

PORPHYRINES et PIGMENTS BILIAIRES
(METABOLISME DE L'HEME)

PLAN

I/ INTRODUCTION

II/ IMPORTANCE BIOMEDICALE

III/ METABOLISME DE L'HEME

A/ BIOSYNTHESE

B/ REGULATION

C/ LES PORPHYRIES

D/ CATABOLISME

IV/ METABOLISME DE LA BILIRUBINE

V/ EXPLORATION DES ICTERES

I/INTRODUCTION : Les porphyrines et les pigments biliaires sont étroitement liés, parce que l'hème est synthétisé à partir des porphyrines et du fer, et les produits de dégradation de l'hème sont les pigments biliaires et le fer.

II/IMPORTANCE BIOMEDICALE : La connaissance de la biochimie des porphyrines et de l'hème est fondamentale pour comprendre les diverses fonctions des hémoprotéines. Les porphyries sont un groupe de maladies induites par des anomalies de la voie de biosynthèse des différentes porphyrines. Leur prévalence est faible, mais elles ne doivent pas être ignorées, en particulier les dermatologues, les psychiatres et les hépatologues. L'ictère est un trouble bien plus fréquent qui résulte d'une élévation des taux plasmatiques de la bilirubine. (Catabolite ultime de l'hème). L'hyperbilirubinémie est due à une surproduction de bilirubine ou à un défaut de son excrétion. Elle est présente dans de nombreuses maladies allant des anémies hémolytiques aux hépatites virales et au cancer du pancréas.

II/ LE METABOLISME DE L'HEME

INTRODUCTION : Les porphyrines naturelles sont des composés cycliques formés de quatre noyaux pyrroliques reliés entre eux par des ponts méthényles (-HC=) les noyaux sont numérotés I, II, III, IV. Les positions de substitutions sont numérotées 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. Des chaînes latérales (méthyles, vinyles et propionate) se substituent aux huit atomes d'hydrogène. L'arrangement des substituants peut être asymétrique. Une porphyrine avec ce type de substitution est classée parmi les porphyrines de type III. Une porphyrine dont les substituants sont arrangés de façon totalement symétrique est classée comme porphyrine de type I. Seules les porphyrines de types I et III existent dans la nature. Les porphyrines de type III sont de loin les plus abondantes et les plus importantes, car ce groupe contient l'hème. L'hème est une porphyrine centrée sur un ion fer. L'une des caractéristiques des porphyrines est la formation d'un complexe avec les ions métalliques qui se lie avec les atomes d'azote pyrroliques. Ainsi la porphyrine de la chlorophylle est centrée sur un ion Mg^{++} .

Porphin: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$

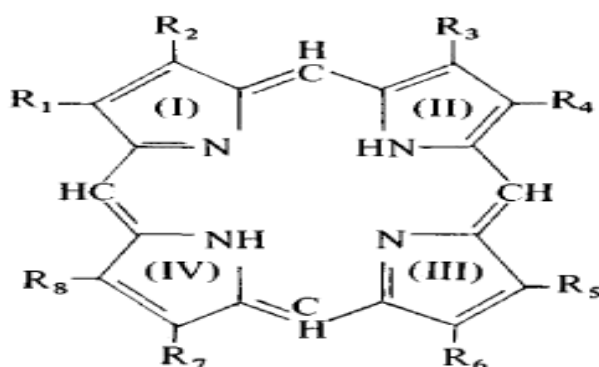
Protoporphyrin: $R_1 = R_3 = R_5 = R_8 = CH_3$

$R_2 = R_4 = CH=CH_2$

$R_6 = R_7 = C_2H_4COOH$

Uroporphyrin: $R_1 = R_3 = R_5 = R_8 = CH_2COOH$

$R_2 = R_4 = R_6 = R_7 = C_2H_4COOH$



PORPHYRINE

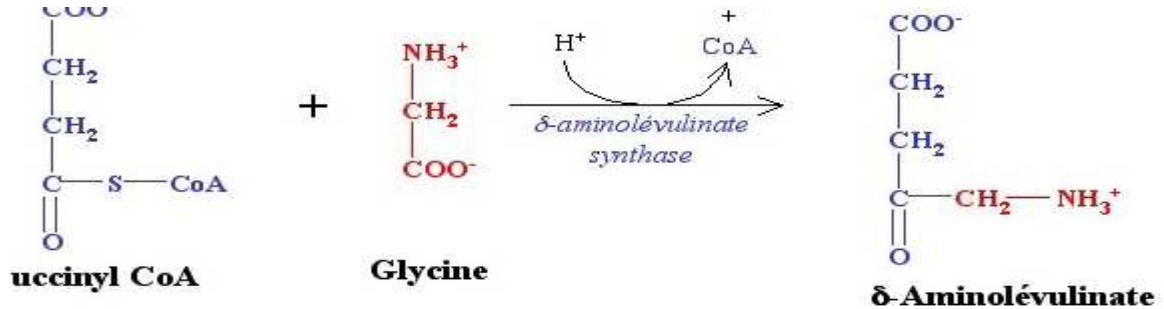
A/BIOSYNTHESE DE L'HEME : La synthèse de l'hème a lieu surtout dans les réticulocytes de la moelle osseuse (les 5/6, destinés à la synthèse de l'hémoglobine et un peu dans le foie, le 1/6, destiné à la synthèse

de co enzymes d'oxydoréduction) ; mais elle a lieu également dans toutes les cellules se renouvelant (synthèse des cytochromes de la chaîne respiratoire). Les 2 substances de départ sont le succinyl-CoA, dérivé du cycle de l'acide citrique dans les mitochondries et un acide aminé, la glycine.

Réaction 1 : condensation du succinyl-CoA et du glycolle suivie d'une décarboxylation, pour former l' -aminolévulinate (ALA) ; a lieu dans la mitochondrie.

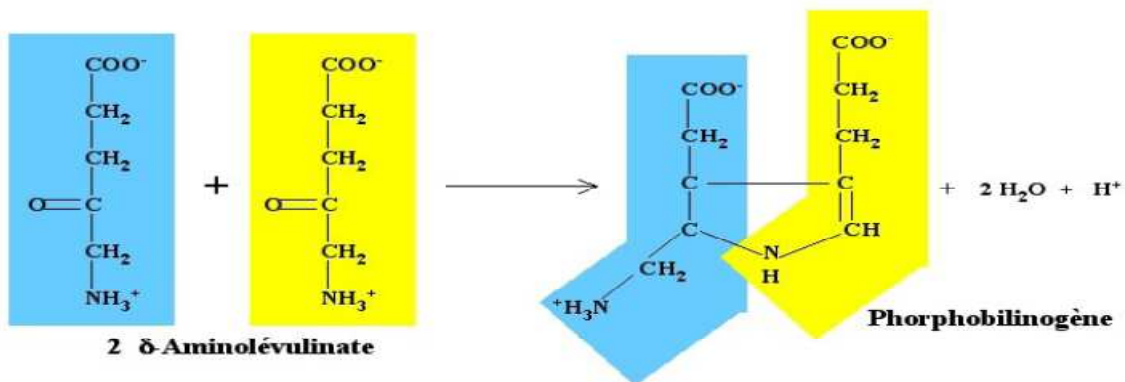
-Limitante : l'une des étapes de la régulation de la synthèse de l'hème dans le foie.

Enzyme : δ -aminolévulinate synthase à coenzyme ph de pyridoxal.

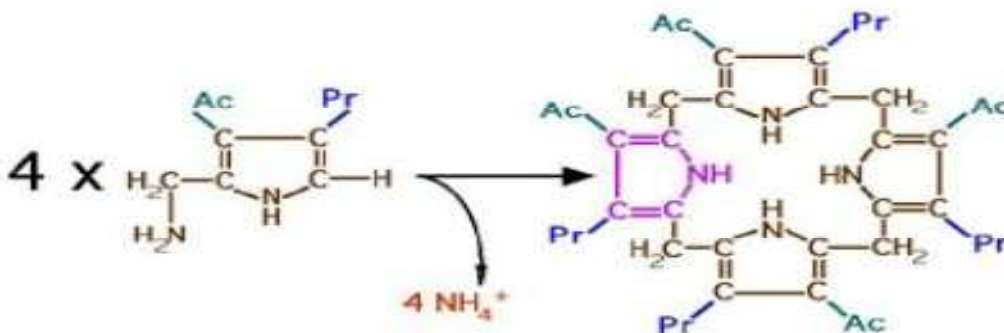


Réaction 2 : - condensation par déshydratation de 2 molécules de -aminolévulinate en une molécule de porphobilinogène (PBG). Le noyau pyrrole est formé. A lieu dans le cytoplasme.

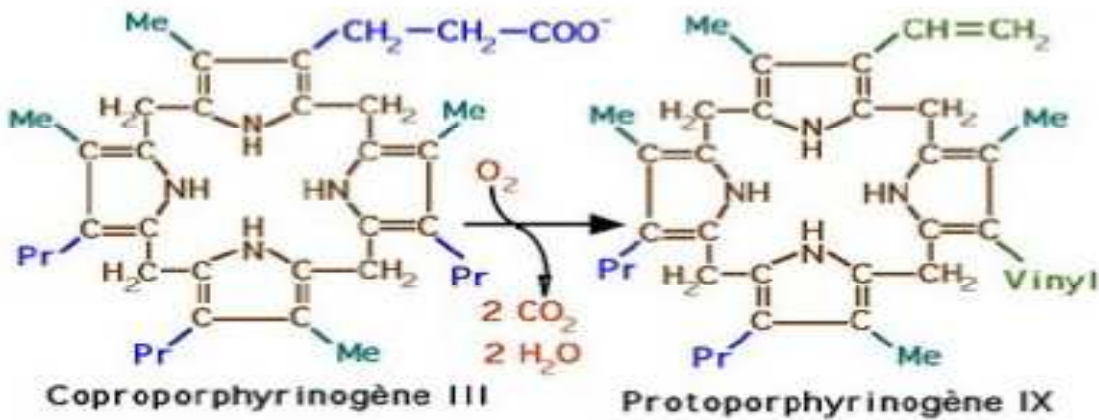
Enzyme : porphobilinogènesynthase.



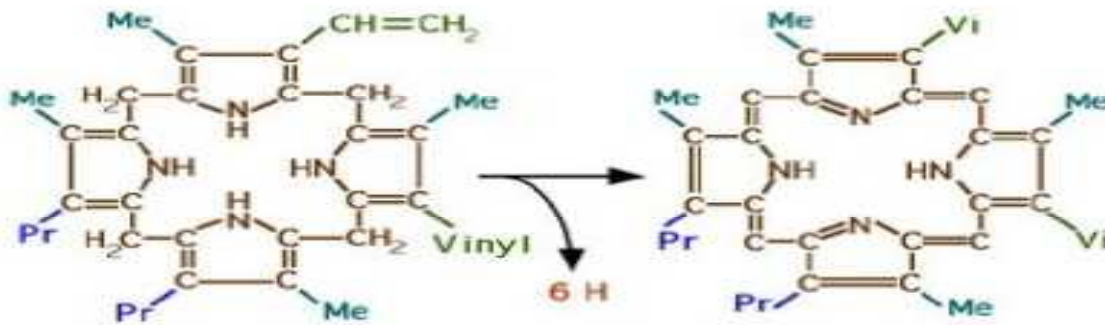
Réaction 3 : condensation par désamination de 4 molécules de porphobilinogène pour former l'uroporphyrinogène III (UPGIII). L'anneau tétrapyrrolique est formé, les noyaux sont liés par des ponts méthylènes. -Enzyme : porphobilinogène désaminase (tétrapyrrole linéaire) et uroporphyrinogène 1 synthétase (qui cyclise ce dernier).



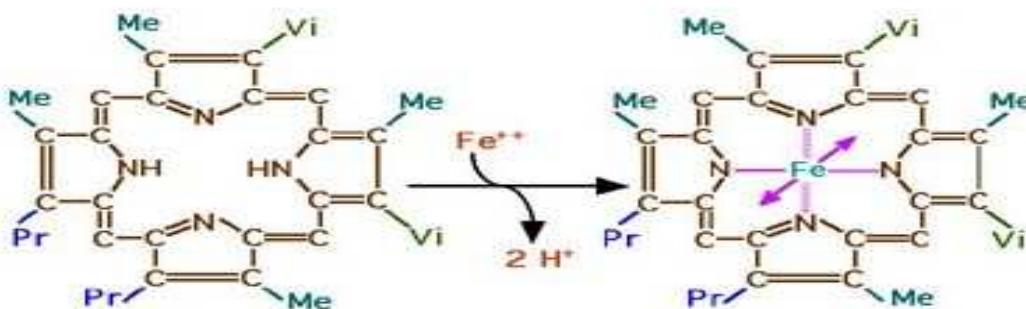
Réaction 4 : -décarboxylation des groupements acétates (A) en groupements méthyles (M) pour former le coproporphyrinogène III (CPGIII).A lieu dans le cytoplasme. -Enzyme : uroporphyrinogène décarboxylase.



Réaction 5 : décarboxylation oxydative des groupements propanoyles des C2 et C-4 en groupement vinyles pour former le protoporphyrinogène IX (PPGIX) ;a lieu dans la mitochondrie. - Enzyme : coproporphyrinogène oxydase.
Réaction 6 : oxydation des ponts méthylènes en ponts méthènes pour former la protoporphyrine IX (PP IX). Enzyme : protoporphyrinogène oxydase.



Réaction 7 : L'étape finale de la synthèse de l'hème comporte l'incorporation de fer ferreux Fe⁺⁺ dans la protoporphyrine au cours d'une réaction catalysée par l'hème synthétase, ou ferrochélatase. Les porphyrinogènes contiennent 6 atomes d'H supplémentaires par rapport aux porphyrines correspondantes. Ces porphyrines réduites, sont les vrais intermédiaires dans la biosynthèse de la protoporphyrine et de l'hème. A lieu dans la mitochondrie.



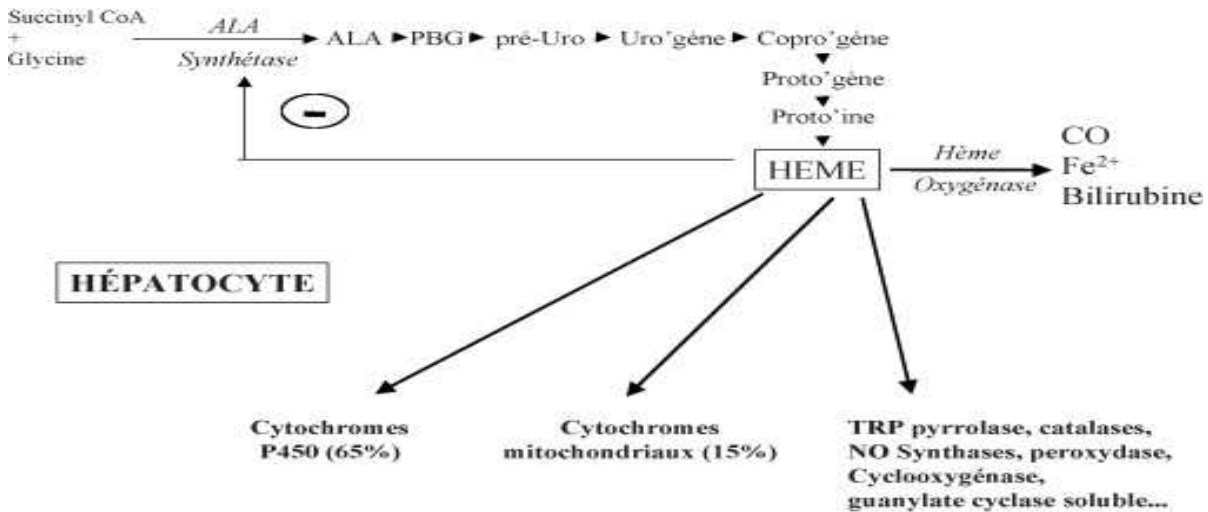
B/ REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DE L'HEME : Le but de la régulation de la synthèse de l'hème est différent dans le foie et dans les réticulocytes :

Dans le foie, l'offre en hème doit être adaptée à la demande cellulaire (synthèse des cytochromes principalement) ; la synthèse est fonction : + De la vitesse de la réaction limitante catalysée par l'ALA synthase dont l'hème est l'inhibiteur allostérique (mécanisme mineur).

+ du transport de l'ALA synthase de son site cytosolique de synthèse vers son site mitochondrial d'action ;

+ de la synthèse de l'ALA synthase dont l'hème est un répresseur ;

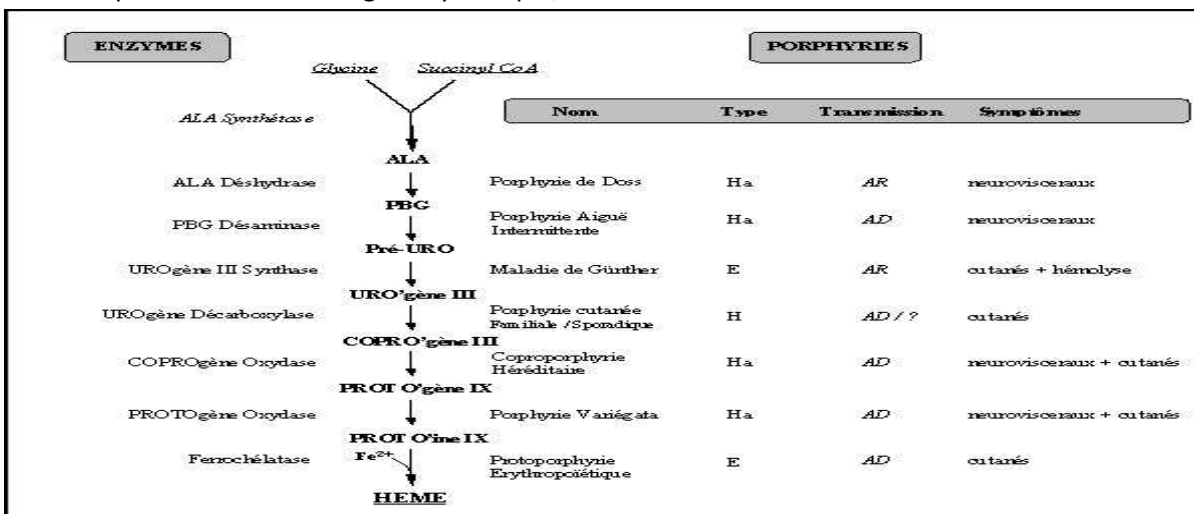
- Dans les réticulocytes, l'hème doit être synthétisé en grande quantité pour assurer la synthèse de l'hémoglobine ; sa synthèse est fonction de la synthèse des enzymes de la voie dont l'hème est un inducteur.



C/ LES PORPHYRIES : sont des affections d'origine génétique du métabolisme de l'hème. Dues à des mutations des gènes codant les enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème. Elles ne sont pas fréquentes, mais importantes à connaître, (diagnostic différentiel d'une douleur abdominale et de certains troubles neuropsychiatriques)

Six classes principales de porphyries décrites, résultant d'une diminution de l'activité des enzymes.

Comme pour la plupart des maladies génétiques, les signes cliniques résultent soit d'un déficit des produits métaboliques en aval du blocage enzymatique, soit d'une accumulation des métabolites en amont.



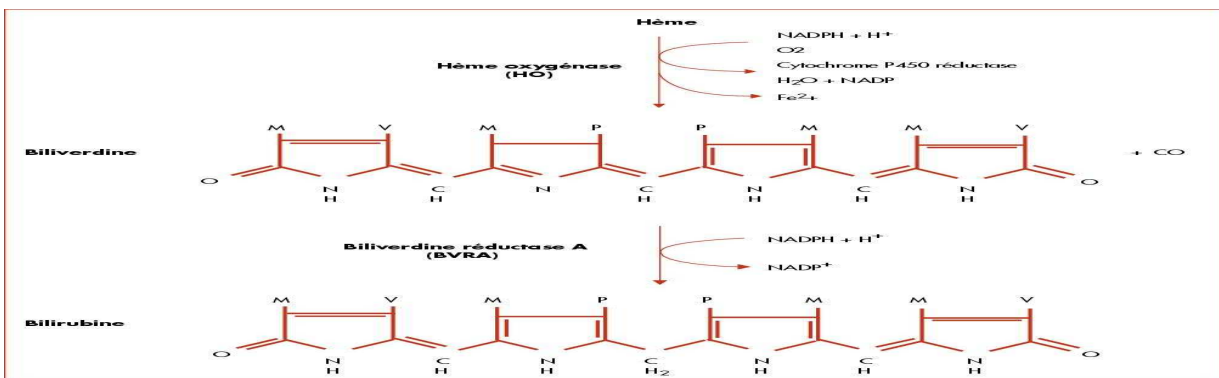
D/ CATABOLISME DE L'HEME :

Le catabolisme a lieu dans les macrophages du système réticulo-endothéliale (surtout dans la rate, aussi dans le foie et MO). érythrocytes vieillissants sont mis de coté et métabolisés. Au cours de ce métabolisme, de l'hémoglobine est libérée en grande quantité et la fraction protéique (globine) subit une protéolyse complète. Les acides aminés libérés, sont réutilisés pour la biosynthèse des protéines ou bien transformés en différents intermédiaires. Le fer libéré est réutilisé. En revanche, la protoporphyrine IX, retrouvée en grande quantité, abouti à une impasse métabolique et doit donc être totalement dégradée, principalement dans les cellules réticulo-endothéliales. Le catabolisme de l'hème de toutes les hémoprotéines s'effectuerait dans les fractions microsomiales des cellules par un système enzymatique complexe appelé **hème oxygénase**. Lorsque l'hème des hémoprotéines atteint l'hème oxygénase, le fer est habituellement déjà oxydé sous forme ferrique, on parle d'hémine, cette dernière est réduite en hème par l'intermédiaire du NADPH.

*Réaction 1 : de clivage oxydatif de l'hème entre les pyrroles I et II, le Ca du pont méthène est éliminé sous forme de CO, pour former la biliverdine, tétrapyrrole linéaire de couleur verte ;

- a lieu en présence d'O2 et de NADPH,H+

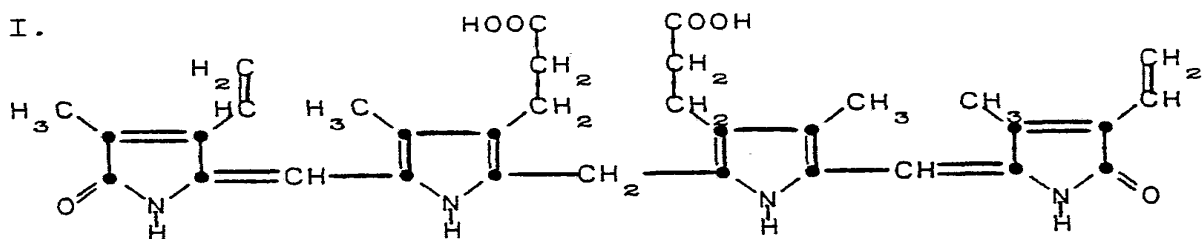
*Réaction 2 : de réduction du pont méthène central de la biliverdine en ponts méthylène pour former la **bilirubine**, de couleur jaune-rougeâtre. La bilirubine, insoluble dans l'eau, est transportée dans le sang jusqu'au foie, solubilisée par liaison non covalente et réversible à l'albumine sérique.



IV/METABOLISME DE LA BILIRUBINE : * Réaction 3 : la bilirubine, après dissociation du complexe bilirubine-albumine, est captée au niveau des hépatocytes par diffusion facilitée grâce à des transporteurs membranaires.

– Etape de conjugaison d'une molécule de bilirubine avec 1 ou 2 molécules d'acide glucuronique pour former les mono- et diglucuronides de bilirubine (essentiels des pigments biliaries).

La conjugaison est réalisée par estérification entre groupement propanoyle de la bilirubine et groupement hydroxyle en C1 de l'acide glucuronique. Physiologiquement, la conjugaison est **obligatoire** et **totale** : en rompant les liaisons hydrogène intramoléculaires et en greffant une ou deux petites molécules très polaires, elle augmente l'hydrosolubilité de la bilirubine, condition de son élimination dans la bile.



La bilirubine conjuguée hydrosoluble est excrétée dans la bile par un processus de transport actif. Ce transport actif vers les canalicules biliaires implique le transporteur cMOAT, c'est l'étape limitante du métabolisme hépatique de la bilirubine. La bilirubine conjuguée peut aussi diffuser dans le plasma, ce qui explique les quelques pour cent de bilirubine conjuguée par rapport à la bilirubinémie totale.

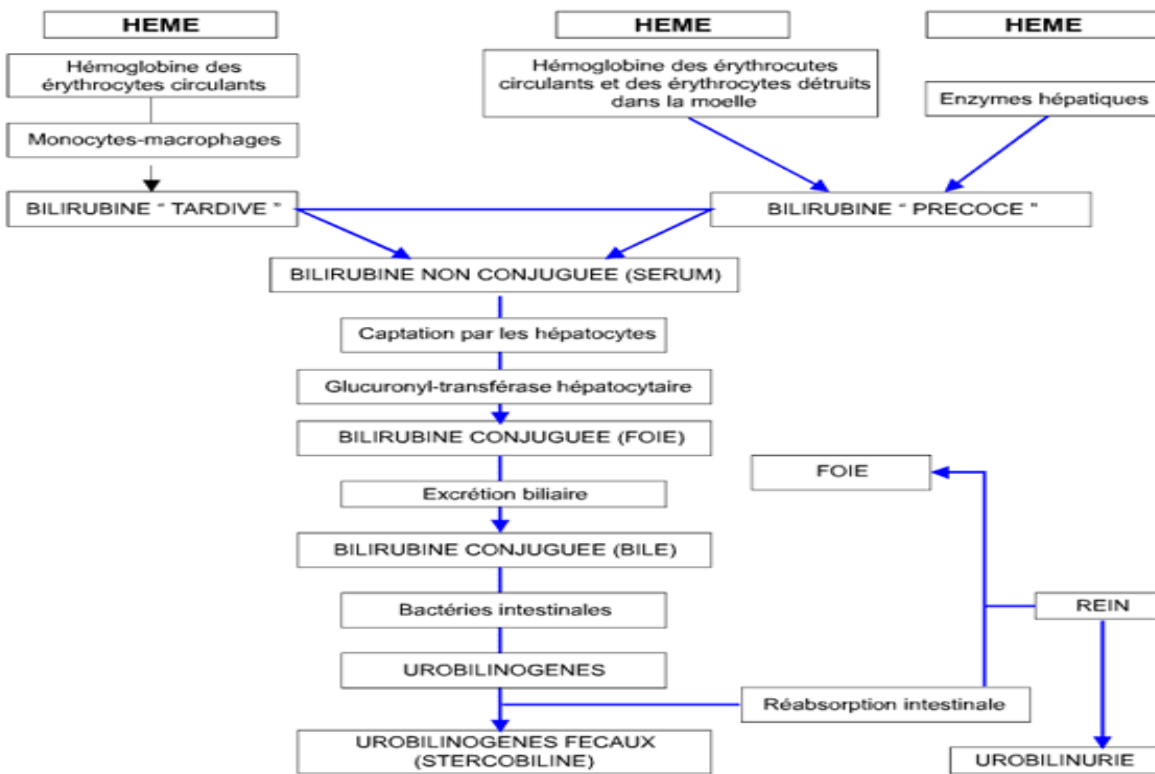
– Enzyme : UDP-glucuronyl transférase, hépatique.

* Réaction 4 : - de déconjugaison par hydrolyse des mono et diglucuronides de bilirubine. 1/5 de la bilirubine déconjuguée est repris dans un cycle entéro-hépatique pour être de nouveau après conjugaison, sécrété dans la bile. – Enzyme : β -glucuronidase, enzyme des bactéries de la flore intestinale du colon.

– Réaction 5 et 6 : - de réduction successives de la bilirubine portant : + d'abord sur le groupement vinyl du pyrrol II et sur les ponts méthènes β : est formé l'urobilinogène ;

+ puis sur le groupement vinyle du pyrrole I et sur la base des pyrroles I et II : est formé le stercobilinogène. Uro- et stercobilinogène sont incolores ; ils s'auto-oxydent en uro- et stercobiline, prenant une couleur de jaune à brune. Une petite partie de l'urobilinogène subit un cycle entérohépatique : elle retourne au foie par la circulation portale pour être re-sécrétée dans la bile ; une fraction échappe à la captation hépatique et est transportée par le sang jusqu'au reins où elle est oxydée en urobiline éliminée dans l'urine.

+ La majeure partie de l'urobilinogène est transformée en stercobilinogène, éliminé dans les fèces, qui s'oxydéra en stercobiline, de couleur brune. – Enzyme : enzymes de la flore intestinale du colon.



Références bibliographiques :

Murray | Bender | Botham | Kennelly | Rodwell | Weil BIOCHIMIE de Harper 4^e édition
Werner Muller-Esterl BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
Christian Moussard Biochimie et biologie moléculaire. 3^{ème} ED.