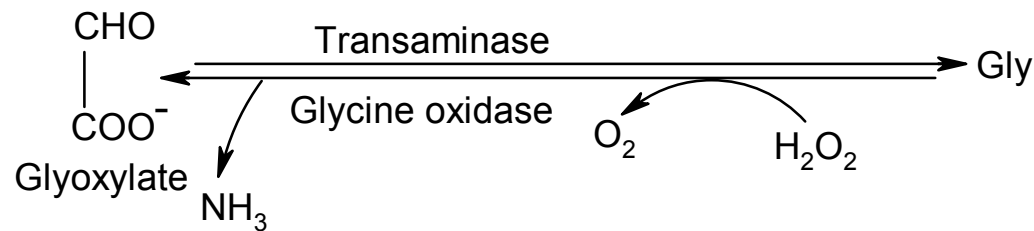


Le métabolisme particulière des acides aminés

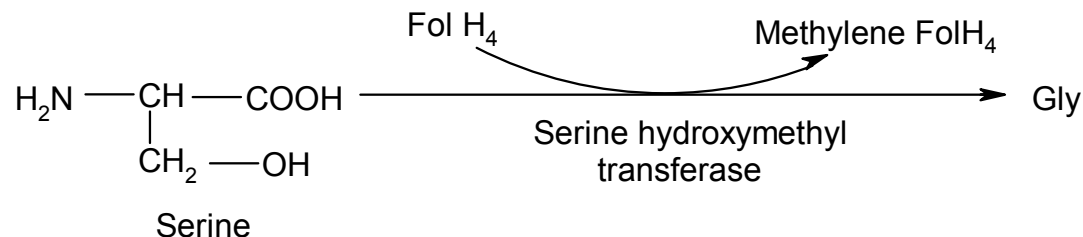
1. Glycocol (glycine)

- C'est un acide aminée **glucoplastique, biosynthétisable**.
- La synthèse peut être réalisée par 3 réactions :

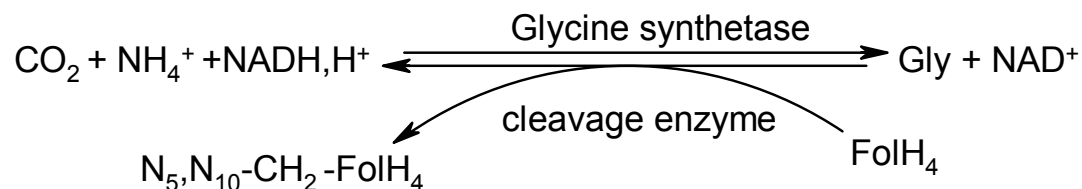
1



2

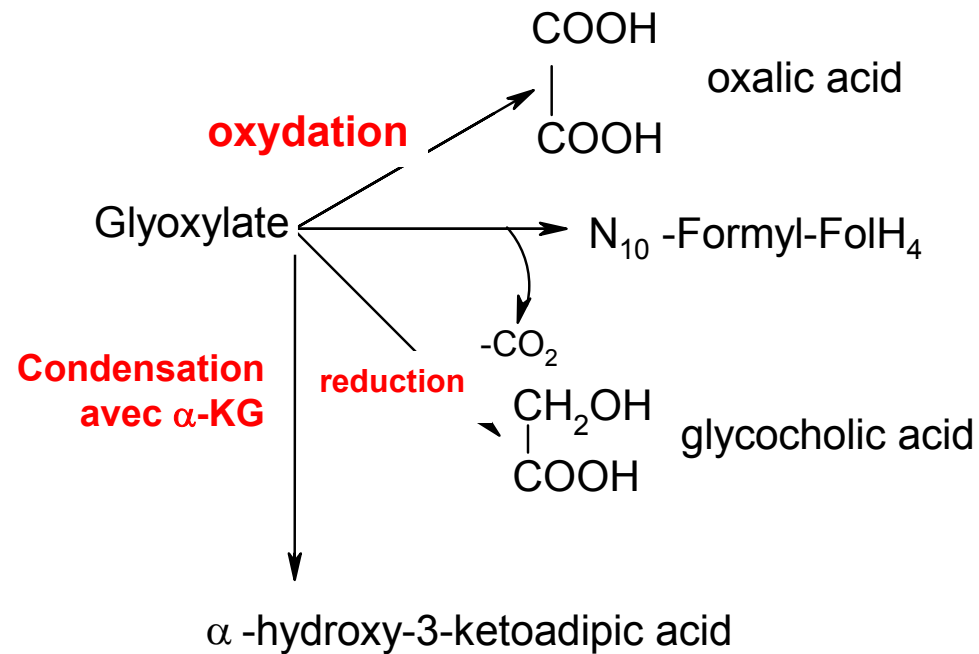


3



Catabolisme

- Les réactions 1 et 3 de la synthèse peuvent être utilisées dans un processus inverse du catabolisme.
- La voie catabolique principale est la transamination de glycine avec la formation du **glyoxylate**. Ceci peut être transformé de plusieurs façons:



Rôle biochimique et physiologique

- Biosynthèse des porphyrines, des **bases puriques, de la créatine, du glutathion, hème,**
- **Conjugaison avec des acides biliaires** \Rightarrow les acides biliaires conjugués (acide glycolique)
- **Conjugaison avec l'acide benzoïque** \Rightarrow acide hippurique
- Les processus de conjugaison font partie du mécanisme de désintoxication et élimination des xénobiotiques.

Pathologie

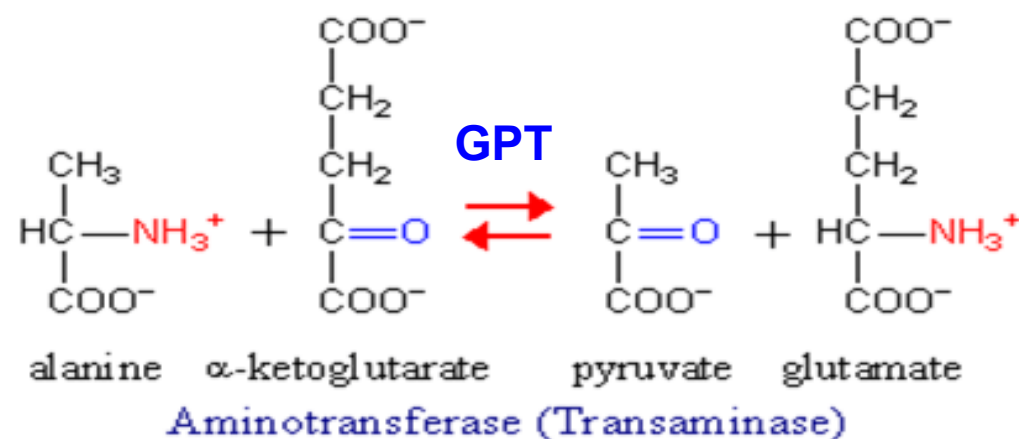
- **Hyperglycinémie non-cétonique, congénitale** est dû au déficit de l'**enzyme de clivage** de la glycine. La maladie est mortelle dans l'enfance, **la glycine en excès inhibant les neurotransmetteurs.**
- **Oxalose métabolique** (il se produit même en absence des oxalates dans les aliments). Est due au **blocage d'une ou plusieurs voies qui métabolisent le glyoxylate** (la voie de réduction de l'acide glycolique, ou la condensation avec α -KG), amplifiant ainsi la voie d'oxydation en acide oxalique et l'excès d'acide oxalique forme des **calculs rénaux.**

2. Alanine

- C'est un acide aminé **biosynthétisable, glucoplastique**.
- Le métabolisme d'alanine est relié à l'**acide pyruvique** par une réaction de transamination.

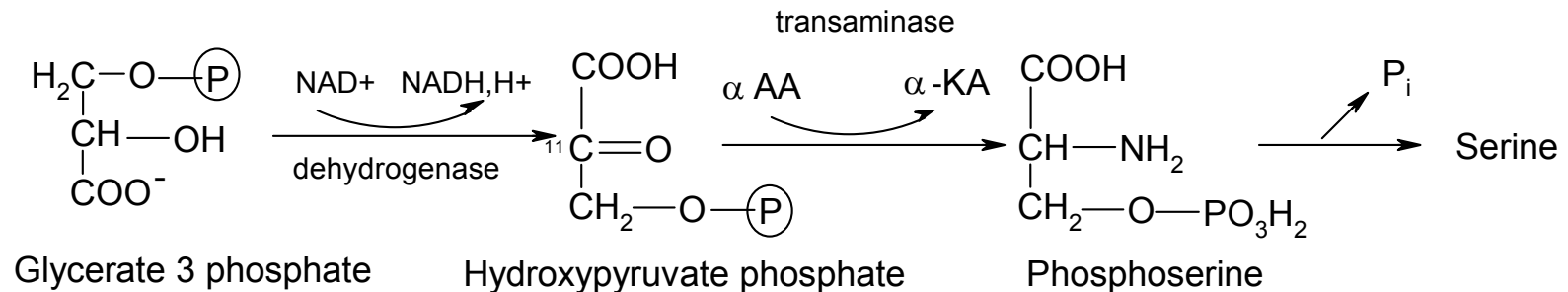
Rôle:

- Post prandiale tardif: alanine \longrightarrow pyruvate \longrightarrow **glucose**
- Alanine est impliqué dans le **métabolisme des acides aminés** au niveau du catabolisme des acides aminés par **transamination** et, respectivement, dans **le mouvement des acides aminés** dans le stage post-prandial tardif.
- Est impliquée dans la **synthèse des protéines**.

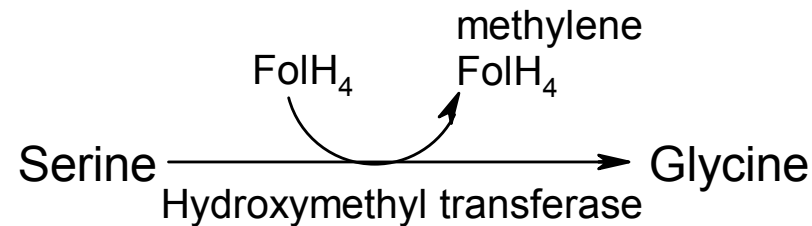


3. Sérine

- C'est un acide aminé **biosynthétisable, glucoplastique**.
- La principale voie de **biosynthèse** commence à partir du glucose
→ l'acide 3-phospho-glycérique :



- **Le catabolisme** de sérine se fait **essentiellement par transformation en glycine**:



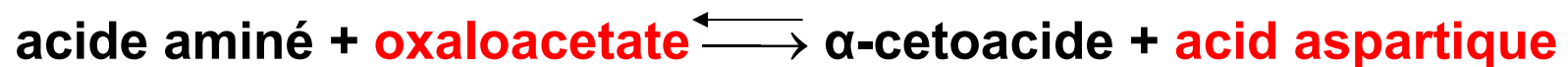
- et secondairement par **conversion en acide pyruvique** en présence de l'enzyme sérine déshydratase (pyridoxal phosphate).

Rôle :

- Par son groupement hydroxyle, fait le **lien entre les protéines et d'autres molécules**: glucides, lipides, vitamines. La serine forme en ces conditions des liaisons esteriques ou étheriques.
- Par **phosphorylation – déphosphorylation** au résidu hydroxyle, est impliquée dans le **réglage de la fonction protéique** (enzyme)
- la sérine est un **précurseur** important dans la synthèse **d'acides aminés** (glycine, cystéine), **aminoalcools** (colamine, choline, sphingosine) ou des **lipides** (phosphatidylsérine).

4. Acide aspartique

- C'est un acide aminé **biosynthétisable, glucoplastique**,
- le métabolisme est lié à **l'acide oxalocétique** en qui est transformé par une réaction de transamination réversible.

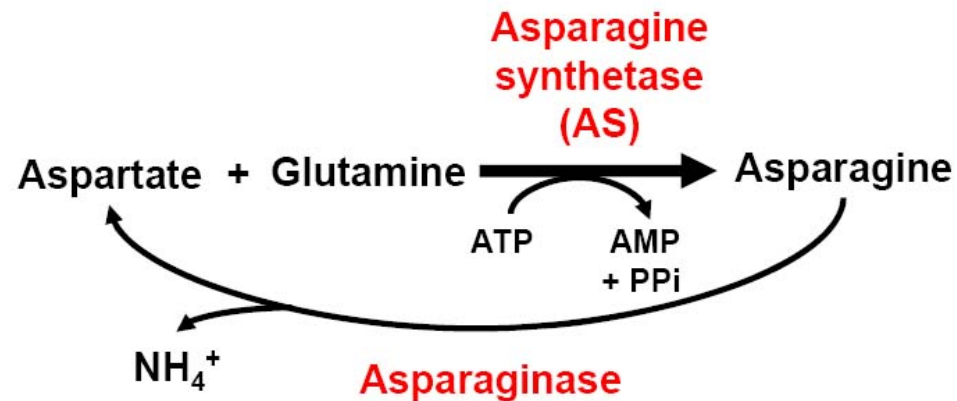


• Rôle :

- dans cycle Krebs, l'uréogénèse, le cycle de purinnucléotides, la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, synthèse des protéines

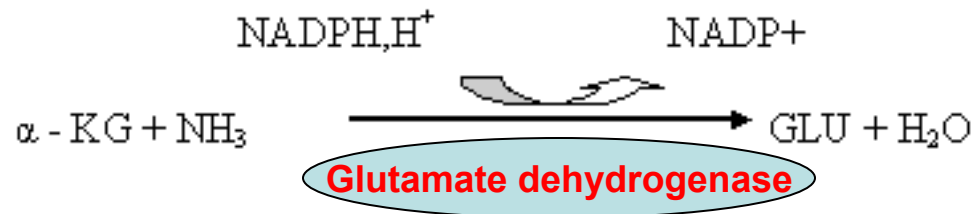
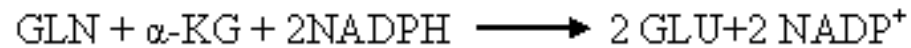
5. Asparagine

- Est un acide aminé **biosynthétisable, glucoplastique**.
- Elle est formée de **l'acide aspartique**. Le groupe amide est formé à la base du nitrogène de la **glutamine** (**asparagine synthétase**).
- Asparagine est hydrolysée par **asparaginase** à Asp et NH_3



6. L'acide glutamique

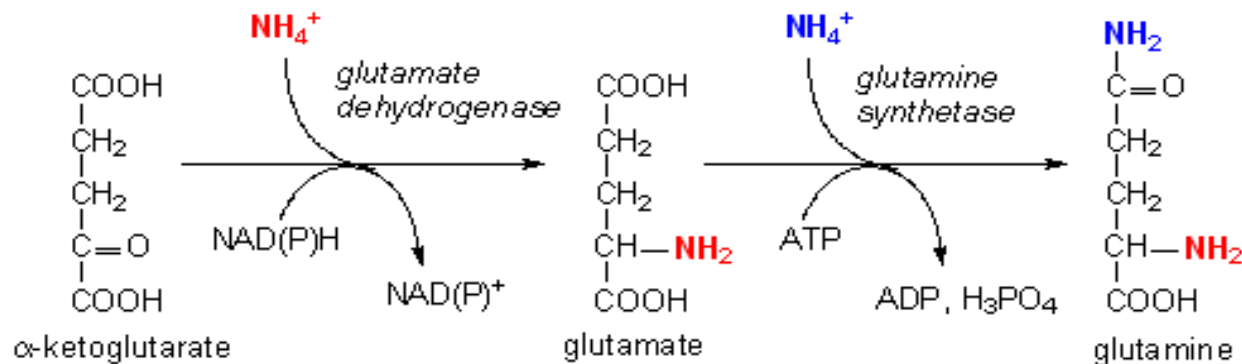
- C'est un acide aminé **biosynthetisable, glucoplastique**.
- Le métabolisme de l'acide glutamique est lié à celui de l'acide alpha-cétoglutarique, composante du cycle d'acides tricarboxyliques.



- **rôle essentiel** dans le **métabolisme des acides aminés** parce que le système **glutamate – alpha-cétoglutarate** est le principal système impliqué dans la désamination de tous les acides aminés (transamination).
- Est le **précurseur** dans la synthèse d'acides aminés **Pro, Orn, Arg, Gln, His**
- Est précurseur des molécules avec une fonction importante, comme l'acide **gamma-aminobutyrique** ou le **glutathion**.
- Dans la coagulation du sang, la gamma-carboxylation de premières 10 résidus d'acide glutamique de la prothrombine, par l'action de la vitamine K, conduit à l'activation de la thrombine et **l'initiation de la coagulation**.
- Est un neurotransmetteur

7. Glutamine

- C'est un acide aminé **biosynthetisable, glucoplastique**,
- le métabolisme est lié à celui de l'acide glutamique.

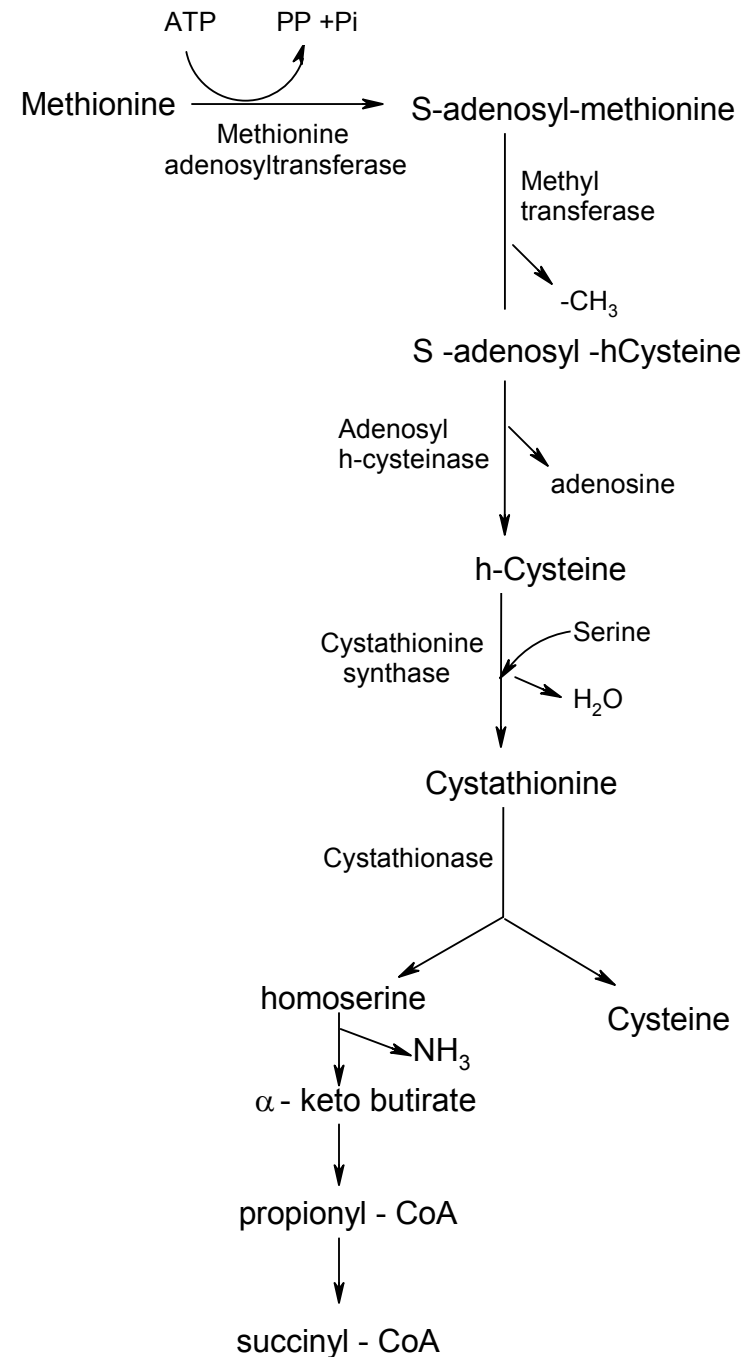


Rôle

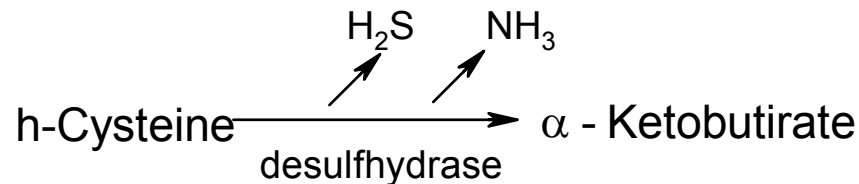
- dans le **transport et la réutilisation de l'azote** dans le corps.
- est impliqué dans - l'ammoniogenèse,
- - l'uréogenèse,
- - le transfert du groupement amine,
- - la **synthèse de bases azotées, des aminoglucides**.

8. 9. Méthionine et cystéine

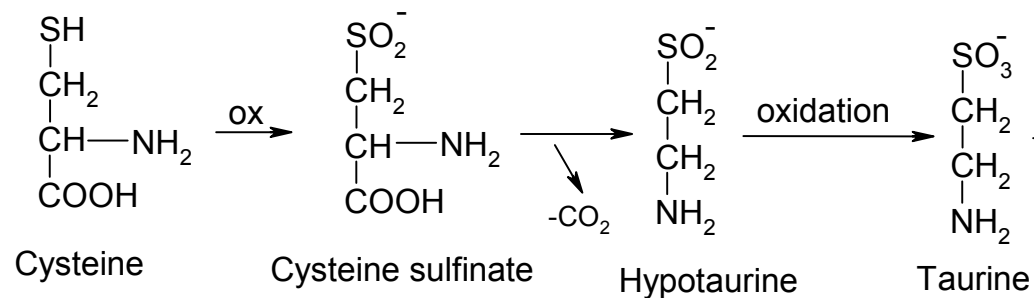
- **Méthionine** est un acide aminé **essentiel glucoplastique**;
- **Cystéine** est **nonessentiel et glucoplastique**
- Cys est formée en transférant un atome de soufre de la méthionine qui remplace le groupement hydroxyle de la sérine.
- **Met doit être activée comme S-adenosyl-méthionine**
- Met est catabolisée en Cys et homo-Ser → → succinyl-CoA



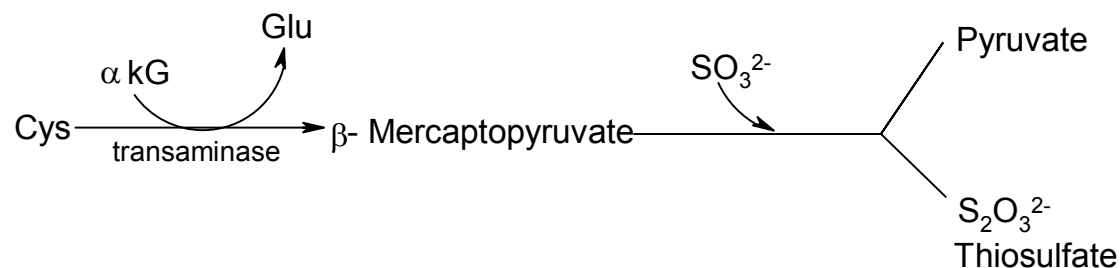
- S'il y a un besoin urgent de l'énergie, l'homocystéine peut être dirigée vers la formation de l' **α -cétobutyrate**.



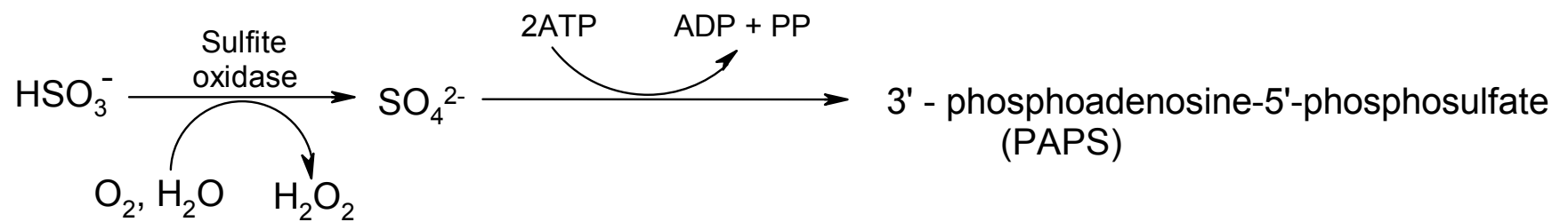
- La cystéine est catabolisée de plusieurs façons, en fonction des besoins cellulaires. La voie principale est la suivante:



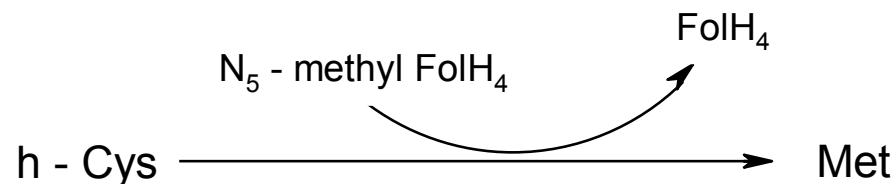
- Une voie mineure est la conversion de la cystéine en **pyruvate et thiosulfate**, le rôle de ce dernier composée étant de **désintoxication** en cas d'empoisonnement au **cyanure**.

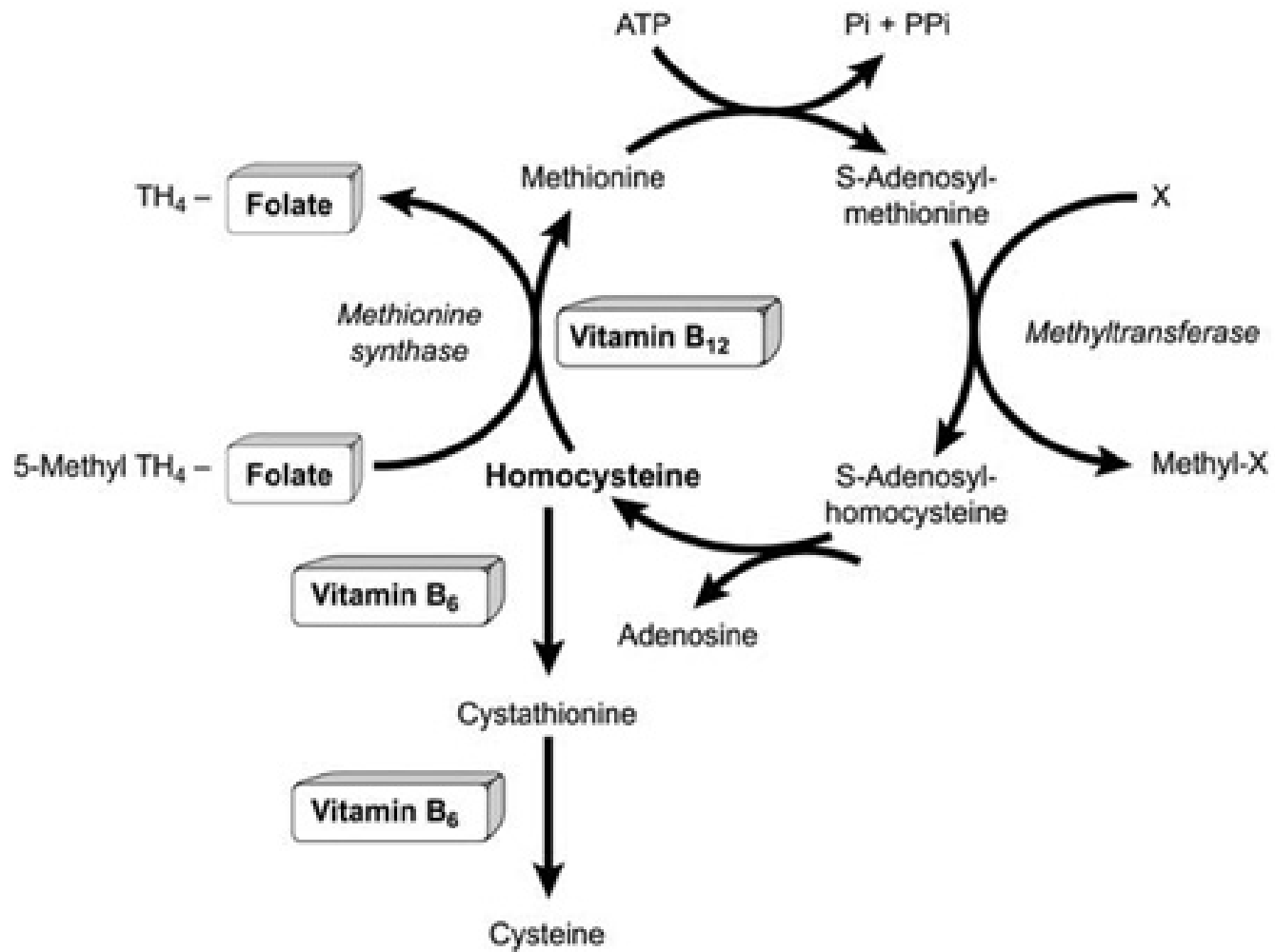


- Le soufre de Cys est **oxydé a sulfite**, qui est transformé dans la forme active du **sulfate - PAPS**:



- PAPS est le principal agent de sulfatation** dans le corps, étant activement impliqué dans des réactions de synthèse des **sulfatides**, **ganglyosides**, **héparine**, etc.
- S'il y a une demande de la **méthionine**, elle peut être obtenue à partir de **l'homocystéine** (le processus nécessite **acide folique et vit B₁₂**):



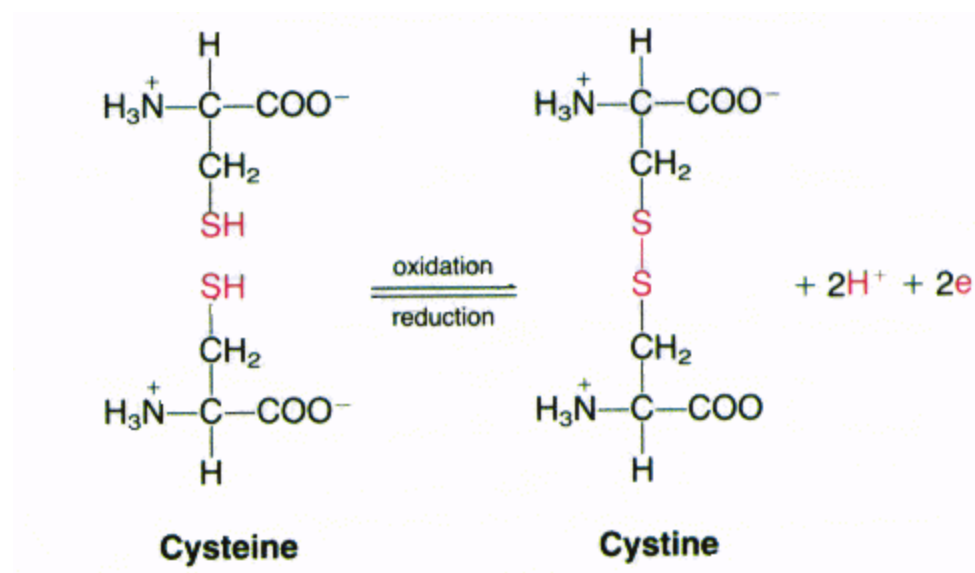


Rôle de Met

- **Principal donneur de groupe méthyle**
- Précurseur de Cys
- Source de soufre
- Synthèse de protéines

Rôle de Cys

- **réducteur**, grâce au groupe SH. Il s'agit d'un système redox du type:



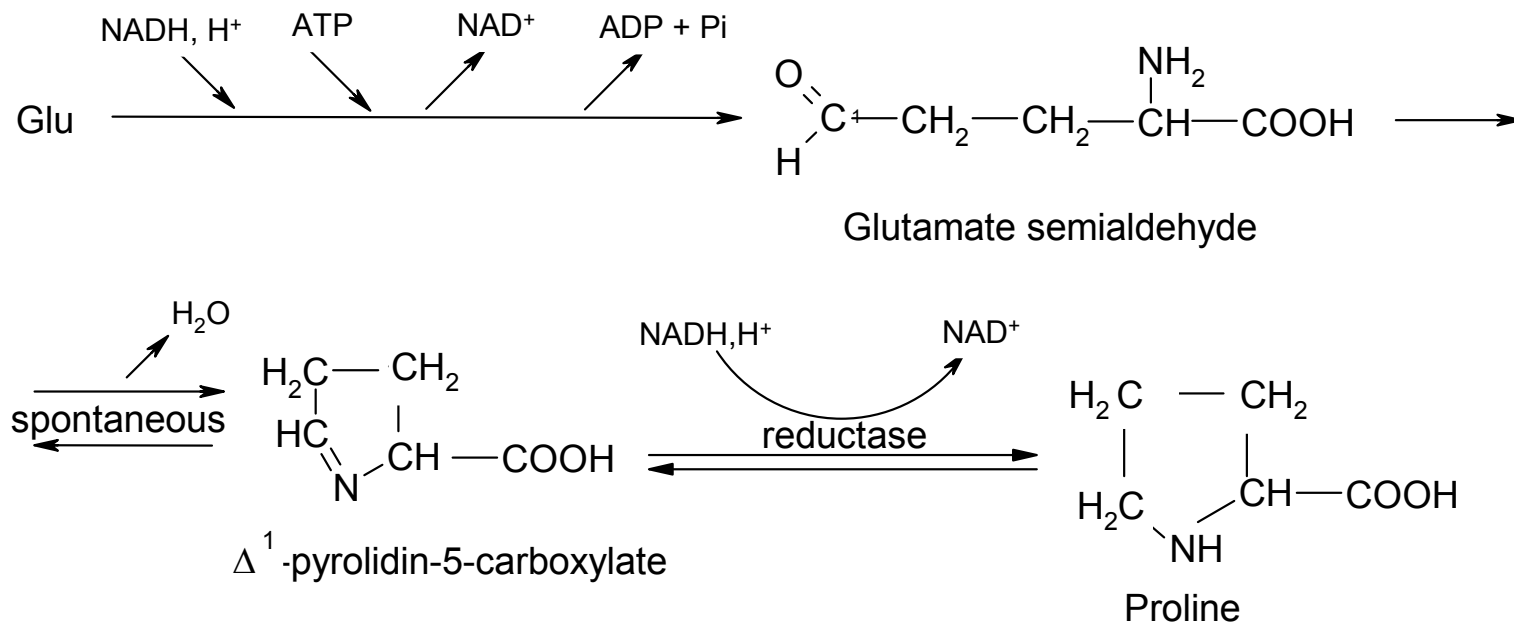
- Dans la synthèse du **glutathion** – c'est la partie réductrice de celui-ci.
- Par décarboxylation de la cystéine on obtient la **cystéamine**, précurseur de la **coenzyme A** ou de la **taurine (conjugaison des acides biliaires)**.

La pathologie de métabolisme de la méthionine et la cystéine

- **Hyperméthioninémie:** maladie congénitale due au défaut d'enzyme **methionine-adénosyl transférase**. Elle se manifeste par **retard mental**.
- **Cystinurie congénitale:** maladie causée par des défauts dans la **réabsorption rénale de la cystéine et des acides aminés basiques**, un processus qui résulte en élimination massif de ces acides aminés. La cystéine étant moins soluble, va former des **calculs rénaux**.
- **Traitement requis:** élimination de pierres, une consommation élevée de liquides, l'alcalinisation de l'urine par l'alimentation, les médicaments qui conjuguent et élimine la cystéine.
- **Cystinose:** stockage de la cystine dans différents tissus, causé par un **défaut du système de transport de la cystine** par les membranes. La maladie provoque une **insuffisance rénale aiguë et une mort prématurée**.
- **L'hyperhomocystéinémie:** maladie causée par un **défaut de la cystationine synthétase** ; de grandes quantités de **h-Cys et Met s'accumulent dans le sang**. La maladie se manifeste par **athérogenèse, retard mental et dislocation de la rétine** après des années du début de la maladie. 25% des personnes avec athérogenèse d'étiologie sans facteur de risque présentent un déficit de l'activité de la cystationine synthétase.

10. Proline

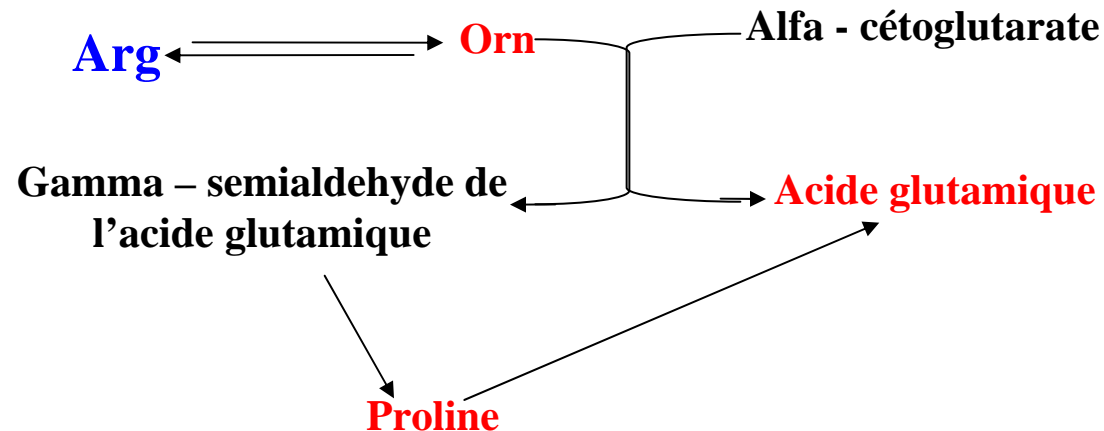
- C'est un acide aminée **glucoplastique, biosynthétisable**.
- est synthétisée ayant comme précurseur **l'acide glutamique**.
- Le produit final du catabolisme est **l'acide glutamique**.



- La proline peut être hydroxylée, en résultant 3 ou 4-hydroxyproline.
- **La proline et ses dérivés hydroxylés sont les principales composantes de protéines collagéniques.**

11. Arginine

- est un acide aminé **glucoplastic, semi-essenti**el, son apport alimentaire est nécessaire uniquement pendant la croissance.
- La **synthèse d'arginine a lieu dans les reins**, où se trouvent les enzymes du cycle d'uréogénèse, moins l'arginase.
- Le **précurseur** de la synthèse peut être considérée la **citrulline**, qui provient principalement de la muqueuse intestinale.
- Le **catabolisme** se fait par l'intermédiaire de **l'ornithine → proline → ac. glutamique**.

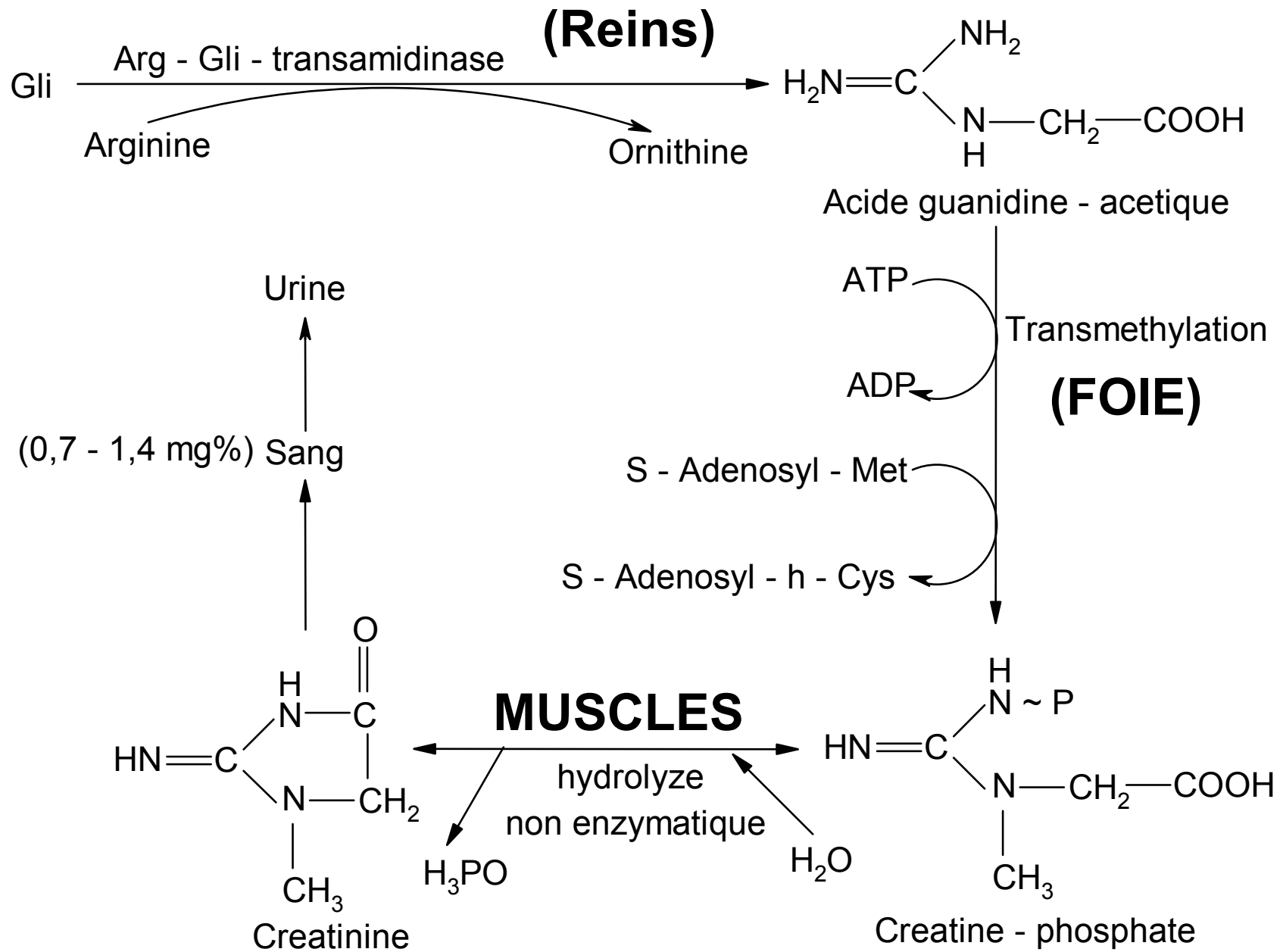


Rôle:

- L'arginine est un **intermédiaire du cycle d'uréogénèse**
- est un **précurseur pour la synthèse de la proline, d'acide glutamique ou l'ornithine.**
- est **précurseur de la synthèse de l'oxyde nitrique**, molécule principale impliquée dans la transmission des signaux vasodilatateurs.



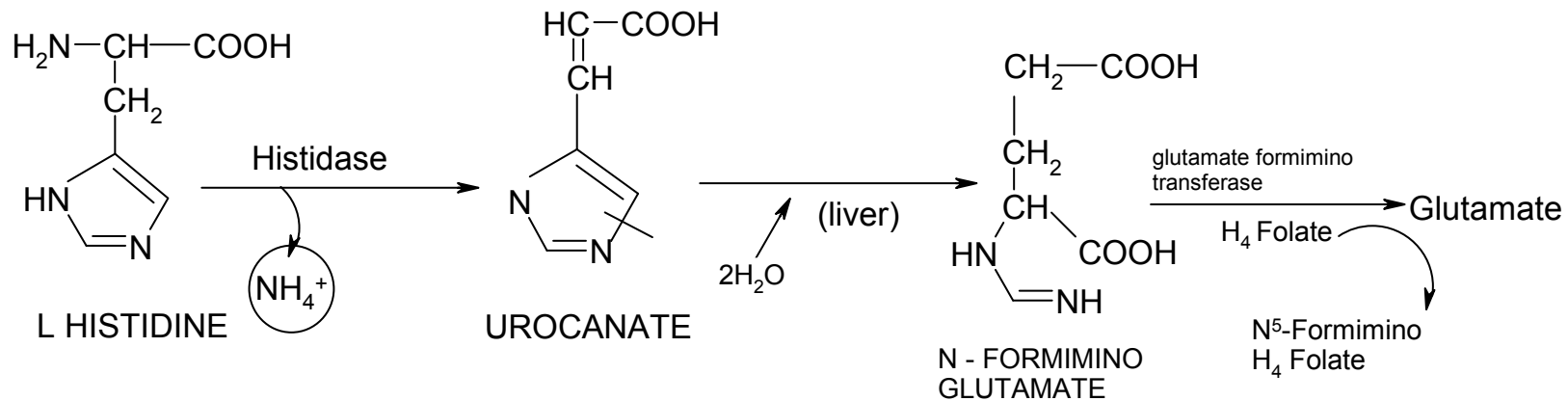
- Un rôle important est dans la synthèse de la créatine → composé macroergique **créatine phosphate** - est la réserve d'énergie du muscle.
- La **créatinine**, résultée du catabolisme de la créatine, est une **forme d'élimination de l'azote** résultant du catabolisme des acides aminés.
- Elle est obtenue dans les reins à partir de l'arginine et de glycine et le composé obtenu est soumis à la méthylation avec S-adenosyl-méthionine



- La **créatine phosphate** est un **composé macroergique**, avec un **rôle energogene pour le tissu musculaire**.
- L'hydrolyse du phosphate produit, en plus de libération d'énergie, une réaction de cyclisation avec la formation de la créatinine.
- Celle la peut traverser la membrane des cellules musculaires, passe dans le plasma, étant éliminée par les reins.
- **La quantité de créatine dépend de la masse musculaire** et 1 à 2% de lui, par jour, se transforme en créatinine.
- La concentration de créatinine, de **0,7 à 1,4 mg/dl**, est **très stable**, car elle ne dépend que de la masse musculaire.
- Pour cette raison, la **créatinine est utilisée comme un indicateur (clairance rénale) de la fonction rénale**.

12. Histidine

- C'est un acide aminé **glucoplastic, essentiel**.
- Le catabolisme d'histidine comprend les étapes suivantes :



- $\text{His} \rightarrow \text{formimino-glutamate} \rightarrow \text{Formimino FolH}_4 + \text{Glu}$

Rôle:

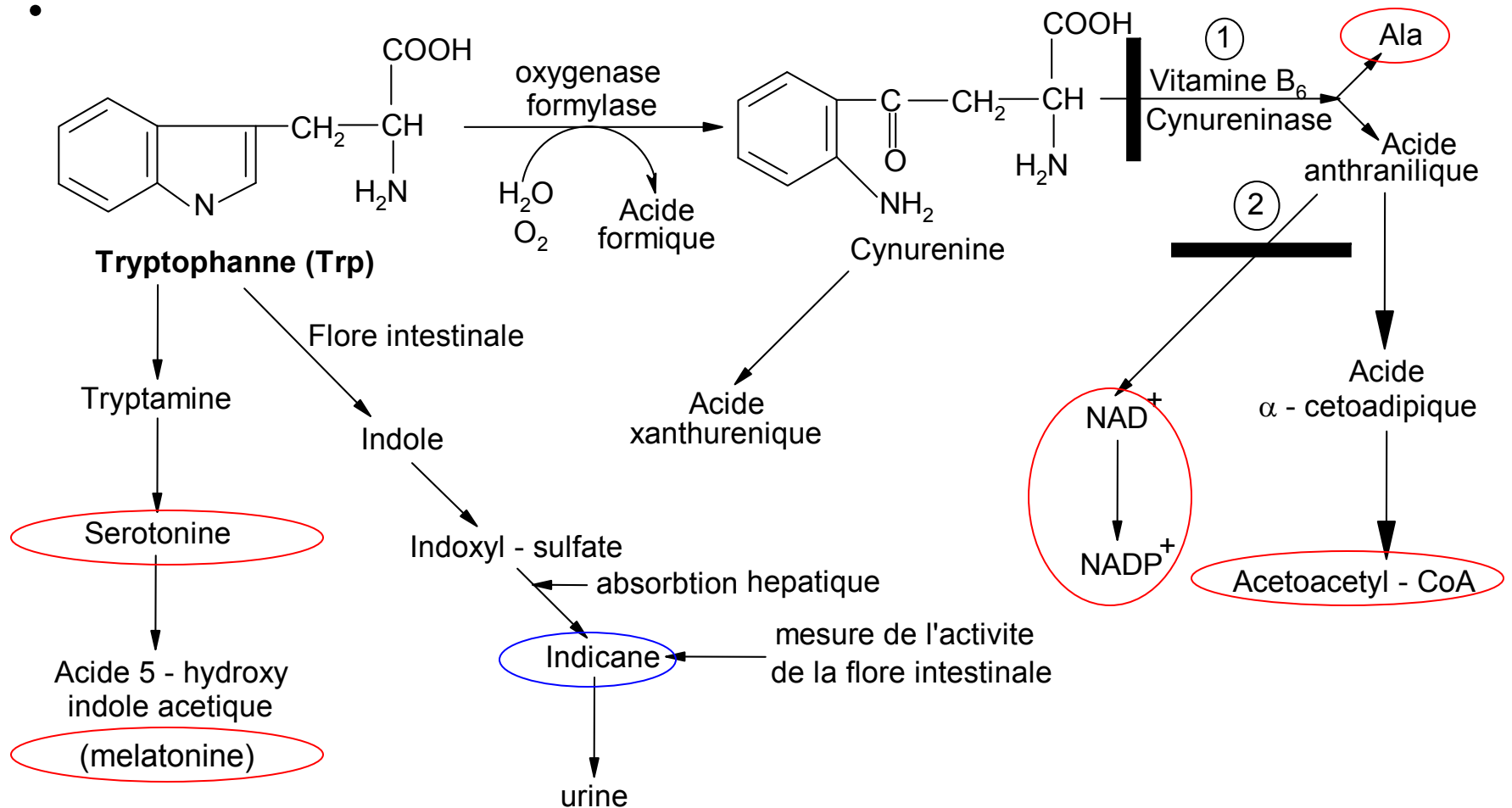
- C'est le **lien principal entre les protéines et les métaux**, tels que le lien hème - Fe^{2+} - globine est assurée par deux résidus d'histidine dans la structure de globine.
- Donneur des **groupements monocarbonyl**
- Synthèse de la **carnosine et de l'anserine (fonction des muscles)**
- Synthèse de **l'histamine (allergène)**
- Le **test du déficit de FH4** est réalisé par la charge avec histidine, alors qu'en cas de carence en acide folique l'acide **N-formimino-glutamique** est libéré dans l'urine.

Pathologie

- **Histidinémie**: c'est une maladie congénitale (1:10 000) en raison de **défaut d'histidase**.
- Dans la condition de la perturbation du catabolisme normal, une **voie non-physiologique est activée**, qui produit de **l'acide imidazole pyruvique**, couplé avec une **accumulation d'histidine** dans le sang et l'urine.
- Conséquences de la maladie: **retard mental, élocution lente**.

13. Tryptophane

- est un acide aminé **essentiel, mixte**.
- Il a plusieurs voies de métabolisation, la transformation majeure étant en **alanine (glucoplastique) et acétoacétate (cétoplastique)**.



Rôle

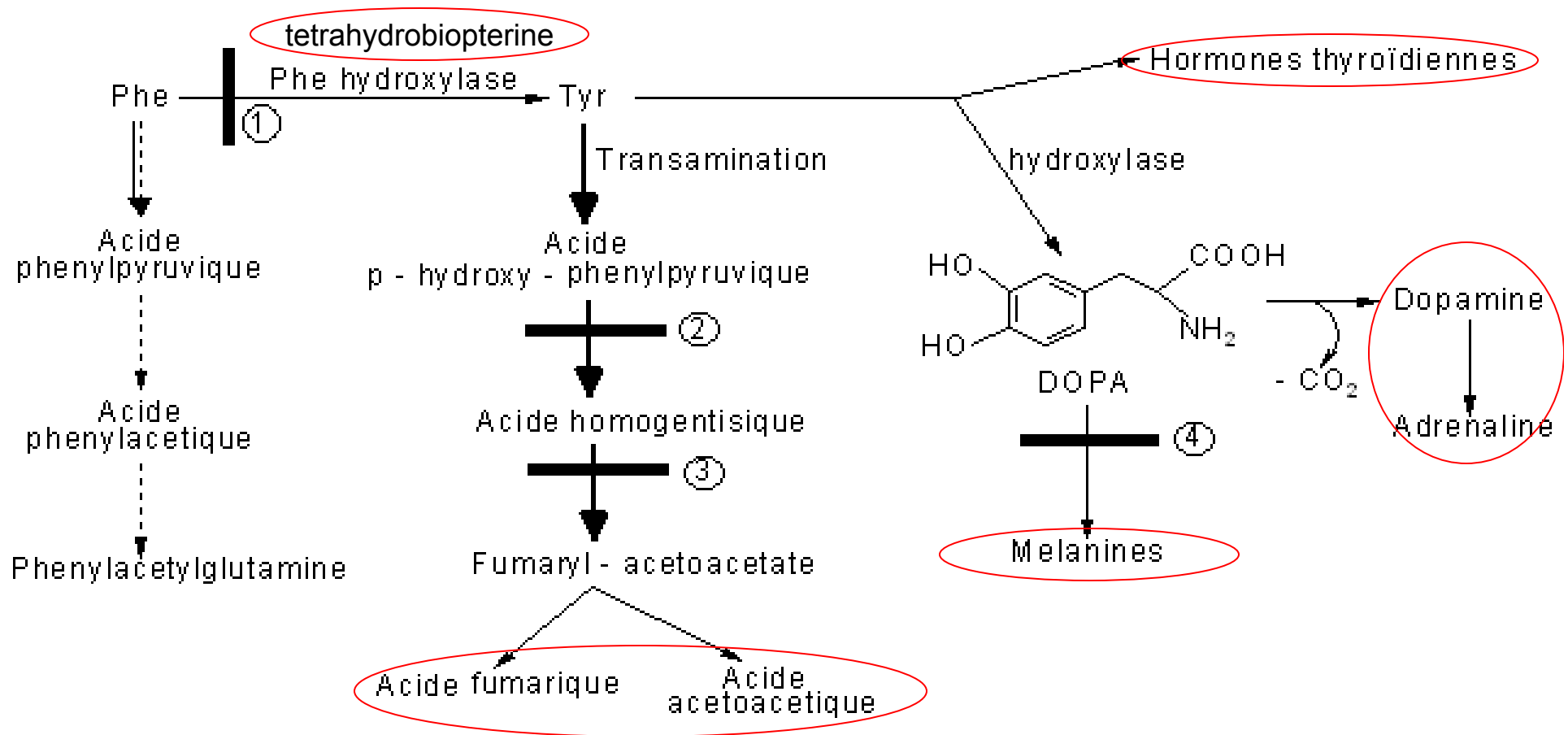
- Le tryptophane est le précurseur :
- d'alanine, de sérotonine, de tryptamine, de mélatonine.
- du NAD⁺, et peut donc être considéré comme une provitamine PP.
Chez les adultes, on considère que la synthèse du NAD⁺, à partir du tryptophane, fournit tout le nécessaire du corps, et donc la nicotinamide n'est pas une vitamine réelle.
- Une alimentation riche en tryptophane induit le sommeil, car sérotonine a cet effet. Une alimentation riche en protéines inhibe le sommeil parce que la concurrence entre les acides aminés pour l'absorption inhibe la transformation du tryptophane en sérotonine.
- Un aliment riche en glucides induit le sommeil parce que la libération d'insuline dans le sang induit le stockage des acides aminés (comme protéines), qui ne font plus une concurrence au tryptophane.
- Dans l'intestin, la flore microbienne transforme Trp en indoxyl-sulfate qui s'absorbe, au niveau du foie est transformé en indican qui s'élimine dans l'urine – mesure de l'activité de la flore intestinale

Pathologie

- **La carence en vitamine B6** - affecte l'activité enzymatique de la kynurénidase, ce qui entraîne l'excrétion urinaire de la kynurénine et de l'**acide xanthurenique** (dérivé non-physiologique de la kynurénine). L'urine acquiert une couleur caractéristique jaune-vert. C'est aussi un **symptôme dans le diagnostic de carence en vitamine B6**.
- **La maladie de Hartnup** - est causée par une **carence dans l'absorption intestinale et la réabsorption rénale** du tryptophane. L'indican augmente considérablement dans l'urine. Un autre effet négatif est la **diminution de la production de NAD^+** , manifestant les **symptômes de la pellagre**.
- Symptômes: **éruption pellagroïde, ataxie cérébelleuse, troubles neuropsychiques**.

14. 15. Phénylalanine et tyrosine

La **Phe** est un acide aminé **essentiel**, la **tyrosine** est également **essentielle** **en absence de phénylalanine**, mais elle est remplaçable en totalité par cette dernière, tandis que l'inverse n'est pas possible. **Phe et Tyr sont mixte (gluco- et cetoplastiques)**



Rôle de Tyr (et Phe)

- Précurseur des hormones thyroïdiennes
- Précurseur des hormones noradrénaline et adrénaline (catécholamines)
- Précurseur des pigments (mélanines) de la peau, des yeux, de cheveux
- Rôle régulateur de la fonction de la protéine par phosphorylation - desphosphorylation

Pathologie

1. **Phénylcétonurie**: le déficit enzymatique de **Phe hydroxylase** produit **l'oligophrénie (idiotie) phénylpyruvique**. Dans cette maladie la voie normale du catabolisme est bloqué, la Phe s'accumule dans le sang et par une voie secondaire de catabolisation des **cetoacides** (acide phénylpyruvique) sont formés - substances toxiques pour le système nerveux (**bloquent la synthèse de la myéline dans les myélocytes et la synthèse de la sérotonine** à partir du tryptophane, qui donnent naissance à des formes graves de retard mental.

Les cetoacides sont éliminés par la voie urinaire –Ces substances sont identifiées dans l'urine du nouveau-né par le test avec FeCl_3 .

- Si le défaut est constaté dans les premières deux semaines après la naissance, il peut être traité par un régime alimentaire faible en phénylalanine pendant 6 ans, après quoi le corps peut surmonter le défaut génétique.
- Environ 3% des cas sont dus à un **défaut de biopterine (tetrahydropterine est coenzyme pour la Phe-hydroxylase)**. Il s'agit d'un trouble plus grave parce que la biopterine est impliquée dans la synthèse des catécholamines et la sérotonine. Le traitement consiste en l'apport alimentaire de biopterine.

2) **Alcaptonurie** (ancien nom de l'acide homogentisique = alcapton) - La maladie est due au déficit enzymatique de la **homogentisate oxygénase**. Dans ces conditions, le catabolisme de la tyrosine s'arrête à **l'acide homogentisique**, qui s'accumule dans le sang et est excrété massivement dans l'urine. Bien que l'acide homogentisique soit incolore, **dans l'air il s'oxyde en quinones**, qui **polymérisent** pour former un **pigment foncé (noir)**. Cette maladie est facilement diagnostiquée par l'urine qui vire au noir en contact avec l'air.

Dans le corps, le pigment dérivé de l'acide homogentisique est **déposé dans les os et les articulations**, un processus appelé **ochronose** (noircissement et une nécrose des tissus) et développe une forme **d'arthrite**.

- 3) **L'albinisme** - ce terme couvre un large spectre de syndromes cliniques caractérisés par **hypomélanose** en raison de défauts génétiques dans les mélanocytes de la peau et les yeux. La cause est **l'absence de la tyrosinase**. Au niveau de la peau il y a une **sensibilité au soleil** et **l'incidence du cancer augmente** ; au niveau de l'œil se manifeste par **photophobie**.
- 4) **Les tyrosinémies** - sont des maladies causées par des défauts génétiques des **enzymes impliquées dans le catabolisme de la tyrosine**. L'accumulation de la tyrosine dans le sang a des **effets négatifs sur le système nerveux central, le reins, le foie, lésions oculaires**.



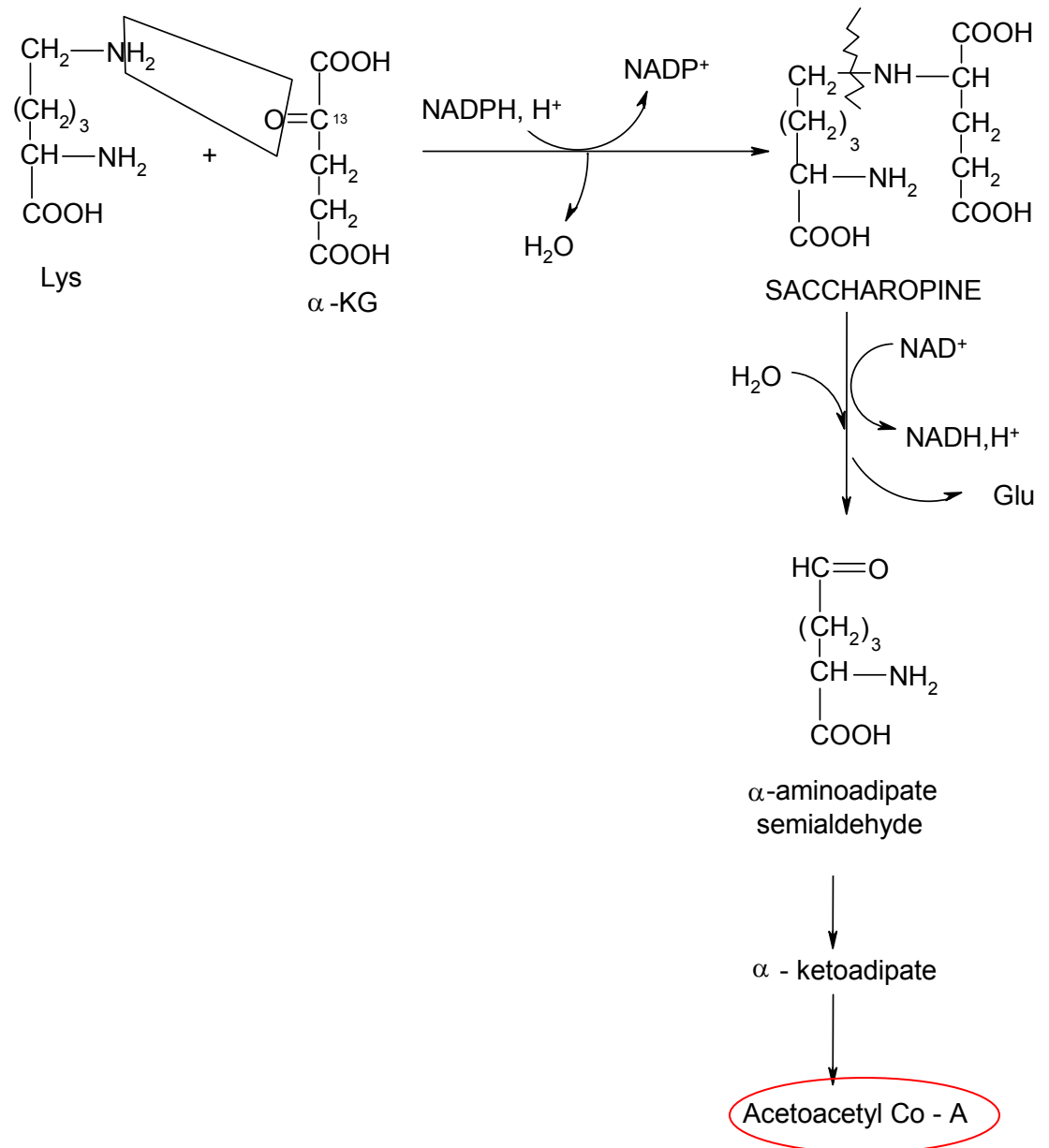
ochronose



albinisme

16. Lysine

- est un acide aminé **essentiel, cétoplastique**, synthétisé par des microorganismes.
- La lysine **ne participe pas** à des réactions de transamination au carbone α , mais le catabolisme a lieu par la transamination du groupe ϵ -NH₂.



Rôle:

- La lysine est un acide aminé basique impliqué dans l'établissement des liens entre les protéines et les métaux, les protéines et les acides nucléiques, les protéines et l'ubiquitine, biotine (carboxylases).
- a un rôle dans la synthèse de la carnithine (rôle dans le transport des acides gras dans les mitochondries).

Pathologie

- **Hyperlysinémie** – due au déficit de saccharopine déshydrogénase ; la lysine et la saccharopine s'accumulent dans le sang. Cette condition est **bénigne**.
- **Lysinurie** - due à une carence de transport de la lysine dans la muqueuse intestinale et les reins. Il y a une diminution de 1/3 des concentrations plasmatiques de la lysine, l'arginine, l'ornithine, en développant l'**hyperammoniémie**, est l'amincissement des cheveux, la réduction du tissu musculaire, ostéoporose, tout en reflétant la carence de la lysine et arginine. **L'hyperammoniémie est traitée avec citrulline.**

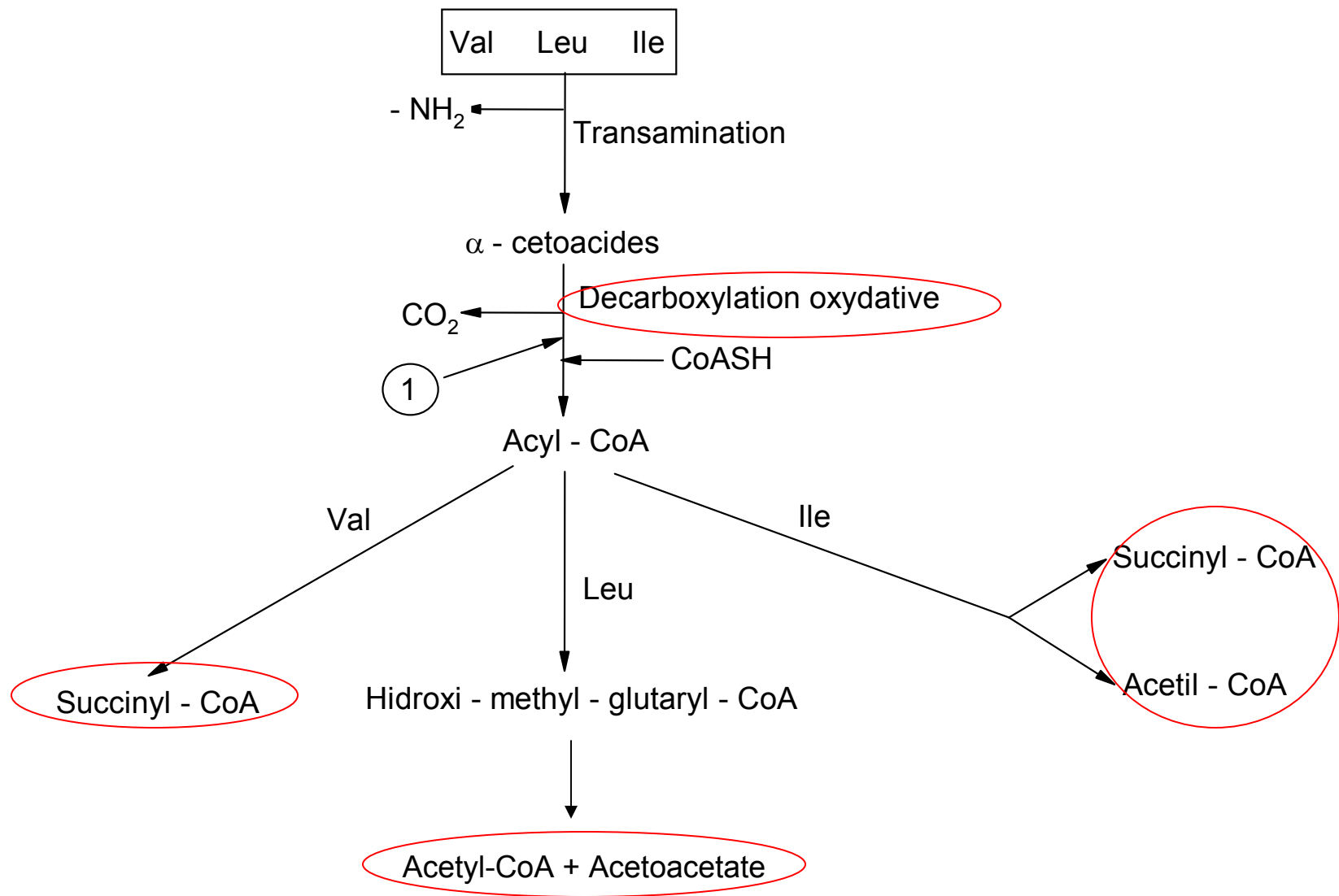
17. 18. 19. Valine, leucine et isoleucine

- Ils sont des **acides aminés essentiels** ; la **valine est gluco-plastique**, la **leucine est céto-plastique**, et l'**isoleucine est mixte**.
- Ils sont des acides aminés ramifiés (branchés). Les premières deux étapes du catabolisme sont communes (catalysées par les mêmes enzymes).

Pathologie

- **La maladie d'urine à l'odeur de sirop d'érable**: la principale maladie génétique, produite par un **défaut génétique de déshydrogénases des céto-acides** provenant de la transamination des acides aminés branchés. La maladie résulte en **accumulation des céto-acides et de ces acides aminés** dans le sang et leur **élimination massive dans l'urine (cétonurie)**. L'urine a une odeur distincte de sirop de d'érable.

La maladie provoque **retard mental, troubles neurologiques et, dans des conditions extrêmes, la mort dans l'enfance**.



Métabolisme d'hémoglobine

- L'hémoglobine est la protéine responsable du transport de l'oxygène (aussi CO_2 et CO) dans le corps, ayant une fonction clé dans le maintien de la vie.
- L'hémoglobine est une hétéroprotéine, composée d'une partie protéique – la globine et une partie non-protéique – le hème (groupe prosthétique). Le métabolisme de la globine suit les voies générales du métabolisme de protéines, mais le métabolisme de l'hème est particulier.
- D'autres protéines contenant du hème: **myoglobine, catalase, peroxydase, cytochromes**

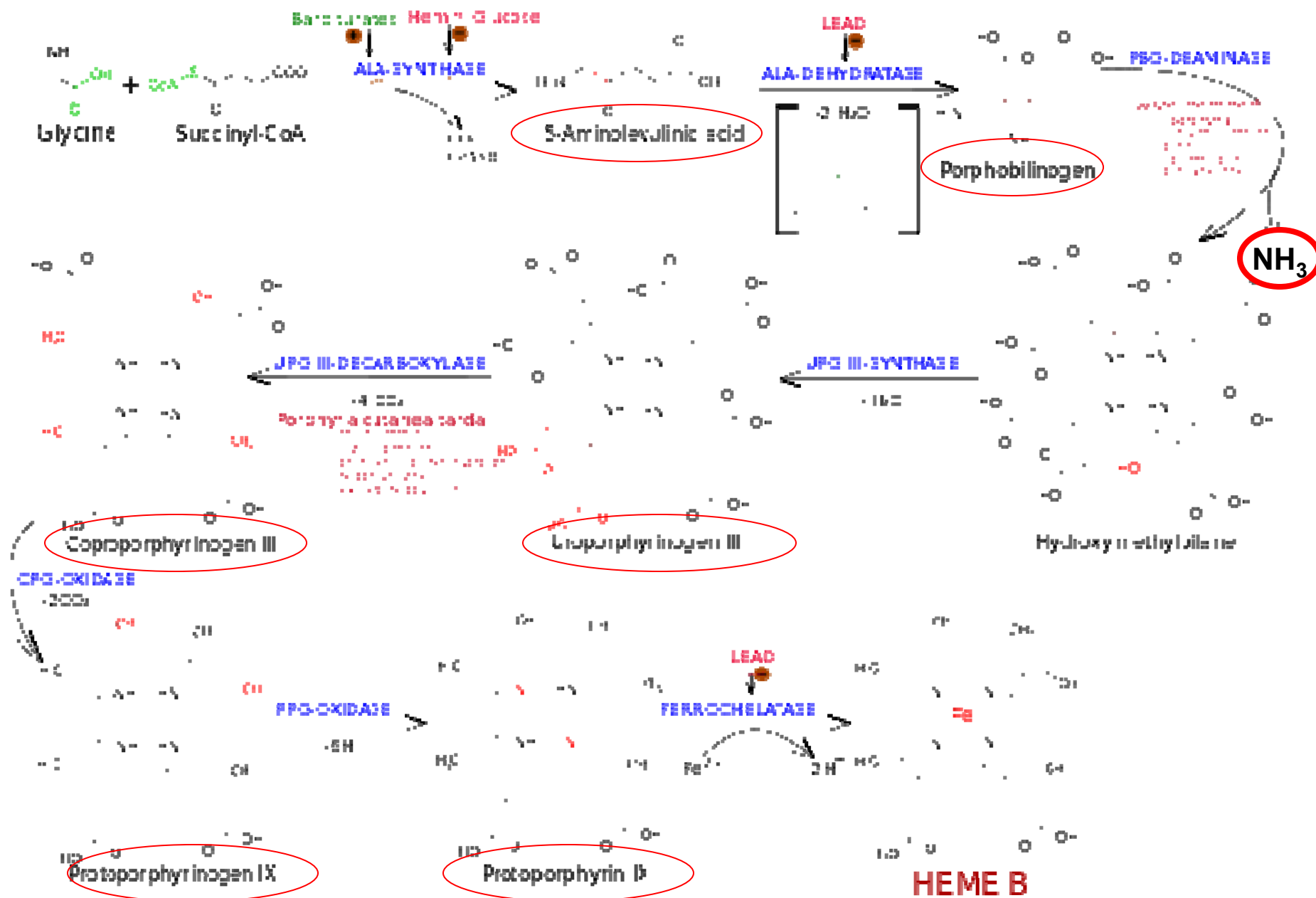
Métabolisme de l'hème

- La plupart de l'hème dans le corps se trouve dans l'hémoglobine, l'organisme adulte contenant 800-900 g Hb de qui 30-35 g hème. Le reste se trouve dans la myoglobine, les cytochromes et les enzymes héminiques (catalase, peroxydase).

Synthèse de l'hème

- Bien que l'hème est produit dans pratiquement toutes les cellules, la plus importante synthèse se produit dans la **moelle osseuse** (70% ou 250-300 mg / jour), **les érythroblastes et les pro- érythroblastes et d'autre part dans le foie** (15% du total), qui produit des grandes quantités de cytochromes P450 et b5, de la catalase.
- La synthèse de l'hème a lieu dans les mitochondries (la première et la dernière réaction) et dans le cytoplasme.
- Les **précurseurs de la synthèse** sont le **succinyl-CoA** (qui se trouve principalement dans les mitochondries) et **la glycine**.
- Les deux composés condensent sous l'action de la **δ-aminolévulinate synthétase**, en formant **l'acide aminolevulinique**.
- Ce composé est décarboxylé par la aminolevulinate déshydratase, en formant le premier **composé pyrrolique – le phorphobilinogène**.

- 4 **phorphobilinogène** se combinent avec **l'élimination d'ammoniaque** en donnant un **uroporphyrinogène**. La réaction est catalysée par une uroporphyrinogène synthétase I (une désaminase) et par uroporphyrinogène cosynthétase III (une isomérase) qui fait une inversion du quatrième pyrrole en produisant une forme isomérique de l'uroporphyrinogène nommée **uroporphyrinogène III**.
- Seulement cet isomère continuera le processus de synthèse de l'hème, les autres isomères étant inactifs et au dessus d'un niveau ils deviennent **toxiques**.
- Ensuite il y a une série de réactions de décarboxylation et oxydation, en formant **coproporphyrinogène**, **protoporphyrinogène** et, en final **protoporphyrine**.
- L'enzyme **ferrochelatase** attache un ion de **Fe²⁺** au centre de la protoporphyrine, en formant le **hème**.



Régulation de la synthèse

Régulation du substrat - la synthèse dépend de la mise à disposition du succinyl-CoA (cycle de Krebs) et Fe^{2+} . La carence en Fe^{2+} produit une **anémie ferriprive**.

Régulation des enzymes. L'enzyme de rythme est l'enzyme qui catalyse la première réaction, la **δ -aminolévulinate synthétase**. L'enzyme est **inhibée par**:

- le produit final, **l'hème**, par un mécanisme allostérique, et
- la **co-répression** de la synthèse enzymatique.
- **l'hémine et le glucose**.

Un certain nombre de médicaments et des métabolites **induisent la synthèse de l'enzyme**, par exemple, les **barbituriques**. L'effet d'agents pharmacologiques doit être envisagée si le patient a de la porphyrie.

La pression d'oxygène – une **diminution de pression**, par exemple à haute altitude, **augmente la synthèse de l'hème et induit l'augmentation du nombre de globules rouges**.

Une pression haute inhibe la synthèse de plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse d'hème.

Pathologie de la synthèse

- **Les porphyries** sont des troubles de métabolisme de l'hème, congénitales ou acquises dans lesquels a lieu la **formation d'intermédiaire de synthèse de l'hème non-physiologiques**. Pour la synthèse de l'hème est accepté uniquement la protoporphyrine III (9), et le catabolisme des porphyrines ne se produit que sur le système complet Fe^{2+} - hème-globine. En cas de défaillance, les composés de **porphyrine non-physiologiques résultats ne sont pas catabolisés, s'accumulent dans le sang, soit sont déposés dans les tissus, ou sont éliminés dans les urines**. Les intermédiaires porphyrinogéniques sont **incolores, mais photosensibles**, ainsi ils produiront une **nécrose** des tissus exposés à la lumière. Les composés de porphyrines sont colorés et ne montrent aucune photosensibilité.
- La formation de ces composés non-physiologiques **réduit les taux d'hème**, ce qui **active la δ -aminolévulinate synthétase**, l'effet étant la croissance progressive de concentrations de composés non-physiologiques.

	Maladie	Tissu affecté	Enzyme affectée	Pathologie
1	uroporphyririe congénitale erythropoietique	foie	Co-synthétase III (-)	- nécrose du tissu - élimination de la uroporphyrinogene I - létal dans le première année de la vie
2	Porphyria variegata	foie	ALA synthétase (+) Protoporphyrinogene oxydase (-)	- system nerveux endommagé - peau (nécrose)
3	Protoporphyririe congénitale	Moelle osseuse	Férrochelataze (-)	- calculs biliaires - maladies hépatiques - maladies de la peau
4	porphyrie acute intermittente (alcoolisme)	foie	ALA synthétase (+) Porphobilinogen déaminase (-)	- urine rouge - system nerveux endommagé

Traitement de porphyries

- Élimination de l'alcool et des anesthésiques qui induisent la synthèse du Cyt.P450, composé qui acte comme un activateur de la synthèse du hème;
- Une diète riche en hydrates de carbone, du glucose;
- l'administration de l'hémine;
- Protection contre le soleil (écrans, l'administration de β -carotène).

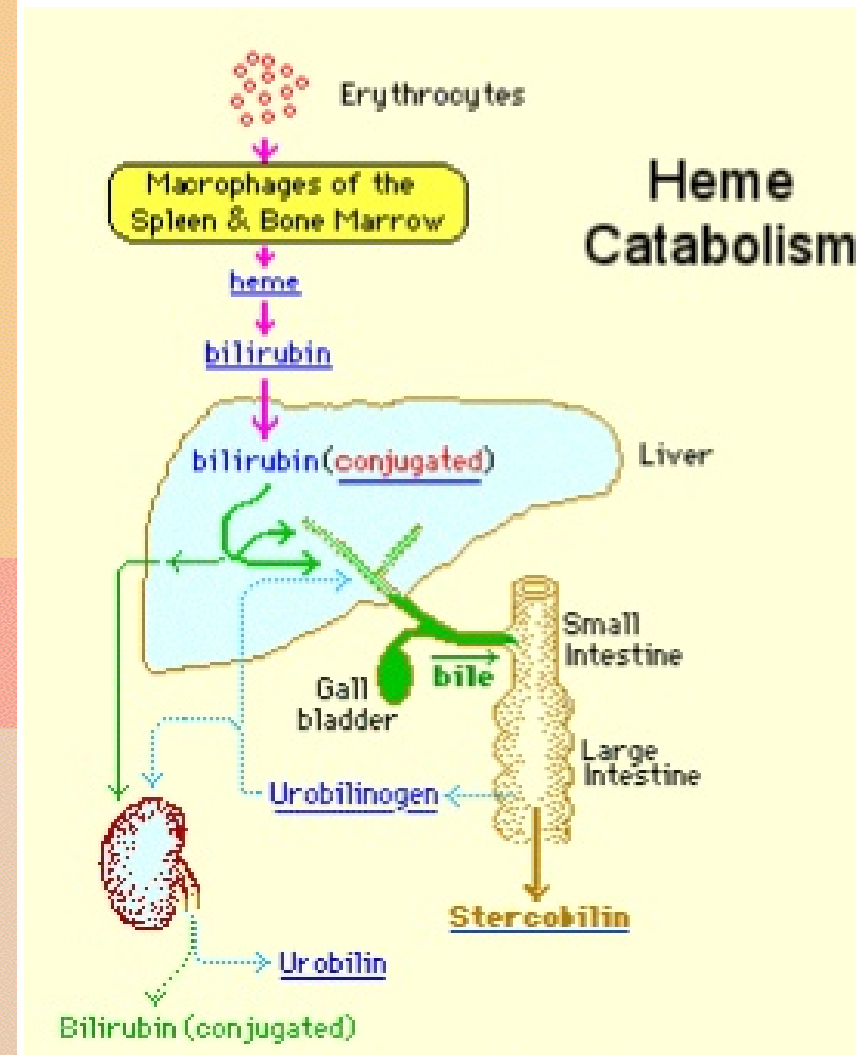
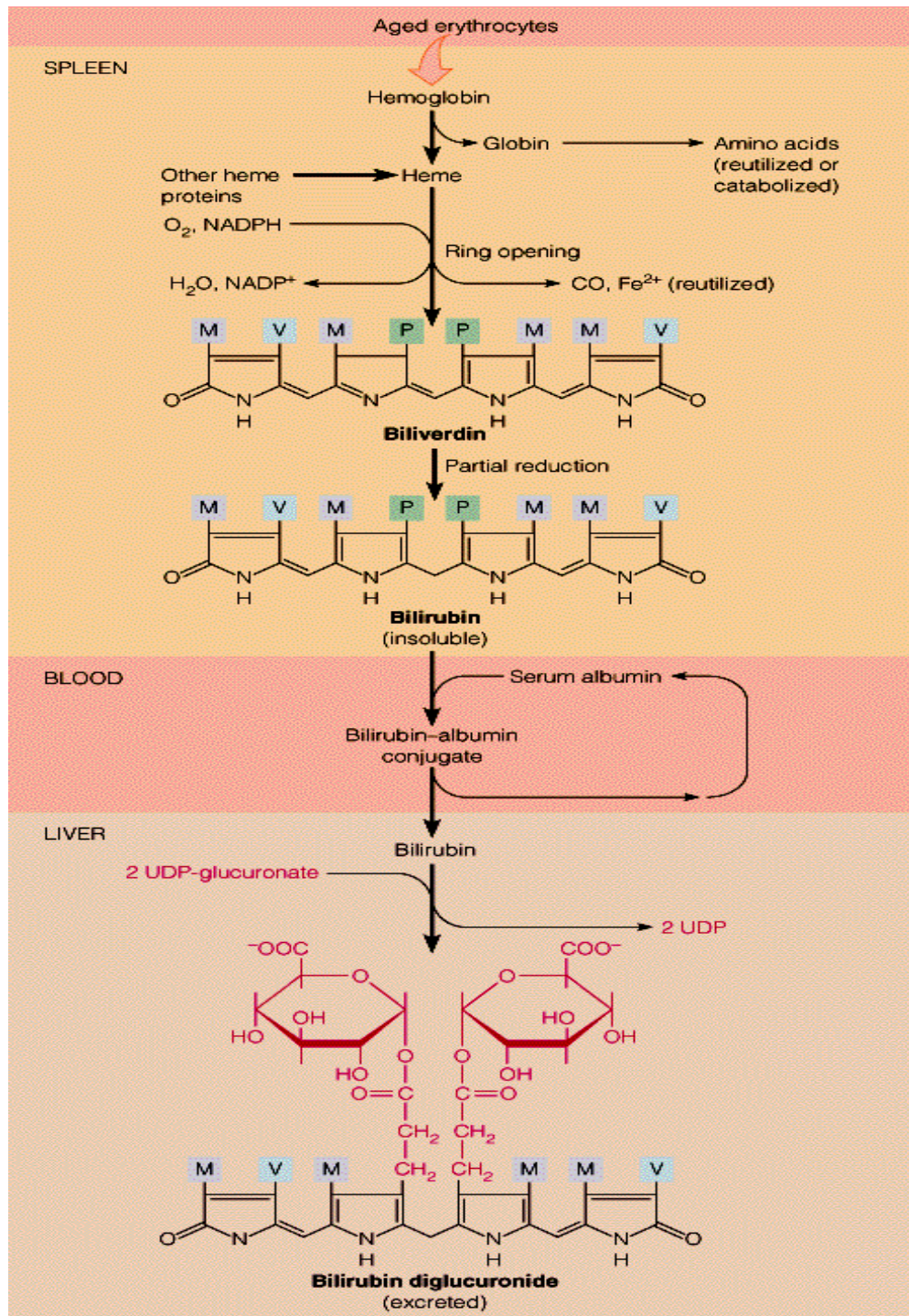
Parce que certains **symptômes sont neurologiques**, le patient peut être traiter pour des maladies neuropsychiatriques (**sédatifs, hypnotiques, anticonvulsivantes**), ce qui **aggravera la porphyrie en augmentant la synthèse de P450**, induisant une synthèse augmentée de l'hème. Dans certains cas, **le traitement peut être fatale**.

Catabolisme du hème

- Le catabolisme ne se produit que sur **le système entier l'hème + globine** ;
- **d'autres dérivés de porphyrine sans Fe ne peuvent pas être catabolisés, étant éliminés dans les urines.**
- Le hème catabolisé provient principalement de globules rouges vieillissants ($T_{1/2} \approx 120$ jours), environ 85%, et les 15% restants d'autres hémoprotéines, principalement des cytochromes et de la myoglobine, enzymes porphyriques, etc.
- La première étape du catabolisme se produit dans les cellules du système réticulo-endothélial (rate, ganglions lymphatiques, la moelle osseuse hématopoïétique et le foie).
- Par jour, $1-2 \times 10^8$ érythrocytes sont détruits - correspondant à 6,5 g d'hémoglobine dégradée, hémoglobine contenant 0,4 g l'hème.
- **La première étape** se déroule dans les microsomes sous l'action de la **hème oxygénase** et nécessitant $3O_2$ et $NADPH, H^+$.
- L'enzyme casse le cycle porphyrinique au niveau du pont α -methyn. Le carbone du pont cassé est excrété sous forme de **CO**, qui est la seule source de CO dans l'organisme.
- **Une partie du CO est éliminé par la respiration, étant une mesure de la quantité d'hème dégradé.**

- Le cycle ouverte c'est la **biliverdine** qui est réduite a **bilirubine**.
- La **bilirubine diffuse** à partir de cellules endothéliales dans **le plasma**. Étant insoluble, **elle est fixée à l'albumine sérique**. (A une concentration normale de 4 g%, l'albumine du sérum peut lier d'environ 70 mg% de bilirubine).
- Il a été constaté cependant dans certaines maladies (ictère nucléaire) que s'il y a une concentration de plus de 25 mg%, la bilirubine diffuse librement, n'étant plus attachée à l'albumine.
- Ce type de **bilirubine est appelée: préhépatique, insoluble, non conjuguée ou indirecte**.
- Le complexe bilirubine-albumine est **capturé par le foie** et la bilirubine est **lié à la ligandine**, une protéine cytosolique du foie.
- Dans le foie, les radicaux propionyle de la bilirubine sont estérifiés avec de **l'acide glucuronique (UDP-glucuronate)**, résultant la **bilirubine diglucuronide (conjuguée)**.
- **La bilirubine conjuguée** est plus soluble et est appelée: **soluble, posthépatique, conjuguée ou directe**. Cela favorise son élimination par la bile dans l'intestin.
- Ici, **dans l'iléon terminal**, la bilirubine est deconjuguée et la bilirubine libre **est réduite** à un dérivé incolore, **urobilinogène**.
- Ce produit, incolore, est **reoxydé** en formant des produits **colorés, appelés urobiline et stercobiline, qui sont des pigments bruns de matières fécales**.

- Une partie de l'urobilinogène (env. 20%) est réabsorbée, atteignant le foie, où se retransforme en bilirubine (sécritée dans la bile).
- La conversion n'est pas complète, une partie de l'urobilinogène, env. 1% se déplace dans le sang et est éliminé dans l'urine.
- La concentration normale de la bilirubine dans le plasma est comprise entre 0,3 à 1 mg/dl, dont la bilirubine non conjuguée est 0,2 à 0,7 mg/dl et la bilirubine conjuguée de 0,1 à 0,3 mg/dl.
- La bilirubine non conjuguée est fortement attaché à l'albumine ou aux lipides et ne peut pas être éliminée dans l'urine, contrairement à celle conjuguée, qui peut être éliminée, ce qui donne l'urine (quand il est éliminé à des concentrations élevées) une couleur jaune-brun intense.
- La bilirubine a une affinité pour les membranes lipidiques en bloquant le fonctionnement des membranes cellulaires, en particulier le système nerveux.



Pathologie du catabolisme d'hème

- Les valeurs de la bilirubine sanguinaire supérieures à 1 mg/dl sont caractéristique a une **hyperbilirubinémie**.
- Si la concentration est plus de 2 à 2,5 mg/dl, la bilirubine diffuse dans les tissus et produise qui couleur caractéristique (**ictère ou "jaunisse"**). Selon l'excès de bilirubine, non conjuguée ou conjuguée, la couleur de la peau et des scléreaux varie du jaune au jaune-vert.
- Une concentration accrue de bilirubine dans le plasma peut avoir plusieurs causes, chacune produisant une pathologie caractéristique:
 - Ictère mécanique** (due à des voies biliaires bloquées) - en cas d'obstruction de la voie biliaire, **la bilirubine conjuguée, hépatique, passe dans le sang et est excrétée dans l'urine.**
 - Ictère congénital** – il est due aux dommages des processus hépatiques de transformation de la bilirubine non-conjuguée en bilirubine conjuguée, par exemple en cas du **déficit de la UDP-glucuronyl transférase**, rencontré dans le syndrome Crigler-Najar et le syndrome de Gilbert. La concentration sanguinaire de la **bilirubine non- conjuguée augment, s'accumule dans les tissues gras (peau, SNC) et est éliminée dans l'urine.**
 - Ictère hémolytique** - est associée aux **maladies hémolytiques**, quand il y a un excès de catabolisme d'hémoglobine, ce qui entraîne **l'augmentation de tous les produits du catabolisme de l'hémoglobine.**

Ictère physiologique du nouveau-né - en raison de l'immaturation du système de métabolisation de la bilirubine dans le foie, le manque de la flore intestinale du nouveau-né, la bilirubine non conjuguée de l'intestin soit s'élimine en tant que telle (le méconium) ou se résorbe, en passant dans le sang. En conséquence, 50% des nouveau-nés présentent de l'ictère dans les premiers jours.

- Aux environ 10% des nouveau-nés, le taux de bilirubine atteint des valeurs de 15-20 mg/dl, et on peut se produire la maladie **kernicterus** (l'ictère nucléaire). Ainsi, l'excès de bilirubine non conjuguée dans le plasma dépasse la capacité de liaison à l'albumine, **traverse la membrane hémato-encéphalique et est stocké au niveau de la substance basale**, ce qui provoque une **faiblesse progressive, de l'inertie et la mort ou des troubles neurologiques permanents**.
- Le traitement doit être instauré rapidement et se compose de:
 - **Photothérapie** – la bilirubine de la peau passe en isomères plus solubles, éliminés dans l'urine.
 - **Phénobarbital** – **inducteur de l'enzyme diglucuronyl transférase (CytP450)**.
 - **Agents de liaison (agar)** qui s'attache à la bilirubine intestinale, bloquant sa réabsorption et l'enlevant par des matières fécales.

Hépatite - **processus inflammatoire** du tissu hépatique dans lequel les dommages cellulaires **augmentent les niveaux de bilirubine conjuguée et non conjuguée**.