

■■■■ **Absorption digestive du fer: le schéma se complète.** Les transporteurs membranaires du fer dans le duodénum, site de son absorption, sont maintenant bien identifiés: il s'agit de DMT1 (*divalent metal transporter*) qui permet son passage à travers la membrane apicale de l'entérocyte, et de la ferroportine ou IREG1 (*iron regulated*) qui assure son export, à travers la membrane basale, vers le sang où il se fixe à la transferrine (*m/s 2000, n° 6-7, p. 833*). Mais, pour être transporté, le fer, qui est présent dans l'alimentation sous forme ferrique (Fe⁺⁺⁺), doit d'abord être réduit par une ferriréductase. Le groupe de R.J. Simpson avait déjà identifié IREG1 en utilisant une stratégie de clonage sous-tractif afin d'isoler des ADNc surexprimés en cas de déficit en fer [1]. Il existait alors un deuxième ADNc dont l'expression était aussi augmentée par le déficit en fer. Cet ADNc code pour une protéine nommée Dcytb (*duodenal cytochrome b*) du fait de son homologie avec le cytochrome b558 de mouton, et Dcytb n'est autre que cette ferriréductase membranaire [2]. Les auteurs montrent en effet que la protéine est bien localisée sur la membrane apicale des entérocytes du duodénum, que son expression est augmentée dans les conditions physiologiques dans lesquelles l'absorption intestinale de fer est augmentée et, surtout, que son expression dans l'ovocyte de Xénope ou dans des cellules intestinales augmente de façon importante l'activité ferriréductase de ces cellules. Enfin, s'il existait encore un doute, l'ajout d'un anticorps spécifique de Dcytb sur des fragments de duodénum inhibe leur activité réductase. De façon surprenante, Dcytb ne ressemble pas aux ferriréductases déjà connues des plantes ou de la levure, en particulier elle ne contient pas les motifs classiques de liaison pour des co-facteurs donneurs d'électrons comme le NADH, le NADPH ou la flavine. Comme le cytochrome b558, Dcytb pourrait en effet recevoir des électrons de l'ascorbate. L'identification

de cette enzyme apporte ainsi une pièce importante au puzzle des mécanismes qui gouvernent l'homéostasie du fer.

- [1. McKie AT, *et al. Mol Cell* 2000; 403: 776-81.]
 [2. McKie AT, *et al. Science* 2001; 291: 1755-9.]

■■■■ **Un récepteur pour l'élimination du fer de l'hémoglobine.** Les macrophages jouent un rôle essentiel dans le métabolisme du fer de l'hémoglobine (Hb). Ils phagocytent les érythrocytes en fin de vie, et peuvent aussi capter l'hémoglobine libérée par rupture du globule rouge au cours d'une hémolyse intravasculaire, ou des érythrocytes immatures dans la moelle. Il s'agit là d'une protection majeure contre les propriétés toxiques oxydatives du fer de l'hème. C'est dans le macrophage que l'hème est converti en bilirubine et le fer recyclé. Si les récepteurs impliqués dans la reconnaissance d'érythrocytes sénescents ont été identifiés, on connaissait moins bien, en revanche, le mode d'élimination de l'hémoglobine dans le plasma. On sait cependant que l'haptoglobine (Hp) fixe l'hémoglobine libre, et que son taux diminue lors d'une hémolyse. Un travail récent dû à des chercheurs d'Aarhus au Danemark et Oxford en Grande-Bretagne a permis de préciser le mécanisme en cause [1]. Par chromatographie d'affinité avec le complexe Hp-Hb, un récepteur potentiel de 130 Kda (M130) présent dans les membranes des macrophages a été identifié. L'examen par spectroscopie de masse de l'hydrolysate tryptique de M130 montre que cette protéine est identique à la protéine CD163, récepteur d'épuration *scavenger* à domaine riche en cystéines, dont la régulation est assurée par des médiateurs pro- et anti-inflammatoires, et qui n'est exprimé que dans les monocytes et les macrophages [2]. Cette protéine a été obtenue à l'état pur à partir de la rate, mais

aussi du foie ou du placenta. Les auteurs ont étudié son affinité pour les variantes du complexe Hp-Hb, selon que l'Hp est sous forme d'homodimère Hp(1-1), ou de multimère Hp(2-2). Alors que l'Hb ou l'Hp libres ne se fixent pas sur CD163, les deux complexes Hp-Hb ont une affinité élevée, surtout celle du complexe multimérique (x 10 environ), prouvant que la formation du complexe expose un néo-épitope de liaison. Enfin, CD163 permet l'endocytose des complexes Hp-Hb, fixation et endocytose étant inhibés par des anticorps anti-CD163. L'ensemble du mécanisme est aussi dépendant du Ca²⁺. Ainsi, CD163, dont la régulation, comme celle de l'Hp, est sous l'influence des médiateurs de l'inflammation aiguë (interleukines et glucocorticoïdes), est une protéine d'épuration de l'Hb. Elle pourrait assurer le transfert du fer dans le macrophage et, en association avec la ferroportine-1 (*m/s 2000, n° 6-7, p. 833*) qui permet son transport hors du macrophage, jouer un rôle important dans l'homéostasie du fer.

- [1. Kristiansen M, *et al. Nature* 2001; 409: 198-201.]
 [2. Buechler C, *et al. J Leukoc Biol* 2000; 67: 97-103.]

Diplôme inter-universitaire de cytométrie en recherche et en clinique

La prochaine session du DIU, organisée par l'École Pratique des Hautes Études et les Universités Joseph Fourier et Reims-Champagne-Ardenne, aura lieu en 2001-2002. Comme les autres années, quatre modules sont prévus :

22-26 octobre 2001 à Grenoble,
 26-30 novembre 2001 à Grenoble,
 21-25 janvier à Reims
 et 18-22 mars à Grenoble.

En raison du nombre limité de places, les candidats intéressés par cet enseignement doivent rapidement adresser leur lettre de candidature et contacter le service de la formation continue de leur établissement.

Pour toute information, contacter :
 Xavier Ronot, tél. : + 33 (0)4 76 54 94 63
 Fax : + 33 (0)4 76 54 94 14
 E-mail : xavier.ronot@ujf-grenoble.fr