

FICHE UE8 COURS 3 : MÉTABOLISME DU FER (suite et fin)

➤ TRANSPORT DU FER SÉRIQUE

DMT1= Acquisition et trafic intracellulaire du Fer. Transport de tous les ions divalents, mais Fe⁺⁺⁺. Co-transport H⁺.

2 isoformes qui diffèrent par extrémité C-ter :

- Au niveau de l'intestin, pour le transport à travers la membrane apicale
- Au niveau de l'endosome, passage de Fe de l'endosome au cytosol

Transferrine (TF)= transporteur du Fer dans le lit vasculaire. Glycoprotéine avec 2 sites de fixation au Fe³⁺.

Périphérie -> Cellules besoin en Fe expriment rTF1. Affinité TF pour rTF1 augmente quand coef de sat de la TF augmente. Si rTF1 exprimé longtemps + carence martiale globale (=TF vide), alors clivage du récepteur et devient soluble dans la circulation rsTF. Dosage de rsTF permet de diagnostiquer carence martiale périphérique.

2 types de carence martiale :

- Rétention de Fe dans les tissus de stockage et carence dans les tissus périph (Ferritine augmentée et coef sat TF diminuée) : dépend de la remise à disposition du Fer après erythrophagocytose => **Carence périphérique**
- Ferritine, coef TF augmentés et rTF augmenté => **Carence globale vraie** (situation de carence ou pertes chroniques anormales) associée à une anémie microcytaire (VGM bas)

Foie -> rTF2 permet au foie de tester le taux de saturation de la TF et d'activer ou non la synthèse d'hepcidine. (senseur)

Absorption du Fe par la cellule : expression du rTF car besoin de Fe et fixation de la TF saturée > endocytose du complexe rTF-TF (formation d'un endosome). Acidification pH (env 5) de l'endosome par des ATPases (pompes à H⁺) permet la dissociation : Fe³⁺ -> Fe²⁺ donc Fe se dissocie de TF. TF se dissocie du récepteur. En plus, STEAP3 va amplifier le passage Fe³⁺ > Fe²⁺.

DMT1 (endosome) fait sortir Fe²⁺ dans le cytosol. Constitution d'un pool de Fe libre potentiellement très toxique > 2 devenir : soit mis en stock dans la ferritine, soit utilisé selon les besoins (dans la mito pour le métabo oxydatif, ou activation de centre Fe-S)

➤ FER DE L'HEME

90% Fe organisme > Hb.

Viellissement des GR=éryptose. Phagocytose des GR sénescents (110-120j) et dégradation de l'hème pour recycler le Fer.

HMOX

BVRA

HEME -----> Biliverdine + CO + Fe²⁺. Biliverdine -----> Bilirubine

(HMOX= hème oxygénase ; BVRA= biliverdine réductase A)

Conjugaison de la bilirubine au niveau du foie.

Devenir du Fe²⁺ : stocké dans la Ferritine, soit sort du macrophage par la Ferroportine (FPN). Fe²⁺ oxydé en Fe³⁺ par la céruléoplasmine, puis pris en charge par la TF.

➤ STOCKAGE DU FER : LA FERRITINE

Ferritine= hétéropolymère 24 SU. 2 isoformes sur 2 chromosomes différents (H>chr11, L>chr19) + la ferritine mitochondriale=mitoferrine (chr5). Rôle : protection de la cellule contre le stress oxydatif.

Compositions SU varient : Foie=100% de L et dans les cellules cancéreuses=100% de H.

Fonctions différentes : H=ferroxydase (Fe²⁺ >Fe³⁺) et L facilite la formation du noyau ferrique à l'intérieur de la molécule de ferritine.

Ferritine sérique= 20-250 µg/L. Sous la forme L le plus souvent, et contenant peu de fer.

Dosage dans le sang : -augmentée= surcharge en fer (génétique ou secondaire > cas des polytransfusés), états inflammatoires et infectieux, syndrome cataracte hyperferritinémie, cancers...

-diminuée=carence martiale, même dans les tissus de stockage.

➤ **REGULATION** à 2 niveaux : au niveau intracellulaire et à l'échelle de l'organisme

- Niveau intracellulaire : IRP1/2, action en post-transcriptionnel/pré-traductionnel

Structure tige boucle au niveau de l'ARNm non codant (5' et 3')=IRE. Fixation des IRP (protéines à centre Fe-S) sur les IRE en 5' ou 3' va déterminer l'action activatrice ou inhibitrice. Fixation en 5'=blocage de la traduction et 3'=stabilisation de l'ARNm.

Cas d'une carence en Fer > IRP sous « forme ouverte » :

- IRP se fixe en 5' de l'IRE de la ferritine afin d'empêcher sa traduction
- IRP se fixe en 3' de l'IRE de la transferrine, afin d'augmenter sa traduction.

Trop de fer dans la cellule > IRP sous « forme fermée », il ne peut donc pas se fixer. L'ARNm de la ferritine est traduit et celui de la transferrine est dégradé.

- Echelle de l'organisme : Chef d'orchestre=**Hepcidine (25 aa)**, hormone peptidique majoritairement hépatique et hyposidérémiant (bloque l'absorption et la mise à disposition du fer)

Cibles de l'hepcidine :

- Macrophage : internalisation de la FPN donc bloque le relargage du Fer dans le sang
- Intestin : inhibition de l'expression de DMT1 par les cellules de la crypte

En cas d'inflammation : augmentation de l'hepcidine

Résumé : -Augmentation de l'hepcidine et diminution du fer= anémie microcytaire ou anémie inflammatoire
-Diminution de l'hepcidine et augmentation du fer = HEMACHROMATOSE

Régulation de l'hepcidine : 4 stimuli

- Carence : MT2 clive HJV, qui ne fonctionne plus avec BMP. Absence d'activation de la voie SMAD ce qui inhibe l'hepcidine. Le fer peut donc pénétrer dans la cellule.
- Surcharge : rTF2 forme un complexe avec HFE et β -2-M. Activation par la TF. Activation de la voie MAPK/Erk. Au final, on a activation de l'hepcidine.
- Hypoxie : voie de l'HF1 qui inhibe l'hepcidine. En plus, érythroferrone (inhibiteur de la synthèse de l'hepcidine)
- Inflammation : récepteur à IL-6 et activation de la voie JAK/STAT3. Activation de l'hepcidine.

➤ **HEMOCHROMATOSES HÉRÉDITAIRES** (principales pathologies liées au Fer, cf Ronéo)

Mutations des gènes qui participent à la régulation de l'hepcidine. Perception de l'équilibre par le foie est perturbée.

- Type 1 (autosomique récessif) : Mutation HFE (C282Y)
- Type 2 (autosomique récessif) : hémochromatose hémojuvénile Surcharge en fer sévères, dès l'adolescence. Anomalies de différenciation sexuelle (hypogonadisme, hypogonadotrope)
 - 2a : mutation de HJV.
 - 2b : mutation de l'hepcidine.
- Type 3 (autosomique récessif) : mutation du rTF2 ce qui entraîne une absence de perception par le foie de la surcharge
- Type 4 (autosomique dominant) : mutations dans les cibles de l'hepcidine > FPN mutée. Hepcidine est normale, et il y a perception de la surcharge.
 - 4a : perte de fonction « classique ». Surcharge cellulaire en fer=rétention du fer par le macrophage (ferritine augmentée), rTF normal (ou bas) => Pronostic meilleur car surcharge seulement au niveau du macrophage
 - 4b : gain de fonction. Ferritine et coefficient de saturation de la TF augmentés