

# L'Hémoglobine

## I/ Les gènes des protéines : les globines

### Rappel du cours précédent:

Les **deux données** majeures que vous devez retenir du cours précédent sont la **structure des gènes** sur les différents **chromosomes (11 et 16)**; les **gènes  $\alpha$**  qui sont à l'origine des Sous-unités de la **famille  $\alpha$  ( $\alpha+\xi$ )** et les **gènes  $\beta$**  à l'origine des **sous-unités  $\beta$  ( $\beta+\delta+\gamma+\epsilon$ )**.

**Epissage** : ARN messager est **épuré et raccourci** en zones uniquement **nécessaires, utiles** (3 Exons pour les sous unités  $\alpha$  et  $\beta$ ).

Il faut aussi retenir la **zone centrale de la globine** qui va accueillir l'hème et qui va avoir un certain **rôle de protection** de ce disque hémique.

### 3) Régulation: (le 1 et 2) ont été traité dans le cours précédent).

On remarque que les gènes s'expriment différemment au cours de la vie, comme nous l'avons vu au cours précédent.

Ainsi, certains gènes de la série  $\alpha$  ou  $\beta$  vont apparaître à **certaines périodes** et d'autres gènes de ces séries pourront être exprimés plus tardivement.

Par exemple pour le groupe des **gènes  $\alpha$**  on va passer de la période embryonnaire où il y a l'expression du gène  $\xi$  (famille  $\alpha$ ) à l'expression du gène  $\alpha$  chez l'adulte (**la commutation se fait juste avant la naissance**).

Pour les **gènes  $\beta$**  : En période Embryonnaire, il y a l'expression du gène  $\epsilon$  (famille  $\beta$ ), **dès la 5-6eme semaine de grossesse on va avoir une première commutation** et l'expression du gène  $\gamma$  (période foetale), puis juste avant la naissance on aura le début de l'expression du gène  $\beta$  (et quelques fois le gène  $\delta$  qui fait « un bruit de fond après la naissance »).

La **commutation** est le **changement de fonction des gènes**: ainsi ils peuvent passer de l'état activé à l'état inactivé donc exprimé/ non exprimé.

On a remarqué que l'expression des gènes dans le temps est dépendante d'un certain nombre d'activations ou d'inhibitions; on a des promoteurs **LCR= locus control region** qui sont activés spécifiquement dans ce groupe cellulaire (érythrocyte) et qui sont situés en **amont des gènes des familles  $\alpha$  et  $\beta$** .

On retombe sur le modèle précédent; durant la vie embryonnaire le LCR de la  $\beta$ -globine va activer **fortement** le gène codant pour la sous unité  $\epsilon$  (et faiblement pour la ssu  $\beta$ ), tandis que pendant la période foetale, le LCR va fortement induire la synthèse de la ssu  $\gamma$  (et faiblement pour la ssu  $\beta$ ), pour avant la naissance et durant toute la période adulte activer le gène  $\beta$  (et faiblement le gène  $\delta$ ).

L'expression des gènes dépend donc **du temps et du tissu** (sac vitellin en période embryonnaire, foie et rate en période foetale, et moelle osseuse durant la vie extra-utérine), et du degré de méthylation et de certaines substances (érythropoïétine alias EPO pour les intimes, hydroxyurée, 5-azacytidine, etc...)

On remarque qu'il n'y a qu'une **seule commutation** dans la famille des gènes de l' $\alpha$ -globine (avant la naissance), et **deux commutations** dans la série de la  $\beta$ -globine (le premier vers 5-6ème semaine, le second avant la naissance). Ces commutations ont été étudiées et il a été démontré qu'il est possible de faire « une réversion de ces switches » de manière pharmacologique par exemple avec l'**acide butyrique**.

Le prof veut surtout que l'on retienne que les chercheurs se sont penchés sur ces travaux dans l'espoir d'utiliser ces connaissances dans le domaine thérapeutique.

Ainsi, dans certaines maladies où le gène de la ssu  $\beta$  est déficient (ex:  $\beta$  thalassémie, drépanocytose), il serait intéressant de réactiver les gènes fœtaux de la série  $\gamma$  (famille des  $\beta$ ) pour obtenir de l'hémoglobine constituée de 2ssu  $\gamma$  et 2ssu  $\alpha$ .

## II/ Les différents types d'hémoglobine chez un adulte normal:

Forme	Composition de la chaîne	Fraction de l'hémoglobine totale
Hb A	$\alpha_2 \beta_2$	90,00%
Hb A2	$\alpha_2 \delta_2$	2-5,00%
Hb F	$\alpha_2 \gamma_2$	<2%
Hb A1c	$\alpha_2 \beta_2$ -glucose	3-9%

Ici, toutes les ssu  $\alpha$  sont identiques.

### **Hb F= hémoglobine fœtale.**

On remarque que même chez l'adulte une infime partie de l'Hb peut contenir des ssu fœtales (production par rate et foie), et des ssu  $\delta$  qui sont des ssu très peu exprimés dès la naissance (le LCR ne les active qu'à partir de la commutation c'est à dire avant la naissance).

Le prof attire notre attention sur l'**Hb A1c** qui est en réalité de l'**Hb glycosilée**. En effet le glucose peut venir se fixer par sa fonction aldéhyde sur les extrémités N-terminales de la globine.

Ces types d'hémoglobines ont longtemps servi de référence pour le **dépistage du diabète**: en effet on sait que la proportion d'**Hb A1c normale est de 3-9%**. Une personne diabétique en possèderas donc en général plus. L'hémoglobine est contenue dans les globules rouges et leur durée de vie est de 120 jours (les GR et l'Hb sont donc renouvelés tous les trois mois), on pourra donc par des tests mesurer la stabilité de la glycémie sur trois mois. C'est particulièrement utile chez les patients diabétiques chez lesquels on veut **surveiller** ce diabète.

Dans la **myoglobine**, comme dans l'**hémoglobine** on remarque que le groupement hémique se trouve **au centre de ces structures**. Les aspects structurels de ces protéines dans l'espace sont dus aux enchaînements des AA qui composent le peptide et qui vont être responsable de sa structure IIR, IIIR, et IVR lorsque qu'il y a association de plusieurs ssu.

Il existe aussi d'autres formes de globine qui permettent aussi le transport d'oxygène: ce sont la **neuroglobines** (dans les neurones et cellules  $\beta$ -pancréatiques) et la **cytoglobine** (ubiquitaire). Ces protéines ressemblent beaucoup à la myoglobine et possèdent comme elle qu'une seule ssu.

La neuroglobine a une **affinité beaucoup plus forte** pour le dioxygène que l'hémoglobine (et donc un  $K_m$  faible). Cette différence d'affinité va permettre à la neuroglobine de céder cet oxygène aux

neurones uniquement en cas de **déficit important**; telles que les chocs hypoxiques ou ischémiques. Ils assurent donc une ultime réserve d'oxygène. **La neuroglobine protège donc les neurones de ces conditions hypoxiques.**

### C/ Métabolisme de l'hème.

#### 1) Synthèse:

L'hème est constitué d'un noyau de fer sous **forme ferreuse** ( $Fe^{2+}$ : ferreux et ferrique :  $Fe^{3+}$ ) lié à une **porphyrine** (noyau tétrapyrrolique) par les azotes. Sur la porphyrine on voit apparaître deux groupements carboxyles au bout deux chaînes saturées (ces dernières sont rattachées au composé cyclique) diapo 30.

Il y a des inconvénients: lorsque l'oxydation du fer est modifiée, on a du **fer ferrique**, l'oxygène va mal se fixer, et ce sera donc un **inconvénient respiratoire.**

#### Diapo 31 :

On a besoin d'énergie pour cette synthèse, on part de deux molécules simples (qui sont dans le cycle de Krebs): la **glycine** et l'**acide succinique** activé par le coenzyme A, et c'est lorsqu'il sera libéré que l'énergie sera utilisée pour la synthèse de l'hème.

Ceci conduit à l'**acide  $\delta$ -aminolevulinique** (constitué d'une amine à une extrémité, un carboxyle à l'autre et une fonction cétone au milieu) qui est important car, comme le cholestérol qui est capable de retro inhiber un maillon métabolique en début de synthèse, le groupement hémique final pourra retro inhiber cette synthèse en agissant sur la  $\delta$ -aminolevulinatase synthase.

On voit ensuite que l'acide  $\delta$ -aminolevulinique va se condenser grâce à une **déshydrase** (la  $\delta$ -aminolevulinique acide déshydrase) avec une **perte de deux molécules d'eau.**

**C'est dans cette synthèse du groupement hémique que le plomb peut être nocif lors d'intoxications accidentelles.**

Au cours de cette synthèse il y a des sortes d'épurations des carboxyles qui donnent de simples  $CH_3$  et c'est là que le fer ferreux va être fixé grâce à un chélateur. Là encore on a pu observer que le **plomb a troublé cette fixation** qui pouvait engendrer des troubles de la fonctionnalité de l'hémoglobine.

Enfin, on se retrouve avec une structure où seules ont persisté deux chaînes latérales:  $CH_2-CH_2$  et  $COOH$  et on voit des groupements insaturés qui apportent l'**hydrophobicité**. Donc l'ensemble de ces noyaux donnent : le caractère **hydrophobe à la structure**, une capacité **d'interaction avec le groupement ferreux**, et deux chaînes latérales sur les deux noyaux.

Ce sont surtout les chaînes carboxyliques qui sont associées à deux noyaux successifs qui vont, lorsque le groupement hémique va être introduit dans la globine, être vers l'extérieur **à l'exception de deux histidines.**

Cette diapo (33) rappelle que dans le métabolisme, par exemple des acides gras, il y a des transformations qui se font dans des endroits précis (la mitochondrie, dans le cytosol, etc..) entre la synthèse et la dégradation. Il y a aussi des indications sur le liquide biologique où l'on risque de les rencontrer et qui seront en quelque sorte des **traces de la synthèse d'hémoglobine**. Dans **l'urine on va trouver le  $\delta$ -aminolevulinate**, le porphobilinogène, etc... On voit également que le groupement hémique est capable de retro inhiber la 1ère étape vue précédemment. Ce sont des éléments utiles pour les cliniciens: **analyse d'urine, de selles...**

### ***Le 2,3 BPG, un cofacteur important :***

Ce sucre a trois carbones (=glycérate) et est deux fois phosphorilé. -ate car c'est un aldéhyde. Le carbone 1 aura la fonction aldéhyde et le 2 et 3 sont phosphorilés. Ce cofacteur du mécanisme de fixation de l'oxygène est important et est **généralisé dans le globule rouge**.

### Diapo35

C'est un dérivé de la voie des pentoses phosphates (vue en P1). Dans cette voie, le NADPH permet le **maintien du fer ferreux**, important pour la capacité d'échange et de transport d'oxygène. Le shunt de **rapoport-luberino** = synthèse du 2,3 BPG. Il va servir à assurer la fonctionnalité du transport, c'est à dire qu'il va se trouver au centre des 4 sous unités, et permettre une meilleure fixation de l'oxygène.

### Diapo36

Les groupements porphyrine sont synthétisés à partir d'acides aminés nutritifs, et d'autres acides aminés du métabolisme. La synthèse du groupement hémique se fait notamment à partir de la glycine et de la de l'acide succinique.

### 2) Destruction :

Comment ce groupement hémique est-il transformé ?

- C'est un groupement **hydrophobe**, la cellule a une capacité de gérer les molécules qu'elle veut éliminer de plusieurs façons. Soit elle lui apporte des groupements **hydroxyles**, soit elle va **glycosyler** la structure □ elle passe **d'hydrophobe à hydrophyle**. Donc ça la rend soluble dans les milieux biologiques.

### Diapo 38 :

Ici, le groupement hémique va donner lieu à la synthèse d'une molécule par l'intermédiaire des macrophages : **la bilirubine**.

Donc le groupement hémique va être coupé par une **hème-oxygénase** et du NADPH + H<sup>+</sup>, le groupement ferreux va devenir ferrique, il va y avoir un dégagement de CO et du NADP. Les 4 noyaux vont se trouver dans une structure plus linéaire, une réductase intervient avec du NADPH pour former la bilirubine.

Dans le sang les composés hydrophobes sont associés à l'albumine, donc la **bilirubine peut former un complexe avec l'albumine qui la transporte jusqu'au foie.**

Dans le foie, la bilirubine va être solubilisée, l'albumine la libérera et il y aura conjugaison de 2 sucres. L'organisme se **libère** de composés **toxiques** notamment par des **hydroxylations et des glycosylations**. Les glycosylations peuvent être soit des sucres simples soit des sucres qui ont des carboxyles (ex: dans le glucose le CH<sub>2</sub> oxydé donne du COOH), et c'est le cas dans la bilirubine.

#### Diapo 39 :

La **biliverdine** est colorée car il y a une forte conjugaison de toutes ses doubles liaisons. La fixation de ces composés se fait toujours par une molécule, elle accroche l'acide glucuronique aux 2 gros groupements propioniques qui sont les chaînes les plus longues, ce qui permet une solubilisation de la molécule.

Le groupement hémique est dégradé par les macrophages □ vers le foie □ intestin. Dans l'intestin, les enzymes microbiennes (=flore) transforment encore ces structures en **urobilinogène**, et on aura donc dans les **urines** la génération de l'urobiline grâce au rein. Les enzymes microbiennes génèrent également dans le haut de l'intestin la **stercobiline** qu'on retrouvera dans les **fécès**.

#### Diapo 40 :

C'est un schéma qui représente le cycle vu précédemment. Il y a une sorte de cycle entéro-hépatique car il y a un retour vers le foie, et une orientation vers le rein ou l'intestin.

#### D/ le fer :

Le fer est un partenaire majeur, il est indispensable et est au **centre** du groupement hémique. Fe<sup>++</sup> (ferreux) est indispensable pour que transport de l'oxygène se fasse.

#### 1) Absorption :

Le fer peut venir de la **nourriture et du sang**. S'il vient de la nourriture il peut venir de la **viande** que nous mangeons, donc d'un groupement hémique qui sera absorbé pour ensuite être libéré et le fer récupéré. S'il y a du fer ferreux qui circule dans la lumière intestinale, il va pouvoir lui aussi être utilisé, associé à des **acides organiques** qui vont le transporter par le biais de transporteurs (sur le schéma c'est la boule rouge). La **ferritine** va fixer le fer pour l'orienter vers des lysosomes. Le fer pourra aussi être orienté grâce à sa libération au niveau basolatéral des cellules intestinales, il se fixera sur une **apotransferrine**, quand il sera fixé (c'est du fer ferrique) elle deviendra la transferrine et sera orientée vers le foie.

La transferrine va transporter le fer vers le **foie**, il y aura une **mise en réserve du fer dans le foie**. Mais le fer peut être aussi orienté vers la **moelle osseuse** (lieu de synthèse de l'Hg) ou bien il sera récupéré au cours du cycle du renouvellement des GR par les **macrophages** (rate foie moelle) ce qui permettra la libération des protéines et du fer.

## 2) Transport / mise en réserve :

Le groupement hémique : plusieurs particularités : on observe un disque formé par les **4 cycles** qui comportent un azote chacun et qui sont en relation avec le fer central (ferreux), la poche dans laquelle se trouve ce groupement hémique est totalement **hydrophobe** sauf au niveau de **deux histidines**, qui ont chacune un type différent d'interaction, **une forte : l'histidine F8** et l'autre qui est plus décalée par rapport au fer : l'histidine E7.

L'O<sub>2</sub> se fixe en biais sur le fer ferreux, et l'azote de l'histidine F8 est en interaction forte avec ce fer.

## E/ Les fonctions de l'hémoglobine :

### 1) Cinétique et structure :

Comment se fixe l'oxygène ?

- si le groupement hémique est mis dans un milieu favorable, il y a une sorte de perpendicularité de la structure de l'O<sub>2</sub> qui se fixe sur le fer ferreux. Mais l'histidine sur la partie droite gêne la fixation de l'O<sub>2</sub>, le plan entre l'azote le fer et l'O<sub>2</sub> n'était pas bien alignés.
- Lorsque il y a une mutation sur la séquence (ex: tyrosine F8 au lieu d'histidine F8 □ hémoglobine M) ça engendre des modifications : ici on a l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique, c'est l'eau qui se fixe à la place de l'O<sub>2</sub>. La molécule d'hémoglobine ne remplit donc plus sa fonction.

L'état d'oxydation de Fe<sup>2+</sup> de l'hémoglobine devrait être constant mais ce n'est pas le cas, il y a tout le temps un certain degré d'oxydation de Fe<sup>2+</sup> en Fe<sup>3+</sup>; **cette oxydation est un inconvénient**. Lorsque l'hémoglobine porte Fe<sup>3+</sup> **c'est la méthémoglobine**.

### diapo 47 :

L'organisme dispose d'un mécanisme qui va permettre la réduction du Fe<sup>3+</sup> en Fe<sup>2+</sup> : c'est une réductase : la NADH-cytochrome-b<sub>5</sub>-réductase capable de parer à cet inconvénient, et limiter la présence de méthémoglobine en agissant avec son coenzyme, le NADH.

### diapo 48 :

Cette propriété d'oxydo-réduction de l'hémoglobine a été utilisée pour détourner le mécanisme d'empoisonnement par le cyanure. Le **cyanure** est capable de **modifier l'oxydo-réduction** du groupement ferrique car il a une forte affinité avec le fer ferrique, en ajoutant de l'amyl-nitrite en petite dose on peut envisager une sorte de désintoxication. Le poison se fixe alors surtout sur la méthémoglobine, et piège le cyanure.

### diapo 49 :

On prend de l'hémoglobine purifiée, on en prend la densité optique à un certain nombre de longueurs d'onde dans le visible (480-660). On sature le milieu en oxygène, l'hémoglobine sera donc elle aussi saturée en oxygène. On a observé que l'hémoglobine hyper oxygénée présentait deux pics **majeurs d'absorption un à 540, l'autre à 580**. Alors que lorsque on fait barboter du gaz azote dans le milieu, on enlève donc tout l'oxygène du milieu, on désoxygène donc l'hémoglobine et si on mesure il n'y a plus qu'un pic à **560**.

On peut mesurer le degré d'oxygénation de l'hémoglobine en se positionnant **seulement à la longueur d'onde de 560**. Si on part de la désoxyhémoglobine, à 560 on a une densité optique maximale, et si on oxygène l'hg on diminue **l'intensité** de la densité optique dans des proportions qui seront relatives au degré d'oxygénation.

On s'intéresse alors aux propriétés de fixation de l'oxygène à l'hémoglobine.

diapo 50 :

Représentation spatiale de cette fixation de l'oxygène, les **histidines ont un rôle majeur**.

diapo 51 :

Il y a deux types de courbe : une qui correspond à la myoglobine (bleu) et l'autre à l'hémoglobine (jaune). La myoglobine a une courbe de fixation de l'oxygène qui présente une rapide saturation : comparable à celles des enzymes (enz = myoglobine; substrat = oxygène). La myoglobine a une plus forte affinité pour l'oxygène que l'hémoglobine.

Pour la courbe de fixation de l'oxygène de l'hémoglobine, l'affinité est moindre et cette courbe est sigmoïdale, comme les enzymes allostériques.

On observe cette sigmoïde en comparant avec les pressions partielles : dans les veines, souvent déplétées en oxygène et à la P° partielle dans les artères à 100 torr. Cette forme sigmoïde vient du fait que si on part d'une forme d'hémoglobine complètement déplétée en oxygène et qu'on lui apporte de l'oxygène régulièrement, la première sous-unité (parmi les 4) va fixer l'oxygène, puis la seconde puis la troisième et enfin la quatrième vont fixer l'oxygène à leur tour. Il y a donc une augmentation de l'affinité de l'oxygène au fur et à mesure que l'on fixe cet oxygène sur l'hémoglobine (= **coopération allostérique**).

Dans certaines pathologies on a pu trouver des anomalies qui ont permis de comprendre que cette fixation fonctionnait par dimères :  $\alpha\text{-}\beta_1$ ;  $\alpha\text{-}\beta_2$  ... il y a plusieurs types de liaisons, avec des interactions fortes / faibles selon les chaînes latérales des aminoacides impliqués dans ces interactions. Il y a des liaisons ioniques faibles et des liaisons hydrogènes qui participent à ces interactions par **groupe de dimères**. Au fur et à mesure que l'oxygène se fixe, on a pu remarquer qu'il y avait moins de forces d'interaction entre les groupes de dimères (slash sur schéma (53)). La forme **désoxygénée = forme T**; et la forme oxygénée = **forme R = relâchée**. Les pathologies à ce niveau sont dues à certains cofacteurs qui agissent en faveur ou non, d'une forme (T ou R).

Donc, dans ces courbes: la myoglobine a une pente de 1 : car il n'y a qu'une seule entité protéique qui fixe l'oxygène. Pour l'hémoglobine, il y a 4 entités qui fixent l'oxygène, la pente est donc plus forte (2.8).

diapo 55 :

Mise en évidence du rôle du 2.3 BPG synthétisé dans le globule rouge.

Une seule molécule de BPG qui a plein de charges négatives tout autour, réagit avec les chaînes latérales ionisées des différentes sous-unités ( $\alpha\text{-}\beta$ ) et c'est donc au centre des sous-unités que vient se loger cette molécule de BPG.

La courbe de saturation de l'hémoglobine en oxygène est normale en présence de 2.3 BPG. Si on enlève le 2.3 BPG, on a presque la même courbe qu'avec la myoglobine.

Donc le 2,3 BPG :

- diminue l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine
- permet la bonne fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine
- participe à la cohésion des sous-unités elles mêmes.

Le 2,3-DPG agit en augmentant la stabilité de la forme désoxy de l'hémoglobine, induisant par conséquent le passage de la forme oxy à la forme désoxy avec libération d'oxygène.

Chez des sportifs (alpinistes) en altitude : les  $P_{50}$  (=  $K_m$  = demi concentration de saturation en oxygène de l'hémoglobine) montrent que cette affinité évoluait en fonction de l'altitude ( $\square$  au fur et à mesure que les gens montent en altitude et  $\square$  quand les gens descendent), car on a besoin d'échanger plus d'oxygène.

On s'est également intéressé au mouvement d'oxygénation en fonction de la situation, par exemple du globule rouge; lorsqu'il se promène dans les poumons ou dans les tissus, il n'aura pas le même degré d'oxygénation et il va fixer ou libérer l'oxygène.

1) les liaisons :

diapo 58 :

Lorsqu'on est dans les tissus, il y a du gaz carbonique dans le GR qui grâce à l'anhydrase carbonique va former du bicarbonate, qui va venir rencontrer l'Hg oxygénée. Ceci va conduire à une hémoglobine protonée qui va perdre son oxygène et le libérer dans le milieu où il est nécessaire.

Il y a au niveau de la membrane du GR un contre transporteur  $Cl^-$  (entre)/  $HCO_3^-$  (sort), donc le **chlore fait partie des cofacteurs annexes** de la gestion de l'oxygénation de l'hémoglobine. Ce bicarbonate va venir quand le GR se trouvera au niveau du poumons, on aura également l'hémoglobine qui sera toujours protonée, ça va donc donner un déplacement du proton  $\square$  l'hémoglobine va se réoxygéner et on aura aussi de l'acide carbonique. Cet acide carbonique, grâce à une anhydrase carbonique sera transformé en  $CO_2$  et  $H_2O$  libérés au niveau des poumons.

(Récapitulatif :  $HCO_3^- + Hg-H^+ \square Hg-O_2 + H_2CO_3 \dots H_2CO_3 - \text{anhydrase carbo} \square H_2O + CO_2$ )

Le pH intervient donc dans l'état d'oxygénation de l'hémoglobine (avec les  $H^+$ ).

L'effet Bohr :

L'oxyhémoglobine va libérer l'oxygène mais aussi se transformer en hémoglobine protonée.

La désoxyhémoglobine va refixer de l'oxygène en libérant les protons.

**F/ les hémoglobines :**

Les GR fœtaux n'ont **pas la même affinité** que les GR maternels, ce ne sont pas les mêmes sous-unités. Dans les villosités placentaires l'oxygène va être libéré et passer de l'Hg maternelle à la désoxyhémoglobine foetale qui va elle, être capable de fixer l'oxygène.

□ Il ne s'agit pas des mêmes sous-unités, et il y a également des **concentrations différentes** en 2.3 BPG.

Les pathologies liées à l'hémoglobine, il y a celles :

- liées à la protéine (globine)
- aux porphyrines (= groupement hémique)
- aux dérivés construits à partir du groupement hémique (bilirubine)
- le fer

Elles peuvent être source de problème au cours de la vie de l'individu.

### Les globinopathies :

#### diapo 64 :

Dans l'**Hg A**, depuis l'extrémité N-terminale on a pu mettre en évidence qu'en position 6 sur la sous-unité  $\beta$  il y avait un **glutamate** (charge -), il peut y avoir des anomalies où ce glutamate a été remplacé par la **Valine (HgS)**. Cette valine confère une zone hydrophobe (absence de charge).

Si ce glutamate est remplacé par une **lysine (Hg C)** ça confère une charge positive.

Ces mutations ont donc des effets sur l'ionisation de la molécule, on l'a observé grâce à des techniques d'électrophorèse.

#### diapo 66 :

Pour une électrophorèse : l'HgA va aller plus loin vers le pôle +, l'HgS va migrer dans une zone intermédiaire, alors que l'Hg C ne va pas trop migrer vers le pôle +.

Dans le cas de l'apparition de valine qui implique la formation d'une zone hydrophobe, les hémoglobines s'empilent et forment alors une sorte de fibre. Cette fibre, engendre une sorte de contorsion du GR : **forme de faucille**. Perte de la capacité respiratoire chez le patient, la forme allongée de ces GR entraîne une **occlusion des capillaires**, produit une anoxie □ fortes douleurs.  
= Anémie falciforme

#### Diapo 67 :

Dispersion de la pathologie sur une carte.

#### Diapo 69 :

Cette forme de faucille peut conduire à des hémolyses.

Lorsque des cellules sont infectées par le paludisme, il confère une résistance à l'inconvénient de l'anémie falciforme (= drépanocytose).

### Diapo 70 :

On voit les doublets  $\alpha$ - $\beta$ , cas d'Hg normales, Foetales, Et celles avec intégration de globine  $\delta$ . Les pathologies associées à ces anomalies s'appellent des thalassémies (car trouvées majoritairement autour du bassin méditerranéen, thalassa = mer) si les sous-unités alpha ou bêta étaient modifiées □ bêta-thalassémie, alpha-thalassémie.

Le fait qu'il y est 2 gènes  $\alpha$  et plusieurs gènes  $\beta$ , a permis de voir que pas forcément tous les chromosomes sont atteints, cette pathologie reste le plus souvent silencieuse chez les hétérozygotes. Si l'individu est homozygote : carence de synthèse, s'il n'y a pas du tout d'  $\alpha$  c'est fatal.

### Les porphyries :

Une anomalie = déficit enzymatique qui entraîne l'accumulation d'une substance.

Lorsqu'il y a une carence de la  $\delta$ -ALA **synthase**, il y a une **anémie et un dépôt de fer en forme d'anneau**.

Le **plomb** ou la carence en  $\delta$ -ALA **déshydratase** va entraîner l'accumulation dans l'urine de cette substance.

□ blocage ou absence d'une enzyme entraîne l'accumulation du substrat et entraîne une pathologie.

### diapo 78 :

Dans les **pathologies du métabolisme du fer**, ce sera le transport du fer qui sera mal fait. S'il y a accumulation de bilirubine non conjuguée, il y a jaunisse hémolytique.

### Diapo 82 :

Les yeux du patient atteint de jaunisse.

### Diapo 83 :

Rappel du blocage des voies métaboliques qui conduisent à une jaunisse

En néonatalogie la jaunisse est un phénomène qui apparaît très tôt et que l'on surveille. Il peut y avoir de la bilirubine non conjuguée car il y a un déficit en bilirubine-glucuronyl-transférase on met alors l'enfant sous UV pour activer la synthèse de bilirubine.

### Diapo 86 :

Chez les prématurés (courbe rouge) il y a diminution de l'activité enzymatique. La glucuronyl-transférase est l'enzyme qui apporte l'acide glucuronique sur la bilirubine.

On surveille beaucoup chez les prématurés le pic de la bilirubine totale dans le sérum, il faut alors le contrôler avec des rayons UV.

Une carence en fer globale gêne la fixation de fer sur l'Hg, ceci se retrouve dans les **pathologies érythrocytaires**, la glucose-6-phosphate déshydrogénase est l'enzyme carrefour, elle est importante dans le cycle des pentoses (qui permettent oxydoredox et formation de groupements thiols utiles pour la détoxification), donc si cette enzyme ne fonctionne pas : favisme.