

Nouveaux regards sur

Le fer qui parvient à la moelle osseuse ne serait pas uniquement utilisé pour l'hémoglobine. Il participerait aussi à la synthèse d'une autre protéine, la ferritine, que l'on croyait exclusivement fabriquée dans le foie.



PAR Vincent Balter, chargé de recherche CNRS au laboratoire de sciences de la Terre de l'École normale supérieure de Lyon. Ses travaux sont financés par les fondations Bullukian et Mérieux.

Dans le corps humain, le fer est le troisième métal le plus abondant, après le calcium et le magnésium. Il joue un rôle vital. C'est en effet un élément essentiel de l'hémoglobine, protéine que l'on trouve dans les globules rouges et qui est impliquée dans le transport de l'oxygène.

Cette fonction ne représente toutefois qu'une partie du cycle *a priori* bien connu du fer dans l'organisme. Après avoir été ingéré, le fer pénètre d'abord les parois de l'intestin, où il est capté dans le milieu extracellulaire, par une protéine que l'on appelle la transferrine. De là, il est dirigé vers d'autres parties de l'organisme, en fonction des besoins : soit vers la moelle osseuse pour former l'hémoglobine

donc ; soit vers le foie, où il est stocké sous forme de ferritine [fig. 1].

Mais il arrive parfois que la mécanique se dérègle, et que l'organisme se retrouve en carence de fer ou, au contraire, en surcharge. Ces deux phénomènes sont fréquents : on estime par exemple que 1 Français sur 300, soit plus de 200 000 personnes, est atteint d'une surcharge en fer [1]. Pour établir le diagnostic, on étudie la concentration du fer (ou de sa protéine associée) dans l'organisme. Sauf que cette mesure ne renseigne que partiellement sur la nature des dérèglements métaboliques mis en jeu. Nous avons donc imaginé, dans notre laboratoire de Lyon, faire une étude plus qualitative de cette concentration du fer. C'est en effectuant ces recherches que nous avons remis en question les connaissances actuelles sur le cycle du fer dans l'organisme.

À quelques exceptions près, les éléments chimiques existent sous différentes formes appelées isotopes. Les propriétés chimiques des isotopes d'un même élément sont identiques, car le nombre de protons (donc d'électrons) ne varie pas. En revanche, ils diffèrent par le nombre de neutrons dans leur noyau, ce qui entraîne des différences de masse entre eux. Ces différences de masse sont à l'origine d'effets appelés fractionnements isotopiques : au cours d'une réaction chimique, par exemple, l'un des isotopes peut se concentrer dans l'un des produits préférentiellement à un autre. Ces fractionnements fournissent des renseignements précieux sur d'éventuels dérèglements métaboliques.

Pour nos recherches, nous avons utilisé un spectromètre de masse à haute résolution. Prévu au départ pour aider

les géochimistes à analyser les isotopes des métaux contenus dans les minéraux, cet appareil s'est révélé aussi efficace dans l'étude approfondie des métaux contenus dans l'organisme, comme l'a montré dès le début des années 2000 une équipe des universités de Berne et de Zurich [2]. Notre objectif était de mesurer la composition précise des isotopes du fer dans l'organisme [3].

Le fer (Fe) possède 4 isotopes stables qui ont les masses 54, 56, 57 et 58, dont les abondances naturelles sont respectivement de 5,8 %, 91,7 %, 2,2 % et 0,3 %. Pour les besoins de nos travaux, nous nous sommes concentrés sur les isotopes qui apparaissent dans l'organisme en plus grande abondance : fer 54 (^{54}Fe) et fer 56 (^{56}Fe).

Moins de fer. Grâce à une cinquantaine de jeunes volontaires, nous avons effectué des prélèvements sanguins, que nous avons centrifugés. Lors de cette opération, les globules rouges tombent au fond du tube en formant un culot. Au-dessus surnage un liquide jaunâtre, le plasma. Le fer présent dans le plasma est principalement associé à la transferrine, alors que celui des globules rouges est intégré à l'hémoglobine. Nous avons ensuite effectué la mesure normalisée des rapports d'abondance des isotopes fer 54 et fer 56, notée $^{54}\text{Fe}/^{56}\text{Fe}$. Nous avons alors constaté une très légère différence : 0,06008 pour l'hémoglobine, 0,06003 pour la transferrine.

Cette différence signifie qu'il y a moins de ^{56}Fe dans l'hémoglobine que dans la transferrine. Autrement dit, qu'il y a eu un fractionnement isotopique du fer au cours de la synthèse d'hémoglobine à partir de la transferrine. Cela pose un problème important. Selon le cycle du

L'essentiel

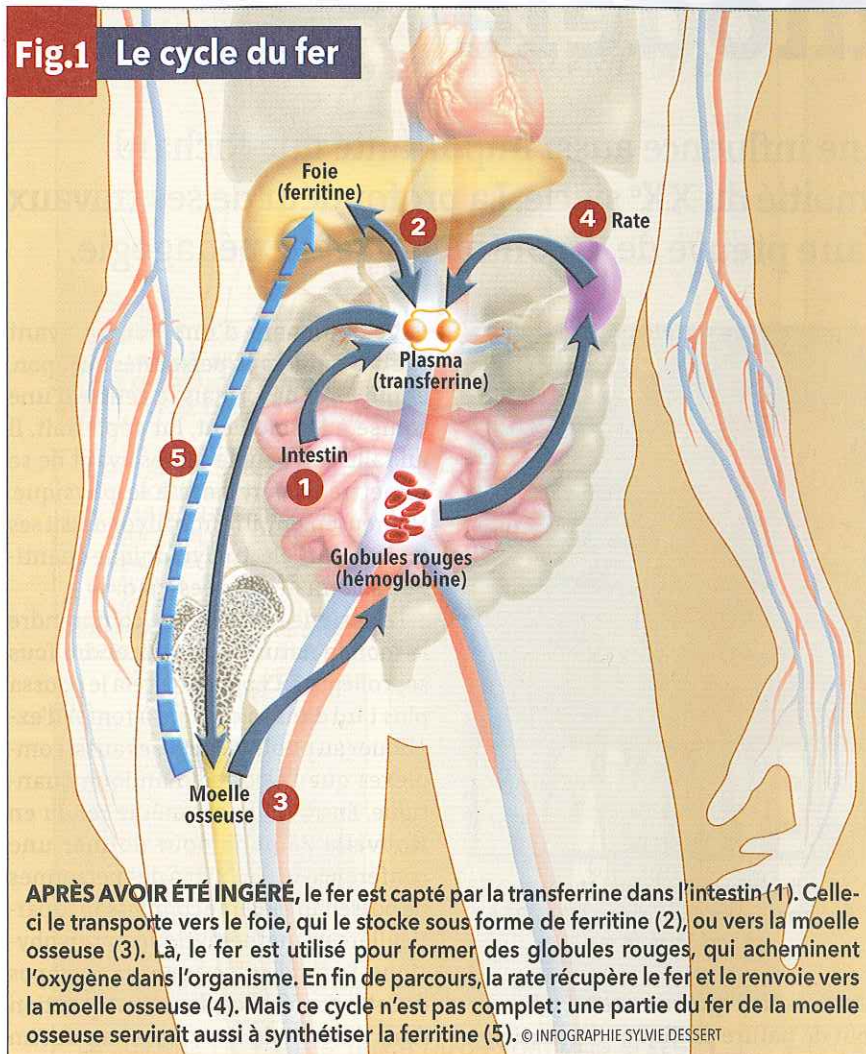
> **TOUT LE FER** apporté dans la moelle osseuse ne serait pas utilisé pour l'hémoglobine.

> **LE FER RESTANT** serait employé pour la synthèse d'une autre protéine : la ferritine.

> **CETTE DÉCOUVERTE** remet en question la compréhension du cycle du fer dans sa globalité.

le métabolisme du fer

Fig.1 Le cycle du fer



APRÈS AVOIR ÉTÉ INGÉRÉ, le fer est capté par la transferrine dans l'intestin (1). Celle-ci le transporte vers le foie, qui le stocke sous forme de ferritine (2), ou vers la moelle osseuse (3). Là, le fer est utilisé pour former des globules rouges, qui acheminent l'oxygène dans l'organisme. En fin de parcours, la rate récupère le fer et le renvoie vers la moelle osseuse (4). Mais ce cycle n'est pas complet : une partie du fer de la moelle osseuse servirait aussi à synthétiser la ferritine (5). © INFOGRAPHIE SYLVIE DESSERT

fer que nous évoquions au début, tout le fer apporté par la transferrine dans la moelle osseuse devrait en effet ressortir associé à l'hémoglobine. Or, les rapports isotopiques du fer de la transferrine et de l'hémoglobine montrent que ce n'est pas le cas. Ce qui est impossible : les lois de conservation de la masse stipulent en effet qu'on ne peut créer ou faire disparaître de la matière.

Où est donc passé le ^{56}Fe qui manque dans l'hémoglobine ? Nous avons envisagé deux pistes. La première est que ce qui manque en ^{56}Fe dans l'hémoglobine est resté dans la moelle osseuse lors de la synthèse. Nous l'avons rapidement

écartée. En effet, si la moelle osseuse accumulait le ^{56}Fe au cours du temps, alors le rapport $^{54}\text{Fe}/^{56}\text{Fe}$ devrait évoluer constamment. Mais, à cause des contraintes de conservation de masse, c'est tôt ou tard chacun des organes impliqués dans le cycle du fer qui devrait dériver isotopiquement. Pour valider cette hypothèse, il faudrait ainsi observer une corrélation entre le rapport $^{54}\text{Fe}/^{56}\text{Fe}$ d'un des organes, par exemple l'hémoglobine et l'âge de l'individu. Or, en comparant les échantillons de nos jeunes volontaires avec ceux de classes d'âges différentes, nous avons remarqué qu'une telle corrélation n'existe pas.

Nous avons donc envisagé une autre piste : qu'il y ait, en même temps que l'hémoglobine, la synthèse d'une autre protéine dans la moelle osseuse. Afin d'obéir aux lois de conservation de masse, cette protéine aurait un rapport $^{54}\text{Fe}/^{56}\text{Fe}$ qui équilibrerait celui de l'hémoglobine par rapport à la transferrine. En tenant compte du flux de transferrine qui entre dans la moelle osseuse et de celui d'hémoglobine qui en sort, on peut calculer que le fer de cette protéine devrait avoir un rapport $^{54}\text{Fe}/^{56}\text{Fe}$ d'environ 0,05998.

Synthèse de la ferritine. Quelle peut être cette protéine ? La meilleure candidate est la ferritine. La ferritine est la principale forme de stockage du fer dans l'organisme. Elle se trouve principalement dans le foie, mais circule aussi en faibles quantités dans le plasma. La mesure du rapport $^{54}\text{Fe}/^{56}\text{Fe}$ de biopsies de foie a permis d'obtenir une valeur moyenne de 0,06, très proche donc de la valeur calculée.

Quelles sont les implications physiologiques de cette découverte ? La conséquence principale serait que la synthèse de ferritine n'est pas réalisée dans le foie à partir de transferrine, mais dans la moelle osseuse et en même temps que l'hémoglobine. Une fois synthétisée dans la moelle osseuse, la ferritine circulerait dans le sang pour s'accumuler dans le foie.

L'existence de ce nouveau flux de fer, jusque-là invisible par les techniques classiques de biochimie, a des conséquences importantes sur la compréhension du cycle dans sa globalité. Il associerait beaucoup plus intimement le fer dit circulant, c'est-à-dire celui qui est associé à l'hémoglobine, au fer dit de réserve, associé lui à la ferritine stockée dans le foie. En d'autres termes, pas d'hémoglobine sans ferritine, et vice-versa ! ■

[1] <http://bit.ly/GDgWVC>

[2] T. Walczyk et F. von Blackenburg, *Science*, 295, 2065, 2002.

[3] F. Albarède et al., *Metallomics*, 3, 926, 2011.