

Cours 10

SUITE ÉRYTHROPOÏÈSE

Hémoglobine

SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR



LECTURE OBLIGATOIRE

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 5, L'hémoglobine (Pages 77 à 92)

HÉMOGLOBINE (lecture obligatoire pages 77 à 83)

Rôle de l'hémoglobine :

- Transport de l'O₂ (des poumons aux tissus) : oxyhémoglobine
- Transport du CO₂ (des tissus aux poumons): Carbamino
- Participe au maintien du pH sanguin (tampon hémoglobinate) en partenariat avec le tampon bicarbonate

Fer réduit (Fe²⁺) : Fer ferreux (Fe²⁺), présent dans l'hémoglobine, permet la fixation de l'O₂

Fer oxydé (Fe³⁺) : Fer ferrique, présent dans la méthémoglobine, incapable de fixer l'O₂

Lorsque le Fer est sous la forme oxydé, l'hémoglobine porte un autre nom: c'est la Méthémoglobine

HÉMOGLOBINES HUMAINES

Structure de l'hémoglobine

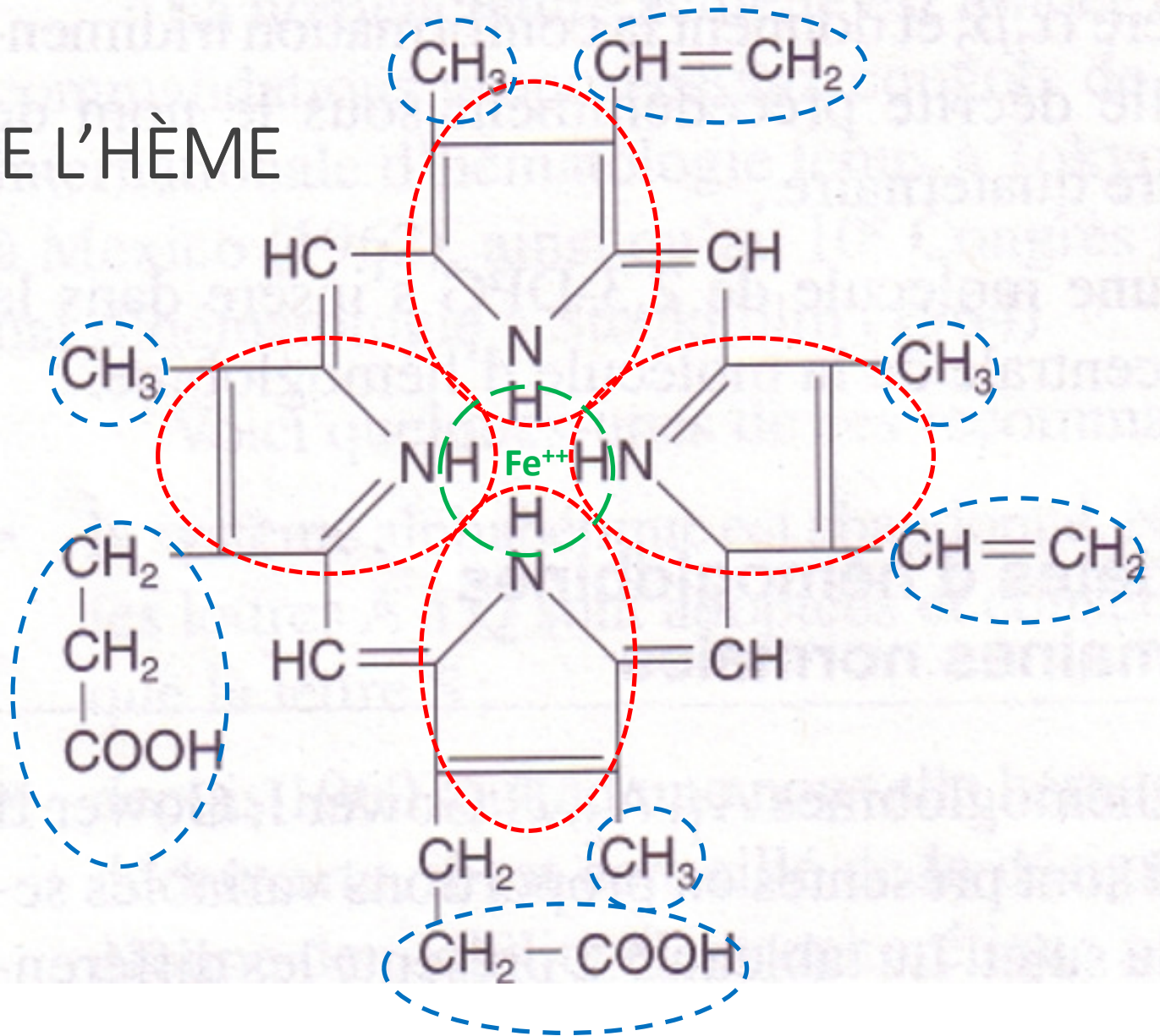
- Structure de l'hème
 - Voir figure 5.1
 - 4 noyaux Pyrroles
 - 8 chaînes latérales
 - 1 atome de fer $2+$ (ferreux)
- Structure de la globine
 - 6 formes (alpha, bêta, delta, epsilon, gamma et zêta)
 - La chaîne alpha a 141 AA et les 5 autres ont 146 AA (voir tableau 5.1)
 - Structure primaire
 - Structure secondaire (hélicoïdaux, 8 segments de A à H)
 - Structure tertiaire (serpentin, « formation de dimère » et incorporation de l'hème)
 - Structure quaternaire (4 sous unité ensembles)

STRUCTURE DE L'HÈME

4 noyaux pyrole

8 chaînes latérales

1 atome de Fe^{++}



STRUCTURE TERTIAIRE DE LA GLOBINE AVEC L'HÈME

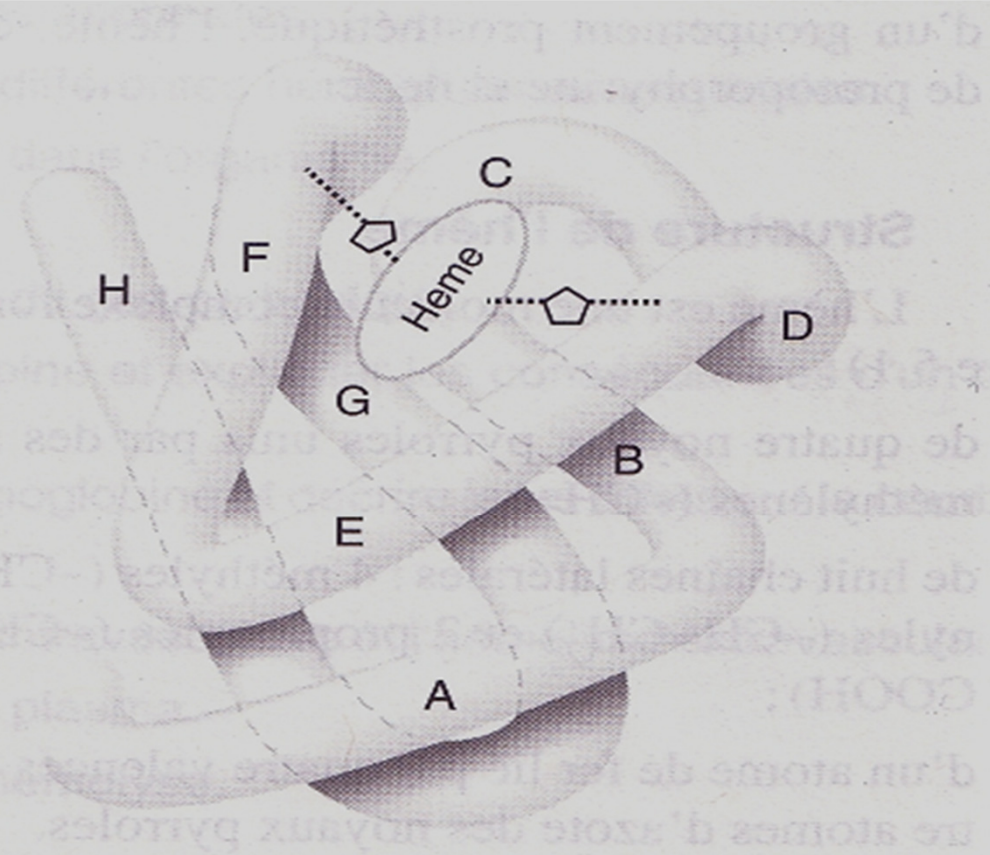
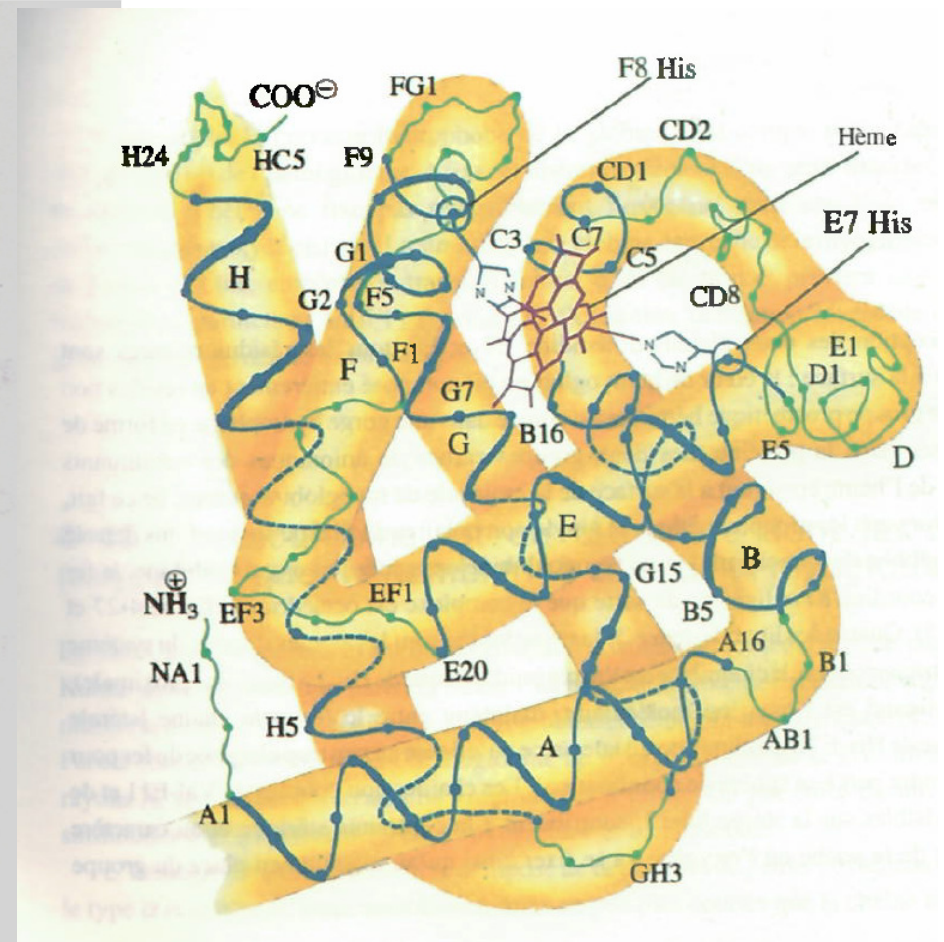


FIGURE 5.2 Structure tertiaire d'une chaîne polypeptidique de la globine

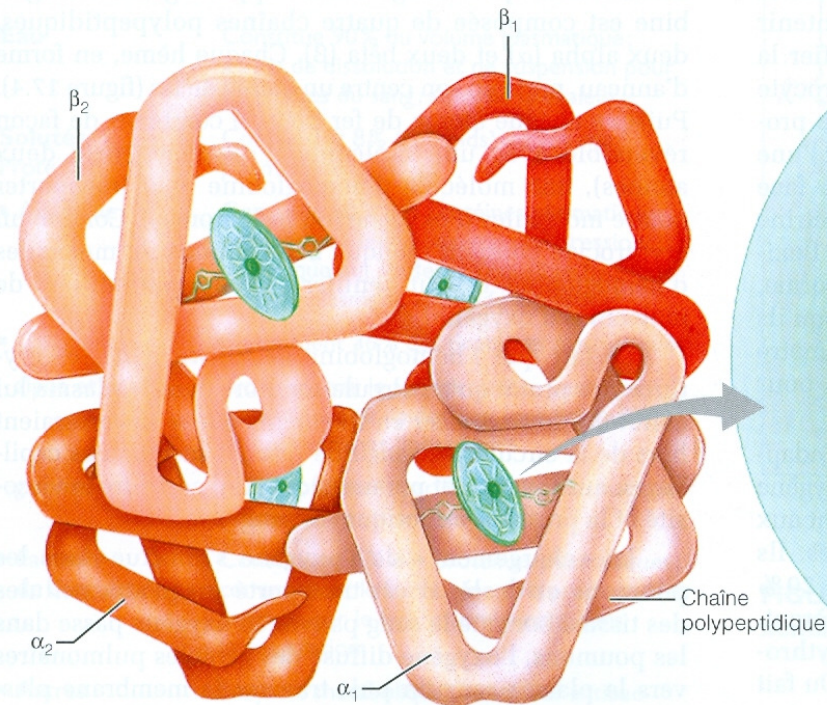


page 109, Horton

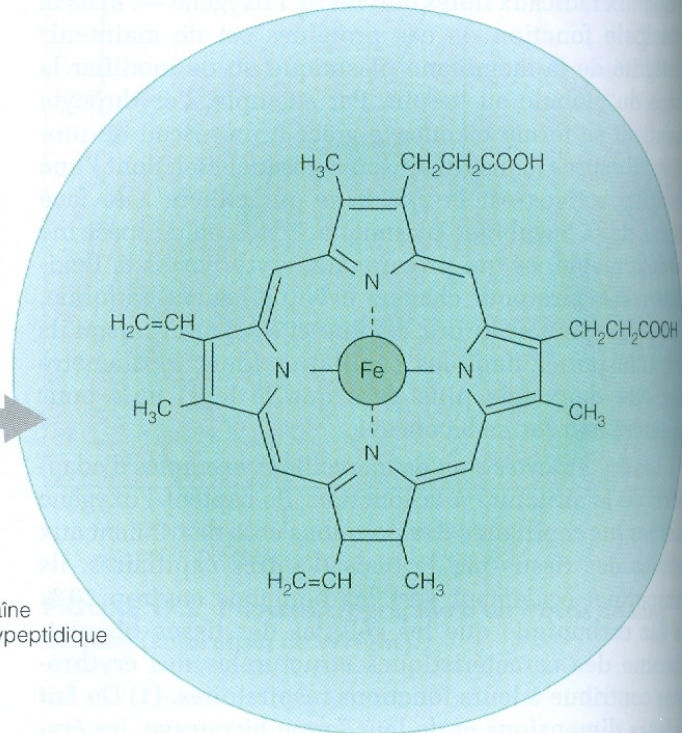
STRUCTURE QUATERNAIRE D'UNE MACROMOLÉCULE D'HÉMOGLOBINE



Combien de molécules d'oxygène une molécule d'hémoglobine peut-elle transporter?



(a) Hémoglobine



(b) Molécule d'hème contenant du fer

FIGURE 17.4 Structure de l'hémoglobine. (a) L'hémoglobine est composée d'une protéine, la globine, et d'hèmes, pigments contenant du fer. La molécule de globine est formée de quatre chaînes polypeptidiques : deux alpha (α) et deux bêta (β). Chaque chaîne est associée à un groupement hème apparaissant dans l'illustration sous forme d'un disque vert avec un atome de fer en son centre. (b) Structure d'un groupement hème.

HÉMOGLOBINES HUMAINES

Synthèse de l'hème (page 80 et 81)

- Succinyl CoA + Glycine (glycocolle) $\Rightarrow$ Ac α -amino β -cétoadipique $\Rightarrow$
- $\Rightarrow$ CO₂ + Ac δ -aminolévulinique (AAL) $\Rightarrow$
- $\Rightarrow$ 2 AAL $\Rightarrow$ 2 H₂O + Porphobilinogène $\Rightarrow$
- $\Rightarrow$ 4 Porphobilinogènes $\Rightarrow$ Uroporphyrinogène + 4 NH₃ $\Rightarrow$
- $\Rightarrow$ Coproporphyrinogène (par décarboxylase) $\Rightarrow$ Protoporphyrinogène (par oxydase)
- $\Rightarrow$ Protoporphyrine (par oxydoréduction) $\Rightarrow$ Protoporphyrine + fer (2+) $\Rightarrow$
- $\Rightarrow$ Hème (par hème synthétase)

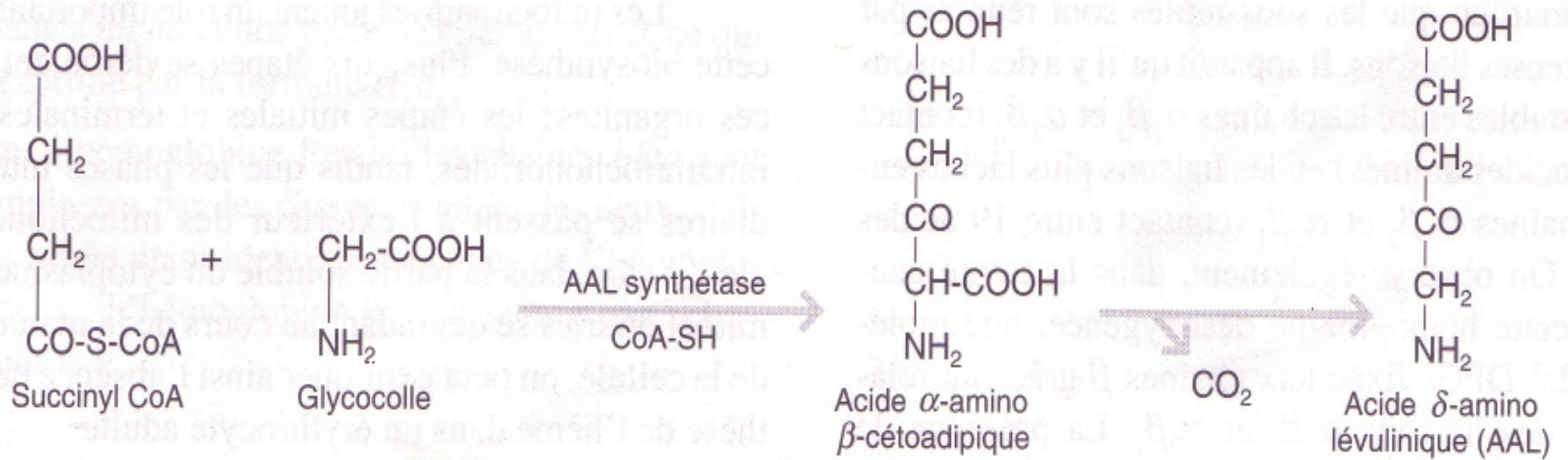


FIGURE 5.5 Première étape de la biosynthèse de l'hème : formation de l'AAL

SUITE de
DIAPO. 11

AAL #1

AAL #2

4x Porpho...

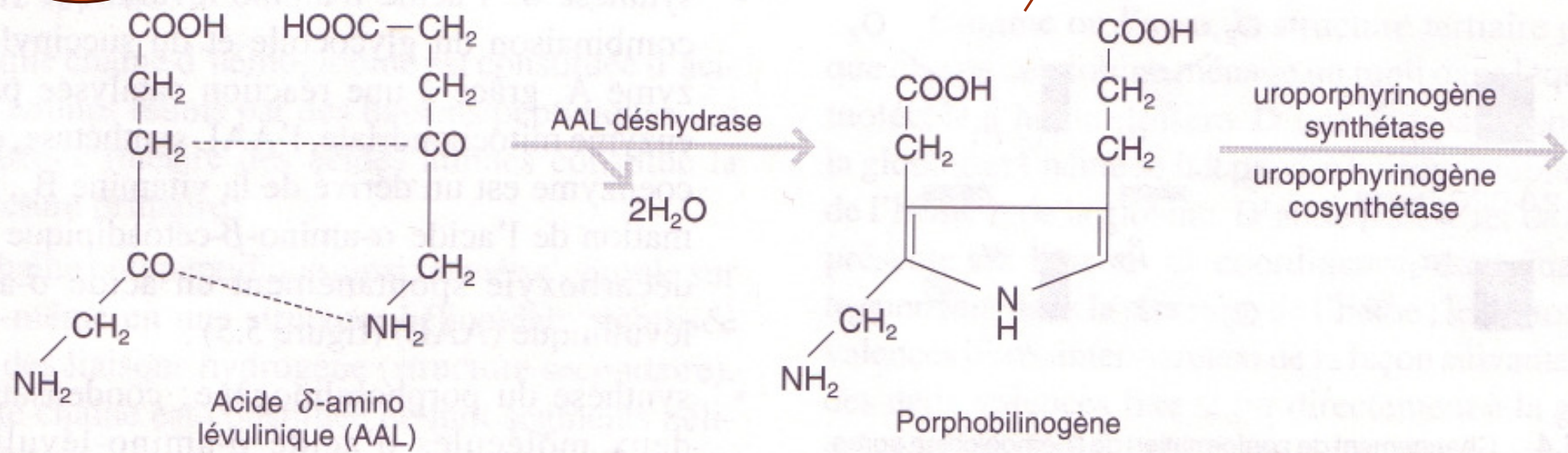


FIGURE 5.6 Formation du porphobilinogène

SUITE de
DIAPO. 12

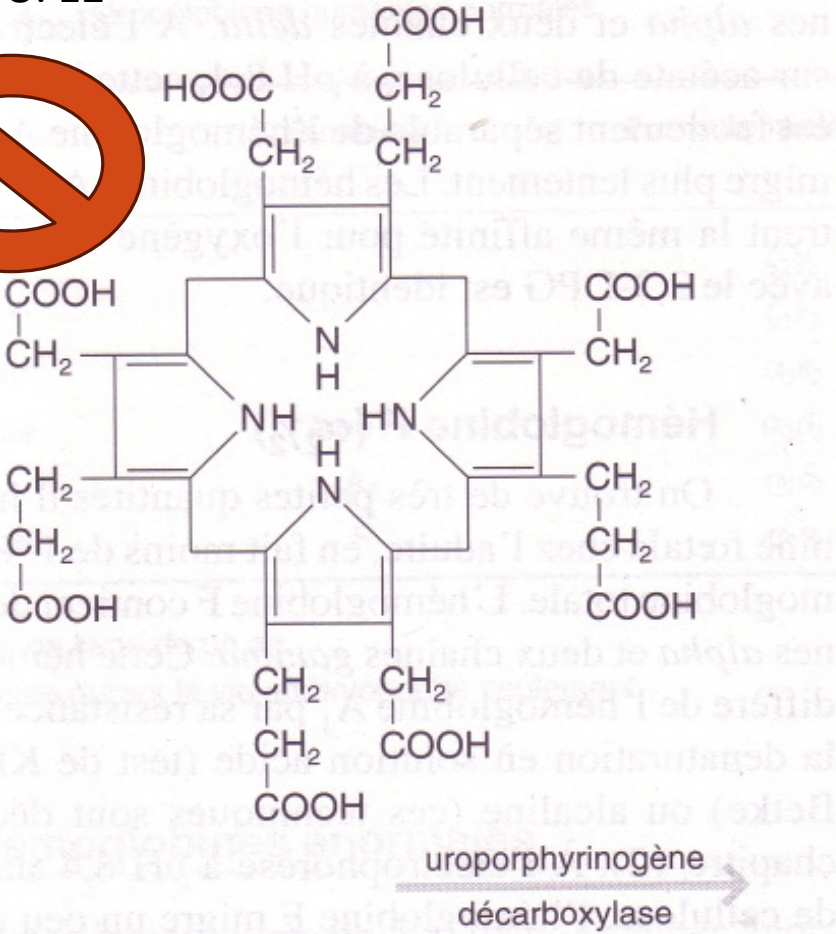
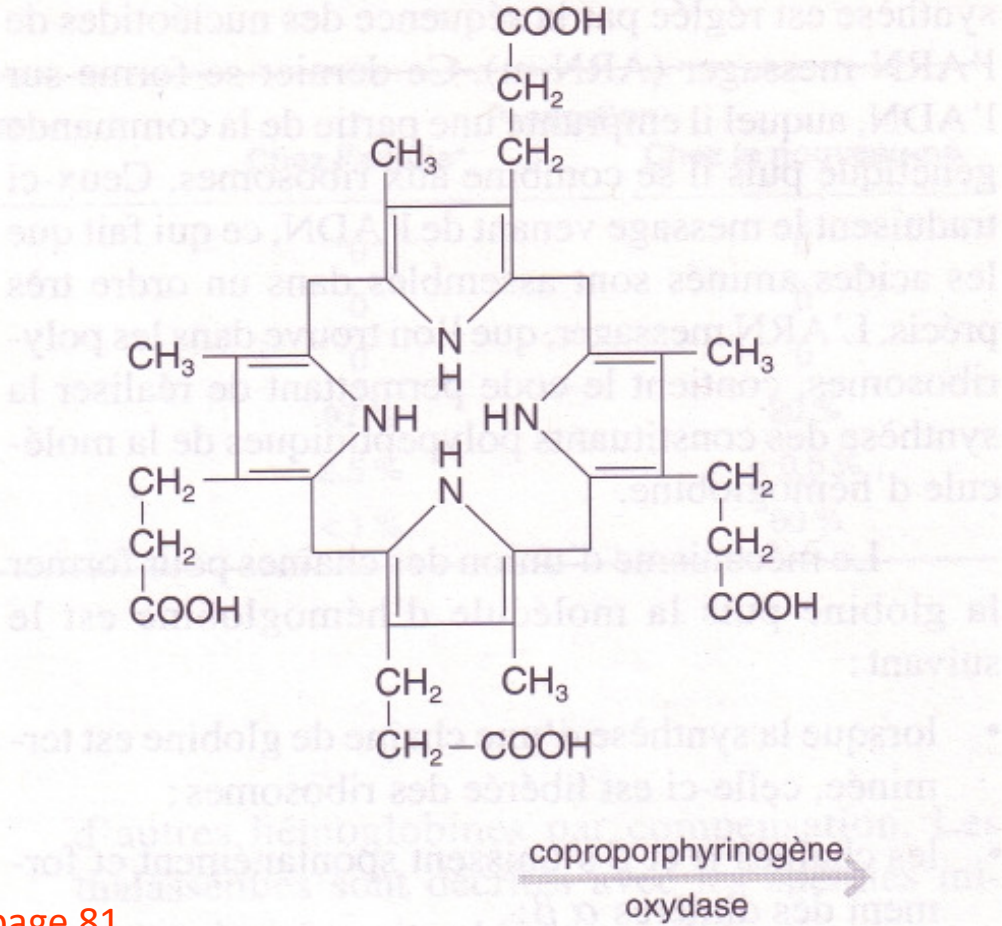


FIGURE 5.7 Formation de l'uroporphyrinogène III



page 81

FIGURE 5.8 Formation du coproporphyrinogène III

SUITE de
DIAPO. 13

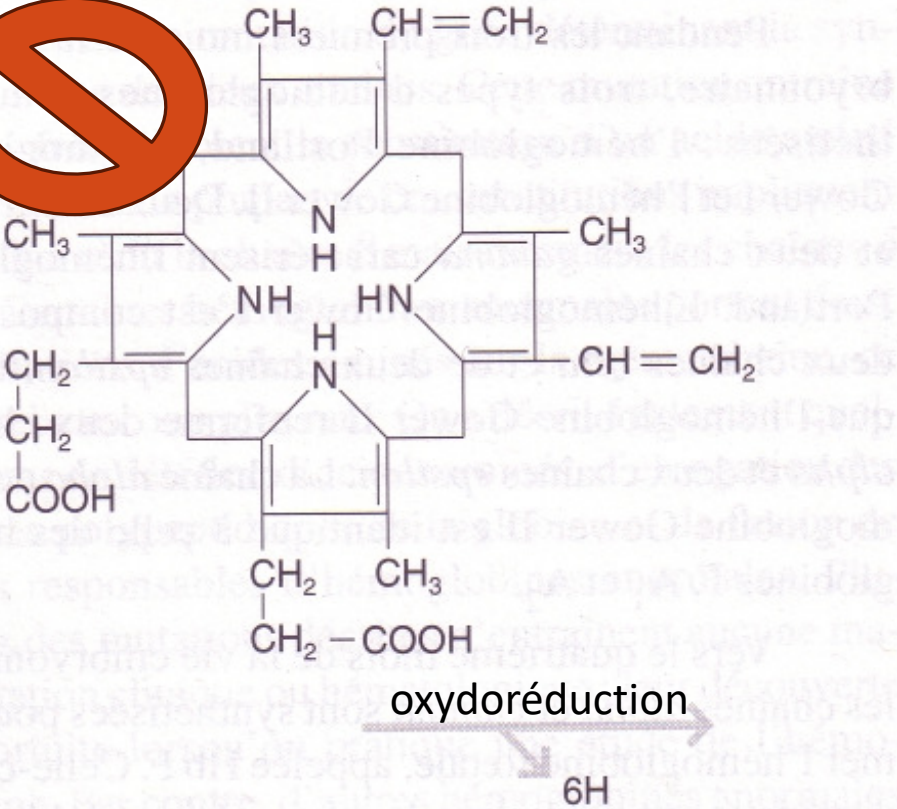


FIGURE 5.9 Formation du protoporphyrinogène

page 81

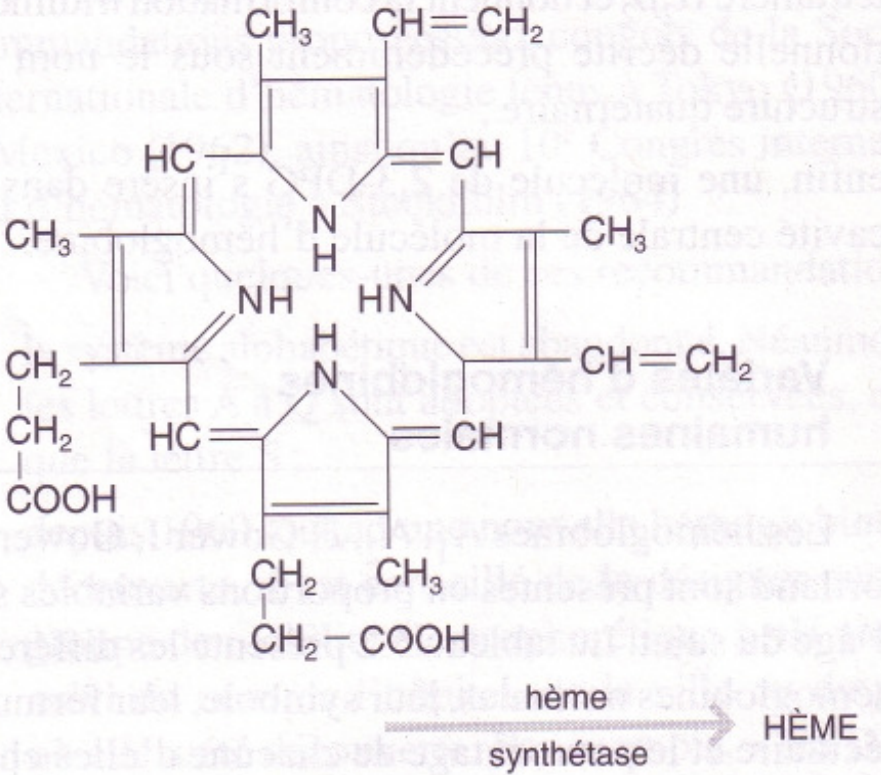
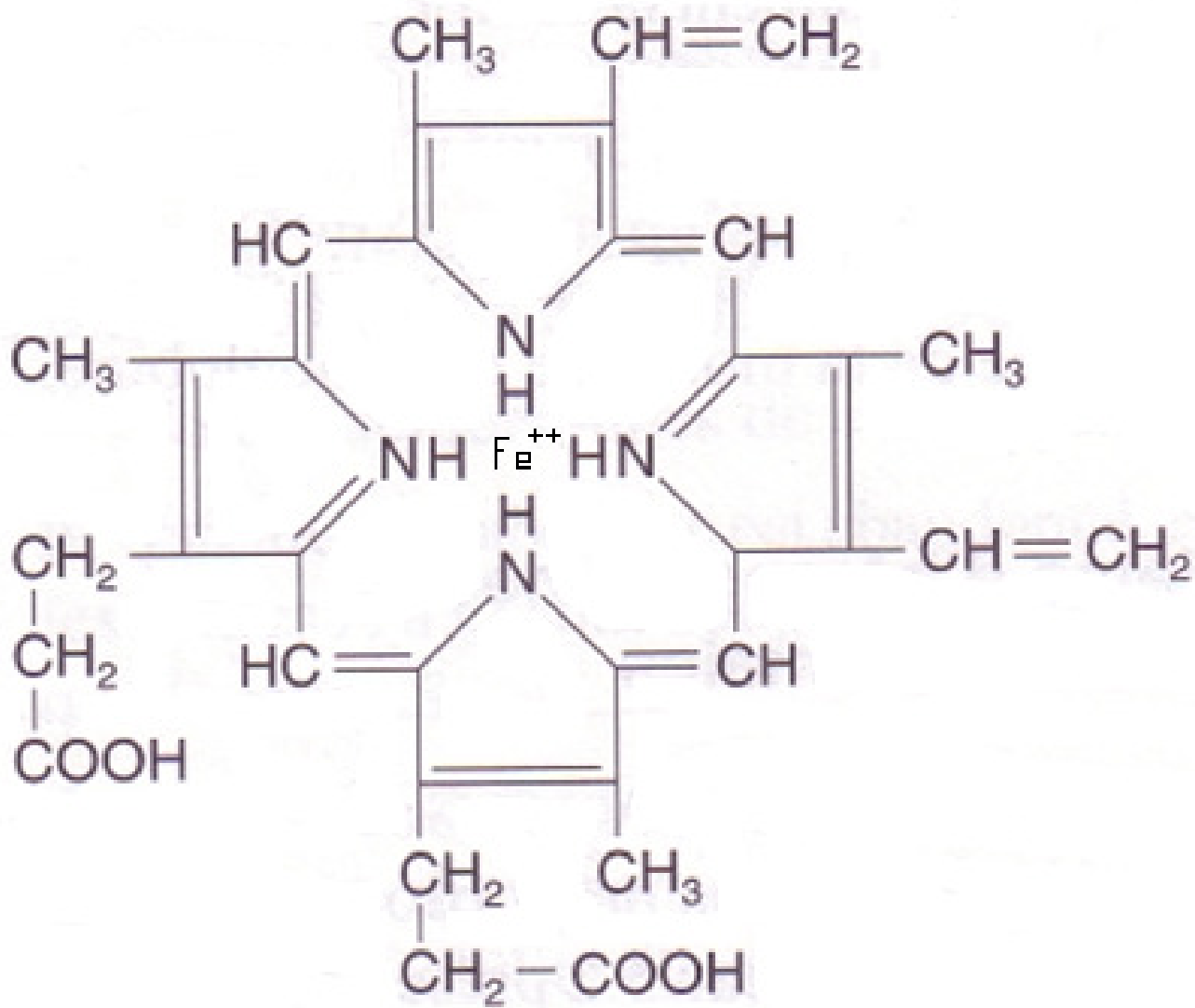


FIGURE 5.10 Formation de la protoporphyrine

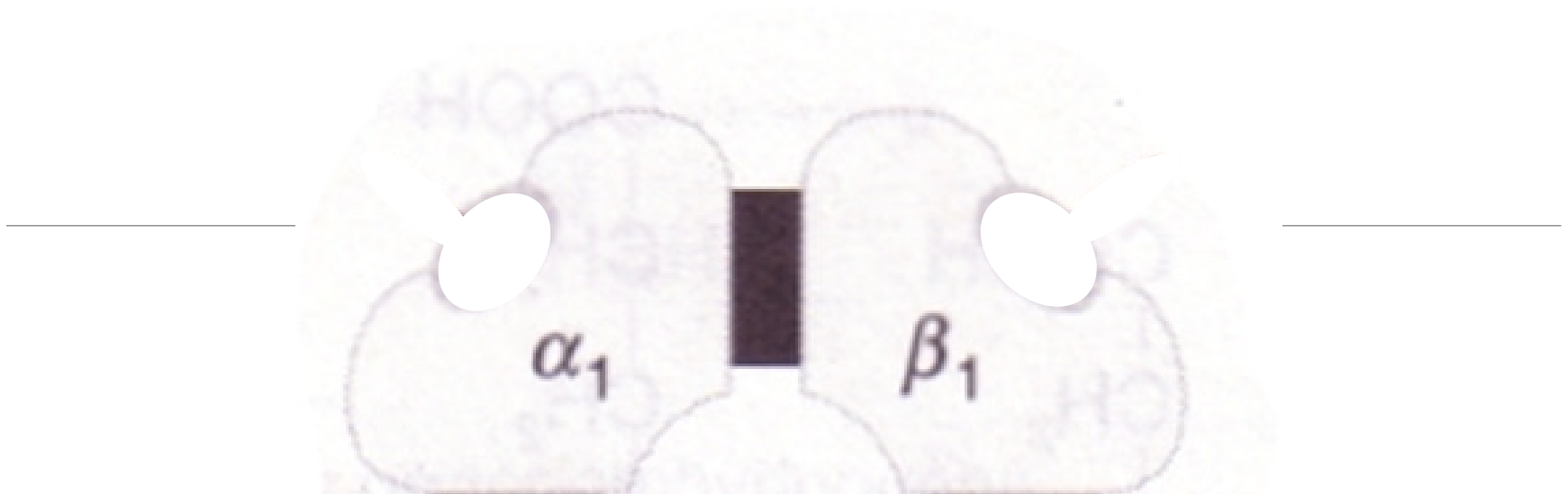


HÈME

HÉMOGLOBINES HUMAINES NORMALES

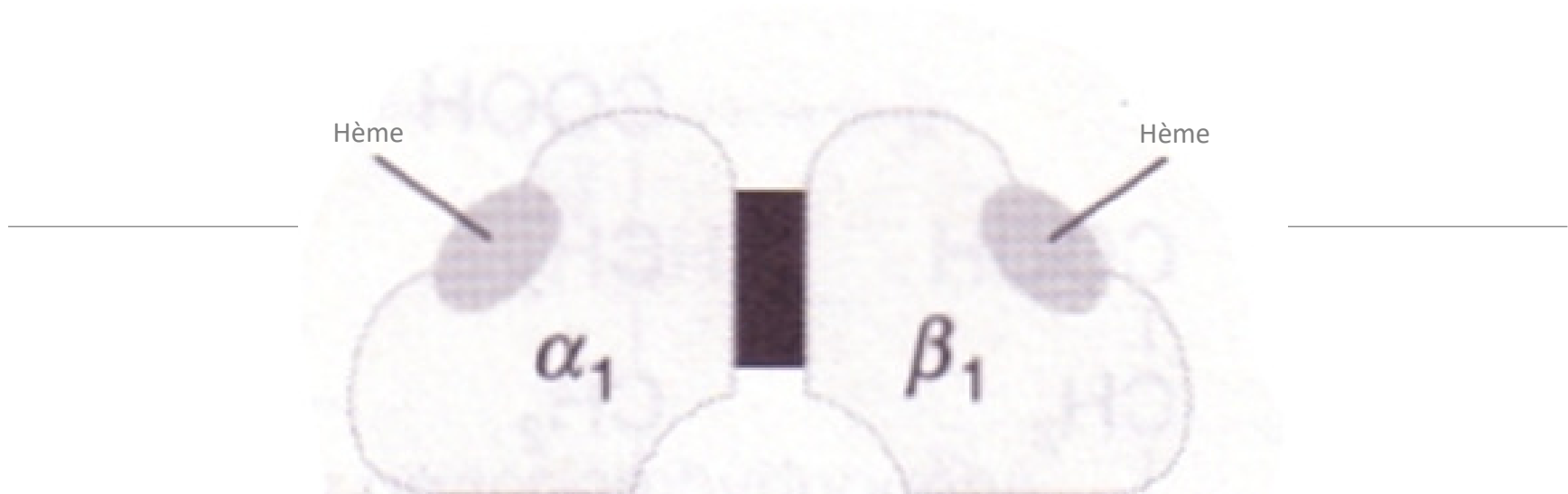
Biosynthèse de l'hémoglobine

- Synthèse de l'hème
 - ~~Avec des molécules de succinyl-CoA et de Glycine (Glycocolle) = AAL (ac. aminolévulinique)~~
- Synthèse de la globine
 - Information contenue chez les chromosomes 11 et 16
 - Par synthèse protéique conventionnelle
- Liaison hème et globine
 - Les chaînes alpha et bêta s'unissent spontanément
 - Liaison de 2 hèmes dans les chaînes alpha et bêta (hélices E et F)
- Formation du tétramère
 - 2 dimères s'unissent pour former un tétramère
 - La molécule de 2,3-DPG s'insère.



Synthèse de l'hémoglobine (étape 1):

Union spontanée de 2 globines (1 Alpha et 1 bêta pour l'hémoglobine A1)



Synthèse de l'hémoglobine (étape 2):

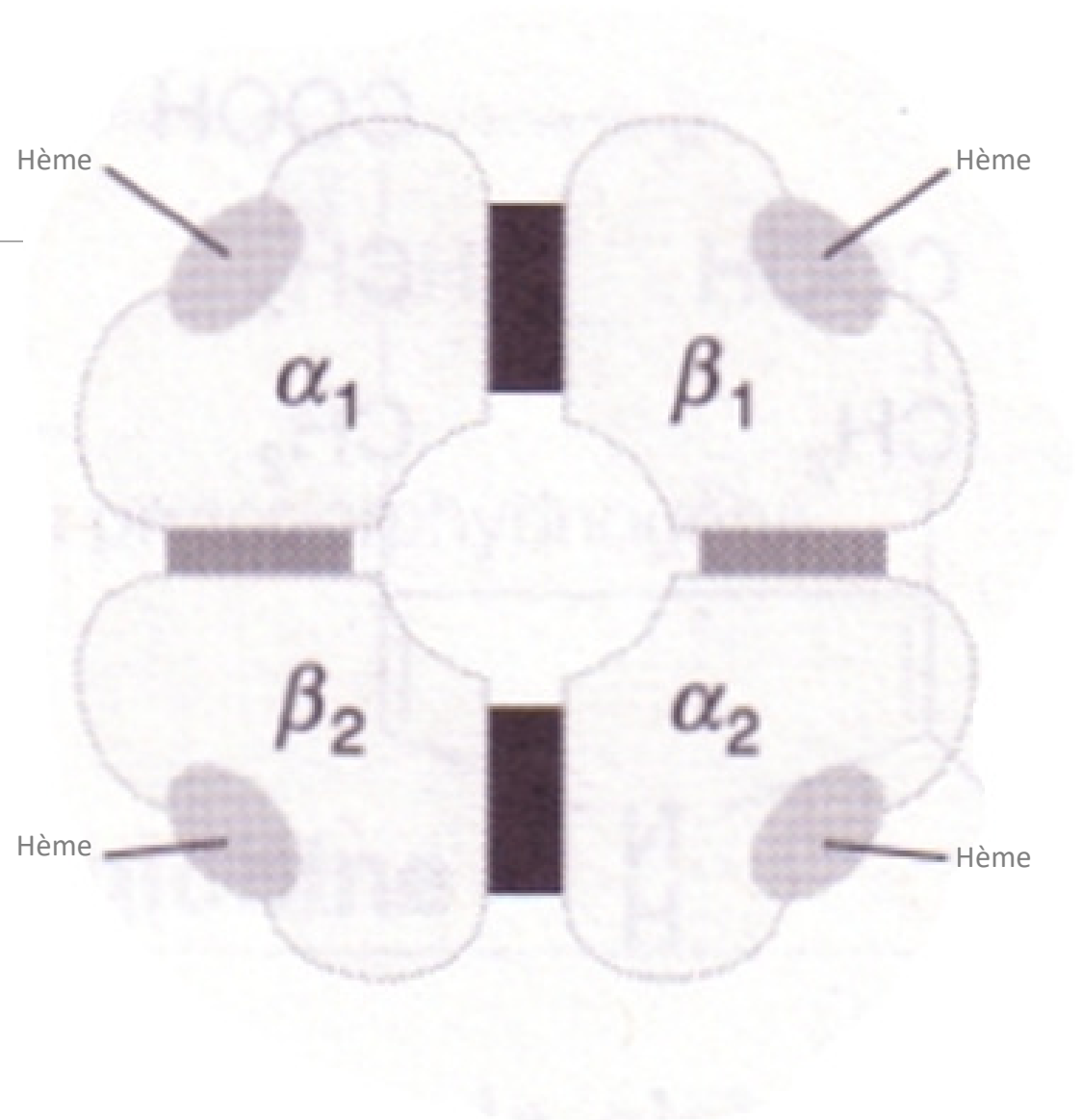
2 molécules d'Hème ferreux est ajouté (1 sur globine Alpha et 1 sur globine Bêta)

Voici un dimère d'hémoglobine

NB: il est suffisamment petit pour être filtré par les reins et se retrouver dans l'urine s'il est supérieur au seuil rénal de réabsorption des protéines)

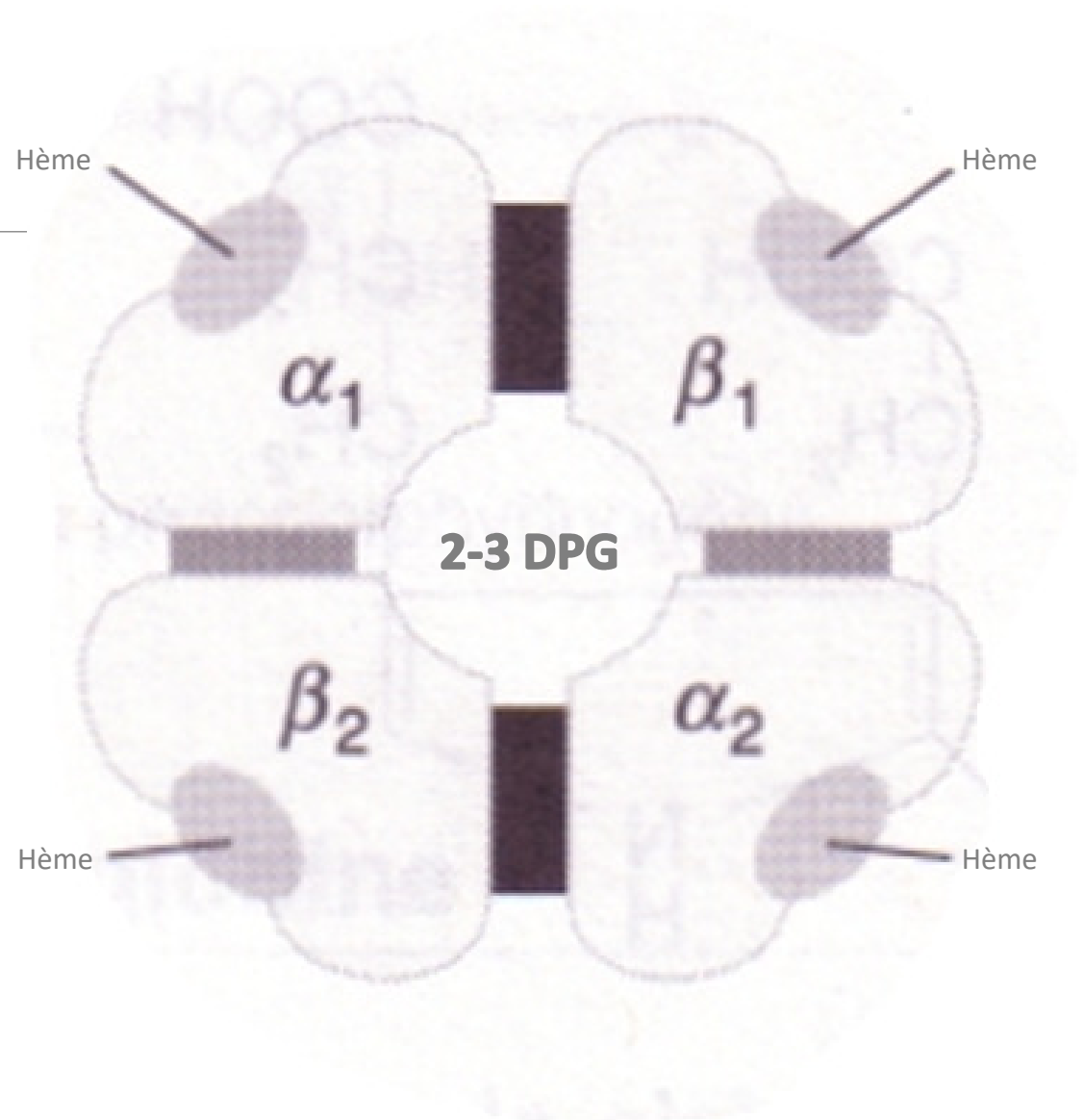
Synthèse de l'hémoglobine (étape 3):
2 dimères d'hémoglobine se combine
pour créer un tétramère que l'on
appelle HÉMOGLOBINE (si Fer
ferreux)

NB: il est trop volumineux pour être
filtré par les reins.



Synthèse de l'hémoglobine (étape 4):
Dernière étape qui consiste à
introduire une molécule de 2-3 DPG
au centre de la molécule.
Le 2-3 DPG permet d'ajuster l'affinité
de l'hémoglobine pour l'O₂

NB: il est trop volumineux pour être
filtré par les reins.



HÉMOGLOBINES HUMAINES NORMALES ^(S6)

Types d'hémoglobines humaines normales chez l'adulte:

- Hémoglobine A1 (alpha – bêta): 97%
- Hémoglobine A2 (alpha – delta): 2.5%
- Hémoglobine F (alpha – gamma): <1%
- Voir tableau 5.2 à la page 83

Types d'hémoglobines humaines normales chez l'embryon et nouveau-née:

Vie embryonnaire				
0 – 3 mois	3 mois à 9 mois	Nouveau-née	3 mois	6 mois
60% Portland (zéta-gamma)	5% Portland (zéta-gamma)	80% Hb F	40 % Hb F	identique à l'adulte
30% Gower I (zéta-epsilon)	15% Gower I (zéta-epsilon)	20% Hb A	60% Hb A	
20% Gower II (alpha-epsilon)	20% Gower II (alpha-epsilon)			
	65% Hb F (alpha – gamma):			

Aller consulter le Tableau 5,2 en page 83

HÉMOGLOBINES HUMAINES NORMALES (S6)

Transport de l'oxygène

- Majoritairement transporté par l'hémoglobine (oxyhémoglobine)
- L'affinité pour l'oxygène est influencée par le 2,3-DPG (voir: diapo 25)
- L'affinité est aussi influencée par le pH, la $[CO_2]$, la T°
- L'HB a une affinité 200 fois plus importante pour le (CO) monoxyde de carbone (carboxyhémoglobine)

Transport du gaz carbonique (CO_2)

- Sous forme de CO_2 dissous : 5%
- Sous forme de bicarbonate (H_2CO_3): 70%
(dans le GR « anhydrase carbonique »)
- Sous forme de Carbaminohémoglobine: 25%
 - Pas de liaison avec le fer
 - Liaison avec les groupements aminés des 4 chaînes de globine de la désoxyhémoglobine (surtout)

Figure 5.11 page 88

Tableau 5.6 page 88

Capte particulièrement bien le CO_2 .
Ce qui favorise la captation au
niveau des tissus

L'affinité pour le CO_2 est
inférieure ce qui favorise les
échanges aux poumons

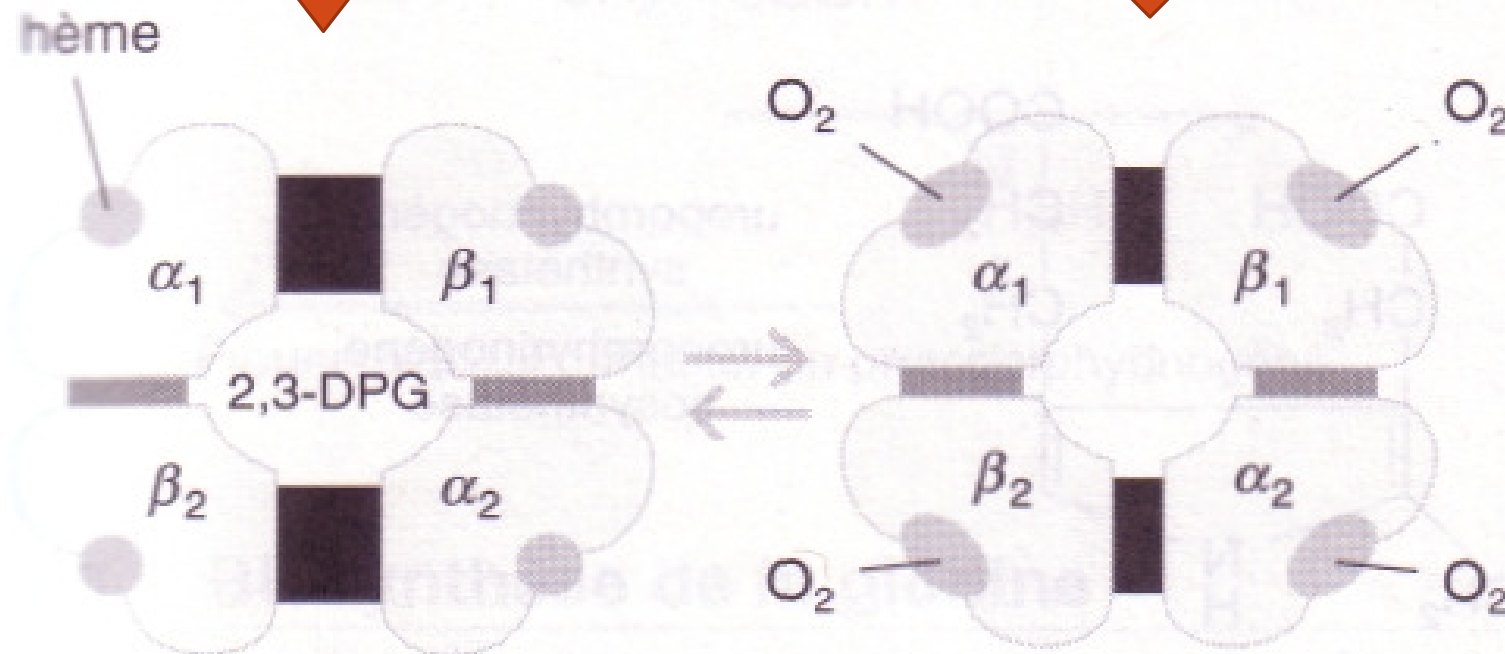
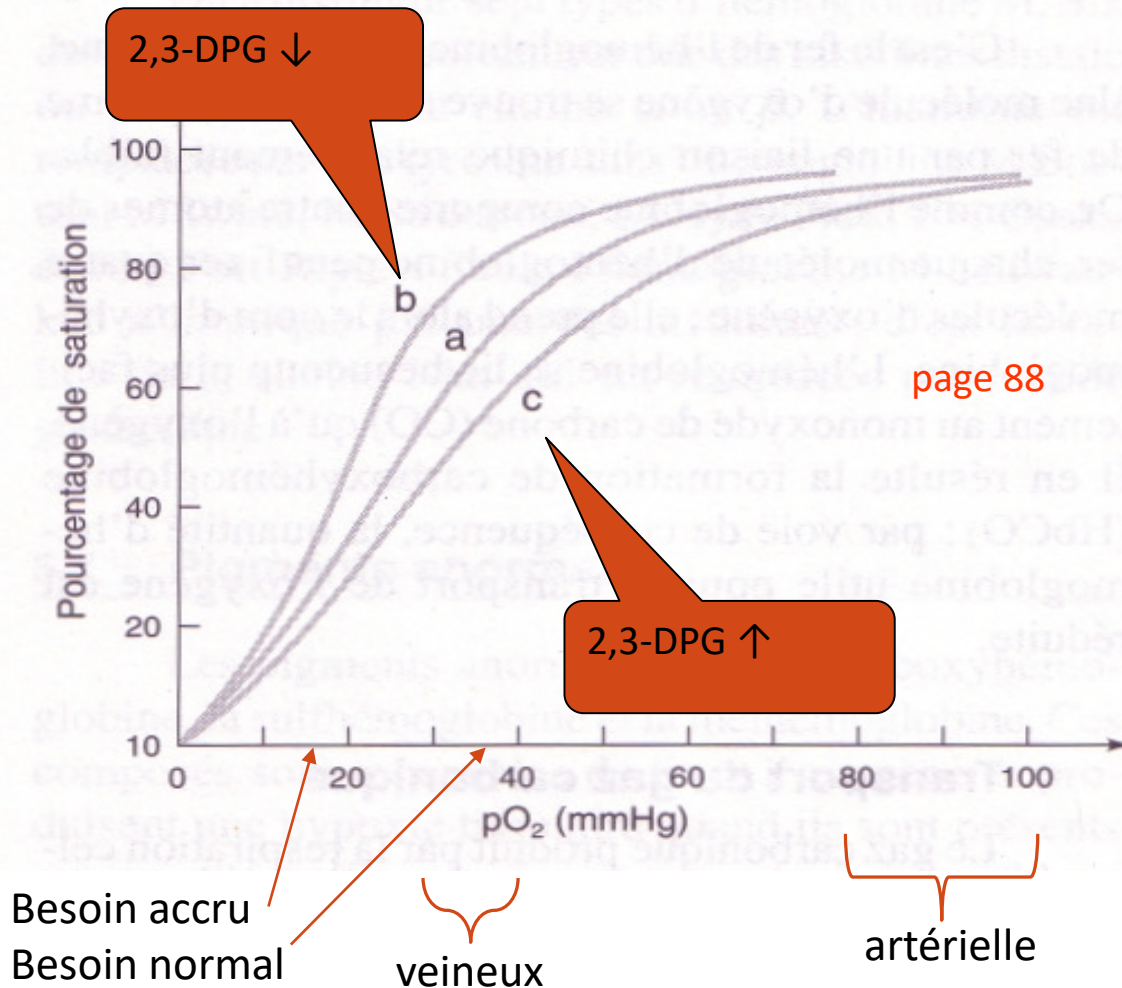


FIGURE 5.4 Changement de conformation de l'hémoglobine après fixation de l'oxygène

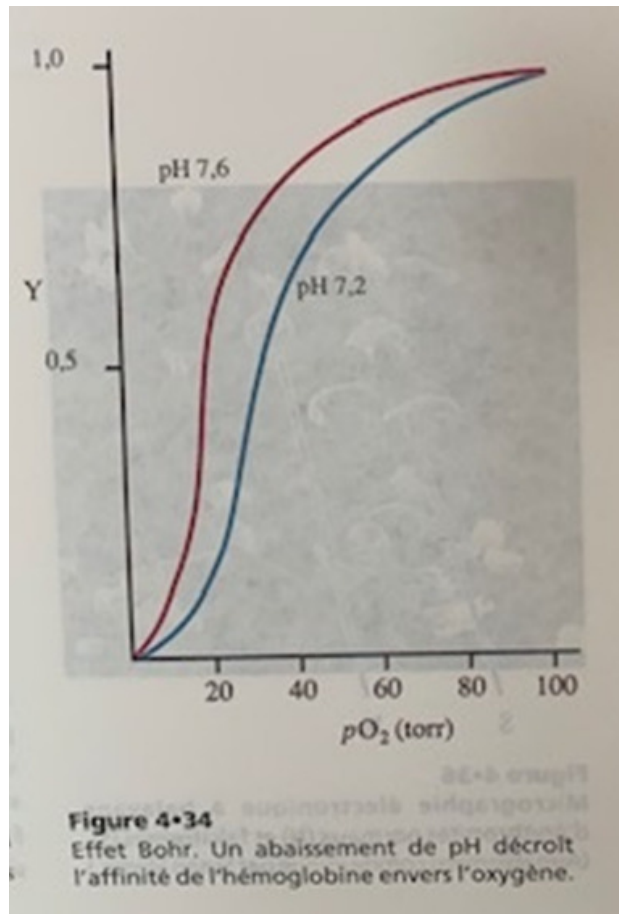
Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine



GAZ	artérielle	veineux
pH	7,35-7,45	7,32-7,42
pO ₂ (mmHg)	80-100	30-40
pCO ₂ (mmHg)	35-45	41-51
HCO ₃ (mmol/L)	22-26	24-28

Lorsque les hématies se trouvent au niveau veineux, l'hémoglobine libère l'O₂ selon le besoin. Il est même possible pour le corps humain d'ajuster l'affinité pour l'O₂ en contrôlant la concentration de 2-3 DPG.

COURBE D'AFFINITÉ DE L'HÉMOGLOBINE POUR O₂ EN FONCTION DU PH



GAZ	artérielle	veineux
pH	7,35-7,45	7,32-7,42
pO ₂ (mmHg)	80-100	30-40
pCO ₂ (mmHg)	35-45	41-51
HCO ₃ (mmol/L)	22-26	24-28

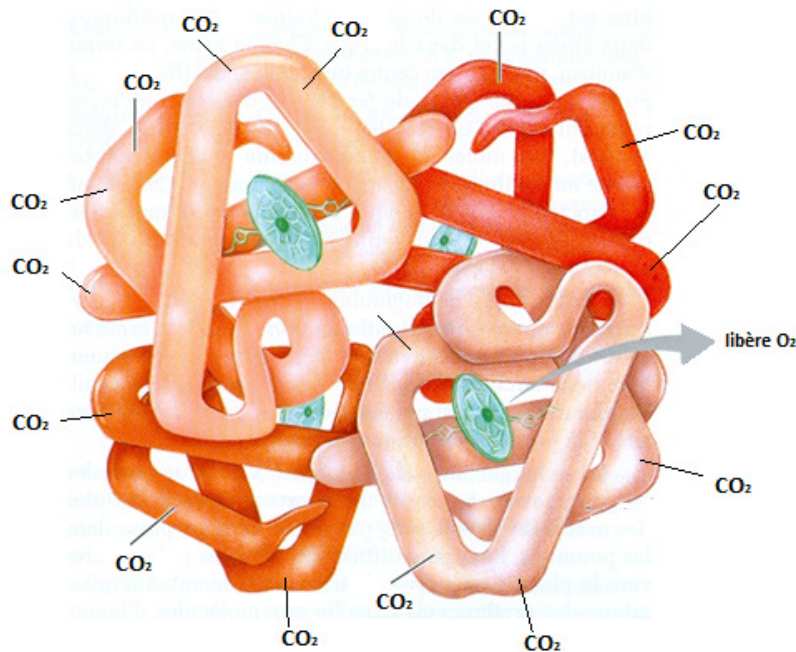
Le corps est merveilleux...

Plus le sang s'approche des veinules, plus le pH est acide et plus l'hémoglobine libère de l'O₂

CARB AMINO HÉMOGLOBINE

Dioxyde de carbone

Acide aminé



- L'hémoglobine transporte le CO_2 par une liaison aux acides aminés des 4 globulines (2 alpha et 2 bêta pour Hb A1).
- De plus, plus il y a de molécule de CO_2 de fixé à l'Hb, plus la molécule perd son affinité pour l' O_2 et le libère pour oxygéner les tissus.
- DONC: La carbaminohémoglobine est riche en CO_2 et pauvre en O_2

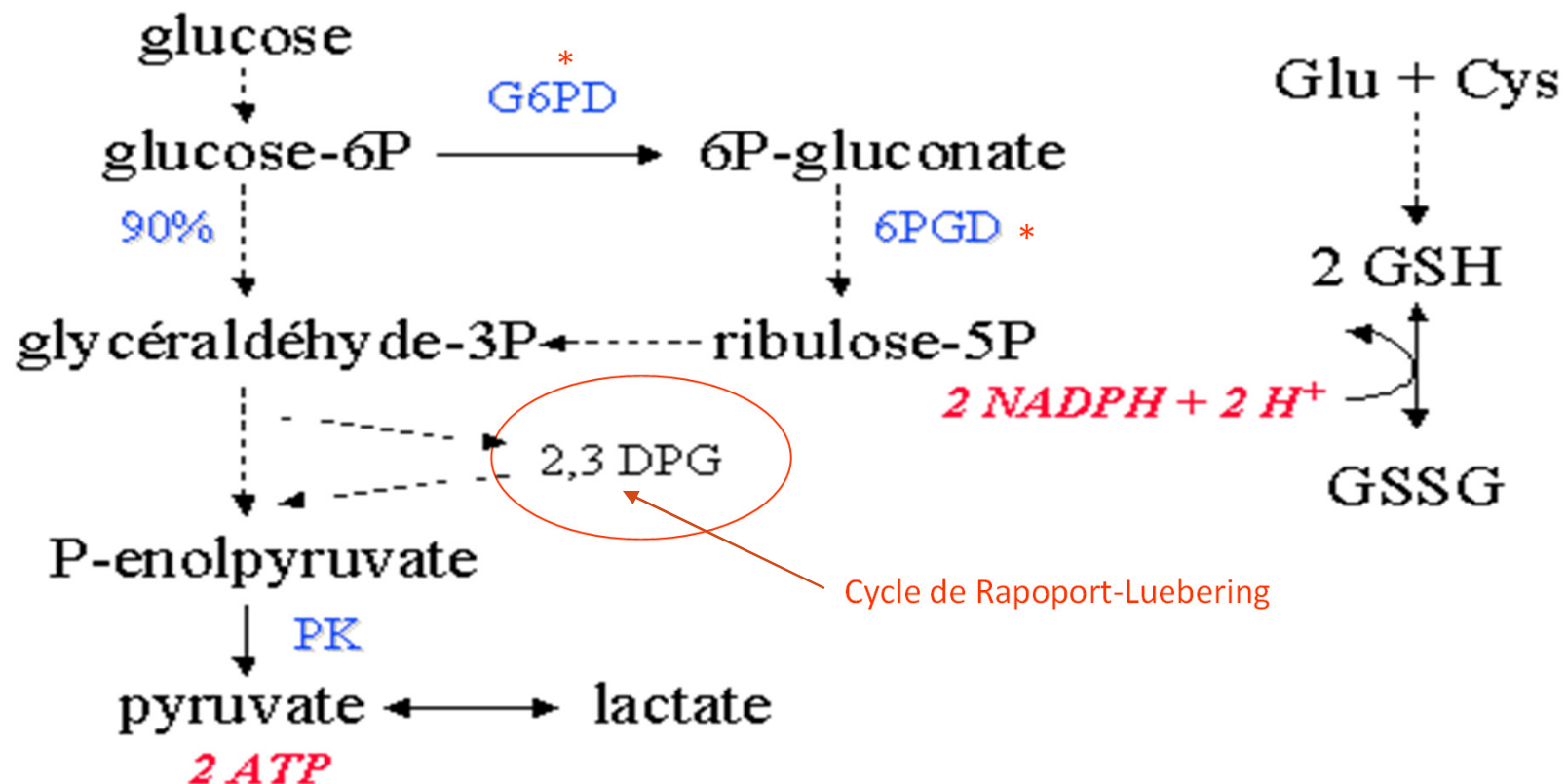
MÉTABOLISME DU GLUCOSE

Glycolyse anaérobie : Cycle d'Embden Meyerhof = ATP (90 à 95 % du glucose)

Voie des pentoses phosphate: Fournir NADPH au GR (5 à 10 % du glucose)

Voie du Glutathion: Prévient l'oxydation

Embden-Meyerhof Pentoses phosphates Glutathion



MÉTABOLISME DU GLUCOSE

Voie d'Embden-Meyerhof: (produit de l'ATP et du 2,3 DPG)

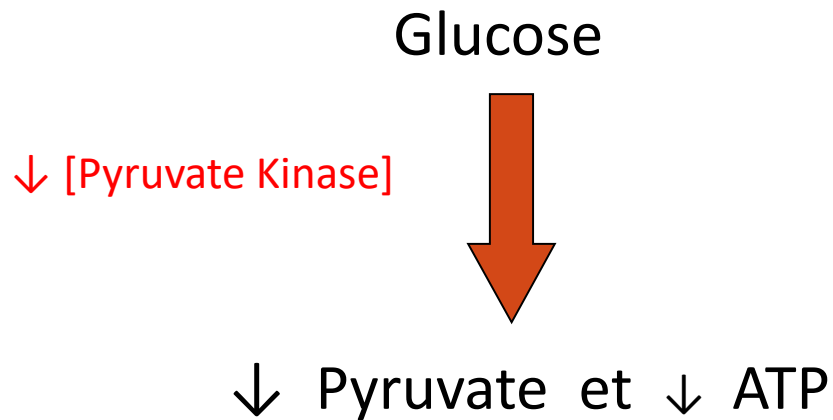
- 2 ATP : Fonctionnement des pompes à Na^+
 - Maintien de l'intégrité des lipides et protéines de la membrane
 - Nécessaire à l'entrée du cholestérol, des phospholipides et des acides gras.
- 2 NADH : Réduction de la méthémoglobine (fer ferrique, 3+) inactive en hémoglobine (fer ferreux, 2+), donc le NADH est efficace pour la prévention de l'oxydation de l'hémoglobine.
- 2,3-DPG (diphosphoglycérate) : contrôle la distribution de l'oxygène aux tissus (avec la PO_2 , la PCO_2 et le pH sanguin)

PATHOLOGIE: DÉFICIENCE EN G-6-PD

- Avec une ↓ [G-6-PD], il va y avoir une carence en NADPH
- Sans renouvellement du NADPH, le maintien de la fonction protectrice par le « Glutathion » ne sera pas possible.
- Les agents oxydants et le H_2O_2 seront plus concentrés dans le GR et les enzymes et surtout l'Hb seront alors OXYDÉS.
- Les enzymes seront moins actives et il va y avoir ↑ de la méthémoglobine qui va précipiter et créer des corps de HEINZ.

Conséquence : GR plus vulnérable à la dénaturation de l'hémoglobine et à la lyse.
N.B. : Les corps de Heinz ne sont pas visibles au Wright (coloration de routine)

PATHOLOGIE: DÉFICIENCE EN PYRUVATE KINASE



Rôle de l'ATP :

- Maintenir les lipides membranaires (flexibilité) et des protéines membranaires (cytosquelette)
- Fonctionnement des pompes cationiques

Résultats : Augmentation de la destruction des GR (mécanique et osmotique)
Modification morphologique des GR (forme pathologique présente)

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU GR

Habituellement, tous les GR ont la même forme, le même diamètre et la même couleur

Ils sont très souples et déformables (capillaires)

Une anomalie de la membrane ou du contenu peut perturber leur déformabilité bloquant ainsi la microcirculation. Ceci pourrait causer des thromboses ou des anémies hémolytiques.

VIEILLISSEMENT ET DESTRUCTION DU GLOBULE ROUGE

Vieillessement du GR

- Diminution du bagage enzymatique
- Diminution des lipides membranaires
- Perte d'acide sialique (charges négatives)
- Sphérocytose avec diminution du volume et augmentation de la concentration en hémoglobine (précipite)
- Diminution du gradient osmotique : K diminue et Na augmente
- Augmentation de la méthémoglobine avec corps de Heinz
- Diminution de l'activité enzymatique de la glycolyse (amplification du problème)
- Augmentation de la fragilité osmotique et mécanique

Destruction du GR

- 80 % à 90 % des GR sont détruit par phagocytose sans libération d'HB dans le plasma
 - Destruction extravasculaire
- 10 % à 20 % de la destruction des GR est intravasculaire
- La rate est l'organe principal de la destruction des GR (érythrophagocytose)
- La moelle osseuse #2 et le foie #3 réalisent aussi de l'érythrophagocytose.
- Le foie est responsable de la destruction des GR gravement endommagés.

RETOUR SUR NOTIONS FONDAMENTALES D'HÉMATOLOGIE

Morphologie normale

- Disque biconcave
- Diamètre de 7.2 à 7.9 μm
- VGM de 80 à 100 fL (MCV)
- TGMH de 26 à 34 pg (MCH)
- CGMH de 320 à 360 g/L (MCHC)

Anémie

- Déterminé par la concentration en hémoglobine (homme <130 g/L, femme <120 g/l)
- Anémie normocytaire normochrome
- Anémie microcytaire hypochrome
- Anémie microcytaire normochrome
- Anémie macrocytaire

RETOUR SUR NOTIONS FONDAMENTALES D'HÉMATOLOGIE

Variation de la taille du GR

Tableau 4.2 à la page 67

- ANISOCYTOSE.
- MICROCYTOSE.
- MACROCYTOSE.
- MÉGALOCYTOSE.

Variation de la couleur du GR

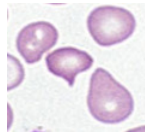
Tableau 4.3 à la page 68

- ANISOCHROMIE.
- HYPOCHROMIE.
- POLYCHROMATOPHILIE.

RETOUR SUR NOTIONS FONDAMENTALES D'HÉMATOLOGIE

Variation dans la forme du GR

○ POÏKILOCYTOSE.



○ ACANTHOCYTES.



○ CODOCYTES.



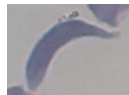
○ DACRYOCYTES.



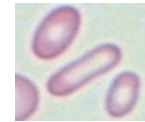
○ ÉCHINOCYTES.



○ DRÉPANOCYTES.



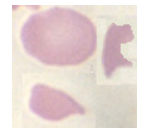
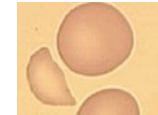
○ ELLIPTOCYTES.



○ KÉRATOCYTES.



○ SCHIZOCYTES ou (SCHISTOCYTE)



○ SPHÉROCYTES.



○ STOMATOCYTES.

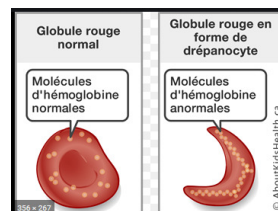


Tableau 4.4 à la page 71 et 72