



**HAL**  
open science

## **Propriétés inattendues de l'échangeur anionique du globule rouge. La leçon des poissons.**

Helene Guizouarn, S. Martial, Franck Borgese

### ► **To cite this version:**

Helene Guizouarn, S. Martial, Franck Borgese. Propriétés inattendues de l'échangeur anionique du globule rouge. La leçon des poissons.. Médecine/Sciences, 2006, <10.1051/medsci/20062210824>. <hal-02375975>

**HAL Id: hal-02375975**

**<https://hal.science/hal-02375975v1>**

Submitted on 22 Nov 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

la période de 5 à 6 mois a eu pour conséquence l'augmentation très significative du nombre de plaques, ainsi que leur volume, mettant ainsi en évidence le rôle neuroprotecteur et naturel de ces cellules dans la maladie d'Alzheimer. De plus, ces effets sont propres à cette période où le recrutement est le plus intense et le plus dynamique.

### Conclusions

Les microglies provenant de la moelle osseuse offrent un potentiel formidable en vue du traitement de la maladie d'Alzheimer, puisqu'elles sont attirées vers les protéines toxiques et sont en mesure de les éliminer. Il est intéressant de noter que des protéines toxiques sont présentes dans d'autres maladies neurodégénératives, telle que l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson et la superoxyde dismutase dans la sclérose latérale amyotrophique. Les cellules

souches de la moelle osseuse pourront ainsi se diriger vers les différents foyers inflammatoires provoqués par ces protéines toxiques. Elles ont aussi l'avantage, contrairement aux autres types de cellules souches, d'infiltrer de façon naturelle les régions endommagées et de s'adapter aux conditions inflammatoires. De plus, le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques évitera le rejet des cellules génétiquement modifiées, puisque le patient servira à la fois de donneur et de receveur. Il nous reste maintenant à trouver la façon de rendre ces cellules plus résistantes, à sélectionner de meilleurs phagocytes par exemple, plus spécifiques à la  $\beta$ A (ou à d'autres protéines toxiques), tout en évitant l'emballement de la réponse inflammatoire. Un très beau défi scientifique et médical à relever !  $\diamond$

**Bone marrow stem cells to the rescue of Alzheimer's disease**

### RÉFÉRENCES

1. Dickson DW, Farlo J, Davies P, et al. Alzheimer's disease. A double-labeling immunohistochemical study of senile plaques. *Am J Pathol* 1988 ; 132 : 86-101.
2. Malm TM, Koistinaho M, Parepalo M, et al. Bone-marrow-derived cells contribute to the recruitment of microglial cells in response to beta-amyloid deposition in APP/PS1 double transgenic Alzheimer mice. *Neurobiol Dis* 2005 ; 18 : 134-42.
3. Stalder AK, Ermini F, Bondolfi L, et al. Invasion of hematopoietic cells into the brain of amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 11125-32.
4. Simard AR, Soulet D, Gowing G, et al. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Neuron* 2006 ; 49 : 489-502.

### NOUVELLE

## Propriétés inattendues de l'échangeur anionique du globule rouge

### La leçon des poissons

Hélène Guizouarn, Sonia Martial, Franck Borgese

Laboratoire de physiologie des membranes cellulaires, FRE2721 CNRS-Université de Nice. Bâtiment de sciences-naturelles, 28, avenue Valrose, 06108 Nice Cedex 2, France.

[Helene.GUIZOUARN@unice.fr](mailto:Helene.GUIZOUARN@unice.fr)

> Bien qu'étudié depuis plus de 50 ans, l'échangeur anionique (ou AE, *anion exchanger*)  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  encore appelé bande 3 dans les globules rouges, est toujours capable de nous surprendre. Cette protéine de 911 acides aminés chez l'homme, qui est la principale protéine membranaire dans les globules rouges fait partie de la famille des AE1 codés par le gène *slc4a1* que l'on retrouve dans tout le règne animal. L'AE1 catalyse l'échange électroneutre d'un ion

chlorure et d'un ion bicarbonate de part et d'autre de la membrane plasmique. Son abondance dans la membrane érythrocytaire permet une diffusion très rapide des ions bicarbonates à travers la membrane cellulaire. Ce phénomène contribue à la respiration en augmentant considérablement la capacité sanguine de transport du  $\text{CO}_2$  qui, diffusant dans les globules rouges, est hydraté et transformé en ions bicarbonate rapidement expulsés contre

des chlorures [1, 2]. Par ailleurs, cette protéine joue un rôle structural important dans les érythrocytes en se fixant à diverses protéines du cytosquelette, elle intervient aussi dans le métabolisme érythrocytaire en interagissant avec l'enzyme glucose-6-phospho-déshydrogénase et joue également un rôle de signal de reconnaissance grâce aux motifs antigéniques qu'elle expose à la surface érythrocytaire [3].



Deux études indépendantes, l'une sur la régulation de volume cellulaire des globules rouges de truite et l'autre sur la perméabilité membranaire des hématies de patients souffrant d'anémies hémolytiques héréditaires, ont permis de démasquer une fonction de transport des cations tout à fait inattendue pour un AÉ1.

Nous avons montré il y a plusieurs années que, contrairement aux bandes 3 de mammifères, la bande 3 des globules rouges de truite était capable d'adopter une conformation canal anionique permettant le transport à travers la membrane plasmique de solutés tels le Na, le K mais aussi la taurine, principal acide aminé contenu dans ces cellules [4, 5]. Cette conformation est induite par la dilution des électrolytes intracellulaires lors d'une entrée d'eau importante dans la cellule [6]. À ce jour, la bande 3 des globules rouges de truite était le seul membre de la famille des AÉ1 capable de transporter des cations dans une situation physiologique particulière, le gonflement hypo-osmotique. Compte tenu des similitudes importantes dans le domaine transmembranaire des AÉ1, siège des propriétés de transport de la protéine, on pouvait envisager que les AÉ1 d'autres espèces soient également capables de transporter des cations dans certaines situations.

Une collaboration entre médecins et chercheurs nous a permis de valider cette hypothèse.

Dans certains cas d'anémies hémolytiques héréditaires, on observe que les gradients des ions Na et K de part et d'autre de la membrane des érythrocytes se dissipent lorsque ces cellules sont stockées au froid [7,8]. Le milieu intracellulaire perd du K de façon passive. Les données de cinétique isotopique réalisées sur les globules rouges de ces malades suggèrent que la fuite des cations emprunte une voie de perméabilité présentant la même pharmacologie que celle de l'échangeur  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ . Par ailleurs, l'analyse génétique des différents pédigrés révèle une mutation dans l'exon 17 du gène *slc4a1* codant pour la bande 3. Le séquençage complet du gène

chez les individus représentatifs a permis de localiser 5 mutations ponctuelles différentes conduisant aux mutations faux-sens suivantes sur la protéine : Ser731Pro ; His734Arg ; Leu687Pro ; Asp705Tyr et Arg760Gln. À l'exception de cette dernière mutation connue sous le nom de Bande 3 Prague [9], aucune des autres mutations n'était connue. Ces mutations n'induisent pas un déficit important de bande 3 dans la membrane plasmique mais elles réduisent considérablement la capacité de transport d'anions de la protéine.

La connaissance des propriétés de transport de la bande 3 de truite suggérait que l'échange anionique n'était pas la seule fonction de transport des AÉ1. Aussi, on pouvait envisager que les mutations de la bande 3 humaine soient responsables des anomalies de perméabilité cationique des globules rouges. Pour confirmer le rôle de ces mutations dans la fuite de cations observée dans les hématies des malades, nous avons exprimé dans l'ovocyte de xénope ces cinq mutants de la bande 3 humaine et analysé le contenu et la perméabilité au Na et K de ces cellules comparativement à des ovocytes témoins ou exprimant une bande 3 humaine non mutée. De manière spectaculaire, on observe que l'expression dans la membrane ovocytaire de chacune des bandes 3 mutées induit une fuite des cations Na et K dont la concentration intracellulaire s'équilibre avec la concentration extracellulaire. Ainsi, une simple mutation ponctuelle sur la séquence de la protéine suffit à convertir l'échangeur anionique en un transporteur de cations non sélectif [10].

Ces résultats suggèrent que les AÉ1 portent intrinsèquement la possibilité de transporter d'autres substrats que les anions et peuvent être convertis en « canaux » cationiques. Cette conversion de l'échangeur anionique en « canal » cationique requiert vraisemblablement un changement structural de la protéine qui peut être induit par l'une des mutations ponctuelles identifiées

comme le suggère l'impossibilité pour la protéine mutée de fixer un inhibiteur covalent spécifique des échangeurs anioniques.

Ces travaux mettent en évidence le rôle crucial de ce transporteur dans certaines anémies hémolytiques héréditaires et c'est, à notre connaissance, la première identification moléculaire d'un gène impliqué dans l'anomalie de perméabilité cationique des stomatocytoses héréditaires.

De plus, ce travail ouvre des perspectives intéressantes quant au rôle de la bande 3 dans les perméabilités cationiques qui apparaissent dans d'autres pathologies érythrocytaires comme l'anémie falciforme ou encore le paludisme. ♦

### Unexpected properties of red blood cell anion exchanger: the fish lesson

#### RÉFÉRENCES

- Hamburger HJ. Über den Einfluss der Atmung auf die Permeabilität der Blutkörperchen. *Z Biol* 1891 ; 28 : 405.
- Wieth JO, Andersen OS, Brahm, J, et al. Chloride bicarbonate exchange in red blood cells: physiology of transport and chemical modification of binding sites. *Philos Trans R Soc London Ser B* 1982 ; 299 : 383-99.
- Bamberg E, Passow H (eds). *The band 3 proteins: anion transporters, binding proteins and senescence antigens*. Progress in Cell Research. Amsterdam : Elsevier, 1992 : 1-358. 1992.
- Fiévet B, Gabillat, N, Borgese, F, et al. Expression of band 3 anion exchanger induces chloride current and taurine transport : structure-function analysis. *EMBO J* 1995 ; 14 : 5158-69.
- Guizouarn H, Gabillat, N, Motais R, et al. Multiple transport functions of a red blood cell anion exchanger, tAÉ1 : its role in cell volume regulation. *J. Physiol* 2001 ; 535 : 497-506.
- Guizouarn H, Motais R. Swelling activation of transport pathways in erythrocytes: effects of  $\text{Cl}^-$ , ionic strength and volume changes. *Am J Physiol* 1999 ; 276 : C210-20.
- Delaunay J. The hereditary stomatocytoses : genetic disorders of the red cell membrane permeability to monovalent cations. *Sem Hematol* 2004 ; 41 : 165-72.
- Stewart GW. Hemolytic disease due to membrane ion channel disorders. *Curr Opin Hematol* 2004 ; 4 : 244-50.
- Jarolim P, Murray JL, Rubin HL, et al. Characterization of 13 novel band 3 gene defects in hereditary spherocytosis with band 3 deficiency. *Blood* 1996 ; 88 : 4366-74.
- Bruce LJ, Robinson HC, Guizouarn H, et al. Monovalent cation leaks in human red cells caused by single amino-acid substitutions in the transport domain of the band 3 chloride-bicarbonate exchanger, AÉ1. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 1258-63.