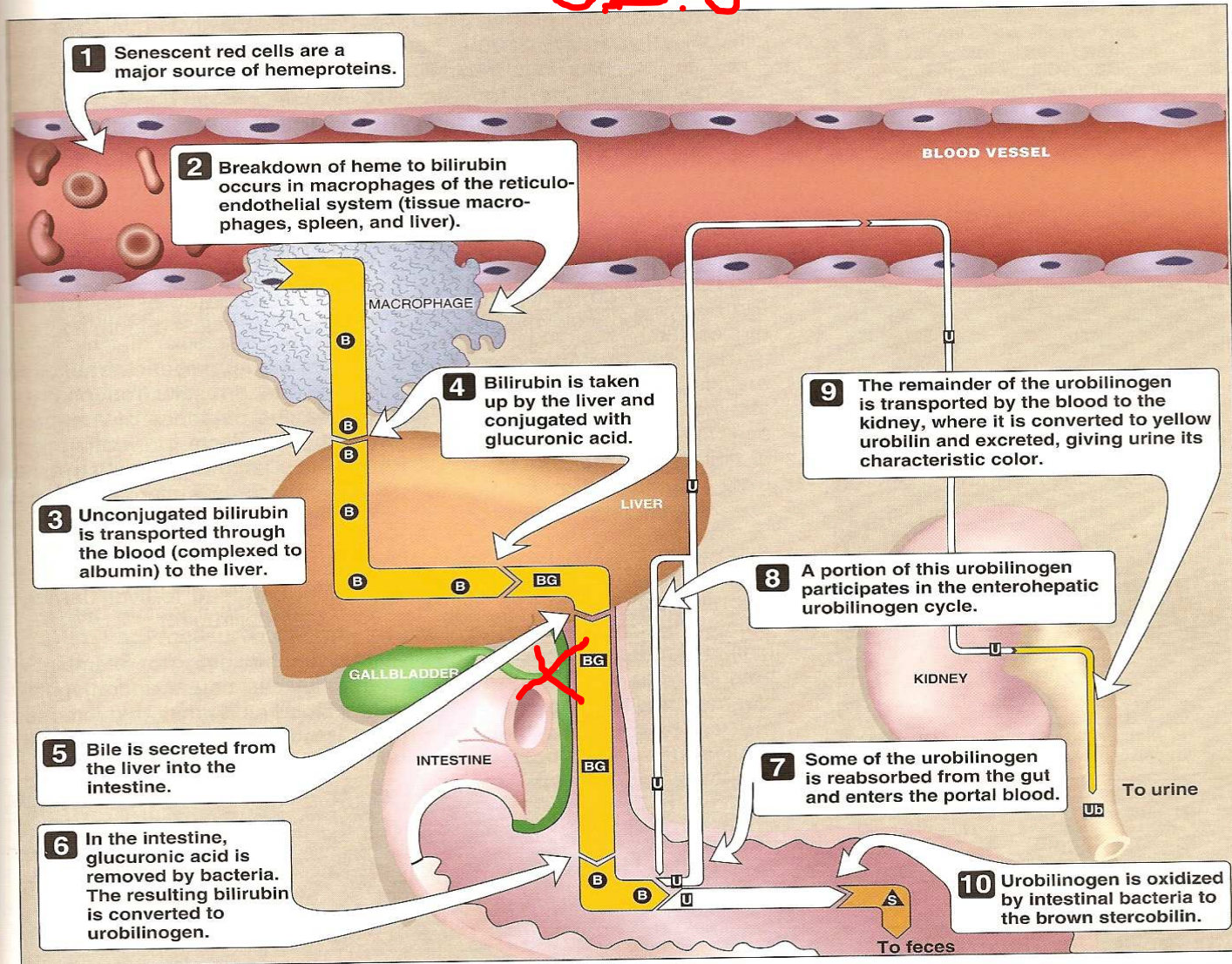


Figure 21.9 Catabolism of heme **B** = bilirubin; **BG** = bilirubin diglucuronide; **U** = urobilinogen; **Ub** = urobilin; **S** = stercobilin.

H.J.

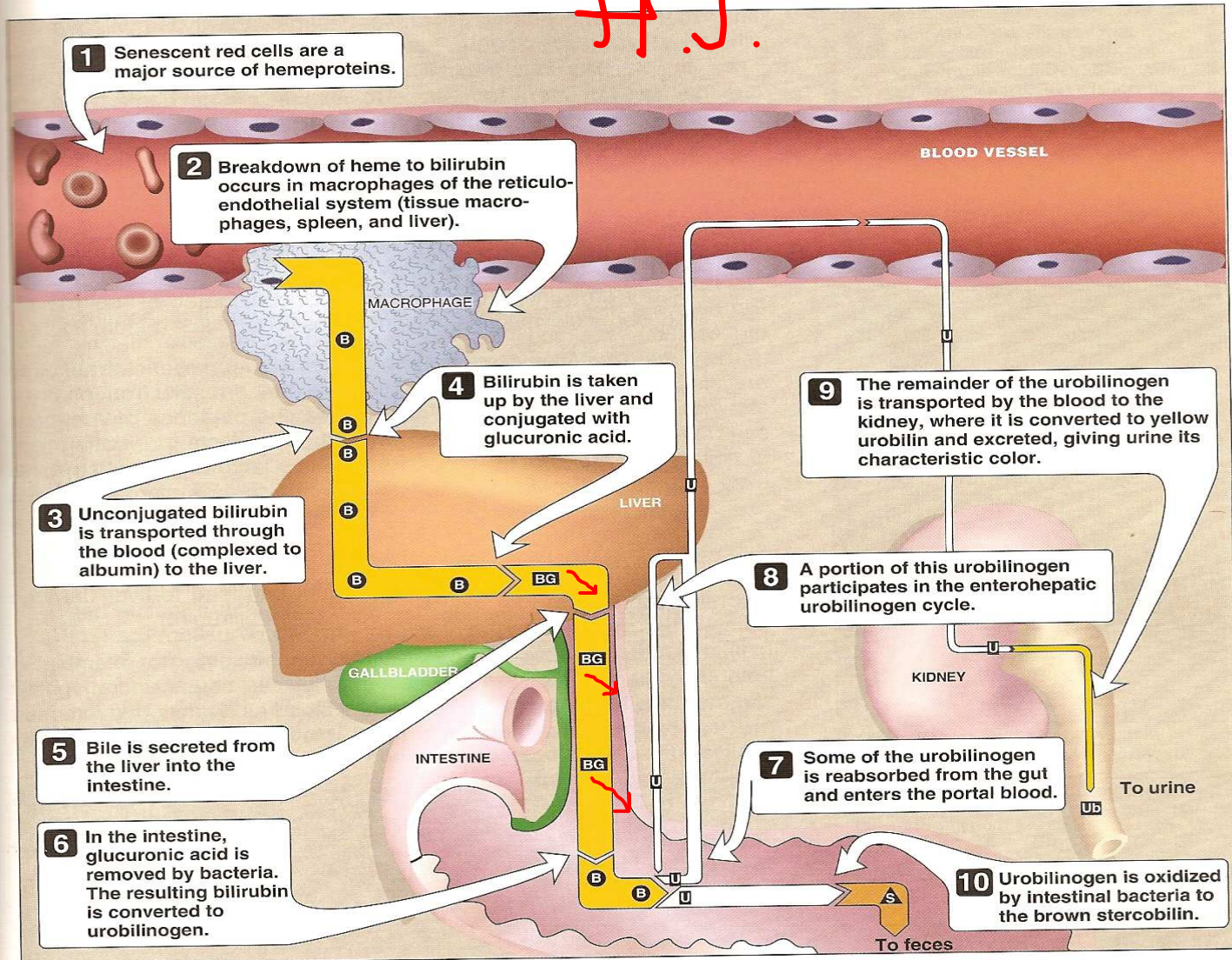
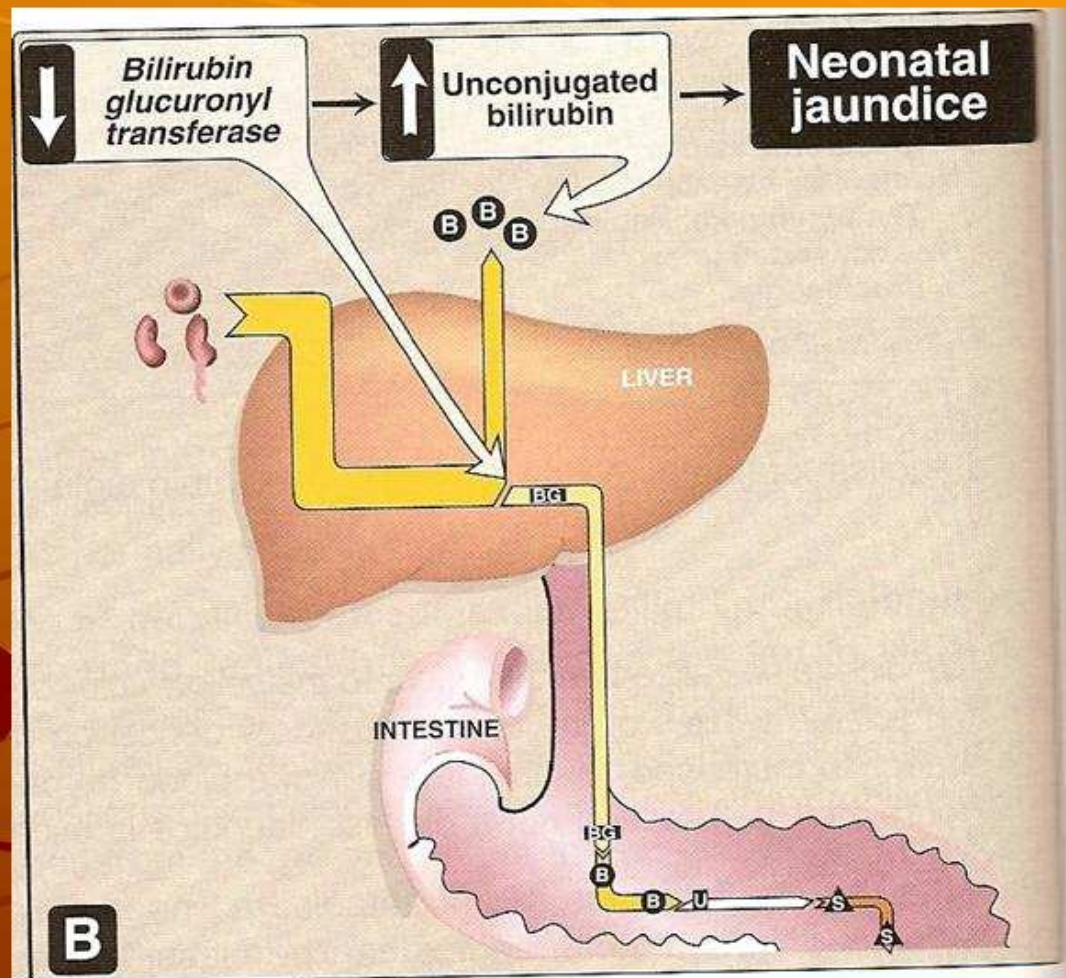


Figure 21.9

Catabolism of heme B = bilirubin; BG = bilirubin diglucuronide; U = urobilinogen; Ub = urobilin; S = stercobilin.



Alterations in the metabolism of heme.

B. Neonatal jaundice. [Note: The enterohepatic circulation of urobilinogen is omitted for simplicity.] BG = bilirubin glucuronide; B = bilirubin; U = urobilinogen; S = stercobilin.

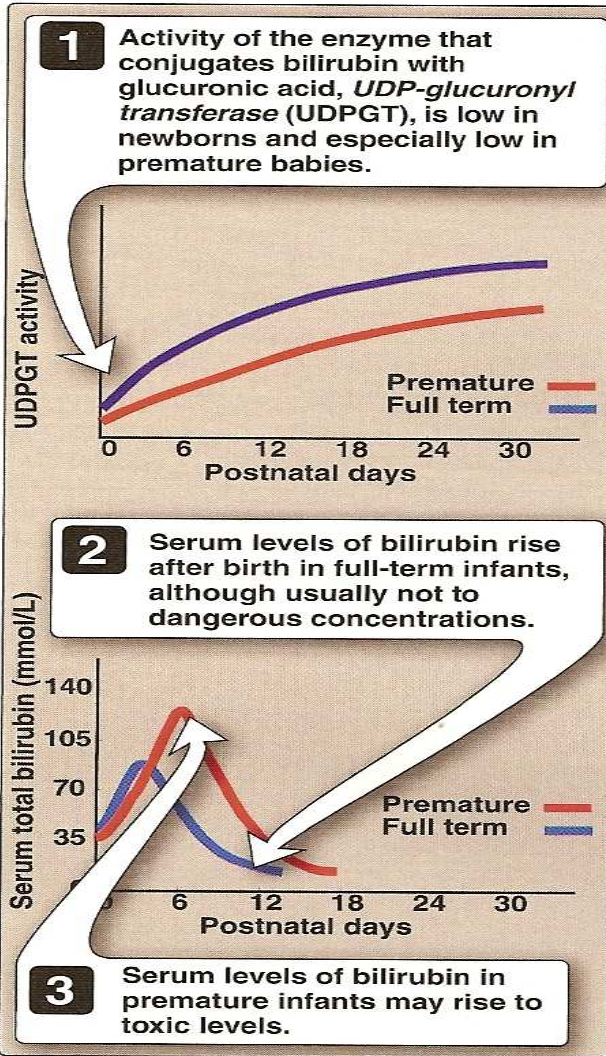


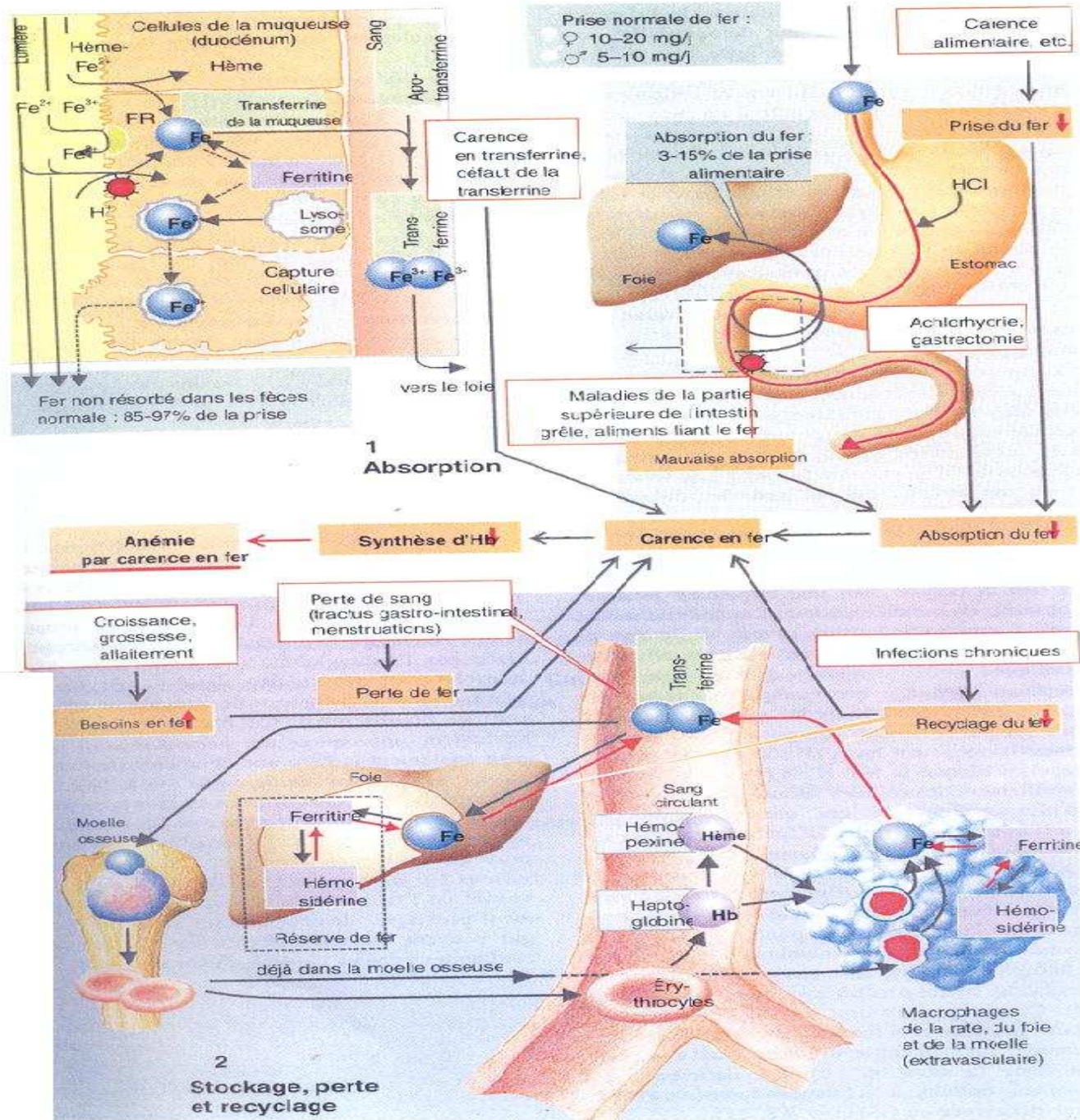
Figure 21.12
Neonatal jaundice.



Figure 21.13
Phototherapy in neonatal jaundice.

CRIGLER-NAJJAR SYNDROME
DEFICIENCE EN BILIRUBINE
GLUCURONYL TRANSFERASE

Une carence en fer inhibe la synthèse d'hémoglobine



PATHOLOGIES ERYHTROCYTAIRES



