

Et maintenant ?

En mettant au jour la machinerie moléculaire orchestrant la fusion membranaire dans les cellules, James Rothman, Randy Schekman et Thomas Südhof ont découvert des acteurs et des mécanismes à l'œuvre dans des organismes aussi distants que l'homme et la levure, et dans des fonctions aussi variées que le transport des molécules dans la cellule, la communication neuronale, la sécrétion hormonale ou la réponse immunitaire.

Aujourd'hui, des centaines de biologistes explorent les voies de recherche ainsi tracées, qu'il s'agisse

d'expliciter les spécificités de chaque type de transport vésiculaire, d'étudier la contribution des phénomènes sécrétoires au développement du cerveau, de comprendre comment le trafic intracellulaire s'insère dans la vie de la cellule ou de préciser comment son dysfonctionnement intervient dans des pathologies telles que la maladie de Parkinson, l'épilepsie et certaines déficiences immunitaires. Deux volets de cette recherche multiforme sont ici mis en avant : le rôle du trafic vésiculaire dans la réponse immunitaire, et sa place dans le fonctionnement de la cellule.

Les défis de la recherche sur

Poursuivant les travaux pionniers de George Palade (prix Nobel de médecine en 1974), James Rothman, Randy Schekman, Thomas Südhof et leurs collègues ont élucidé certains des mécanismes moléculaires fondamentaux qui gouvernent le transport des protéines et des lipides à l'intérieur des cellules eucaryotes.

Beaucoup reste cependant à découvrir et ce champ de la biologie cellulaire mobilise un nombre croissant d'équipes de recherche à travers le monde, car le trafic vésiculaire est un processus essentiel de la cellule. Les recherches actuelles s'orientent dans de nombreuses directions, faisant appel à d'autres champs disciplinaires et à de nouvelles approches méthodologiques. Voici quelques-uns des principaux défis que les chercheurs auront à relever dans les prochaines années.

– Bruno Goud

CNRS UMR 144, Institut Curie, Paris

■ Comprendre dans l'espace et le temps la dynamique complexe des événements de transport. La révolution introduite au début des années 1990 par l'utilisation de protéines fluorescentes, qui permettent de visualiser le transport des protéines et des lipides en temps réel dans des cellules vivantes, a révélé la dynamique et la plasticité des compartiments de la cellule. Grâce au développement des techniques d'imagerie, les chercheurs arriveront bientôt à suivre le trajet d'une seule vésicule et de son contenu et à comprendre la dynamique de sa formation, de son déplacement le long du squelette cellulaire et de sa fusion avec les membranes cibles. Un défi que J. Rothman a relevé lors de sa conférence Nobel...

■ Expliquer aux niveaux moléculaires et structuraux l'ordre des événements présidant à la vie d'une vésicule. Les grandes familles de protéines impliquées sont identifiées, telles que les protéines formant un manteau autour des vésicules, les protéines de fusion SNARE, les moteurs moléculaires de type myosine ou kinésine qui se déplacent sur le squelette de la cellule, et les enzymes de la famille Rab. La façon dont leur fonction est coordonnée pour assurer la spécificité des processus de transport et le bon acheminement des cargaisons demeure encore mal comprise. De nombreuses études mettent actuellement en évidence des liens physiques entre ces protéines au sein d'édifices supramoléculaires.

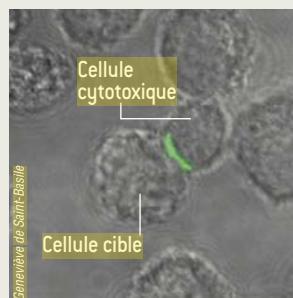
Du trafic à la réponse immunitaire

Pour exercer leur fonction, certaines cellules de l'organisme doivent sécréter à un moment et un endroit précis des constituants contenus dans des vésicules. C'est le cas des neurones du cerveau qui, en réponse à un stimulus, communiquent en sécrétant des neurotransmetteurs dans leur zone de contact – la synapse neurologique.

C'est aussi le cas des cellules tueuses de notre système immunitaire, les lymphocytes cytotoxiques, dont le rôle est d'éliminer les cellules infectées par un virus ou tumorales. Le lymphocyte tueur détecte la cellule indésirable et organise, dans leur zone de contact, une synapse immunologique. Des granules contenant des protéines cytotoxiques (en vert) sont transportés vers cette zone et déversent leur chargement dans la synapse, ce qui concentre l'attaque sur la cellule à éliminer.

L'utilisation de cette arme nécessite une cascade d'événements dont chaque étape est régulée par un effecteur (une protéine) précis. L'absence de l'un ou l'autre des effecteurs bloque la machinerie de sécrétion et conduit à une dérégulation du système immunitaire nommée syndrome hémophagocytaire. Au cours de ce syndrome, la réponse immunitaire, incapable d'éliminer le danger, s'emballe et finit par envahir et détruire les organes, ce qui peut conduire au décès en l'absence de traitement.

C'est l'étude des formes héréditaires de ce syndrome qui a permis, ces dernières années, d'identifier les effecteurs indis-



pensables à la sécrétion des granules. Par une approche génétique des patients, quatre acteurs critiques ont été identifiés, intervenant dans le transport et l'amarrage des granules à la synapse, leur préparation à la fusion et la fusion elle-même. Chacun avait son pendant dans

la machinerie qui régule la sécrétion des neurotransmetteurs à la synapse neurologique, ce qui a facilité la compréhension des mécanismes en jeu dans la synapse immunologique.

Certaines différences existent cependant, tel le fait que la synapse immunologique soit transitoire et puisse se former à un endroit quelconque de la membrane du lymphocyte, alors que la synapse neurologique est fixe. Il en résulte que la sécrétion y est plus lente. Il reste à déterminer si d'autres processus liés à la synapse neurologique existent pour la synapse immunologique, tel le recyclage des vésicules ou l'adaptation de la sécrétion à l'importance de la stimulation.

– **Geneviève de Saint-Basile**
Inserm 1163/Institut Imagine, Paris V,
Hôpital Necker-Enfants malades

le trafic vésiculaire

■ Identifier les paramètres physico-chimiques sous-tendant les processus de transport. Tous les organismes vivants dépendent de lois physico-chimiques qui gouvernent les échanges moléculaires et les mécanismes de base des cellules et tissus. Des études récentes ont par exemple mis en évidence le rôle essentiel (et inattendu il y a encore dix ans) de la composition lipidique, de la courbure et de la tension des membranes dans la formation des vésicules de transport. Le rôle de ces paramètres au cours d'autres étapes du transport, telles la fission ou la fusion des vésicules, reste très mal connu. Ces études seront indispensables pour parvenir à une description quantitative et intégrée du transport.

■ Comprendre les liens entre le transport et d'autres processus cellulaires essentiels tels que l'activation des voies de signalisation, la migration ou la division. Le transport intracellulaire et la dynamique membranaire sont couplés à toutes ces grandes fonctions de la cellule. En témoignent les études montrant l'importance de la dynamique des endomembranes (telles que l'appareil de Golgi ou les endosomes, les vésicules transportant dans la cellule les composants externes qu'elle a « avalés ») et de leur topologie dans la signalisation, ou celle de la sécrétion et du recyclage des composants de la surface pendant la migration. Beaucoup reste à faire pour intégrer tous ces processus.

■ Comprendre le rôle de la dérégulation du transport intracellulaire dans de nombreuses pathologies. Un nombre croissant d'études montre un rôle direct de la dérégulation du transport intracellulaire dans des pathologies telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer ou encore le diabète. Un défi majeur pour le futur sera d'identifier, parmi les centaines de protéines régulant le transport intracellulaire, celles qui constituent des cibles thérapeutiques potentielles.

■ EN VIDÉO



Les conférences et interviews des trois prix Nobel 2013 de physiologie et médecine :

James Rothman
<http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1975>

Randy Schekman
<http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1977>

Thomas Südhof
<http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1986>