

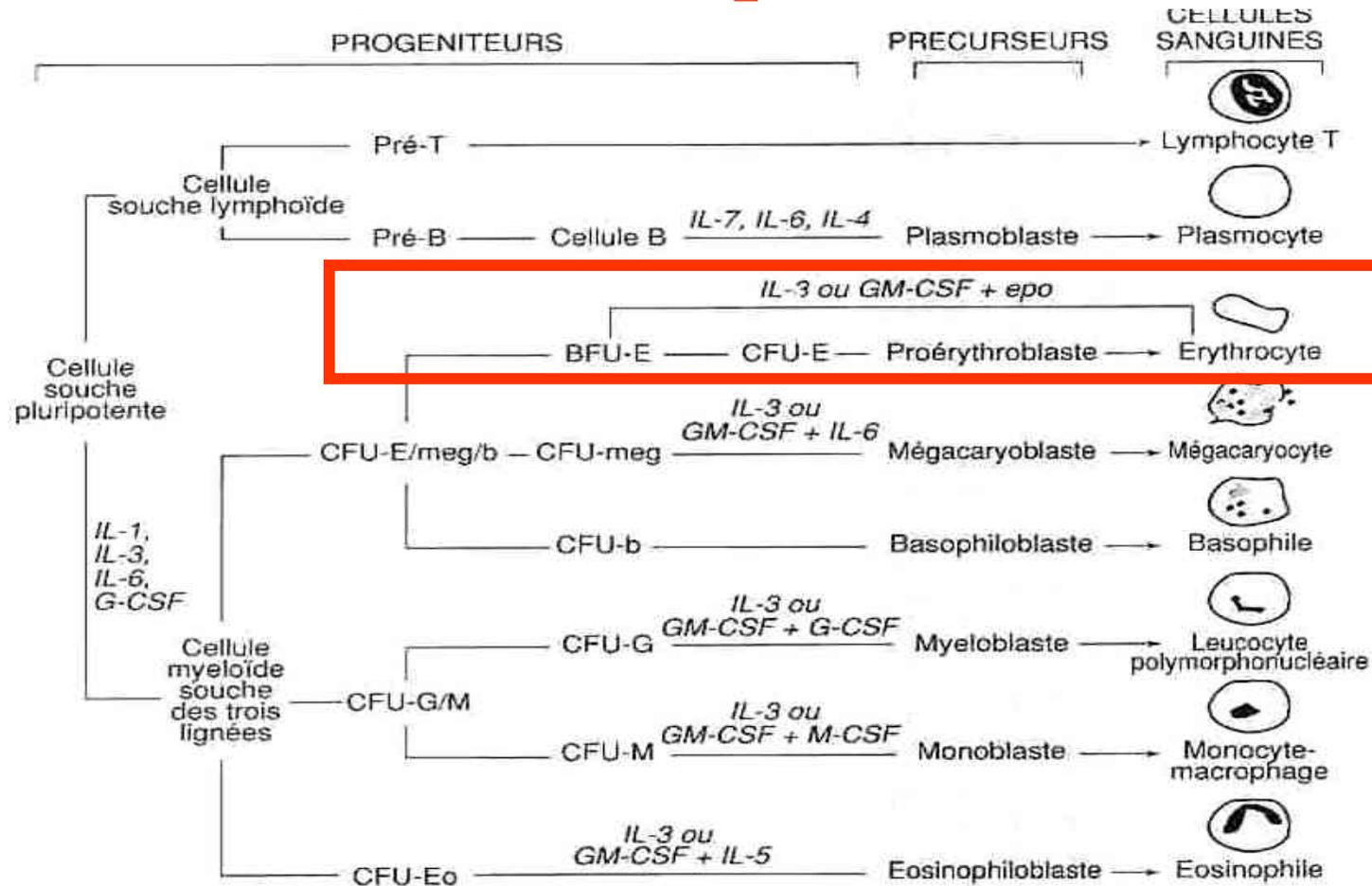
# Les Facteurs de l'Erythropoïèse

*JCh Deybach*

**Faculté Médecine - Université D. Diderot – Paris**

**P2 - 2008**

# Hématopoïèse



## Schéma du processus hématopoïétique

BFU : *Burst Forming Unit*. CFU : *Colony Forming Unit*. Epo : Erythropoïétine

IL : Interleukine. GM-CSF : *Granulocyte Megacaryocyte-Colony Stimulating Factor*.

# Erythropoïèse

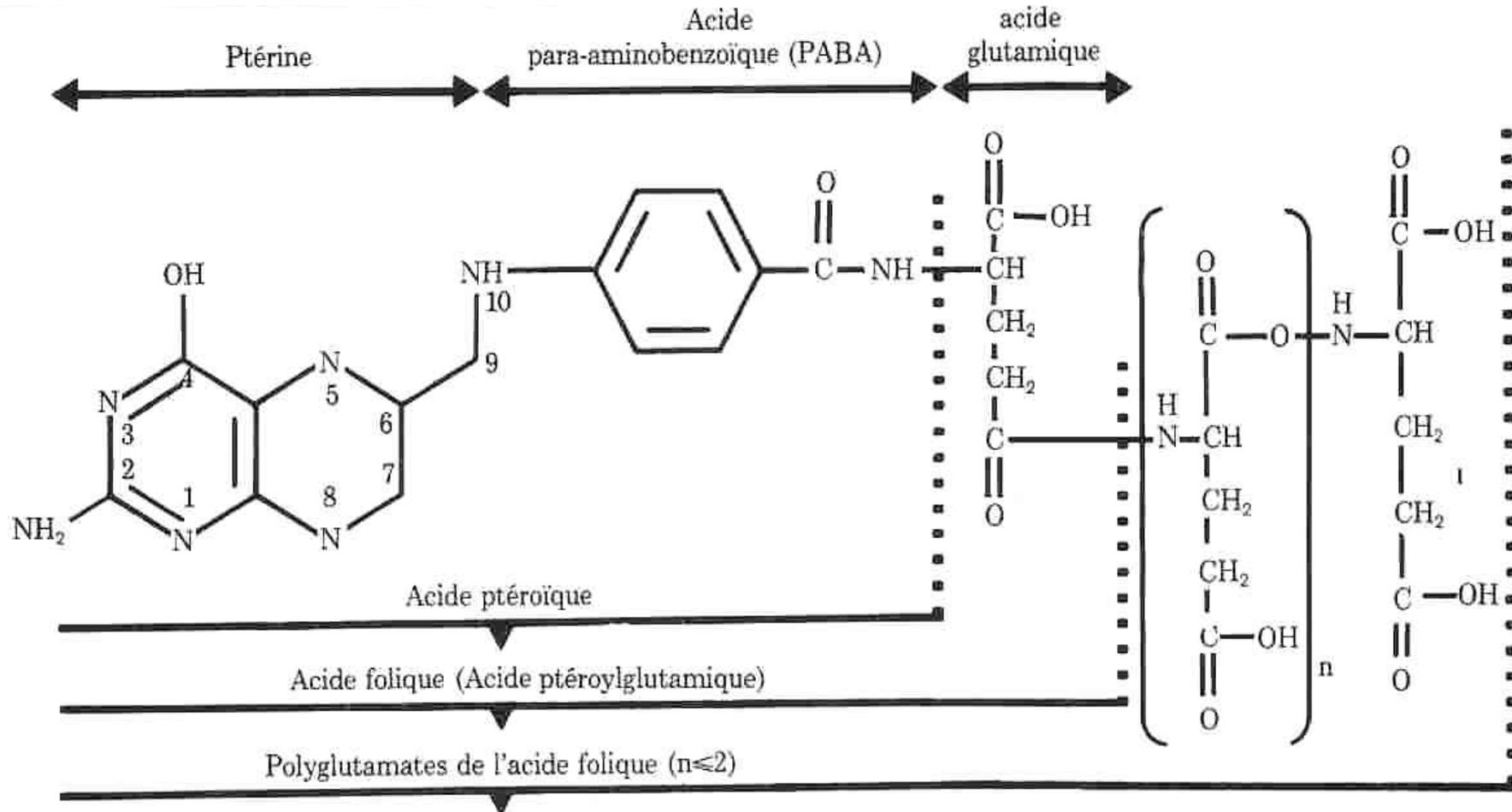
- Phénomène de multiplication et différenciation d'une unité érythroïde à caractère prolifératif (Unité Fonctionnelle = « érythron ») jusqu'au stade **Hématie** (GR)
- Stimulus primaire : degré d'oxygénation des tissus –  
Effecteur de la régulation : *l'Erythropoïétine « Epo » (Rein)*

# Facteurs limitants de l'érythropoïèse

(Hors Erythropoïétine)

- Synthèse d'ADN ► dTTP ► *Thymidilate Kinase* ► **Vit B12**  
**et Ac Folique**
- Hémoglobine ► *Globine* + **Hème**
- Hème = *protoporphyrine* +  $Fe^{2+}$  ► **Fer**

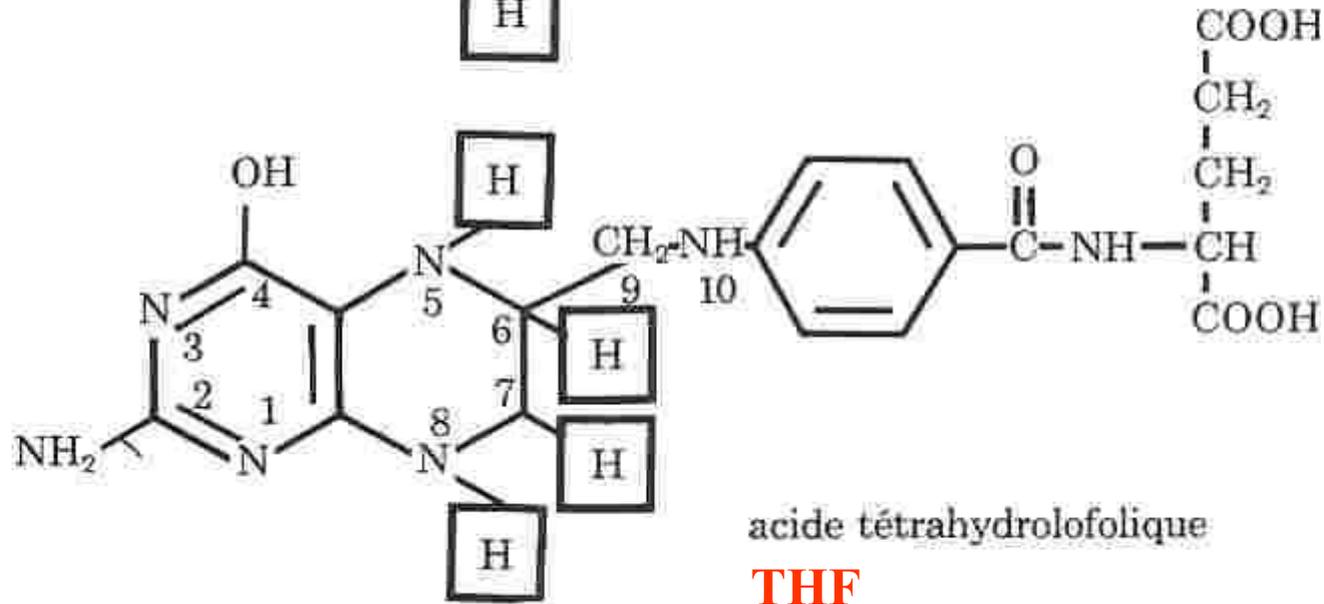
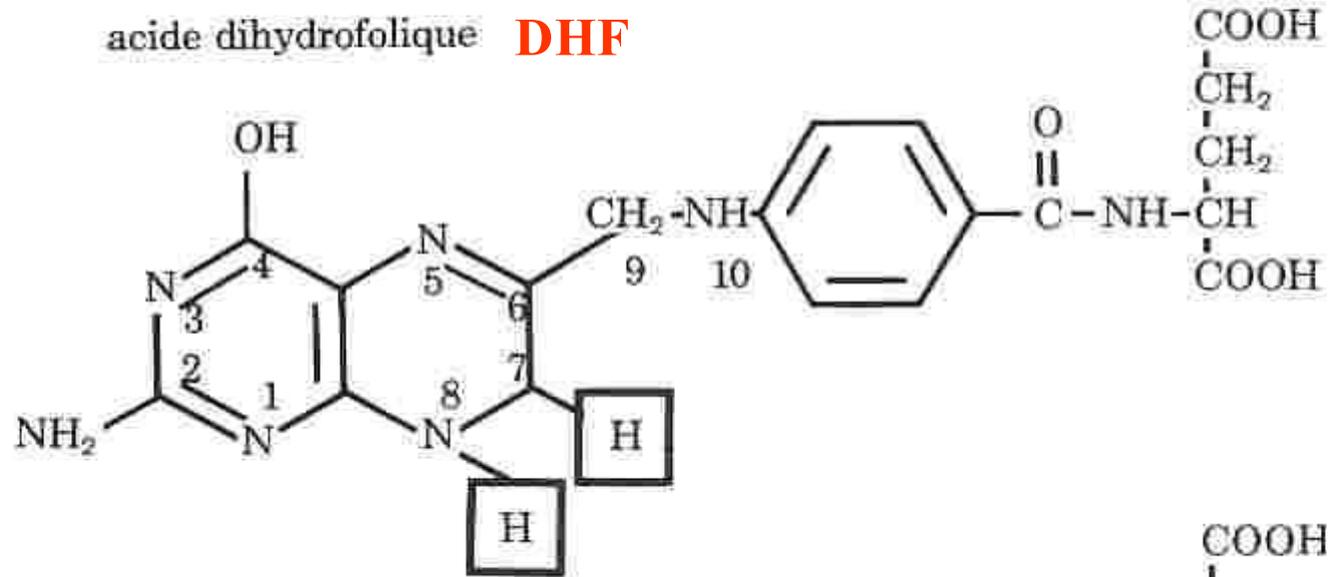
# Acide Folique (Folates)



# Acide Folique

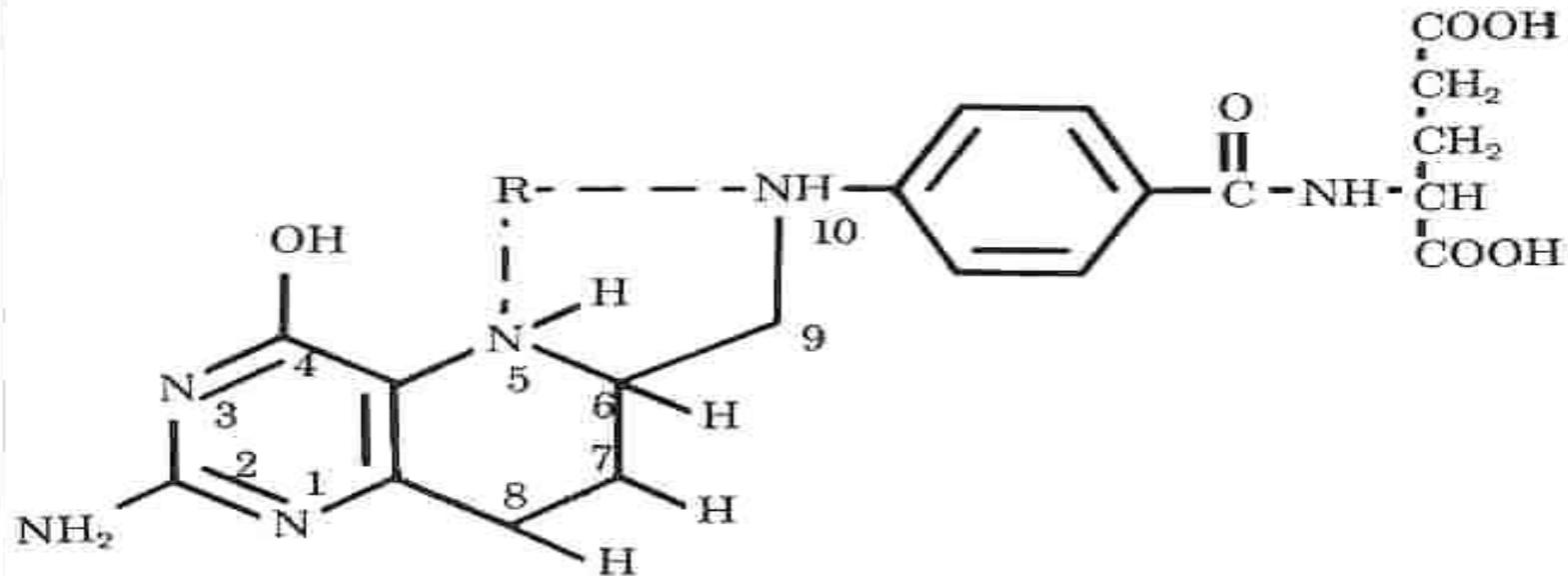
- Dihydrofolates (DHF) ► Tétrahydrofolates (THF) par la *dihydrofolate réductase (DHFR)*
- Forme circulante : 5-méthyl-THF
- Forme active le THF polyglutamate (Vit B12 +++)
- Cofacteur des réactions enzymatiques de transfert des groupements monocarbonés dont trois pour la synthèse de l'ADN :
  - Deux réactions pour la synthèse des Purines
  - Une pour la synthèse des Pyrimidines

acide dihydrofolique **DHF**



acide tétrahydrofolique  
**THF**

# Transport de radicaux monocarbonés sur les azotes 5 et 10 du THF



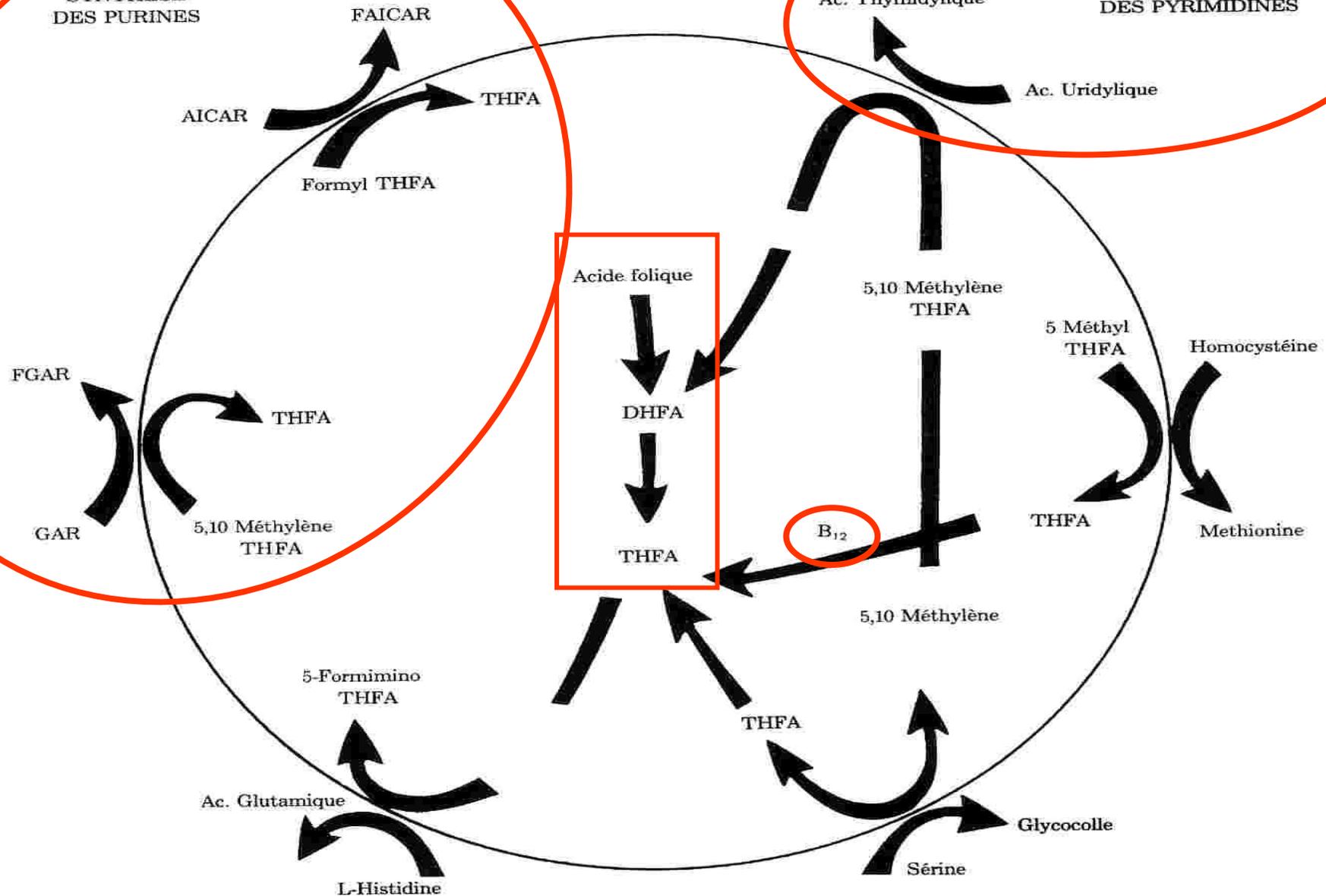
R =

- CHO
- CHO
- CH=NH
- ≡CH
- >CH<sub>2</sub>
- CH<sub>3</sub>

N<sup>5</sup> formyl THFA  
 N<sup>10</sup> formyl THFA  
 N<sup>5</sup> formimino THFA  
 N<sup>5-10</sup> méthényl THFA  
 N<sup>5-10</sup> méthylène THFA  
 N<sup>5</sup> méthyl THFA

SYNTHÈSE  
DES PURINES

SYNTHÈSE  
DES PYRIMIDINES

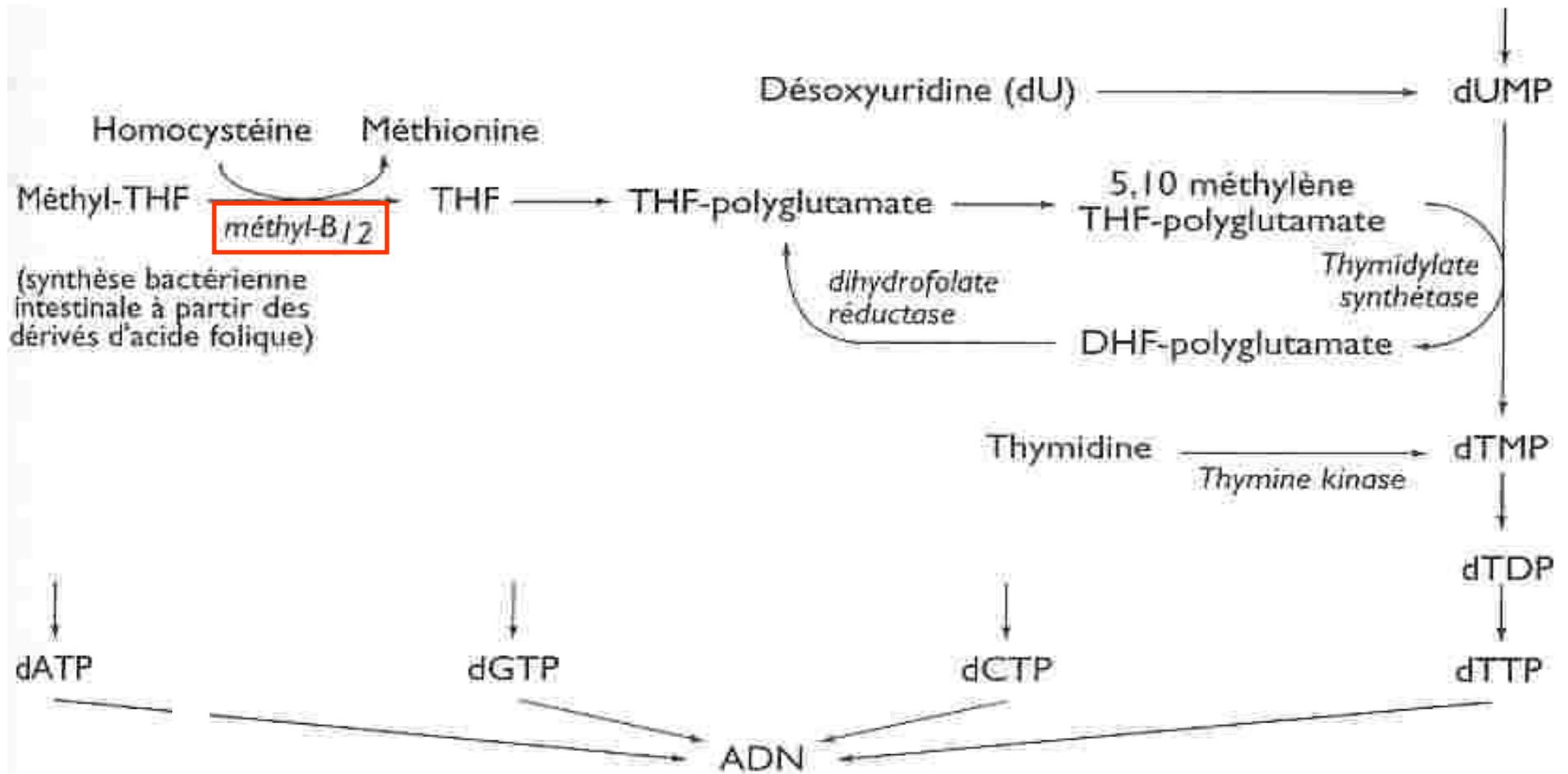


AICAR = 5-amino-4-imidazolecarboxamide ribonucleotide  
 FAICAR = formyl-AICAR

GAR = glycinamide ribonucleotide  
 FGAR = formyl-GAR

DHFA = ac. dihydrofolique  
 THFA = ac. tétrahydrofolique

# Folates et Synthèse d'ADN



# Folates : sources, transport et réserves

- **Besoins quotidiens : 100  $\mu\text{g}$**
- **Apports : 400  $\mu\text{g}$ , tissus animaux (foie) ou végétaux + flore intestinale**
- **Absorption duodéno-jéjunale ► methyl-THF transporté par l'albumine**
- **Réserves (Foie +++): 10-20 mg, épuisement rapide si carence d'apport ou excès d'utilisation**

# Carences en Folates

- **Déficits d'apports : maladies coeliaques, grossesse, alcoolisme chronique**
- **Excès d'utilisation : états inflammatoires chroniques, anémies hémolytiques, états prolifératifs**
- **Iatrogéniques : estroprogestatifs, antimétabolites (Inhibiteur DHFR)**

# Vit B12

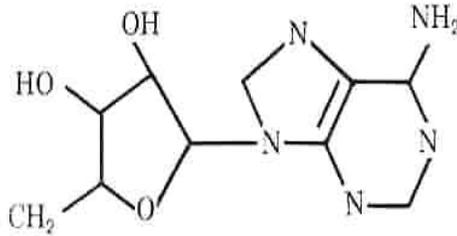
pour la cyanocobalamine A = -CN

pour l'hydroxycobalamine A = -OH

pour la méthylcobalamine A = -CH<sub>3</sub> Methyl-B12

pour la 5'-désoxyadénosyl-cobalamine **Ado-B12**

**R**

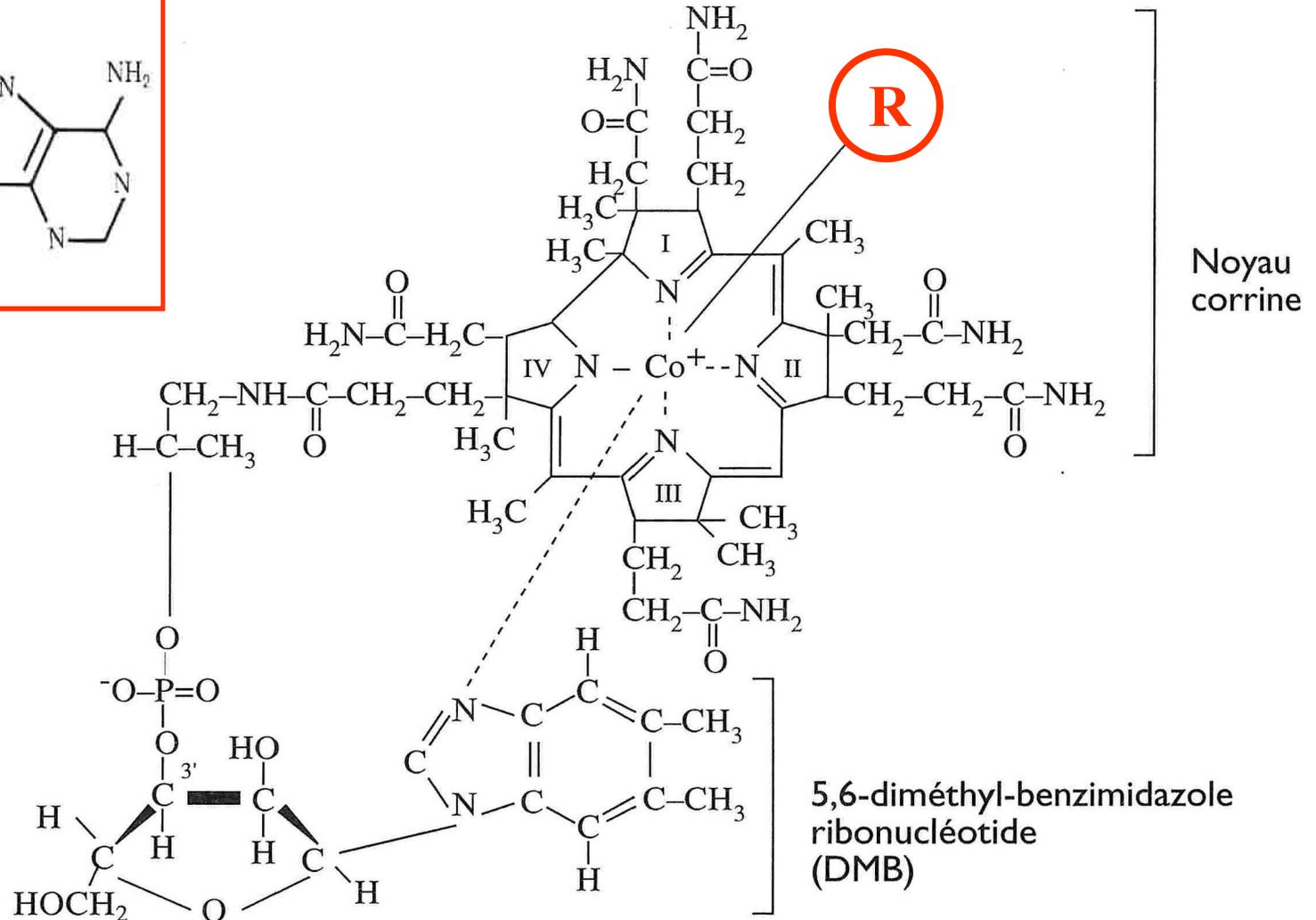


**4 Formes :**

**Ado-B12 80%**

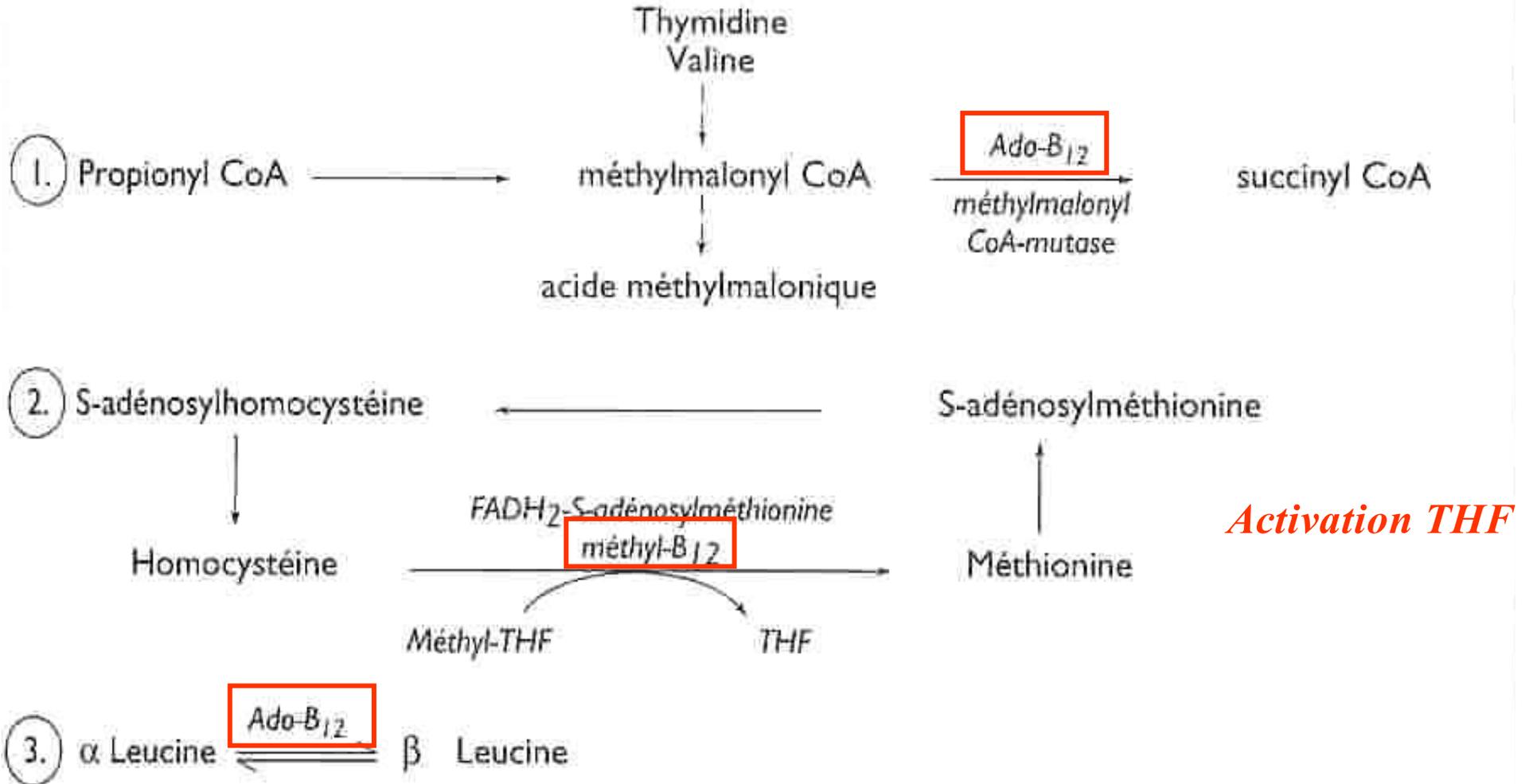
**(Mitochondries)**

**Methyl-B12, circulante**



# Réactions dépendantes de la Vit B12

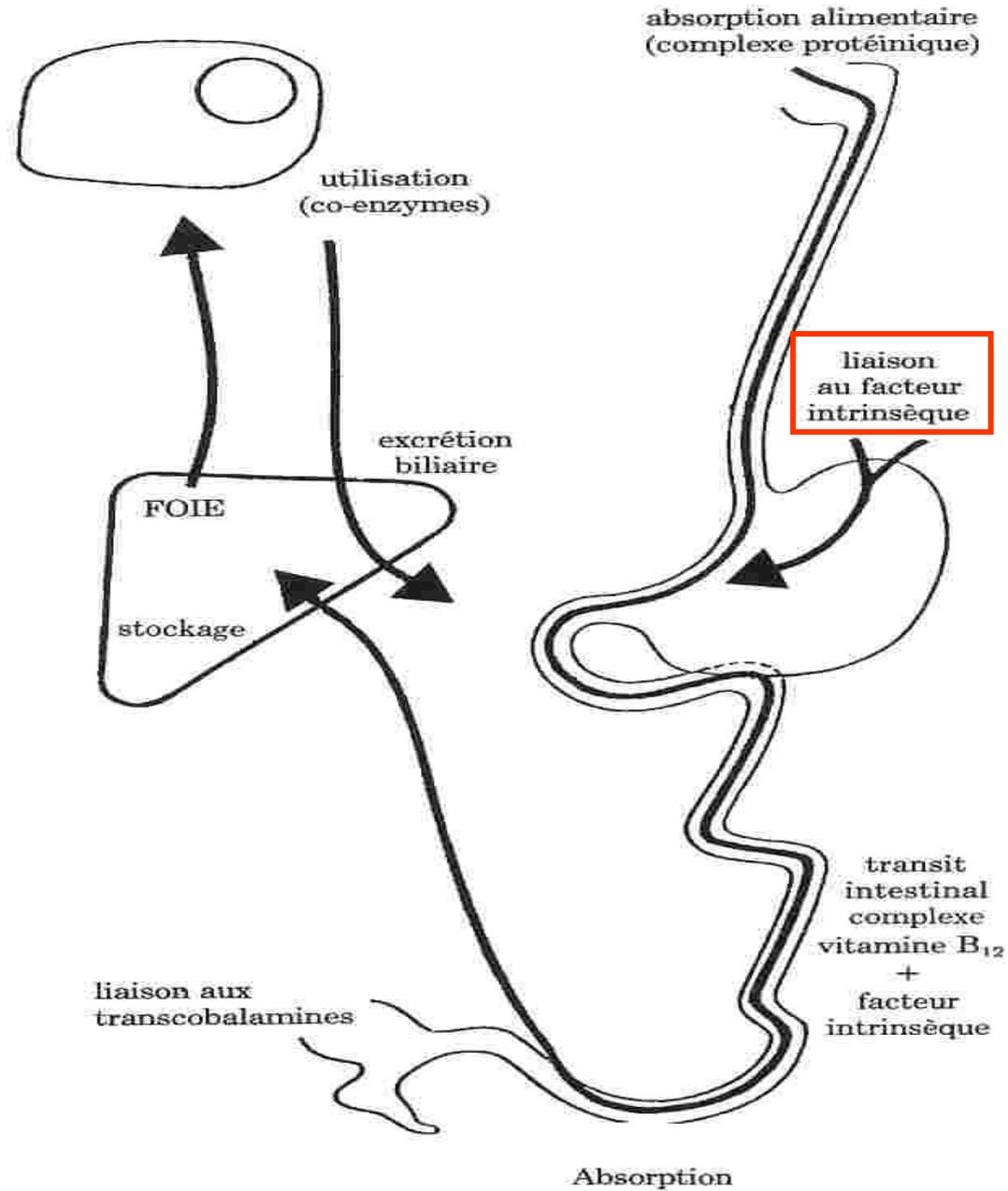
► échange H<sup>+</sup> avec alkyl, carboxyle, hydroxyle ou amine entre deux C



# Vit B12 : Besoins, sources, transport et réserves

- Besoins quotidiens : 2 µg
- Apports : 5-30 µg, tissus animaux (foie) ou végétaux + flore intestinale
- Absorption dans *l'iléon terminal* après liaison dans *l'estomac* au *Facteur Intrinsèque*, glycoprotéine sécrétée par la muqueuse gastrique (fundus) qui protège la vit B12 de la dégradation et assure son absorption
- Endocytose puis transport plasmatique par *Transcobalamine II (Tc II)*
- Réserves : Foie + réserve circulante sur *Transcobalamine I (Tc I)*

# Métabolisme Vit B12



# Vit B12 et Folates : Pathologies associées

## *Les anémies mégaloblastiques*

- Moelle : *mégaloblastose*
- Sang : *macrocytose (VGM  $\geq 100$ )*
- Quelque soit le mécanisme : Déficiences vitaminiques, produits chimiques, drogues, erreurs innées du métabolisme...
  - ▶ par *Inhibition synthèse d'ADN*

# Les déficits en Vit B12

*pas d'effet direct, effet indirect sur folates (methyl-THF  
▶ THF polyglutamate)*

- Déficit auto-immun en **facteur intrinsèque** : **maladie de Biermer**. Immunité cellulaire dirigée contre Facteur Intrinsèque et muqueuse gastrique
  - Gastrite atrophique, anémie macrocytaire, hypergastrinémie, tumeurs endocrines, adénocarcinomes, neuropathie
- Déficit congénital en facteur intrinsèque
- Gastrectomie totale, résection étendue du grêle
- Très rares carences alimentaires

# « Les pigments de la vie »

La chlorophylle

La vitamine B<sub>12</sub>

Le coenzyme F<sub>430</sub>

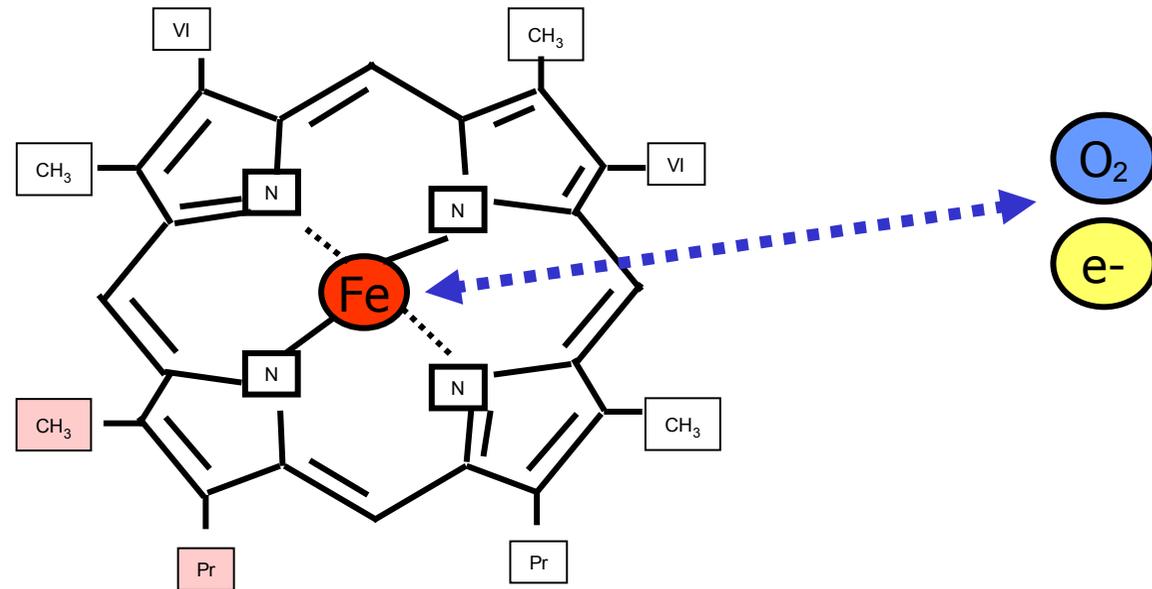
**L'hème**

*Molécule “mère” : l'uroporphyrinogène III*

# L'Hème

porphyrine

+ Fer  
*Fe* <sup>2+/3+</sup>



Fixe l'oxygène  
Transfert d'e<sup>-</sup>



Hémoglobine  
Cytochromes  
Hémoprotéines

*Vi* : vinyl    *Pr* : propionique

# Quelques Hémoprotéines

**Hémoglobine**

**Myoglobine**

Catalase

Peroxydase

Cyclooxygénase  
PG synthase

Tryptophane  
dioxygénase

Oxyde nitrique  
Synthase (NOS)

Guanylate  
cyclase soluble

Cytochromes  
mitochondriaux

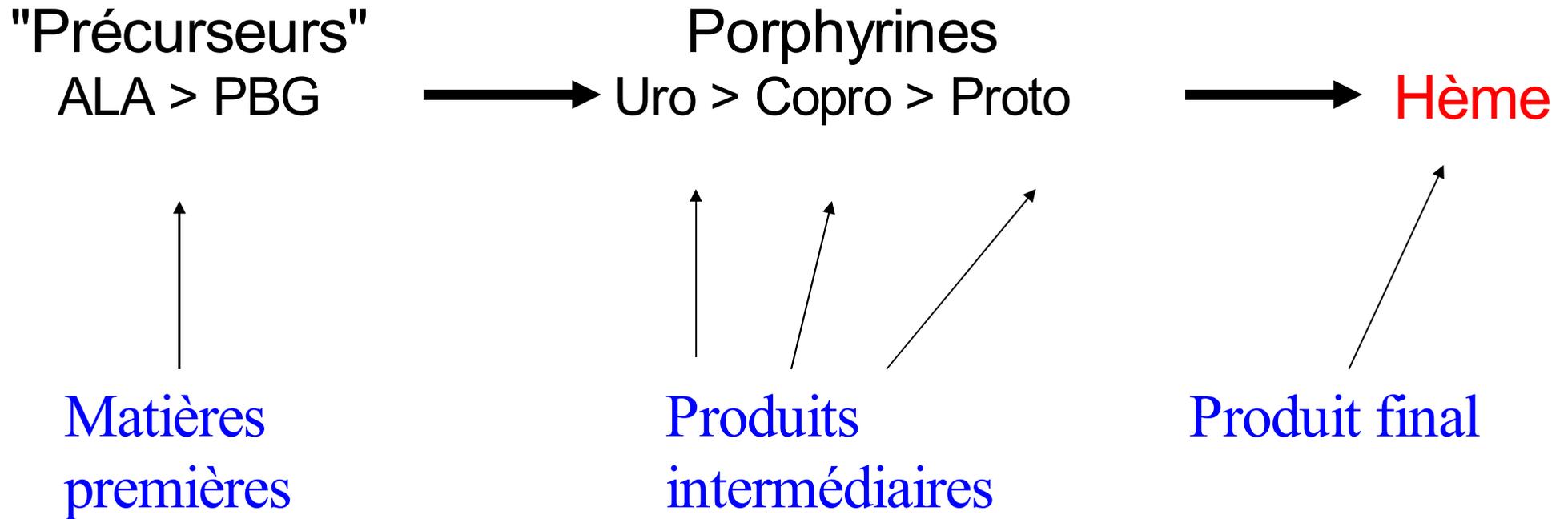
**Cytochromes P450**  
**microsomaux**

Dcytb, fer réductase intestinale

# CHAINE RESPIRATOIRE

Complexe enzymatique*	Masse (kDa)	Nombre de sous-unités	Groupement(s) prosthétique(s)
I NADH déshydrogénase	850	> 25	FMN, <u>Fe-S</u>
II Succinate déshydrogénase	140	4	FAD, <u>Fe-S</u>
III Ubiquinone-cytochrome <i>c</i> oxydoréductase	250	10	<u>Hèmes, Fe-S</u>
Cytochrome <i>c</i>	13	1	<u>Hème</u>
IV Cytochrome oxydase	160	6-13	<u>Hèmes</u> ; Cu <sub>A</sub> , Cu <sub>B</sub>

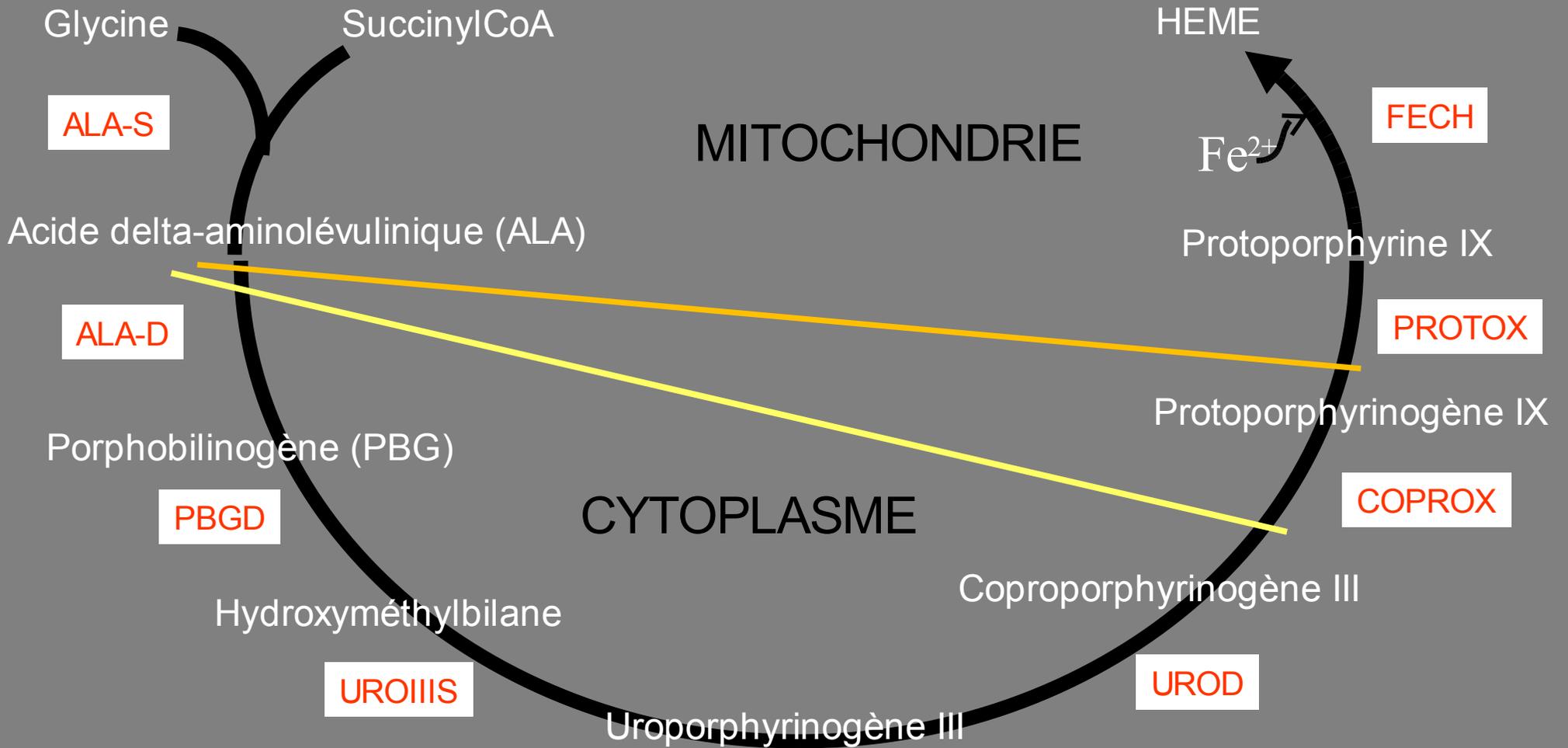
# Biosynthèse de l'Hème



ALA : Acide delta-aminolévulinique

PBG : Porphobilinogène

# Biosynthèse de l'hème

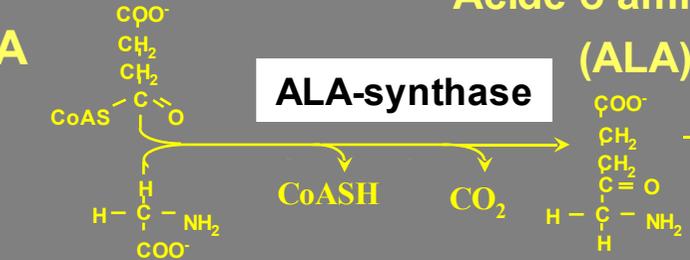


# MITOCHONDRIES

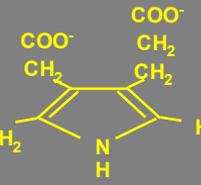
# CYTOPLASME

Succinyl CoA  
+  
Glycine

Acide δ aminolevulinique



**ALA-déshydrase**

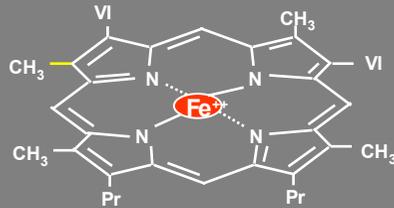


**Porphobilinogène**

**PBG-Désaminase**

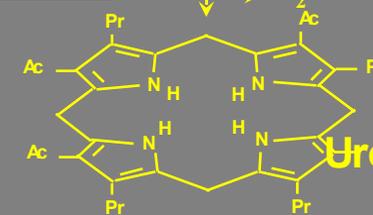


**(PBG)**



**HEME**

**Uro III Synthase**



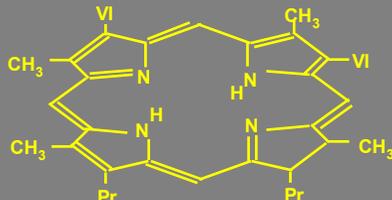
**Uro-porphyrinogène III**

**Ferrochélatase**



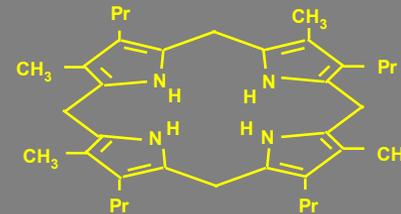
**Fe<sup>2+</sup>**

**Fe?**



**Protoporphyrine IX**

**Uro Décarboxylase**



**Coproporphyrinogène III**

**Proto oxydase**

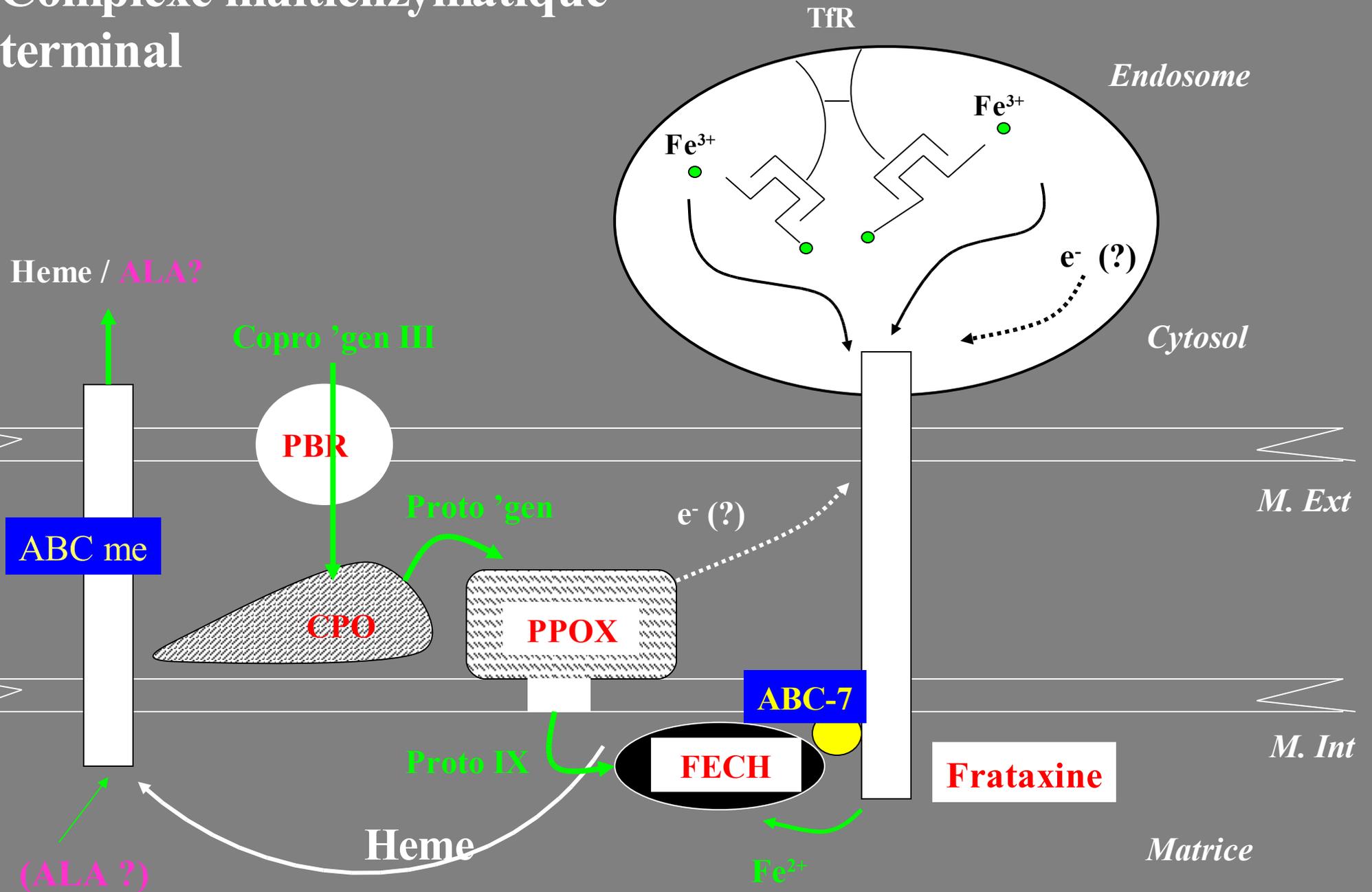


**Copro oxydase**



**Protoporphyrinogène IX**

# Complexe multienzymatique terminal



# Régulation de la synthèse d'Hème

- **2 sites majeurs de production :**
  - La moëlle : 80%
  - Le foie et autres tissus : 20%
  - ➔ ***Flux métaboliques adaptés et donc différents***
- **2 systèmes de régulation « tissus spécifiques »**
  - Erythroïde (E) et Non Erythroïde (NE)
  - Mécanismes :
    - 1ère étape : 2 gènes différents ALAS1(NE), ALAS2 (E), même activité enzymatique
    - Etapes 2 et 3 : ALAD, PBGD, 2 promoteurs alternatifs (E, NE)
    - Dernière étape, gène FECH, 2 sites de polyadénylation (E, NE)

# Gènes de la biosynthèse de l'Hème

• <i>ALAS 2</i>	X	E
• <i>ALAS 1</i>	2	NE
• <i>ALAD</i>	9	NE/E
• <i>PBGD</i>	11	NE/E
• <i>UROS</i>	10	U
• <i>UROD</i>	1	U
• <i>CPO</i>	3	U
• <i>PPOX</i>	1	U
• <i>FECH</i>	18	NE/E

*E* : Erythroïde

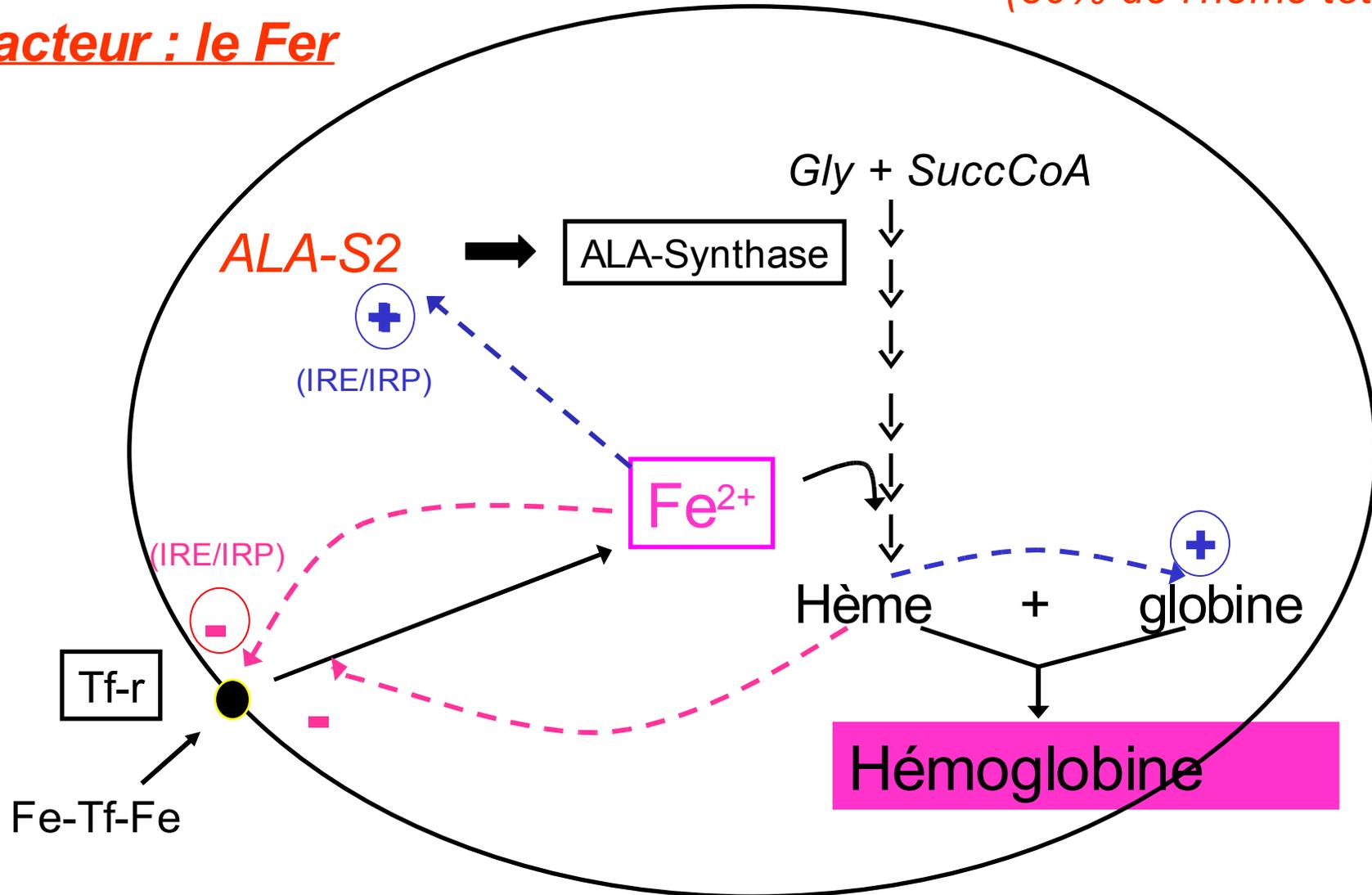
*NE* : Non Erythroïde

*U* : Ubiquitaire

# Régulation de la Synthèse Erythroïde de l'Hème

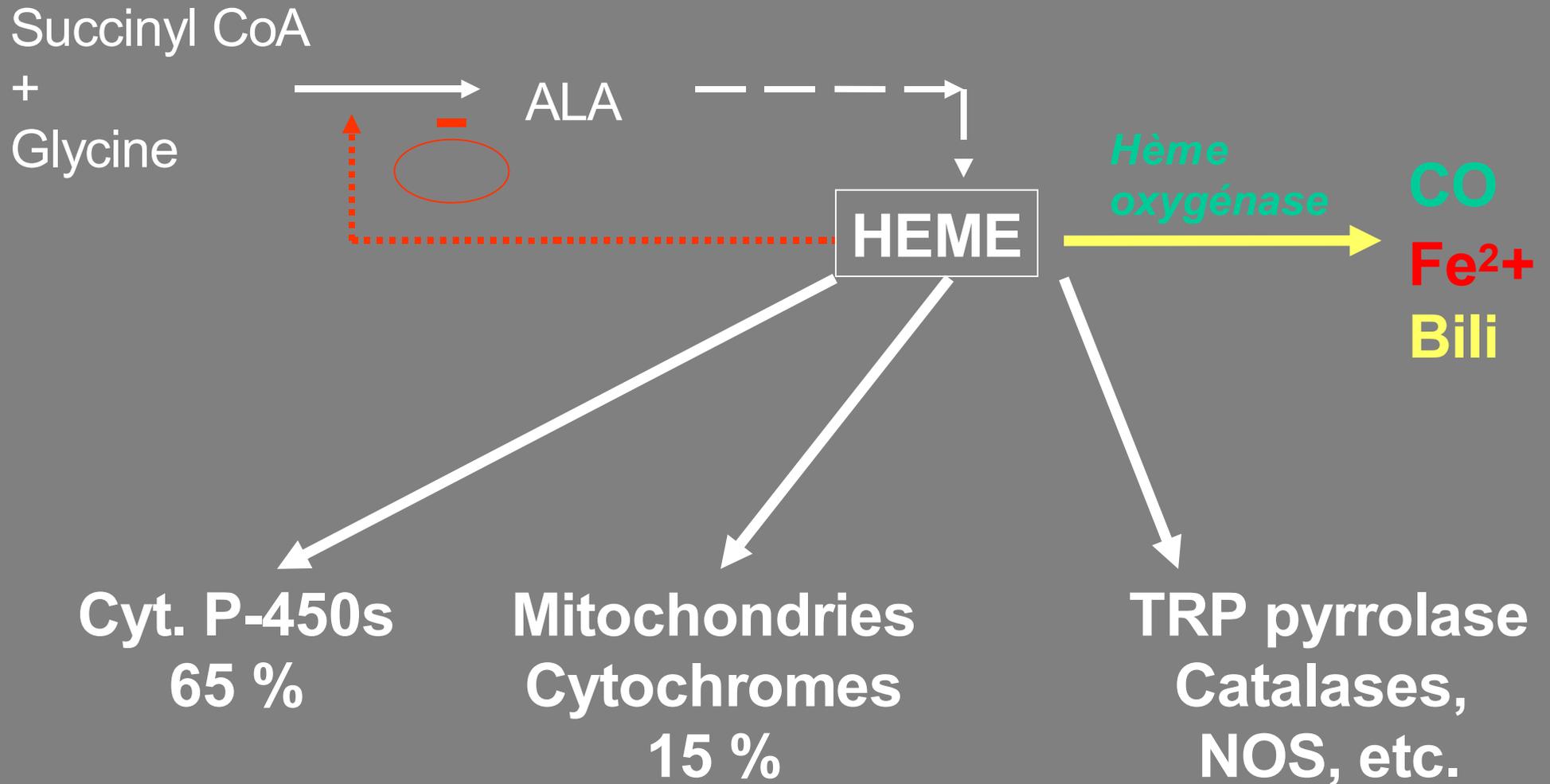
(80% de l'hème total)

un acteur : le Fer





# Métabolisme hépatique



# Les Porphyrines Héritaires

- 7 Maladies rares (1/50 000)
- Transmission autosomique, dominante ou récessive
- Dues à un défaut partiel des enzymes de la synthèse de l'hème
- Production anormale de porphyrines et/ou des précurseurs dans le foie et /ou la moëlle (► urines, selles, sang)
- Crises aiguës neuroviscérales intermittentes et/ou signes cutanés
- Pénétrance faible et expression clinique variable
- Facteurs déclenchants exogènes et endogènes

...du grec « porphyre » : pigment **rouge**

# Classification des principales Porphyries

## ■ Porphyries *hépatiques*

- Porphyrie aiguë intermittente PAI, *AD*
- Coproporphyrine héréditaire CH, *AD*
- Porphyrie variegata PV, *AD*

} Aiguës

- Porphyries cutanées (familiale, sporadique) PCF/PCS, *AD*

## ■ Porphyries *érythropoïétiques*

- Porphyrie érythropoïétique congénitale PEC, *AR*
- Protoporphyrine érythropoïétique PPE, *AD*

- Porphyrie *hépato-érythropoïétique*, HEP, *AR*

# Porphyries : les symptômes

- Crises aiguës « neurologiques », liées à l'accumulation des précurseurs (ALA,PBG) et/ou au manque d'hème

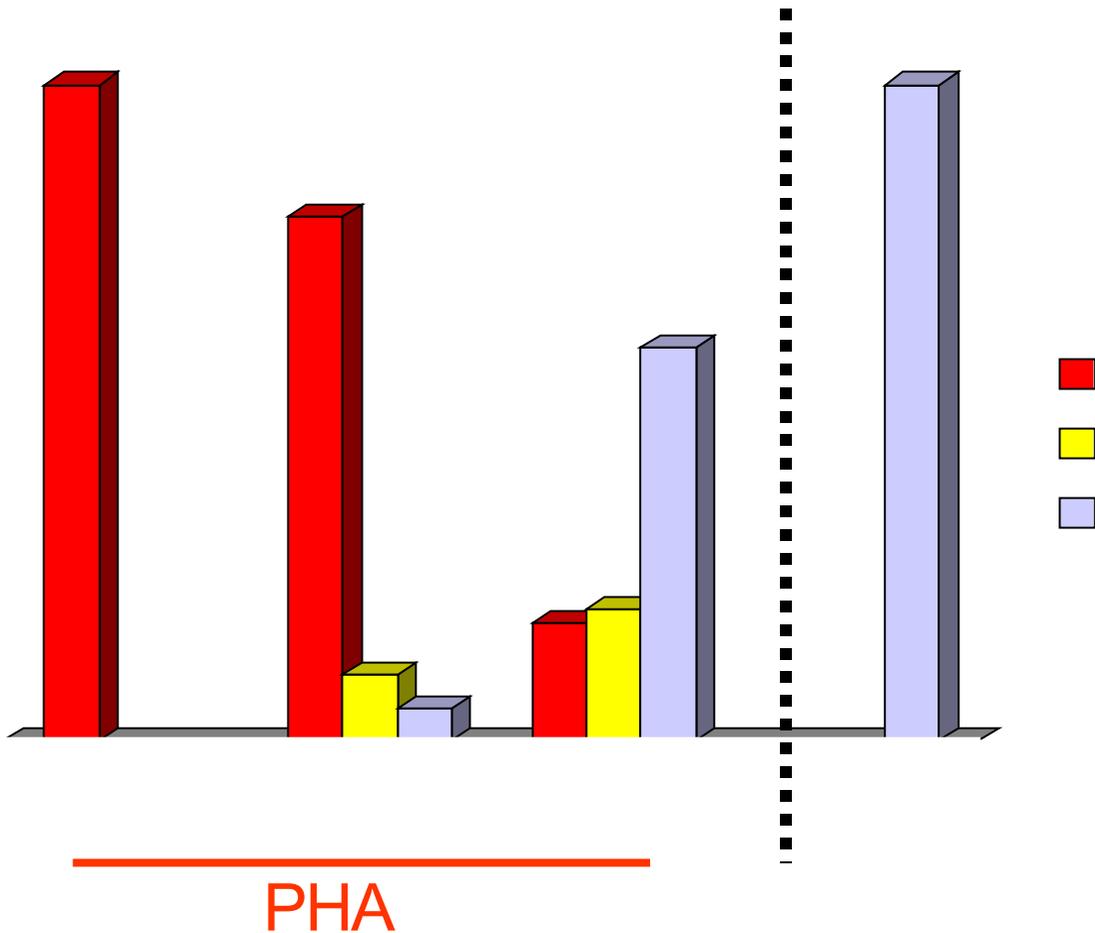
*Seulement les Porphyries hépatiques aiguës :  
PAI, CH, PV*

- Lésions cutanées, induites par le rayonnement solaire (photosensibilité), dues à l'accumulation de porphyrines dans la peau

*Toutes les porphyries, sauf la PAI*

# Porphyries Hépatiques Aiguës

*crises aiguës vs signes cutanés*



## Lésions cutanées dans la Porphyrie Variegata



**Melle C..., 19 ans, (Mère: Infirmière)**

**Janv 1998 : Hôpital Louis Mourier,  
Service des Urgences → Chirurgie :**

- Douleurs abdominales +++, nausées ++, vomissements ++
- Examen clinique négatif sauf tachychardie isolée
- Radio abdomen négative, Échographie négative
- Biologie normale...Na : 133
- Aucun ATCD familial notable
- Pas de réel diagnostic de sortie : pancréatite médic.? / kyste ovarien? / «agitation nerveuse»
- hospitalisation « écourtée » en chirurgie après tt intempestif par Haldol
- Le CFP n'a pas été sollicité...

**Pendant les 3 mois suivants : plusieurs autres hôpitaux de l'IDF Nord...**

- Perte de 10 kilos
- Douleurs abdominales récurrentes, intenses, sur plusieurs jours, en période lutéale +++, uniquement soulagées par les opiacés
- Pas de diagnostic sinon histrionisme et/ou toxicomanie,

## Melle C., Suite

**Avril 1998** : Hôpital Beaujon → service de gynéco-obstétrique

- douleurs abdominales intenses +++
- examen clinique et imagerie négatifs
- Cœlioscopie exploratrice : RAS, petit kyste ovaire dte
- Porphyrurie aiguë enfin évoquée par un jeune interne (Fac Bichat !)
- Envoi d'urines au CFP : **ALA**↗↗, **PBG**↗↗

diagnostic de **Porphyrie Aiguë** confirmé

- Traitement par *Arginate d'hémine* : Normosang®
- résolution de la crise en 4 jours,
- diagnostic biologique de **Porphyrie Aiguë Intermittente (PAI)**  
par déficit en **PBG Déaminase**
- évolution : crises aiguës récurrentes chroniques

# **Crise aiguë de porphyrie : caractéristiques cliniques générales**

- ***Chez moins de 1 porteur sur 10***
- **Femmes (80 %), hommes (20 %)**
- **Survenue entre 20 et 45 ans, exceptionnelle avant la puberté**
- **Douleurs abdominales +++**
- **Risque de neuropathie (paralysie)**
- **Facteurs déclenchants (jeûne, infections, règles, médicaments, alcool, stress,...)**

# Crise aiguë de porphyrie: Incidence des symptômes

- **Douleurs abdominales  
et lombaires** **98 %**
- **Vomissements, Constipation** **72**
- **Faiblesse musculaire** **68**
- **Tachycardie** **62**
- **Insomnie, anxiété, agitation** **60**
- **Hypertension artérielle** **45**
- **Convulsions** **15**
- **Paralysies** **10**
- **Urines colorées/rouges** **80**
- **HypoNatrémie** **65**

# Neuropathie des crises aiguës de PHA

## Neuro-végétative

Douleur abdominale

Constipation

Vomissements

Hypertension

Tachycardie

## Périphérique

Neuropathie motrice

Douleur des extrémités

## SNC

Anxiété

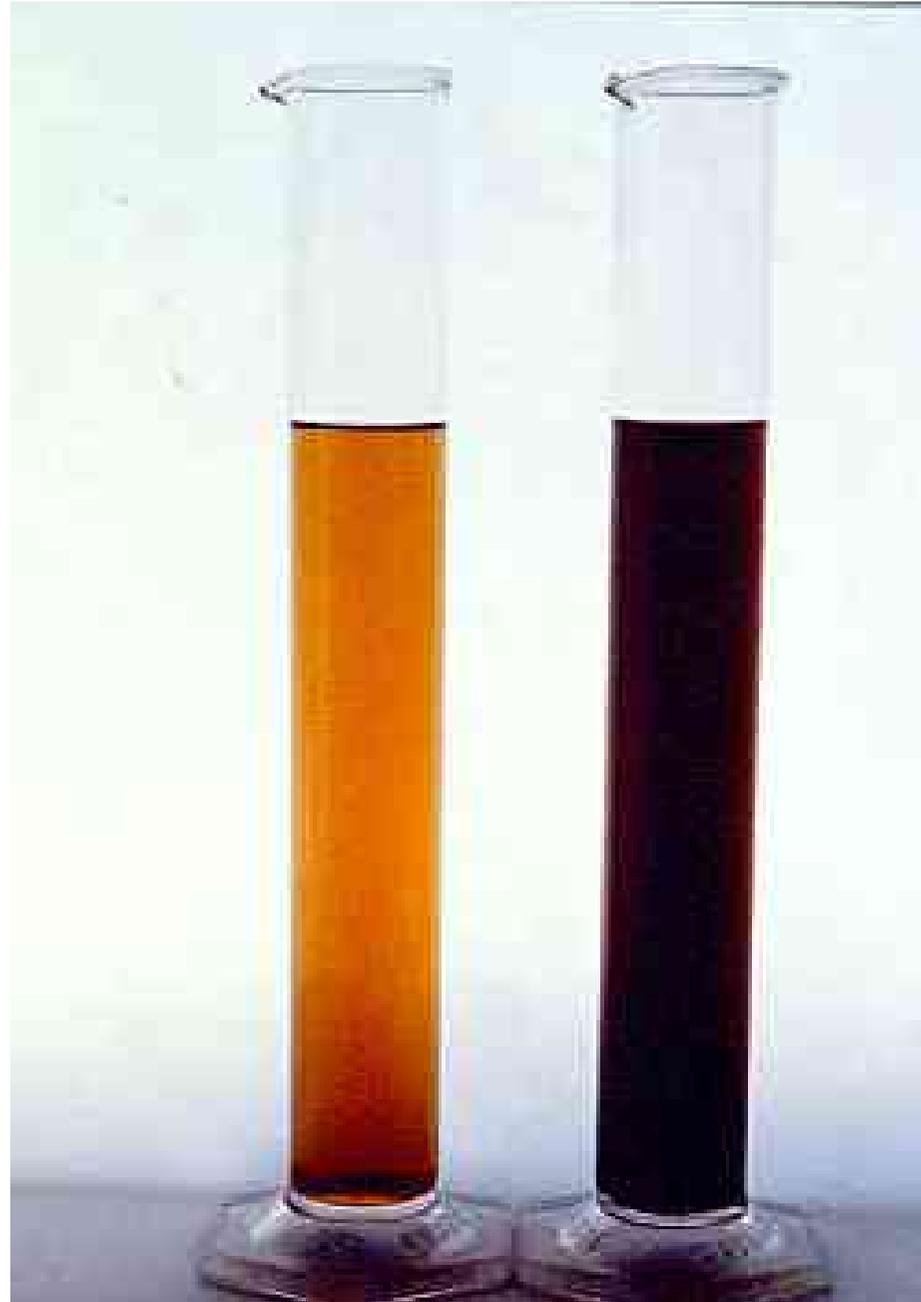
Hallucinations

Agitation

Epilepsies

## Urines « porto »

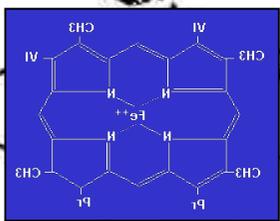
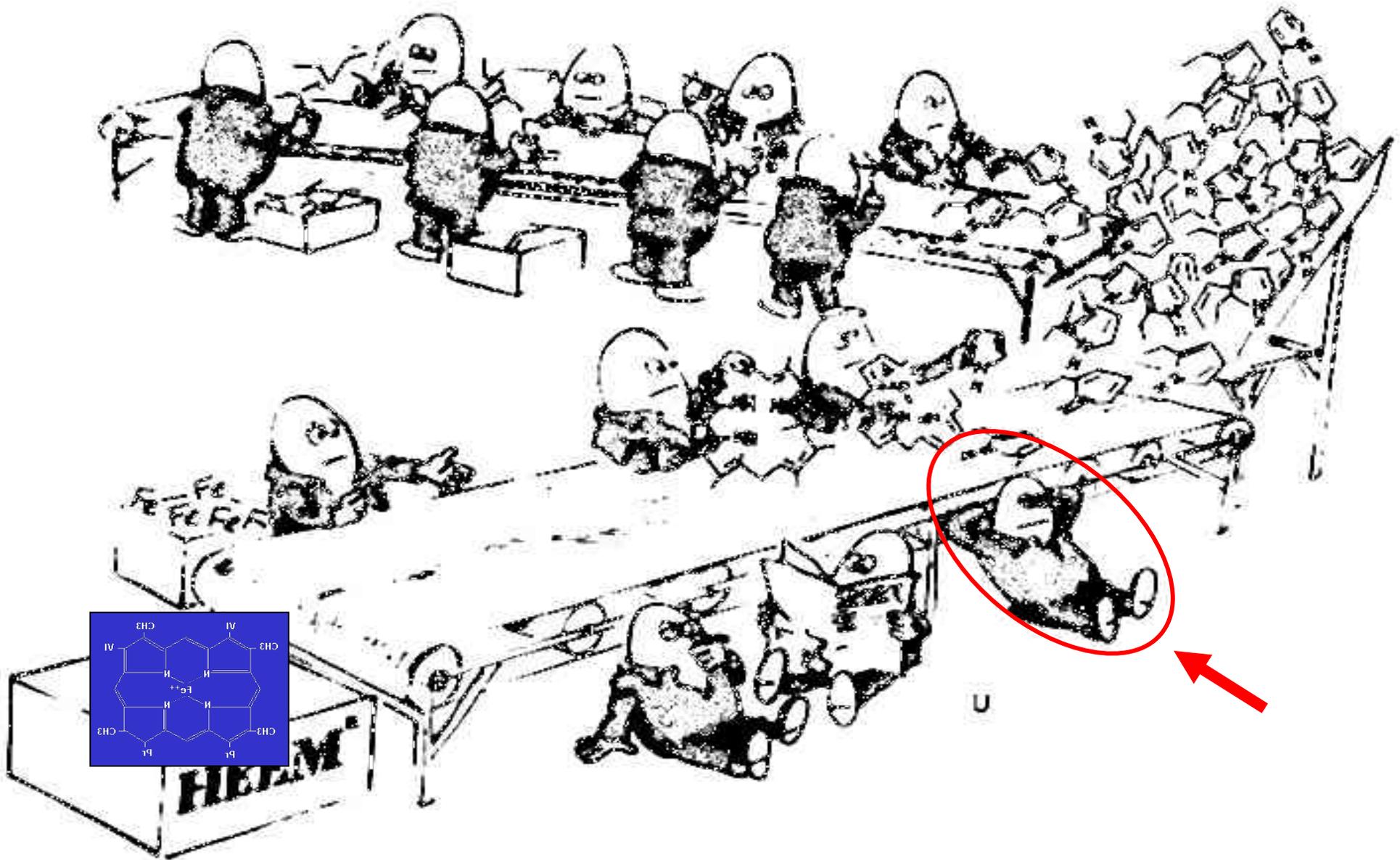
Couleur brun-rouge après exposition des urines à la lumière pdt au moins 30 à 45 mn



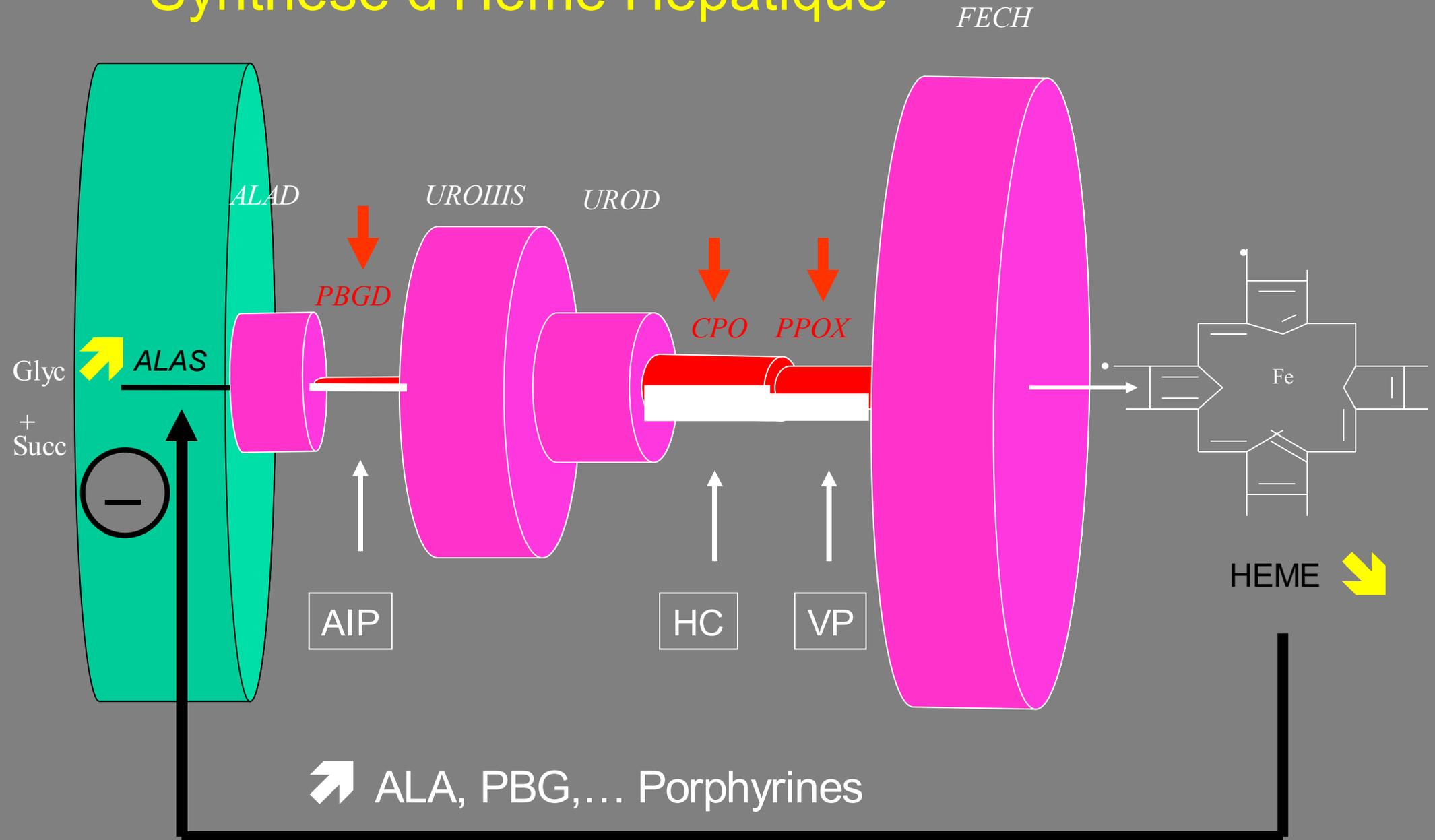
# Caractéristiques biochimiques des crises aiguës de porphyrie

- Activité accrue de l'**ALA synthase** *au niveau du foie*
- Surproduction, accumulation et élimination accrue d'**ALA** et surtout de **PBG**
- Profil *variable* d'excrétion des **porphyrines** selon le siège du déficit enzymatique

# Déficit enzymatique partiel dans la synthèse de l'hème



# Synthèse d'Hème Hépatique



# Traitement Hème arginate

*Amélioration clinique rapide dans 99% des cas  
(CFP: 1756 crises aiguës traitées 1986-2006)*

- **Disparition douleurs abdo** **2-3 jours**
- **Diminution ALA/PBG urines (1/5)** **2-3 jours**
- **Durée moyenne hospitalisation** **3-5 jours**
- **Complications neurologiques exceptionnelles**
- **Peu d'effets indésirables**
- **Pas de contre-indication pendant la grossesse**

**CFP, Centre de référence national pour les porphyries**  
**[www.porphyrie.net](http://www.porphyrie.net), [www.porphyria-europe.org](http://www.porphyria-europe.org)**

# TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS

<http://www.kf-split.hr/periodni/f/>

PÉRIODE	GROUPE																		
	1 IA	2 IIA	GROUPE IUBAC										13 IIIA	14 IVA	15 VA	16 VIA	17 VIIA	18 VIIIA	
1	1.0079 <b>H</b> HYDROGÈNE																	4.0026 <b>He</b> HÉLIUM	
2	3 6.941 <b>Li</b> LITHIUM	4 9.0122 <b>Be</b> BÉRYLLIUM																10 20.180 <b>Ne</b> NÉON	
3	11 22.990 <b>Na</b> SODIUM	12 24.305 <b>Mg</b> MAGNÉSIMUM																18 39.948 <b>Ar</b> ARGON	
4	19 39.098 <b>K</b> POTASSIUM	20 40.078 <b>Ca</b> CALCIUM	21 44.956 <b>Sc</b> SCANDIUM	22 47.867 <b>Ti</b> TITANE	23 50.942 <b>V</b> VANADIUM	24 50.942 <b>Cr</b> CHROME	25 52.00 <b>Mn</b> MANGANESE	26 55.845 <b>Fe</b> FER	27 58.933 <b>Co</b> COBALTE	28 63.546 <b>Ni</b> NICKEL	29 65.39 <b>Cu</b> CUIVRE	30 65.39 <b>Zn</b> ZINC	31 69.723 <b>Ga</b> GALLIUM	32 72.64 <b>Ge</b> GERMANIUM	33 74.922 <b>As</b> ARSENIC	34 78.96 <b>Se</b> SÉLÉNIUM	35 79.904 <b>Br</b> BROME	36 83.80 <b>Kr</b> KRYPTON	
5	37 85.468 <b>Rb</b> RUBIDIUM	38 87.62 <b>Sr</b> STRONTIUM	39 88.906 <b>Y</b> YTRIUM	40 91.224 <b>Zr</b> ZIRCONIUM	41 92.906 <b>Nb</b> NIOBIUM	42 92.906 <b>Mo</b> MOLYBDÈNE	43 95.94 <b>Tc</b> TECHNETIUM	44 95.94 <b>Ru</b> RUTHÈNE	45 101.07 <b>Rh</b> RHODIUM	46 101.07 <b>Pd</b> PALADIUM	47 107.87 <b>Ag</b> ARGENT	48 112.41 <b>Cd</b> CADMIUM	49 114.82 <b>In</b> INDIUM	50 118.71 <b>Sn</b> ÉTAIN	51 121.76 <b>Sb</b> ANTIMOINE	52 127.60 <b>Te</b> TELLURE	53 126.90 <b>I</b> IODE	54 131.29 <b>Xe</b> XÉNON	
6	55 132.91 <b>Cs</b> CÉSARIUM	56 137.33 <b>Ba</b> BARYUM	57-71 <b>La-Lu</b> Lanthanides	72 178.49 <b>Hf</b> HAFNIUM	73 180.95 <b>Ta</b> TANTALE	74 180.95 <b>W</b> TUNGSTÈNE	75 183.84 <b>Re</b> RHÉNIUM	76 186.21 <b>Os</b> OSMIUM	77 188.91 <b>Ir</b> IRIDIUM	78 193.22 <b>Pt</b> PLATINE	79 196.97 <b>Au</b> OR	80 200.59 <b>Hg</b> MERCURE	81 204.38 <b>Tl</b> THALLIUM	82 207.2 <b>Pb</b> PLOMB	83 208.98 <b>Bi</b> BISMUTH	84 (209) <b>Po</b> POLONIUM	85 (210) <b>At</b> ASTATE	86 (222) <b>Rn</b> RADON	
7	87 (223) <b>Fr</b> FRANCIUM	88 (226) <b>Ra</b> RADIUM	89-103 <b>Ac-Lr</b> Actinides	104 (261) <b>Rf</b> RUFERFIUM	105 (262) <b>Db</b> DUBNIUM	106 (266) <b>Sg</b> SEABORGIUM	107 (264) <b>Bh</b> BOHRLIUM	108 (277) <b>Hs</b> HASSIUM	109 (268) <b>Mt</b> MEITNERIUM	110 (281) <b>Uun</b> UNUNNIUM	111 (272) <b>Uuu</b> UNUNUNIUM	112 (285) <b>Uub</b> UNUBIUM	113 (284) <b>Uuq</b> UNUNQUADIUM	114 (289) <b>Uuq</b> UNUNQUADIUM					



MASSE ATOMIQUE RELATIVE (1)

GROUPE IUBAC

GROUPE CAS

SYMBÔLE: **B**

NOM DE L'ÉLÉMENT: **BORE**

QUE (100 °C; 101 kPa):  
Fe - solide  
Te - synthétique

- Métaux
- Métaux alcalins
- Métaux alcalino-terreux
- Métaux de transition
- Métalloïdes
- Chalcogènes
- Halogènes
- Gaz nobles
- Non-métaux

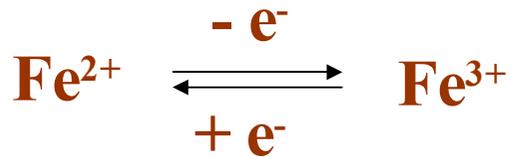
## LANTHANIDES

57 138.91 <b>La</b> LANTHANE	58 140.12 <b>Ce</b> CÉRIUM	59 140.91 <b>Pr</b> PRASEODYME	60 144.24 <b>Nd</b> NÉODYME	61 (145) <b>Pm</b> PROMETHIUM	62 150.36 <b>Sm</b> SAMARIUM	63 151.96 <b>Eu</b> EUROPIUM	64 157.25 <b>Gd</b> GADOLINIUM	65 158.93 <b>Tb</b> TERBIUM	66 162.50 <b>Dy</b> DYSPROSIUM	67 164.93 <b>Ho</b> HOLMIUM	68 167.26 <b>Er</b> ERBIUM	69 168.93 <b>Tm</b> THULIUM	70 173.04 <b>Yb</b> YTTÉRIUM	71 174.97 <b>Lu</b> LUTÉTIUM
------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

## ACTINIDES

89 (227) <b>Ac</b> ACTINIUM	90 232.04 <b>Th</b> THORIUM	91 231.04 <b>Pa</b> PROTACTINIUM	92 238.03 <b>U</b> URANIUM	93 (237) <b>Np</b> NEPTUNIUM	94 (244) <b>Pu</b> PLUTONIUM	95 (243) <b>Am</b> AMÉRICIUM	96 (247) <b>Cm</b> CURIUM	97 (247) <b>Bk</b> BERKÉLIUM	98 (251) <b>Cf</b> CALIFORNIUM	99 (252) <b>Es</b> EINSTEINIUM	100 (257) <b>Fm</b> FERMIUM	101 (258) <b>Md</b> MEYERDEVILIUM	102 (259) <b>No</b> NOBÉLIUM	103 (262) <b>Lr</b> LAWRÉNCIUM
-----------------------------------	-----------------------------------	--	----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	---------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	---	------------------------------------	--------------------------------------

(1) Pure Appl. Chem., 73, No. 4, 657-683 (2001)  
La masse atomique relative est donnée avec une décimale significative. Pour les éléments qui n'ont pas de nucléides stables, la valeur entre parenthèses indique le nombre de masse de l'isotope de l'élément ayant la durée de vie la plus grande.  
Toutefois, pour les trois éléments Th, Pa et U qui ont une composition isotopique terrestre connue, une masse atomique est indiquée.



**Indispensable à toute forme de vie...**

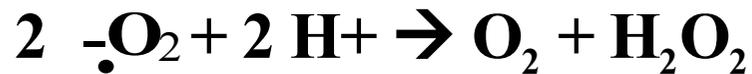
- Transport d'oxygène
- Réactions de transfert d'électrons
- Respiration cellulaire
- Synthèse ADN, ARN, protéines

**Cofacteur des nombreuses enzymes:**

- Oxydases, Catalases
- Péroxydases, Cytochromes
- Ribonucléotide réductases
- Aconitases, NO synthéthases

**...Éventuellement Nocif**

**Catalyse la production de formes radicalaires de l'oxygène**



- Cassures de l'ADN
- Inactivation des enzymes
- Peroxydation lipidique

## Défauts « quantitatifs »

- Anémies ferriprives
- Surcharges en fer secondaires

# Fer et pathologie

## Défauts génétiques

- Hémochromatoses héréditaires
- Porphyrie cutanée tardive
- Porphyrie érythropoïétique
- Acéruplasminémie
- Maladie de Wilson
- Maladie de Menkes
- Anémies sidéroblastiques
- Ataxie de Friedreich

## Pathologies associées

Maladies neurodégénératives :  
Parkinson, Alzheimer, Huntington

- Maladies inflammatoires
- Infections chroniques
- Cancers

# Dérèglement du système → changement du fer libre intracellulaire

Protéines de transport  
dans les fluides  
biologiques

Protéines de transport  
transmembranaire

synthèse de protéines  
en réponse aux  
changements du fer  
entre compartiments  
cellulaires

**Vieillesse**

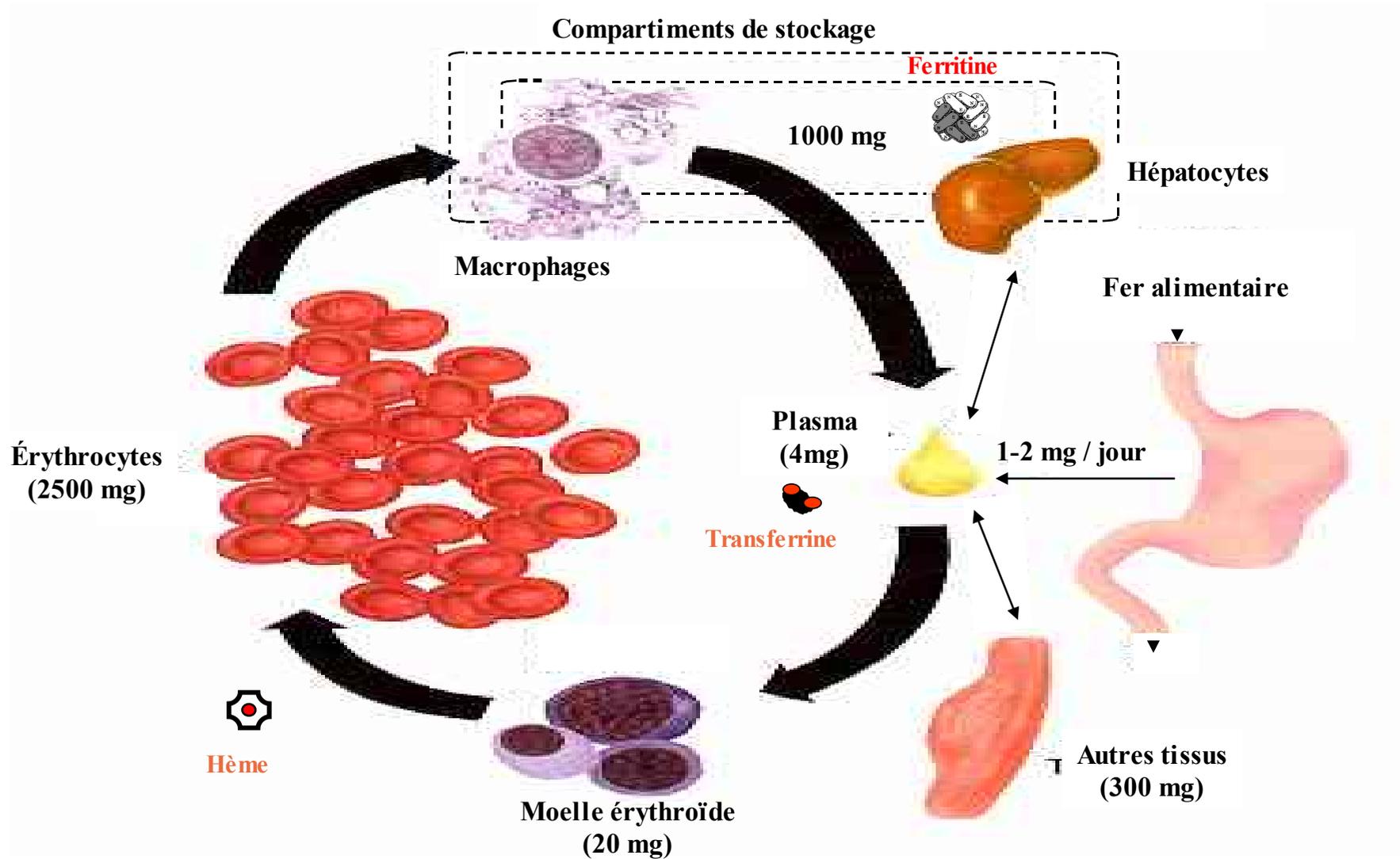
**Cancer**

**Inflammation**

**Infection**

Protéines de stockage

# Répartition du fer dans l'organisme humain



<i>Protéine</i>	<i>Position du gène chez l'homme</i>	<i>Propriétés de la protéine</i>	<i>Fonction proposée</i>
Transferrine	3q21	Glycoprotéine avec deux sites de fixation de fer	Transport du fer dans le plasma
Mélanotransferrine	3q29	Structure semblable à la Tf	Transport du fer
Récepteur à la transferrine	3q29	Glycoprotéine dimérique transmembranaire avec 2 sites de fixation de Tf	Endocytose du complexe Fe/Tf
Récepteur à la transferrine 2	7q22	Homologue du r-Tf	Probablement participation dans internalisation du complexe Fe/Tf
Cubiline	10p12.1	Protéine exprimée dans l'intestin et le rein	Troisième récepteur à la transferrine ?
Ferritines	H : 11q12 L : 19q13 M:	Multimère composé de 24 sous-unités liant 4.500 atomes de fer	Stockage du fer+Activité fer-oxydase pour sous-unité H
IRP-1 IRP-2	IRP1 : 9 IRP2 : 15	Senseur du fer intracellulaire	Régulation post- transcriptionnelle de la ferritine et du r-Tf
Nramp1	2q35	Glycoprotéine avec 12 domaines transmembranaires	Transport du fer dans les macrophages
DMT1 (Nramp2)	12q13	Glycoprotéine avec 12 domaines transmembranaires	Cotransport du fer et des protons, transporteur des métaux divalents
Ferroportine (Ireg1)	2q32	Glycoprotéine avec 10 domaines transmembranaires	Transport (export) du fer
Céruloplasmine	3q21-24	Glycoprotéine fixant 6 atomes de cuivre	Ferroydase plasmatique
Hephaestine	Xq11-q12	Homologue transmembranaire de céruloplasmine	Ferroydase intracellulaire
Dcytb	2p13.3	Protéine avec 6 domaines transmembranaires	Ferriréductase membranaire
Frataxine	9q13	Protéine mitochondriale	Métabolisme intramitochondrial du fer
ABC7	Xq13	Protéine de la membrane mitochondriale interne	Export des centres Fe-S
Hème oxygénase	22q12	Protéine avec un site de fixation de l'hème	Oxydation catalytique de l'hème
HFE	6p21	Glycoprotéine appartenant au CMH classe I, forme un hétérodimère avec b2- microglobuline	Régulateur de l'absorption?
Hepcidine	19q13	Peptide sécrété dans le sérum et les urines	Hormone putative impliquée dans le métabolisme du fer

# Les “nouvelles” protéines du métabolisme du fer

## Protéines de transport

- La famille Nramp1/2
  - Ferroportine
  - Les membres de la famille ABC : ABC7 et ABCme
- } Transport  $\text{Fe}^{2+}$  et autres  
} cations divalents

## Les régulateurs du transport

- Frataxine (mutée dans l'ataxie de Friedreich)
- HFE (mutée dans hémochromatose génétique)
- Hpcidine (hémochromatoses héréditaires)

## Les oxydases/réductases

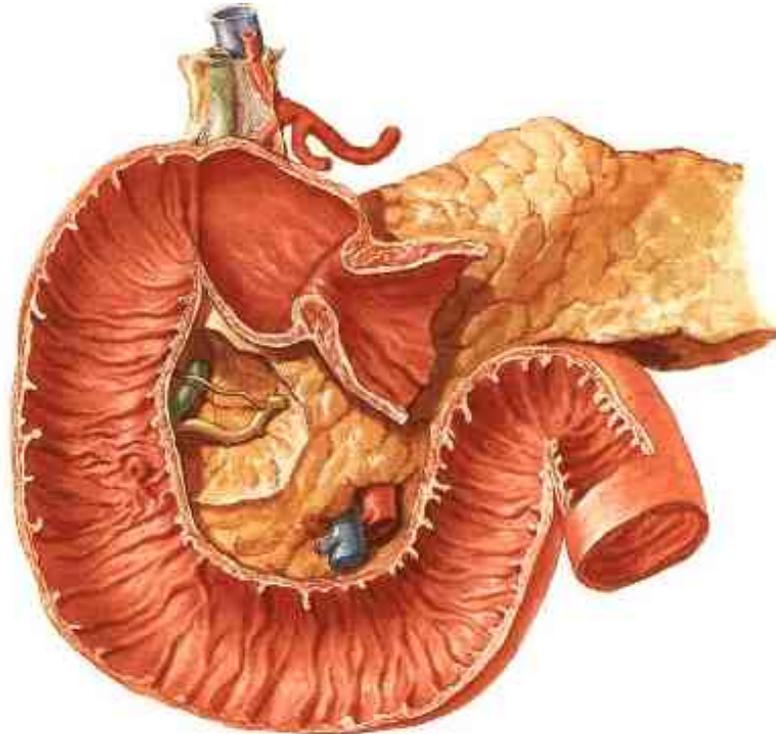
- Hephaestine (ferroxydase cuivre-dépendante)
- Dcytb2 (réductase duodénale)

# Absorption intestinale du fer

Fer héminique  $Fe^{++}$ , ferreux, réduit: 10% bol alimentaire mais 1/3 du fer absorbé

Fer non-héminique  $Fe^{+++}$ , ferrique, oxydé: inorganique 90% apports et 2/3 fer absorbé

D2



Besoins:

Homme et Femme ménopausée: 1mg/j

Femme jeune: 2mg/j; enceinte: 3mg/j

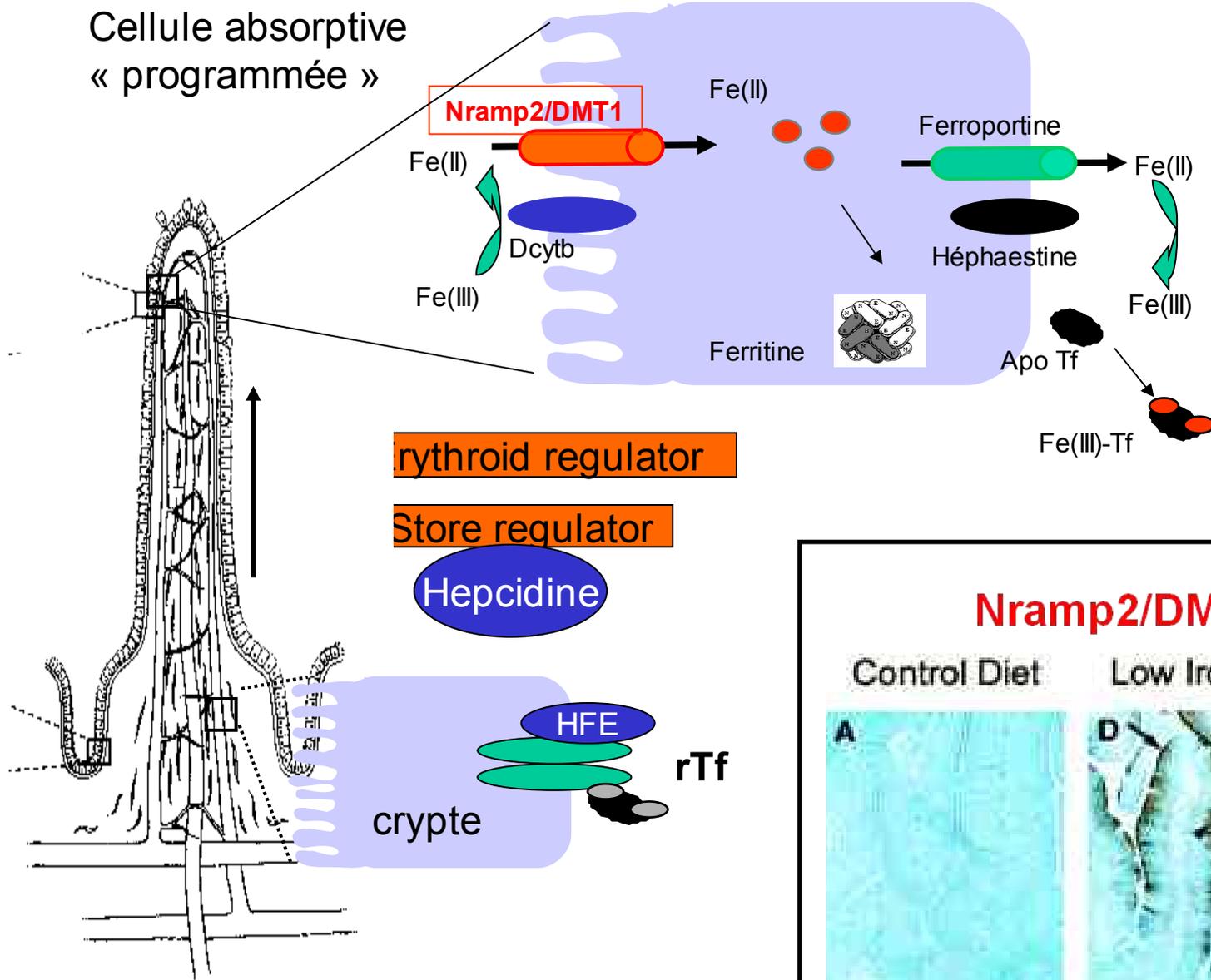
Apports: 10 à 15mg/j

viandes >> légumes

Ac ascorbique++

# Régulation de l'absorption intestinale du fer

Cellule absorbante  
« programmée »



erythroid regulator

Store regulator

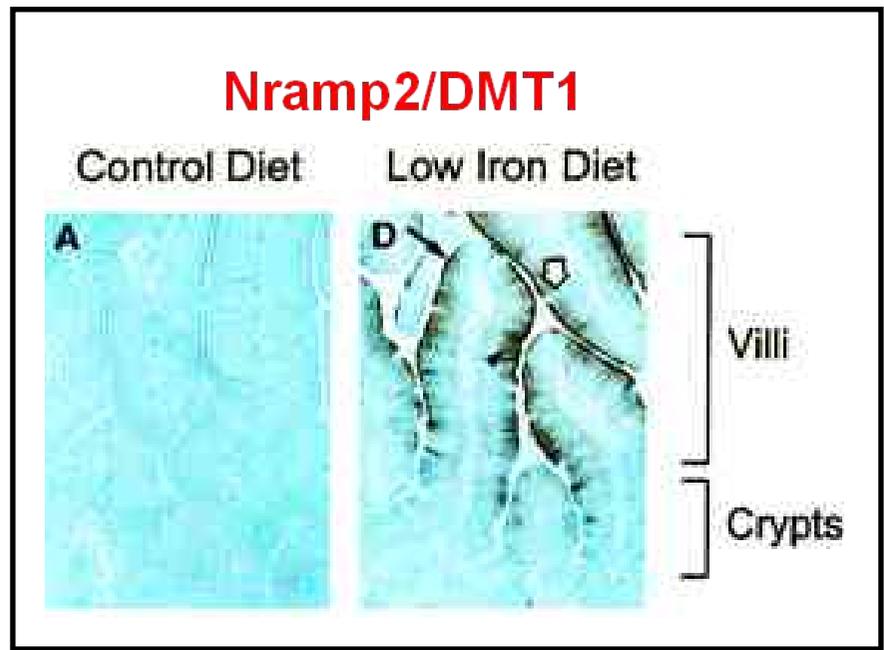
Hepcidine

HFE

rTf

crypte

Villosité duodénale



# **Nramp2/DMT1**

## **Acquisition et trafic intracellulaire du fer**

**Transport du fer à travers  
la membrane apicale  
des cellules duodénales**

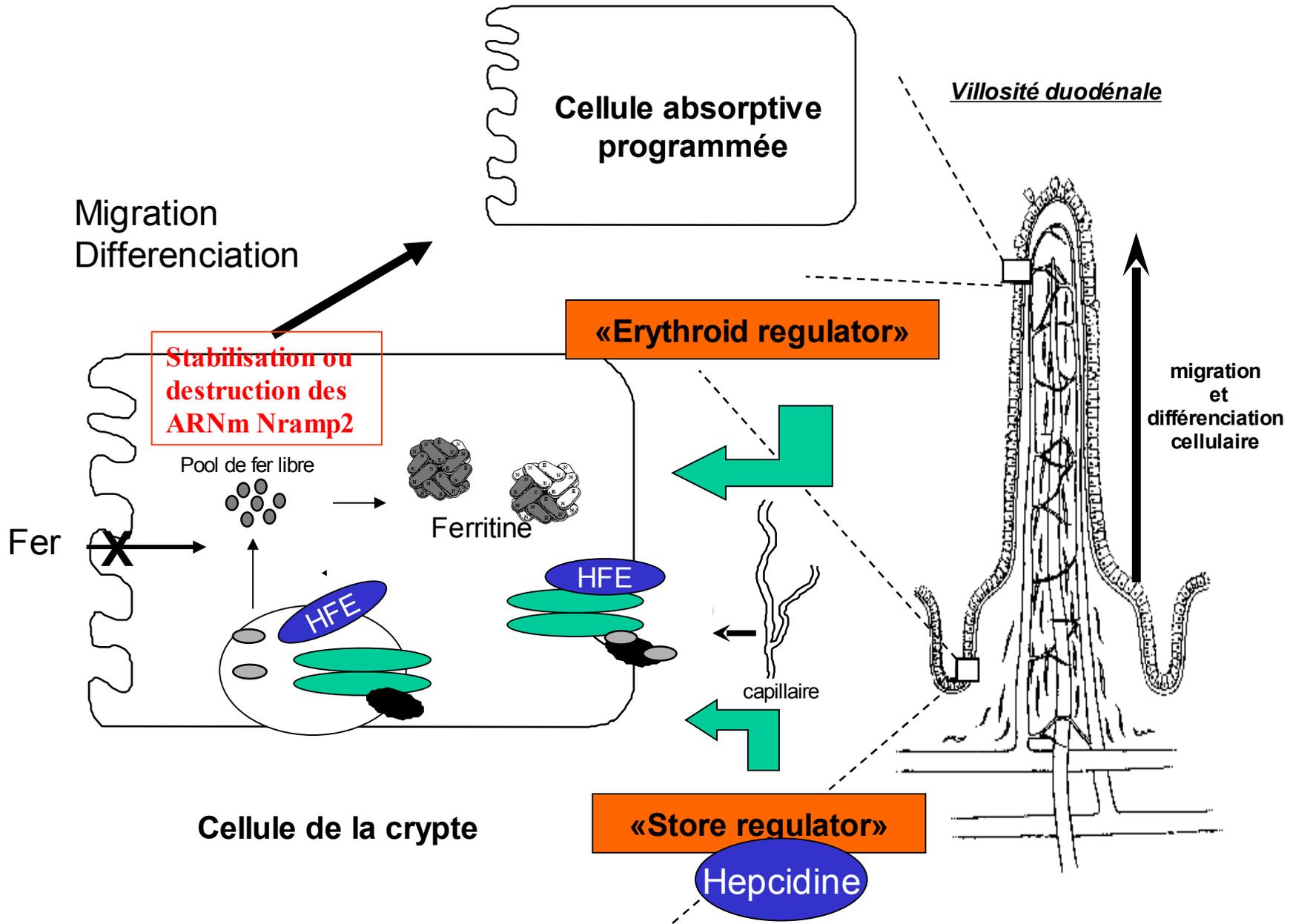
**Transport du fer  
de l'endosome  
vers le cytoplasme**

## Autres protéines de l'absorption du fer

**Dcytb** (« *duodenal cytochrome b* ») : ferriréductase apicale  $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$

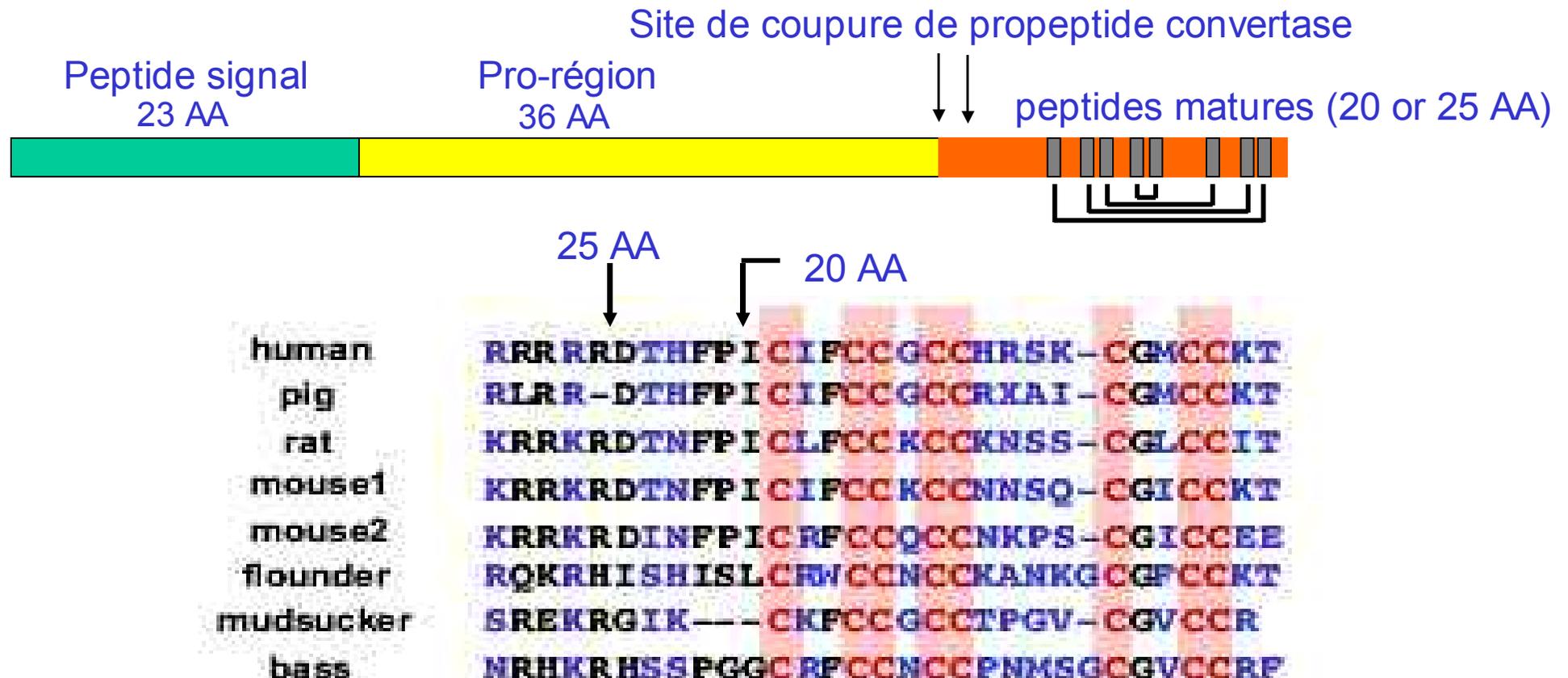
**Ferroportine** (IREG1) : exporteur basal du fer,  
IRE en 5' non codant

**Hephaestine** ferroxidase membranaire  $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$



# Hepcidine, un régulateur de l'homéostasie du fer

- Synthétisée par le foie comme un peptide de 85 AA  
→ peptide mature (20-25 AA) dans le sérum et l'urine



# Régulation du métabolisme du Fer par l'Hepcidine

## Hepcidine est un senseur des réserves en fer

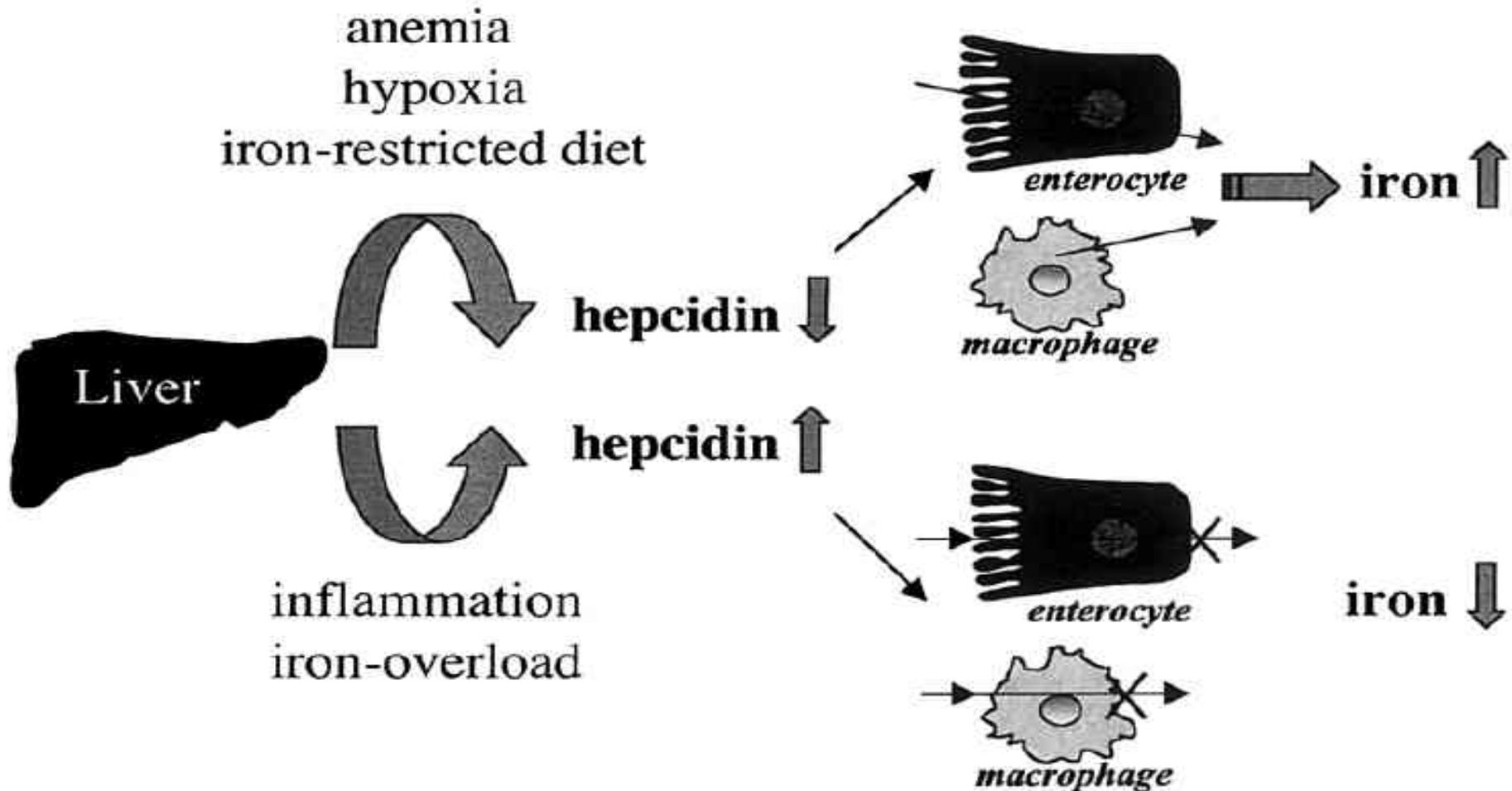
- Expression activée par la surcharge en fer

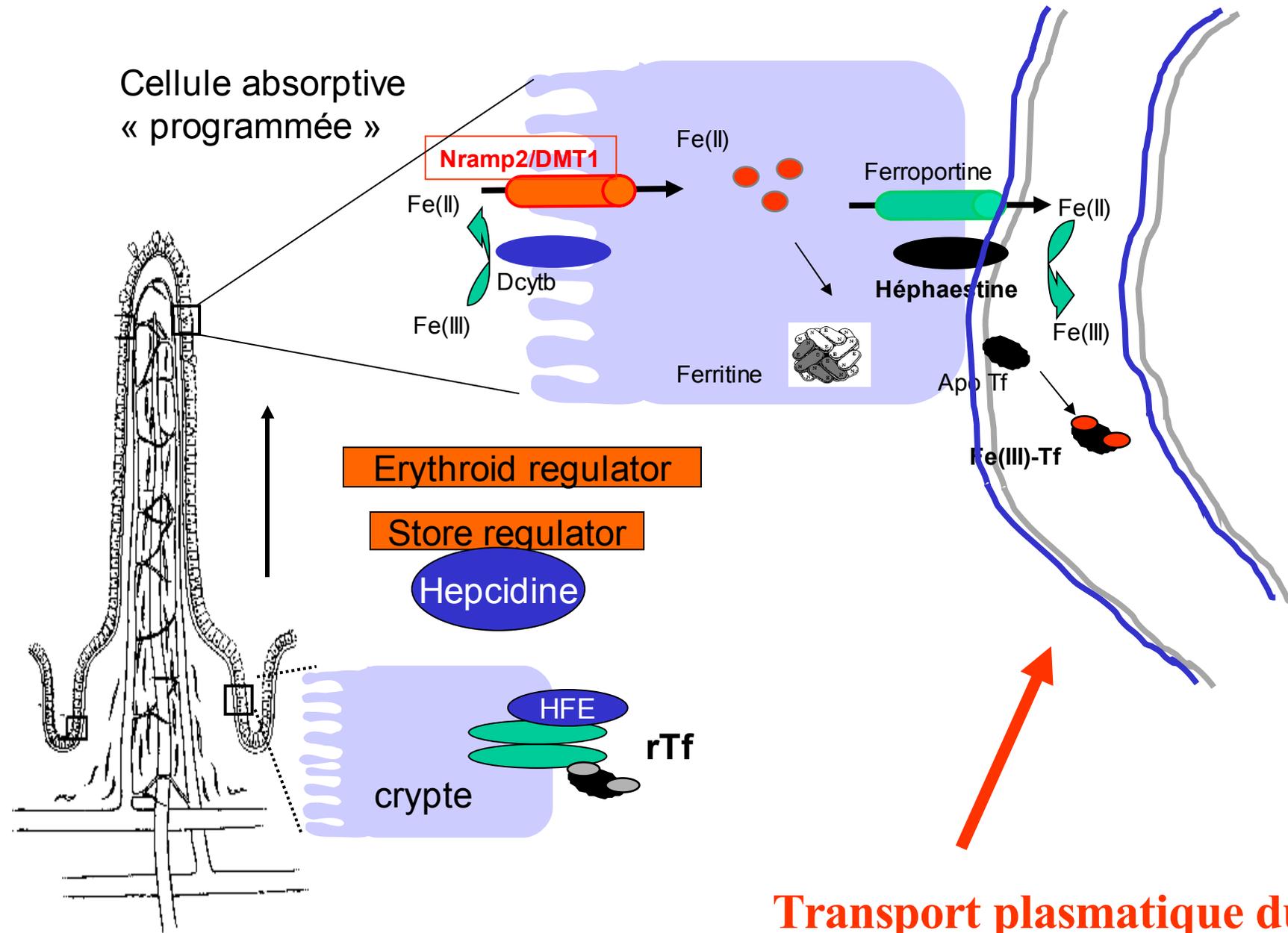
## Déficit complet en Hepcidine

- Surcharge en fer tissulaire (foie, pancréas, cœur)  
Déplétion des réserves en fer macrophagiques

Store regulator

# Régulation du métabolisme du Fer par l'Hepcidine





Villosité duodénale

Transport plasmatique du Fer

# Le transport plasmatique du fer

- **La Transferrine (Tf) : Glycoprotéine de 80 kDa**
- **Synthétisée par le foie**
- **Deux sites de liaison du  $\text{Fe}^{3+}$**
- **Taux plasmatiques soumis à de nombreuses variations :**
  - **▲ si Fe ▼ et inversement**
  - **▲ avec ▲ des estrogènes (grossesse, pilule, THS ménopause)**
  - **▼ infections, inflammations, cancers**

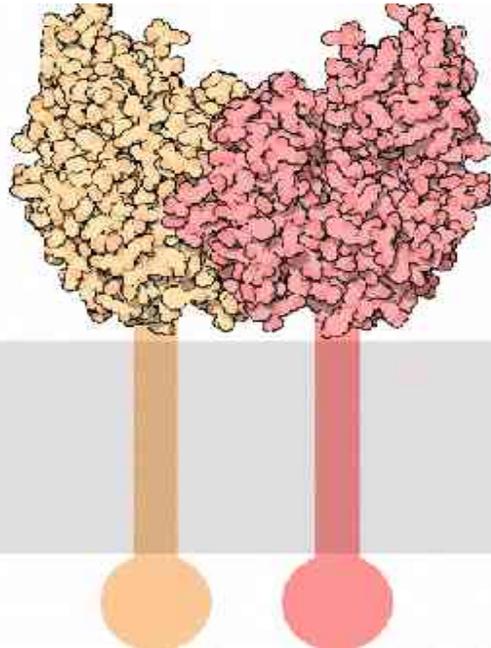
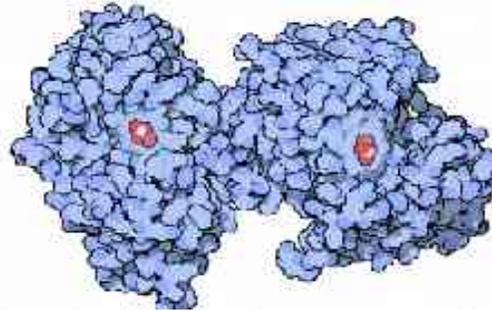
# Transport sérique du fer : le système transferrine / récepteur à la transferrine

## Transferrine (3q21 )

Glycoprotéine avec deux sites

de fixation de  $\text{Fe}^{3+}$

Transport de fer dans le plasma



## Récepteur à la transferrine II (7q22)

66% d'homologie

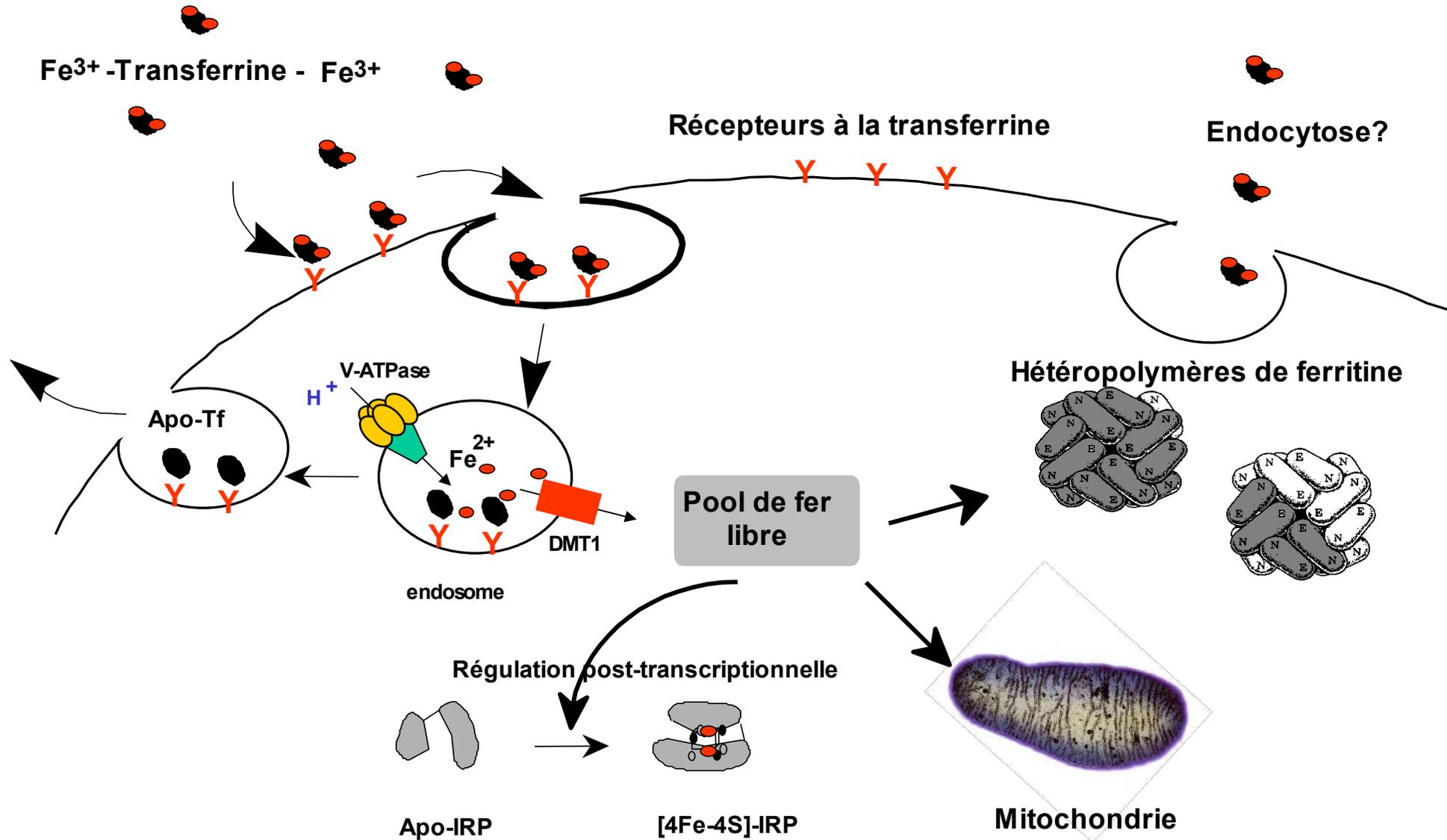
Expression majoritairement hépatique

## Récepteur à la transferrine (3q29)

Glycoprotéine dimérique transmembranaire

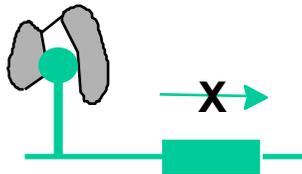
avec 2 sites de fixation de Tf

# Capture, transport et stockage du fer dans la cellule

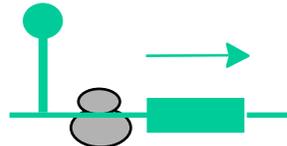
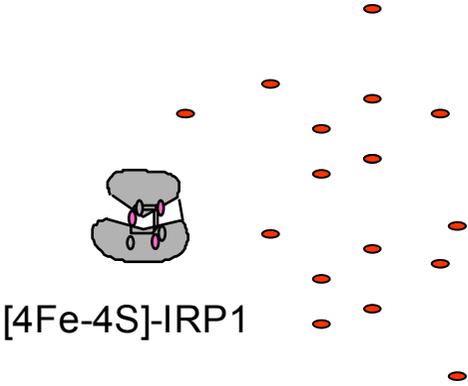


# Interaction IRE/IRP et conséquences fonctionnelles

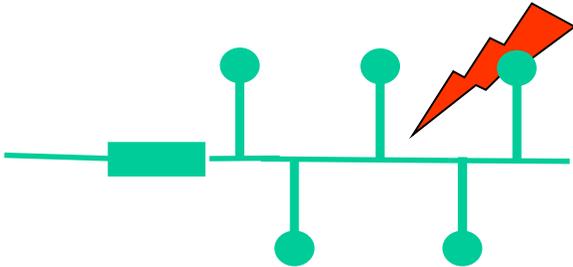
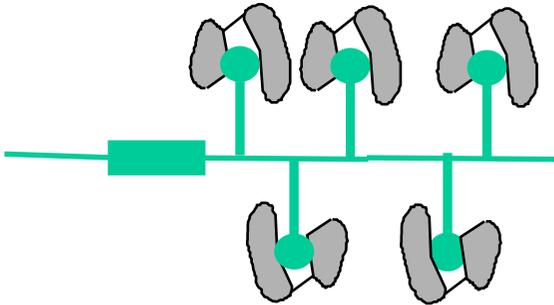
Pool de fer libre ( $Fe^{2+}$ )



Répression de la traduction des ARNm **Ferritine**



Traduction des ARNm **Ferritine**



# Iron responsive element (IRE) Régulation post-transcriptionnelle par le fer



H ferritine

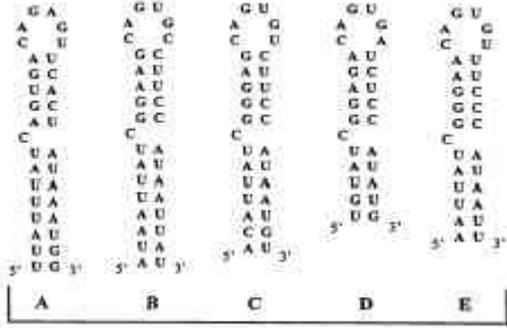


eALA-S

ARNm		Position d'IRE
H ferritine		5'
L ferritine	G U	5'
Ferroportine	A G	5'
Phosphatase acide	C N	5'
eALA-S	N-N	5'
Aconitase	N-N	5'
Hexokinase III	N-N	5'
MRP	C N-N	5'
Uracile ADN phosphotase	N-N	5'
r-Tf	N-N	3'
Nramp2/DMT1	N-N	3'
Aminopeptidase A	N-N	3'
K-Cl co-transporteur	N-N	3'



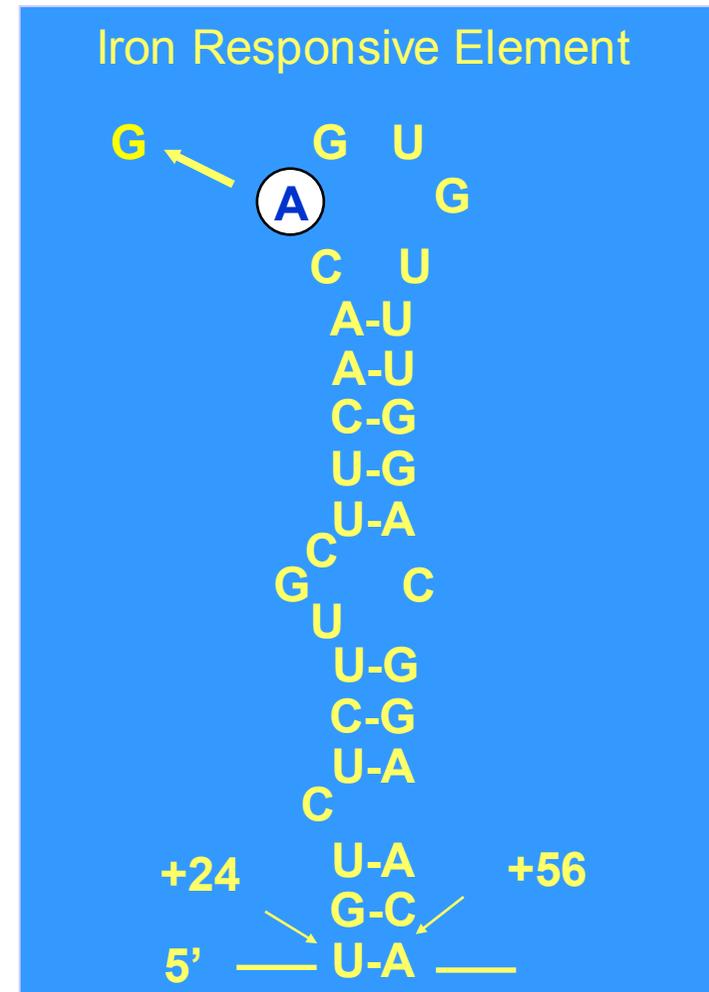
Nramp2/DMT1



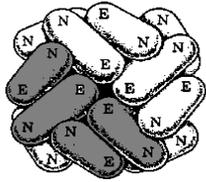
r-Tf

# LE SYNDROME HEREDITAIRE CATARACTE-HYPERFERRITINEMIE

- Cataracte autosomique dominante, apparaissant dans l'enfance
- Ferritinémie élevée (400-2000 µg/l)
- Absence totale de surcharge en fer
  - % saturation Tf normal
  - Fer sérique normal
  - Pas de dépôt de fer dans le foie



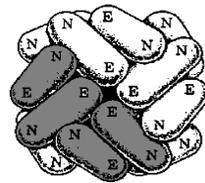
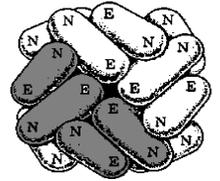
# Stockage du fer : la ferritine



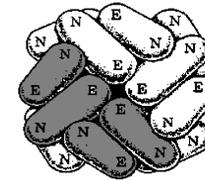
**coquille protéique : hétéropolymère de 24 su (H et L)**  
**noyau ferrique : jusqu'à 4500 atomes de fer par molécule**

**hépatocytes : fer absorbé au niveau duodéal**

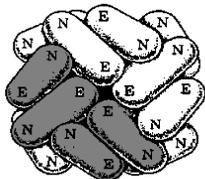
**macrophages de la rate, du foie, de la moelle osseuse :  
fer recyclé héminique**



**H (11q23)**



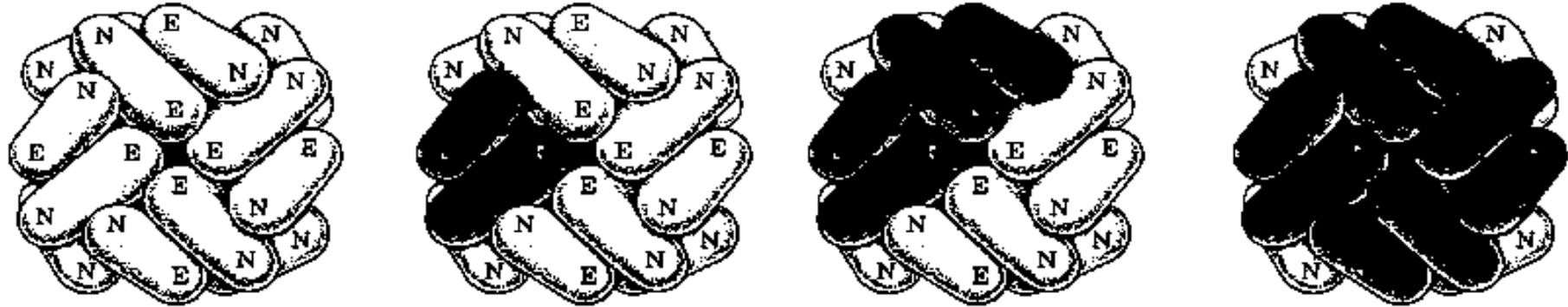
**L (19q13)**



**ferritine mitochondriale (5q23.1)**

# Structure des isoferritines

○ sous-unité L  
● sous-unité H



## Distribution tissu-spécifique

Foie

Rate

Coeur

Erythroblastes

Cellules cancéreuses

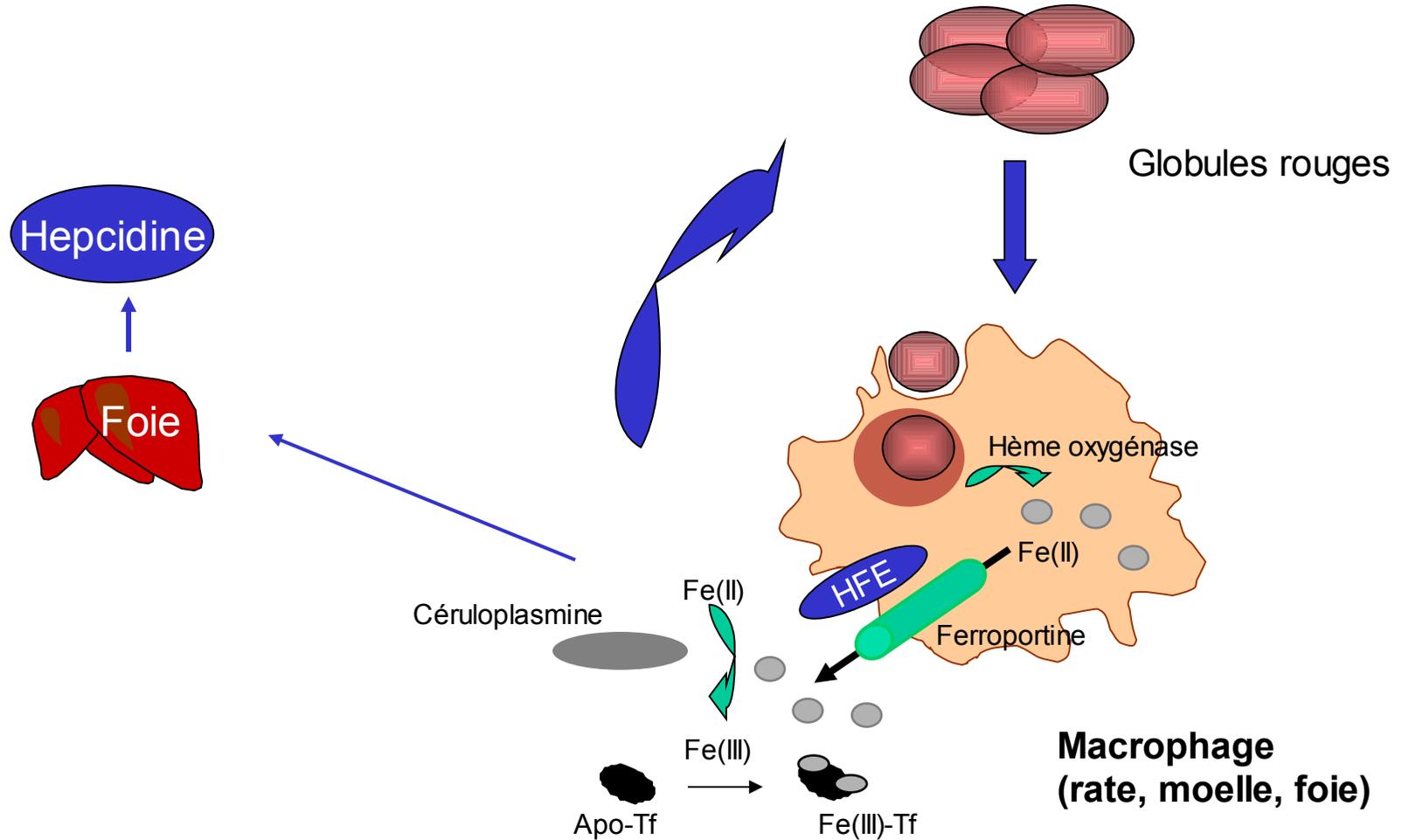
# Structure et fonction de la ferritine

- **La sous-unité H ferritine :**
  - **Activité ferroxidase - Catalyse  $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$**
  - **Contrôle le pool de fer libre et joue un rôle dans la défense contre le stress oxydatif**
- **La sous-unité L ferritine** facilite la formation du noyau ferrique à l'intérieur de la molécule de ferritine
- **Pas de redondance fonctionnelle entre les deux sous-unités**
  - ***L'inactivation des deux allèles H ferritine chez la souris (HFt -/-) est létale entre 3.5 et 9.5 jours de développement embryonnaire***

# La ferritine sérique

- **Valeurs normales:** 20 à 250 µg/l
- **Propriétés:** Contient peu de fer  
Partiellement glycosylée  
Composée principalement de sous-unité L
- **Les causes d'élévation de la ferritine sérique sont multiples:**  
Surcharge en fer génétique ou secondaire  
Etats inflammatoires et infectieux  
Syndrome cataracte-hyperferritinémie  
Autres: cancer.....

# Recyclage du fer par les macrophages



# Hémochromatoses Héréditaires

## Autosomique récessive

➤ **Type 1:** mutations gène HFE (C282Y, H63D)  
(pénétrance variable, contribution du déficit en hepcidine)

➤ **Type 2:** hémochromatoses juvéniles

Chr1q24



Hemojuvéline

Chr19q13.12



Hepcidine

➤ **Type 3:** mutations du gène TfR2

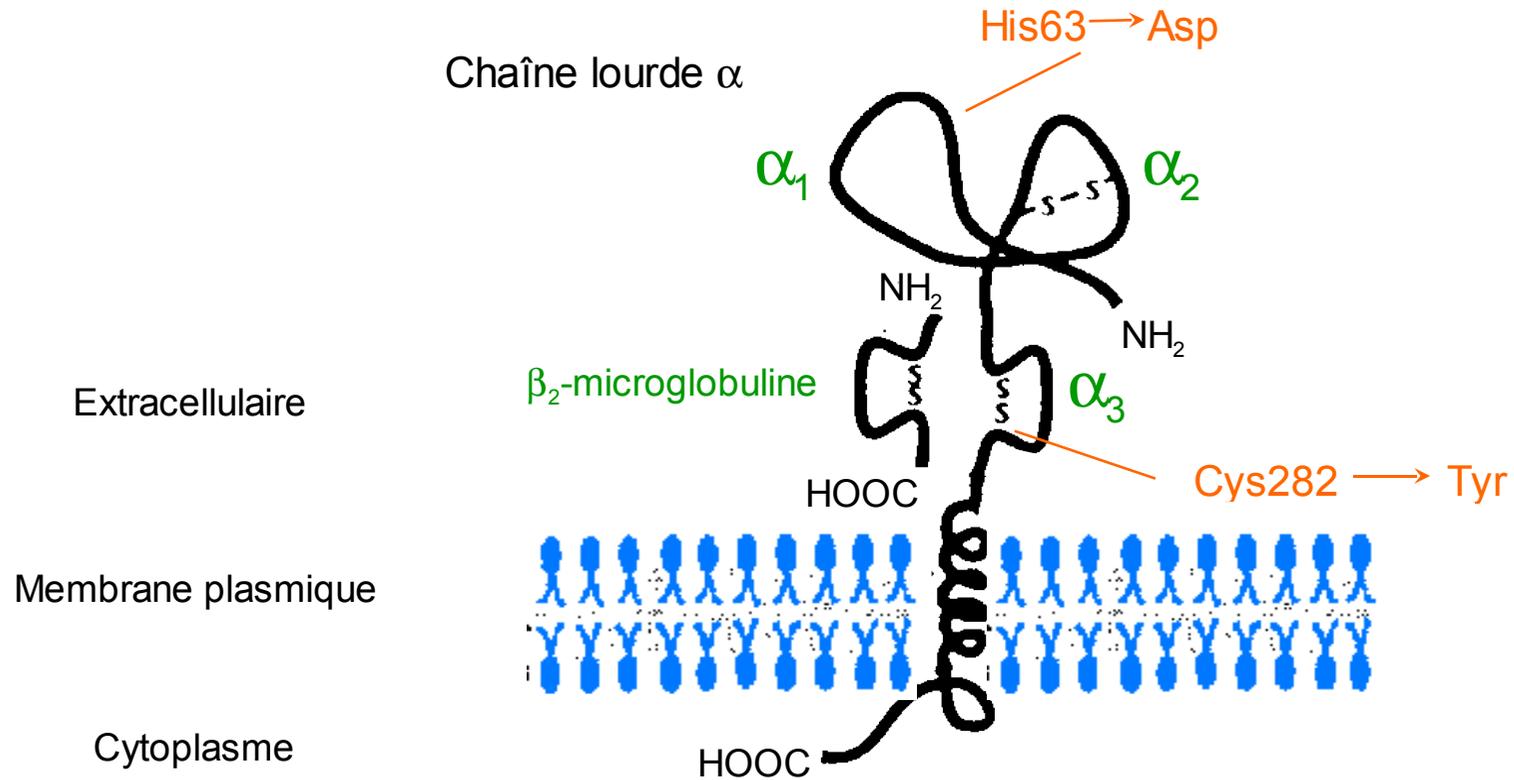
## Autosomique dominante

➤ **Type 4:** mutations des gènes Ferroportine, H Ferritine

# Hemochromatose génétique liée à HFE (HFE1)

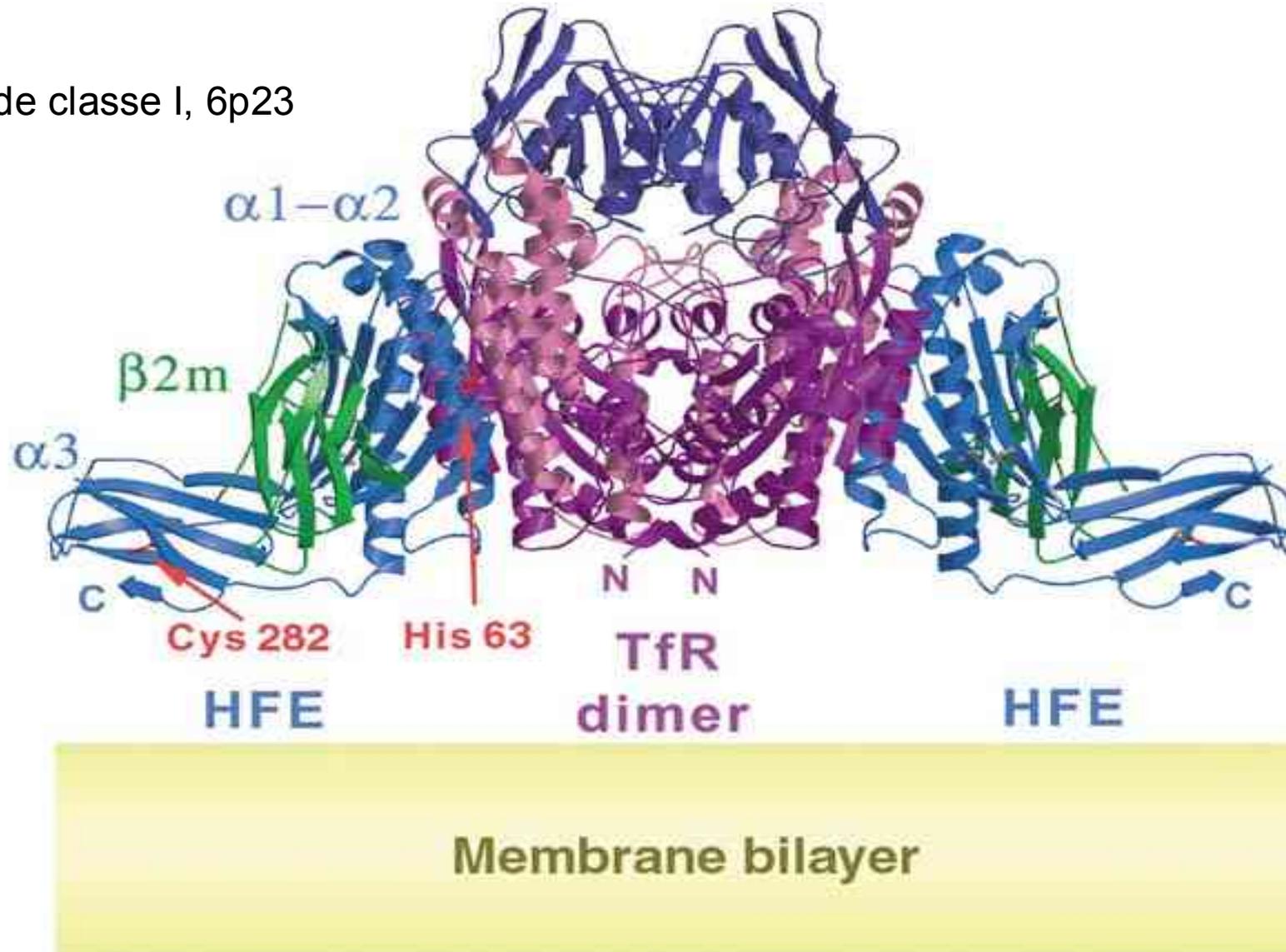
- Maladie autosomale dominante
- Développement d'une surcharge en fer progressive (foie, pancréas), devenant secondairement macrophagique
- Atteintes viscérales multiples
  - hépatomégalie (+/- cirrhose)
  - myocardiopathie
  - douleurs osteo-articulaires, mélanodermie
- Due à des mutations du gène HFE (C282Y)
- Traitement par saignées

# Structure de la protéine HFE



# HFE-1

HLA de classe I, 6p23



# EXPLORATION DU METABOLISME DU FER

- **Ferritine**
- **Transferrine**
- **CTF**
- **rsTF**
- **IRM**
- **Histologie : coloration de Perls, sidéroblastes, ME**

	Diminution		Augmentation	
	Métabolisme du fer	Autres pathologies	Métabolisme du fer	Autres pathologies
Fer sérique	Anémie ferriprive	Syndromes inflammatoires Infections Cancers État de choc Infarctus du myocarde Insuffisance rénale chronique	Surcharges en fer héréditaires, acquises	Hépatites, cirroses Alcoolisme chronique Déficit en folates, en vitamine B12 Hémolyses (quel qu'en soit le mécanisme) Leucémie aiguës Syndromes myélodysplasiques
Transferrine	Surcharge en fer	Syndromes inflammatoires Infections Insuffisance hépatocellulaire Néphropathie Cancers Malnutrition Atransferrinémie constitutionnelle	Anémie ferriprive	Grossesse Contraceptifs oraux
Coefficient de saturation de la transferrine (CST)	Depletion martiale Anémie ferriprive	Grossesse Inflammation (mais le CST peut être normal) Infections (mais le CST peut être normal)	Surcharges	Anémies hypersidérémiques
Ferritine	Depletion des réserves		Surcharge en fer	Syndromes inflammatoires Infections Pathologie hépatique Éthylisme Cytolyses (myolyse...) Cancers viscéraux, lymphomes, maladie de Hodgkin Hémoglobinopathies Leucémies aiguës Hyperthyroïdie, traitements hormono-thyroïdiens Syndrome hyperferritinémie-cataracte Maladie de Still Syndrome d'activation macrophagique
Récepteur soluble de la transferrine	Surcharge en fer	Hypoplasie érythroblastique	Déficit fonctionnel en fer	Polyglobulies (maladie de Vaquez...) Anémies hémolytiques Anémies mégaloblastiques

<i>Gène</i>	<i>Chromosome</i>	<i>Défaut moléculaire</i>	<i>Pathologie associée</i>
<b>Transferrine</b>	3q21	M, D	Atransferrinémie congénitale
<b>HFE</b>	6p21	M	Hémochromatose (HFE-1)
<b>Hemojuveline</b>	1q21	M	Hémochromatose juvénile (HFE-2)
<b>Hepcidine</b>	19q13	M	Hémochromatose juvénile (HFE-2)
<b>r-Tf2</b>	7q22	M	Hémochromatose méditerranéenne (HFE-3)
<b>Ferroportine</b>	2q32	M	Hémochromatose dominante (HFE-4)
<b>H ferritine</b>	11q12	M dans l'IRE	Hémochromatose dominante
<b>L ferritine</b>	19q13	M dans l'IRE	Cataracte-hyperferritinémie
<b>URO-D</b>	1p34	M, I, D	Porphyrie cutanée tardive
<b>Ferrochélatase</b>	18q21.3	M	Protoporphyrurie érythropoïétique
<b>Céruloplasmine</b>	3q21-q24	M, I, D	Acéruroplasminémie
<b>ALAS2</b>	Xp11.21	M	Anémie sidéroblastique
<b>ABC7</b>	Xq13	M	Anémie sidéroblastique et ataxie
<b>ATPase 7A</b>	Xq13-q21.1	M	Maladie de Menkes
<b>ATPase 7B</b>	13q14.3	M	Maladie de Wilson
<b>FRDA</b>	9q13	Expansion GAA	Ataxie de Friedreich
<b>Inconnu</b>	15q5.1-15.3	Inconnu	Anémie dysérythropoïétique congénitale de type I
<b>Inconnu</b>	20q11.2	Inconnu	Anémie dysérythropoïétique congénitale de type II
<b>Inconnu</b>	15q21-25	Inconnu	Anémie dysérythropoïétique congénitale de type III