

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)

III/ LE METABOLISME DE L'HEME

Les porphyrines naturelles sont des composés cycliques formés de quatre noyaux pyrroliques reliés entre eux par des ponts méthényles. 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 (acétate et propionate) se substituent aux huit atomes d'hydrogène. L'arrangement des substituants peut être asymétrique (acétate et propionate dans l'uroporphyrine, est asymétrique (dans le noyau IV, l'ordre prévu des substituants A et P est inversé)). Une porphyrine avec ce type de substitution asymétrique 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 et son précurseur immédiat, la protoporphyrine IX, sont tous les deux des porphyrines de type III.

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

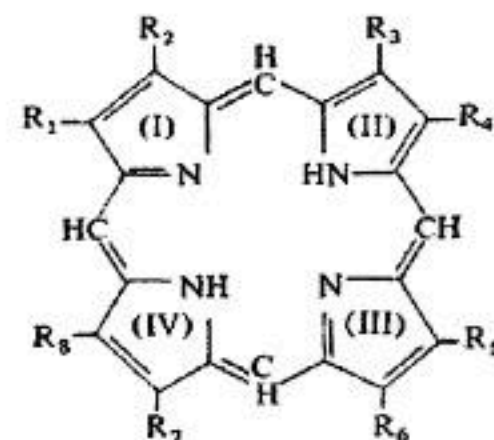
Protoporphyrin: $R_1 = R_3 = R_5 = R_8 = CH_3$

$R_2 = R_4 = CH=CH_2$

$R_6 = R_7 = C_2H_4COOH$

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

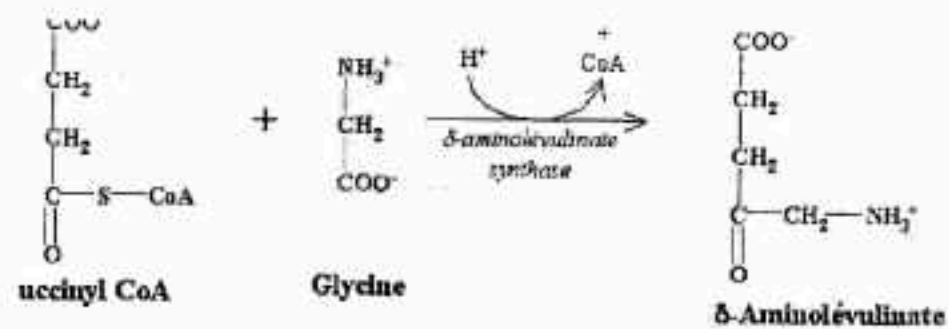
$R_2 = R_4 = R_6 = R_7 = C_2H_4COOH$

**A/ BIOSYNTHESE DE L'HEME :**

L'hème est synthétisé dans les cellules vivantes surtout dans les réticulocytes. 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.

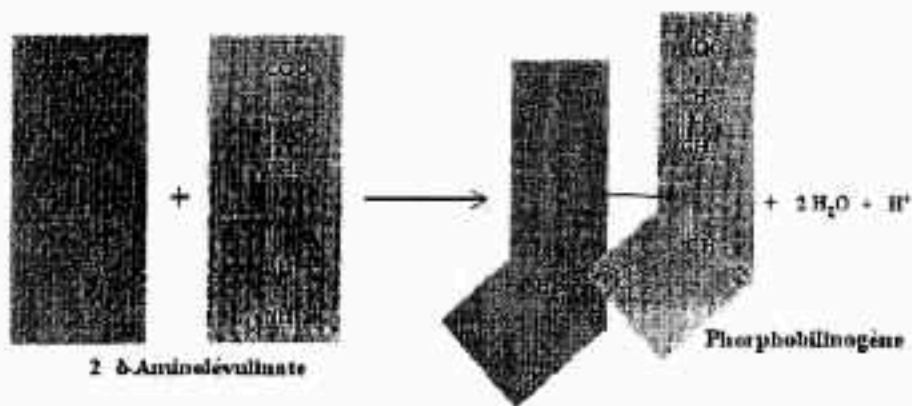
Réaction 1 : condensation du succinyl-CoA et du glycolle suivie d'une décarboxylation, pour former l' -aminolévulinate (ALA) ;

- Limitante : l'une des étapes de la régulation de la synthèse de l'hème dans le foie.
- Enzyme : -aminolévulinate synthase à coenzyme ph de pyridoxal.



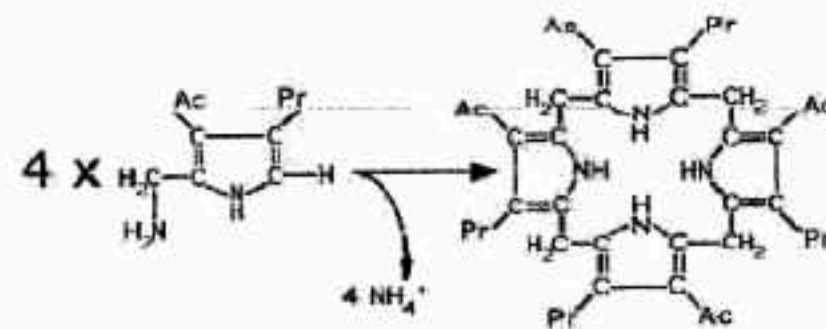
Réaction 2 : - condensation par déshydratation de 2 molécules de δ -aminolévulinate en une molécule de porphobilinogène (PBG). Le noyau pyrrole est formé.

Enzyme : porphobilinogène synthase.



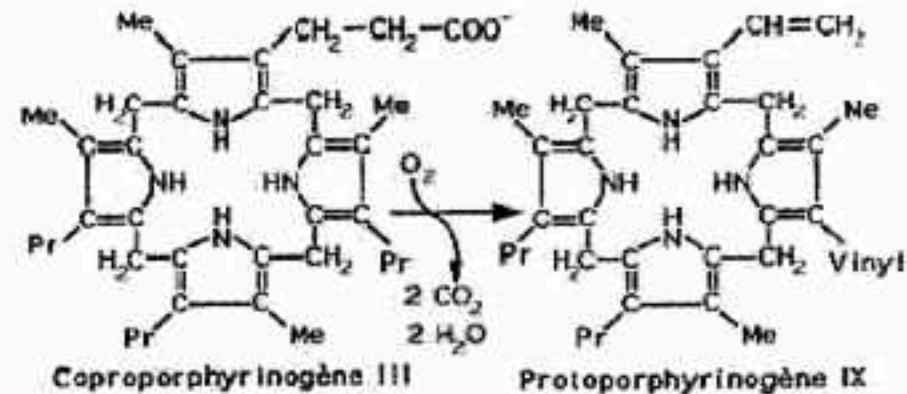
Réaction 3 : condensation par désamination de 4 molécules de porphobilinogène pour former l'uroporphyrinogène III (UPGIII). L'anneau tétrapyrrolique est formé, les noyaux sont liés par des ponts méthylènes.

-Enzyme : porphobilinogène désaminase (tétrapyrrole linéaire) et uroporphyrinogène III cosynthase (qui cyclise ce dernier).



Réaction 4 : -décarboxylation des groupements acétyles en groupements méthyles pour former le coproporphyrinogène III (CPGIII).

-Enzyme : uroporphyrinogène décarboxylase.

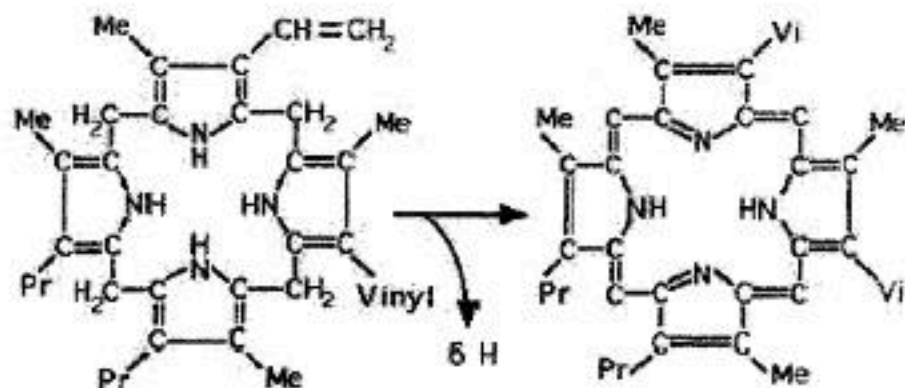


Réaction 5 : décarboxylation oxydative des groupements propanoyles des C2 et C-4 en groupement vinyles pour former le protoporphyrinogène IX (PPGIX) ;

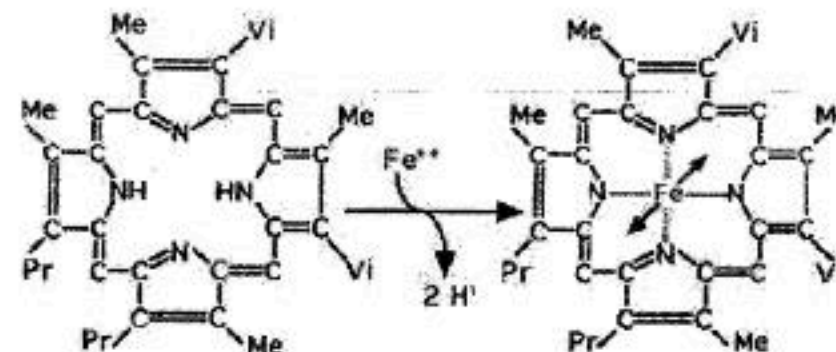
- Enzyme : coproporphyrinogène oxydase.

Réaction 6 : oxydation des ponts méthylènes en ponts méthènes pour former la protoporphyrine IX (PP IX).

Enzyme : protoporphyrinogène oxydase.

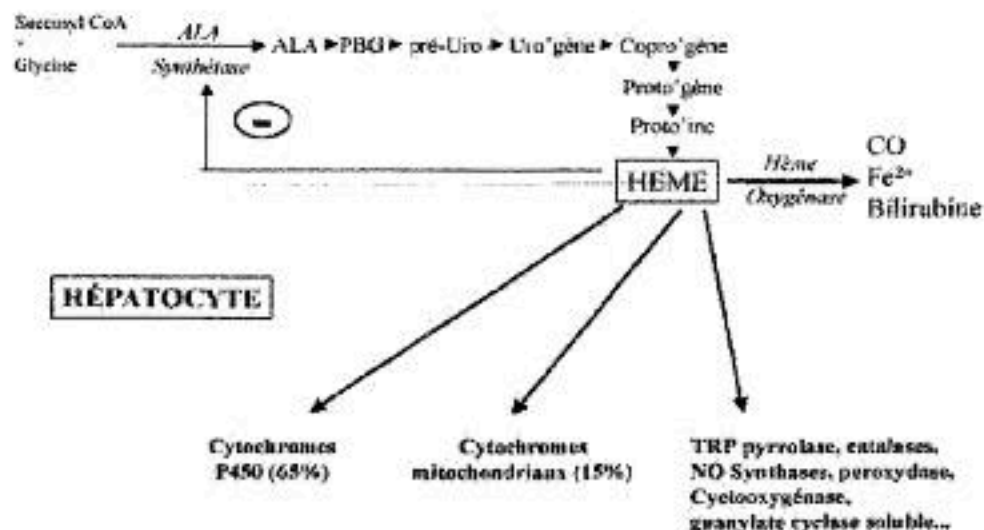


Réaction 7 : L'étape finale de la synthèse de l'hème comporte l'incorporation de fer ferreux dans la protoporphyrine au cours d'une réaction catalysée par l'hème synthétase, ou ferrochélatase, (85% de la synthèse de l'hème a lieu dans les cellules érythroïdes précurseurs de la moelle osseuse et le reste dans les hépatocytes. Les porphyrinogènes contiennent 6 atomes d'H supplémentaires par rapport aux porphyrines correspondantes. Ces porphyrines réduites et non pas les porphyrines, sont les vrais intermédiaires dans la biosynthèse de la protoporphyrine et de l'hème.



B/ REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DE L'HEME :

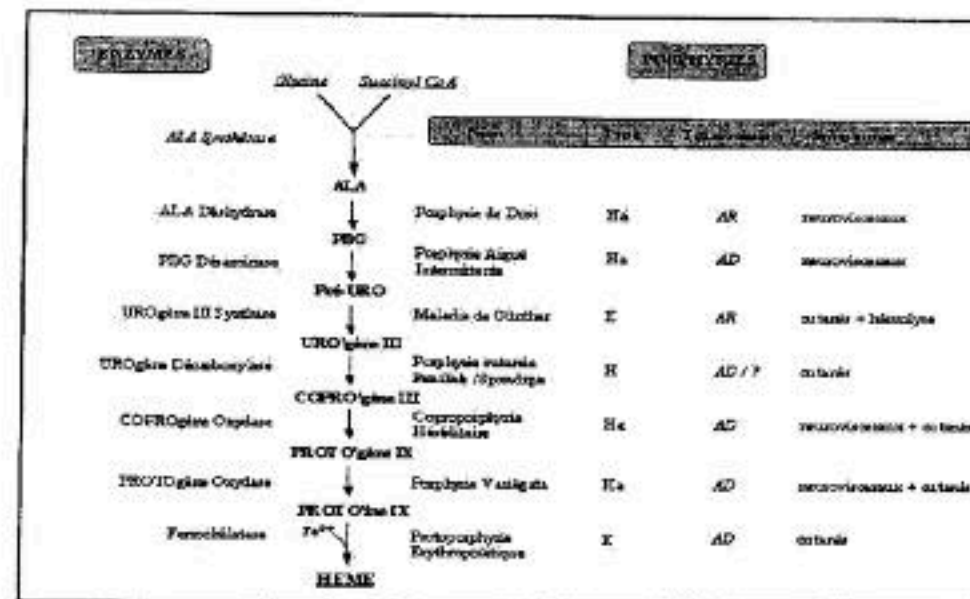
La réaction limitante de la synthèse de l'hème est catalysée par l'ALA synthétase. L'hème agit probablement par l'intermédiaire d'une molécule aporépresser qui serait un régulateur négatif de la synthèse de l'ALA synthétase. Il est possible qu'il existe aussi une rétroinhibition significative à cette étape, mais l'effet régulateur principal de l'hème semble être sur le taux de synthèse de l'ALA synthétase, taux considérablement augmenté en l'absence de l'hème et diminué en sa présence. Dans le foie, la vitesse du turnover de l'ALA synthétase est rapide trait commun des enzymes qui catalysent une réaction limitante.



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.

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 :

Chez l'homme adulte, dans les conditions physiologiques normales, 1 à 2 × 10⁹ érythrocytes sont détruits/heure. Chez un homme de 70 kg, le turnover journalier est d'environ 6g d'Hb.

Quand l'Hb est détruite dans l'organisme, la globine est dégradée en acides aminés, qui sont réutilisés, et en fer de l'hème qui rentre dans le pool global du fer. La fraction porphyrique est dégradée, principalement dans les cellules réticulo-endothéliales du foie, la rate et de la moelle osseuse.

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.

EXPLORATION DES ICTERES : quand les taux sanguins de bilirubine dépassent 10mg/l on parle d'hyper bilirubinémie.

L'hyper bilirubinémie peut être due à une production de bilirubine supérieure à ce que le foie normal peut excréter, ou elle peut résulter d'une atteinte hépatique qui empêche l'excrétion de la bilirubine produite en quantités normales. En l'absence d'atteinte hépatique, l'obstruction des voies excrétrices du foie, qui empêche l'excrétion de la bilirubine, peut aussi provoquer une hyper bilirubinémie. Dans toutes ces situations, la bilirubine s'accumule dans le sang, et quand elle atteint une certaine concentration (20 à 25 mg/l), elle diffuse dans les tissus qui deviennent alors jaunes. (ictère)

NB : on parle de bilirubine directe, la bilirubine qui réagit directement avec le réactif d'Ehrlich employé pour son dosage en l'absence de méthanol (solubilisation).

La bilirubine directe correspond à la bilirubine conjuguée.

La bilirubine libre ou indirecte correspond à la bilirubine non conjuguée.

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

