

M/S : médecine sciences



**La pêche au gène chez le poisson zèbre**  
**Identification du transporteur du fer mitochondrial**  
**Gene fishing in zebrafish**  
**Identification of the iron mitochondrial transporter**

Sophie Vaultont et Lydie Viatte

Volume 22, numéro 5, mai 2006

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/013170ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)  
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer ce document

Vaultont, S. & Viatte, L. (2006). La pêche au gène chez le poisson zèbre :  
identification du transporteur du fer mitochondrial. *M/S : médecine sciences*,  
22(5), 466–468.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des  
services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique  
d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

**é**rudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de  
l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à  
Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

## La pêche au gène chez le poisson zèbre Identification du transporteur du fer mitochondrial

Sophie Vaulont, Lydie Viatte

Inserm U567, CNRS UMR-S 8104,  
Faculté de Médecine René Descartes, Institut Cochin,  
24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
[vaulont@cochin.inserm.fr](mailto:vaulont@cochin.inserm.fr)  
[viatte@cochin.inserm.fr](mailto:viatte@cochin.inserm.fr)

> La pêche a souvent été miraculeuse en utilisant le poisson zèbre comme système génétique pour cloner de nouveaux gènes impliqués dans l'hématopoïèse et le métabolisme du fer (pour revue, voir [1]). Quelle en est la méthode ? Le principe est simple. Après mutagenèse chimique, les embryons de poisson ayant des signes d'anémie sont sélectionnés. Cette opération est facile car les œufs de poisson, qui sont fécondés dans le milieu extérieur, sont optiquement clairs, permettant ainsi l'observation directe de la circulation des cellules sanguines. Des groupes de complémentation sont ensuite définis et la caractérisation du gène muté responsable du défaut phénotypique est réalisée par clonage positionnel. Ainsi, plus de 26 groupes de complémentation ont été caractérisés et déjà une dizaine de gènes, impliqués pour la plupart dans des pathologies du fer chez l'homme, ont été clonés (Tableau 1)<sup>1</sup>. C'est cette stratégie de clonage positionnel qui vient d'être utilisée par une équipe américaine pour identifier le gène responsable de la mutation *frascati*, *frs*, chez le poisson zèbre [2].

Les embryons mutants *frs* présentent, 36 h après fécondation, un compartiment érythropoïétique très largement diminué : ces embryons développent une anémie sévère par arrêt de la différenciation des érythrocytes au stade pro-érythroblaste. Le nombre d'embryons mutants qui se développent jus-

qu'à l'état adulte est très faible. Les rares survivants sont pâles, présentent un retard de croissance et une forte cardiomégalie, signes classiques d'insuffisance cardiaque. Le gène responsable de l'anomalie phénotypique du mutant *frs* code pour une protéine apparentée à la famille des transporteurs mitochondriaux SLC25 [3] et baptisée mitoferrine (*mfn*) par les auteurs. L'ADNc pleine longueur de la mitoferrine

a été cloné chez le poisson zèbre ; il code une protéine de 333 acides aminés d'une masse calculée de 37 kDa. Le gène *mitoferrine* s'exprime de façon abondante et spécifique dans la masse cellulaire intermédiaire de l'embryon de poisson (l'équivalent du sac vitellin extra-embryonnaire de mammifères). Cette expression embryonnaire est sous la dépendance du facteur de transcription Gata-1, facteur essentiel pour la

Mutant	Protéine	Maladie chez l'homme
<i>chardonnay</i>	Divalent Metal Transporter1 (DMT1)	Anémie microcytaire
<i>chablis</i>	Protéine 4.1r	Elliptocytose héréditaire
<i>chianti</i>	Récepteur de la transferrine 1	-
<i>dracula</i>	Ferrochélatase	Protoporphyrine érythroïde
<i>moonshine</i>	TIF1 $\gamma$	-
<i>retsina</i>	Band3	Anémie dysérythropoïétique congénitale
<i>riesling</i>	Spectrine $\beta$	Sphérocytose héréditaire
<i>sauternes</i>	Aminolévulinate synthase $\delta$	Anémie sidéroblastique congénitale
<i>vlad tepes</i>	Gata-1	Anémie dysérythropoïétique familiale et thrombocytopénie
<i>weissherbst</i>	Ferroportine	Hémochromatose de type 4
<i>yquem</i>	Uroporphyrinogène décarboxylase	Porphyrie cutanée tardive et porphyrie hépato-érythroïde
<i>zinfandel</i>	Locus globine	Thalassémie
<i>frascati</i>	Mitoferrine	?

Tableau 1. Gènes clonés chez le poisson zèbre et leurs implications dans des maladies chez l'homme.

<sup>1</sup> Que les amateurs de vin se tiennent sur leurs gardes, ces mutants ne sont pas recommandés pour la dégustation...



en fer de la levure qui peut être assuré par la mitoferrine2 (de même, dans les cellules non-érythroïdes du poisson, le transfert mitochondrial du fer est probablement assuré par la mitoferrine2). En revanche, les quantités importantes de fer nécessaires au cours de la différenciation érythroïde semblent pouvoir n'être suppléées que par la mitoferrine1.

Enfin, la dernière série d'expériences démontrant l'activité de la mitoferrine dans l'import de fer mitochondrial a utilisé des clones stables de levure *mrs3/4* exprimant un gène rapporteur codant pour une enzyme mitochondriale dont l'activité est dépendante du fer. Les auteurs montrent que l'activité de cette enzyme est réduite de moitié dans la souche mutante *mrs3/4*. Après transfection de l'ADNc de la mitoferrine de

poisson, cette activité retourne à la normale, indiquant bien que la mitoferrine a permis au fer de rentrer dans la mitochondrie et, par la même, d'activer l'enzyme.

En conclusion, ce travail a permis de caractériser la protéine responsable du transport du fer mitochondrial, la mitoferrine1 pour les précurseurs érythroïdes et, probablement, la mitoferrine2 pour les cellules non-érythroïdes. Ce transport de fer est crucial pour la production mitochondriale de l'hème, composant essentiel du métabolisme du fer. En effet, on retrouve l'hème non seulement dans l'hémoglobine du globule rouge mais également dans la myoglobine, la neuroglobine ainsi que toutes les enzymes à groupement prosthétique (catalase, peroxydase, cytochrome, *nitric oxid synthase*...). Il

y a fort à parier que tout dérèglement de la mitoferrine soit responsable de pathologie(s) chez l'homme. ♦

### Gene fishing in zebrafish : identification of the iron mitochondrial transporter

#### RÉFÉRENCES

1. De Jong JL, Zon LI. Use of the zebrafish system to study primitive and definitive hematopoiesis. *Annu Rev Genet* 2005 ; 39 : 481-501.
2. Shaw GC, Cope JJ, Li L, et al. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation. *Nature* 2006 ; 440 : 96-100.
3. Wohlrab H. The human mitochondrial transport protein family : identification and protein regions significant for transport function and substrate specificity. *Biochim Biophys Acta* 2005 ; 1709 : 157-68.
4. Li L, Kaplan J. A mitochondrial-vacuolar signaling pathway in yeast that affects iron and copper metabolism. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 33653-61.
5. Latunde-Dada GO, Simpson RJ, McKie AT. Recent advances in mammalian haem transport. *Trends Biochem Sci* 2006 ; 31 : 182-8.

## NOUVELLE



### La duplication du gène APP, cause de maladie d'Alzheimer associée à une importante angiopathie amyloïde

Dominique Champion, Didier Hannequin

> Lorsqu'en 1906 Alois Alzheimer décrit la maladie qui porte son nom, il rapporta la présence de lésions particulières dans le cerveau des patients : les plaques séniles extracellulaires et les dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires. Il fallut attendre le milieu des années 1980 et les travaux respectifs de G. Glenner et J.P. Brion pour que les constituants majeurs de ces deux lésions soient caractérisés : il s'agit, d'une part, d'un peptide de 39 à 42 acides aminés, le peptide A $\beta$ , produit lors du clivage séquentiel d'une protéine intramembranaire nommée APP (*amyloid precursor protein*) et, d'autre part, d'une protéine liée aux

microtubules, la protéine Tau.

Les analyses génétiques menées depuis 15 ans ont montré que le déterminisme de la maladie d'Alzheimer est complexe. Dans la majorité des cas, il est polyfactoriel. Un facteur de risque génétique impliqué dans ces formes communes, l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'apolipoprotéine E, a été identifié. Dans une minorité de cas, le déterminisme est autosomique dominant avec pénétrance complète à l'âge de 60 ans. Des mutations de type faux sens sur deux gènes, le gène APP et le gène de la préséniline 1 (*PSEN1*), sont responsables de la grande majorité de ces formes mendéliennes à début pré-

Inserm U614,  
Faculté de Médecine-Pharmacie de Rouen,  
22, boulevard Gambetta,  
76183 Rouen Cedex 01, France.  
[dominique.champion@univ-rouen.fr](mailto:dominique.champion@univ-rouen.fr)

coce. Les études menées au cours des années 1990 ont montré que la conséquence de ces diverses altérations génétiques était univoque. Dans tous les cas, elles s'accompagnent d'une surproduction du peptide A $\beta$  42, qui est la forme la plus agrégable de ce peptide. Les mutations identifiées sur le gène APP sont essentiellement localisées au niveau des sites de clivage du peptide A $\beta$  sur son précurseur et interfèrent avec ce clivage. La préséniline 1 est, pour sa part, un membre essentiel du complexe  $\gamma$ -sécrétase,