

Éditorial

L'endocytose à l'ère génomique

Michel Desjardins, Michel Bergeron

> Les mécanismes par lesquels nos cellules internalisent des molécules à partir du milieu extracellulaire, précisément les diverses formes d'endocytose ou de phagocytose, sont essentiels et remplissent plusieurs fonctions importantes de la nutrition (surtout chez les unicellulaires) à la régulation des systèmes de signalisation à la surface cellulaire. Le lysosome, compartiment cellulaire de la voie endocyttaire, fut l'un des premiers organites décrit et amplement étudié par l'un des pionniers de la biologie cellulaire, Christian deDuve, qui partagea avec Albert Claude et Georges Palade le prix Nobel de médecine en 1974, pour ses travaux sur l'organisation et la structure des cellules. Leur utilisation avant-gardiste de la microscopie électronique couplée à celle de l'ultracentrifugeuse pour isoler et étudier les divers constituants d'une cellule eucaryote est à l'origine de l'édification d'un ensemble de notions fondamentales liées à notre conception des mécanismes de transport et de circulation des membranes dans nos cellules.

Ce numéro de *médecine/sciences* traite de l'endocytose, un thème majeur de la biologie cellulaire intensément étudié au cours des récentes années. Plus récemment, on a associé des maladies au dysfonctionnement de l'appareil endocyttaire : c'est le cas de certaines maladies lysosomiales. La découverte de la mégaline puis de la cubiline dans les cellules du tube proximal du rein et l'élucidation de leur rôle de récepteurs dans la réabsorption de multiples protéines (transferrine, albumine, prolactine, insuline, plasminogène,...), de cations (calcium) et de médicaments, notamment la gentamicine, a fait voir un appareil endocyttaire doté d'une dynamique essentielle au recyclage de nombreuses molécules et de transporteurs (Na^+/H^+) [1-3]. Déjà, certaines pathologies comme la maladie de Dent, le Fanconi expérimental ou l'otoxicité due à la gentamicine, s'expliquent par une modification de l'expression de la mégaline, ou par une atteinte du processus d'acidification endosomique essentiel à la séparation du ligand et du récepteur. De même, l'absence de mégaline dans la membrane apicale du tube proximal

du rein chez le rat traité par la streptozotocine, tout comme le développement rudimentaire de l'appareil endocyttaire chez le rat athymique, protège le rein contre l'effet toxique de la gentamicine qui n'y trouve plus son récepteur. Il est dès lors permis d'imaginer de nouvelles thérapies tirant parti de l'endocytose.

Une nouvelle discipline, la protéomique, qui étudie les grandes familles de protéines, a permis de redéfinir, parfois profondément, certains des « dogmes » concernant le transport vésiculaire et le renouvellement des membranes. En effet, comment remettre en question, par exemple, la perception selon laquelle le réticulum endoplasmique n'est qu'un compartiment dans la synthèse et le transport vectoriel des protéines formant le contenu des endosomes et des lysosomes, ainsi que des protéines transmembranaires des divers organites ? Ainsi, l'analyse du protéome du phagosome (l'ensemble des protéines qui constituent ce compartiment) et l'observation à ce niveau de la présence de protéines du réticulum endoplasmique ont été les éléments déclencheurs d'une série d'expériences qui ont établi que le réticulum endoplasmique est apte à fusionner directement avec la membrane plasmique pour fournir la membrane nécessaire à la formation du phagosome lors de la phagocytose [4]. Cette observation remet en question le rôle exclusif attribué au réticulum endoplasmique dans le transport vectoriel [5] ; elle permet aussi de contester une notion largement véhiculée dans les traités, à savoir que le phagosome est formé par l'invagination de la membrane plasmique. Il s'avère que l'utilisation du réticulum endoplasmique pour former les phagosomes dans les macrophages est un processus extrêmement efficace et fonctionnel. Il permet, entre autres, la présentation des antigènes de pathogènes intracellulaires par le système de CMH de classe I, qui a habituellement lieu dans le réticulum endoplasmique, outre le processus de présentation habituel par les classes II.

Il est clair que l'utilisation d'approches à haut rendement, que ce soit la génomique, la transcriptomique ou la protéomique, et la possibilité d'étudier de façon plus

« globale » les systèmes biologiques complexes, incluant les divers mécanismes d'internalisation, va nous réserver de nombreuses surprises. En effet, le dynamisme intrinsèque associé aux mouvements de membranes dans la cellule lors de l'endocytose, de l'exocytose et de la biosynthèse des protéines ne pourra être pleinement représenté et évalué que lorsque l'ensemble des protéines impliquées (possiblement plusieurs milliers) auront été identifiées, et que seront connues leurs interactions et la séquence de ces interactions. Il est probable que, très bientôt, les biologistes cellulaires seront en mesure de modifier leur système biologique préféré et de mesurer l'effet de ces perturbations sur l'ensemble du protéome. ♦

Endocytosis in the genomic era

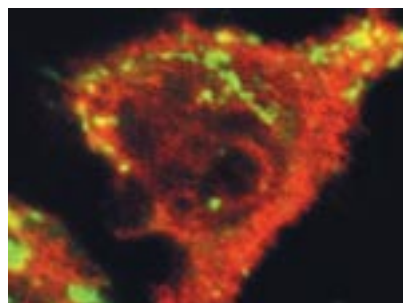


M. Desjardins

Département de pathologie et de biologie cellulaire,
Université de Montréal,
CP 6128, Succursale Centre Ville,
Montréal H3C 3J7, Québec, Canada.
michel.desjardins@umontreal.ca

M. Bergeron

Département physiologie. Université de Montréal,
CP 6128, Succursale Centre Ville,
Montréal H3C 3J7, Québec, Canada.
michel.bergeron@umontreal.ca



Sly WS, et al., eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 5023-38.

3. Bergeron M, Mayers P, Brown D. Specific effect of maleate on an apical membrane glycoprotein (gp330) in proximal tubule of rat kidneys. *Am J Physiol* 1996; 271: F908-16.
4. Gagnon E, Duclos S, Rondeau C, et al. Endoplasmic reticulum-mediated phagocytosis is a mechanism of entry into macrophages. *Cell* 2002; 110: 119-31.
5. Swanson JA. The extraordinary phagosome. *Nature* 2002; 418: 286-7.

RÉFÉRENCES

1. Verroust PJ, Birn H, Nielsen R, Kozyraki R, Christensen EI. The tandem endocytotic receptors megalin and cubilin are important proteins in renal pathology. *Kidney Int* 2002; 62: 745-56.
2. Bergeron M, Gougoux A, Noël J, Parent L. The renal Fanconi syndrome. In: Scriver CR, Beaudet A,

Psychologie en néphrologie

Réalisés par des néphrologues, transplanteurs et une généticienne, des psychiatres, psychologues et une psychanalyste, ces travaux établissent que somaticiens et « psy » peuvent travailler, voire créer ensemble.



ISBN : 2-84254-043-3 156 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 10 Villa d'Orléans - 75014 PARIS
Tél. : 01 53 91 06 06 - Fax : 01 53 91 06 07 - E-mail : editorial@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Psychologie en néphrologie** : 16 € + 3 € de port = **19 € TTC**
en exemplaire, soit un total de €

- Par chèque, à l'ordre de **EDK**
 Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard American Express

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |