

ARTICLE

Contrôle endosomal de la signalisation intracellulaire

Natacha Zanin¹ et Cedric M. Blouin^{2,3,4,*}

¹ The Kennedy Institute of Rheumatology, University of Oxford, OX3 7FY, Oxford, UK

² Institut Curie – Centre de Recherche, PSL Research University, Membrane Dynamics and Mechanics of Intracellular Signaling Laboratory, 75248 Paris Cedex 05, France

³ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1143, Paris, France

⁴ Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), UMR 3666, Paris, France

Reçu le 6 septembre 2018

Résumé – Les récepteurs membranaires contrôlent les mécanismes essentiels tels que la croissance, l'adhésion, la différenciation et le métabolisme cellulaires *via* l'activation de voies de signalisation spécifiques. Il apparaît désormais que ces récepteurs ne signalent pas seulement depuis la surface des cellules, mais également, depuis des compartiments intracellulaires, en particulier les endosomes, seulement après avoir été internalisés avec leurs ligands *via* des voies d'endocytose différentes. Cette synthèse illustre comment une telle compartimentation spatio-temporelle de la transduction du signal permet un degré supplémentaire de régulation des processus cellulaires engagés.

Mots clés : endocytose, récepteur membranaire, signalisation intracellulaire, interféron, endosome

Abstract – Endosomal control of intracellular signaling. Membrane receptors control essential processes such as cell growth, adhesion, differentiation and metabolism through the activation of specific signaling pathways. Nowadays, these receptors are not only known to signal from the plasma membrane but also from intracellular compartments. Indeed, after being internalized with their ligands *via* different endocytic pathways, some membrane receptors can initiate signal only after reaching the sorting endosome where they associate with specific protein partners. This review illustrates how this spatio-temporal regulation of signal transduction can occur, with several examples, including interferon receptors which activate JAK/STAT signaling pathways. The literature presented here explains why this control of signaling pathways occurring at the endosomal level creates a higher degree of tuning for the affected cellular processes.

Keywords: endocytosis, membrane receptor, intracellular signaling, interferon, endosome

Un organisme pluricellulaire est composé de cellules spécialisées permettant une division des tâches à travers un répertoire spécifique de récepteurs à la membrane plasmique. À cause de cette spécificité, tout organisme requiert la mise en place de communications intracellulaires afin d'assurer son parfait développement, la régulation de son homéostasie, ainsi que son adaptation à l'environnement extérieur. Ainsi, divers stimuli (mécaniques, chimiques, hormonaux...) sont détectés par des récepteurs spécialisés de la surface cellulaire, qui transfèrent le signal à l'intérieur de la cellule en déclenchant une ou plusieurs cascades de signalisation. Ce processus est communément appelé transduction du signal, et conduit généralement à la transcription de gènes cibles, médiateurs des réponses biologiques.

Encore aujourd'hui, le dogme prédominant veut que la signalisation ait lieu directement au niveau de la membrane plasmique. Si ce modèle est vrai pour certains récepteurs, comme celui de l'interféron gamma (IFN- γ R), qui transduit le signal à partir de nanodomains membranaires spécifiques (Blouin *et al.*, 2016), il ne semble pas tenir compte du grand nombre de récepteurs et du nombre limité d'effecteurs en aval communs à différentes voies de signalisation. Ceci reflète ce que l'on considère comme « le paradoxe de signalisation » et pose la question du maintien de la spécificité du signal. À la surface des cellules, la densité des récepteurs membranaires et les mécanismes la contrôlant, comme l'endocytose, apparaissent cruciaux dans la régulation de la transduction du signal (Piehler *et al.*, 2012; You *et al.*, 2014).

*Auteur correspondant : cedric.blouin@curie.fr

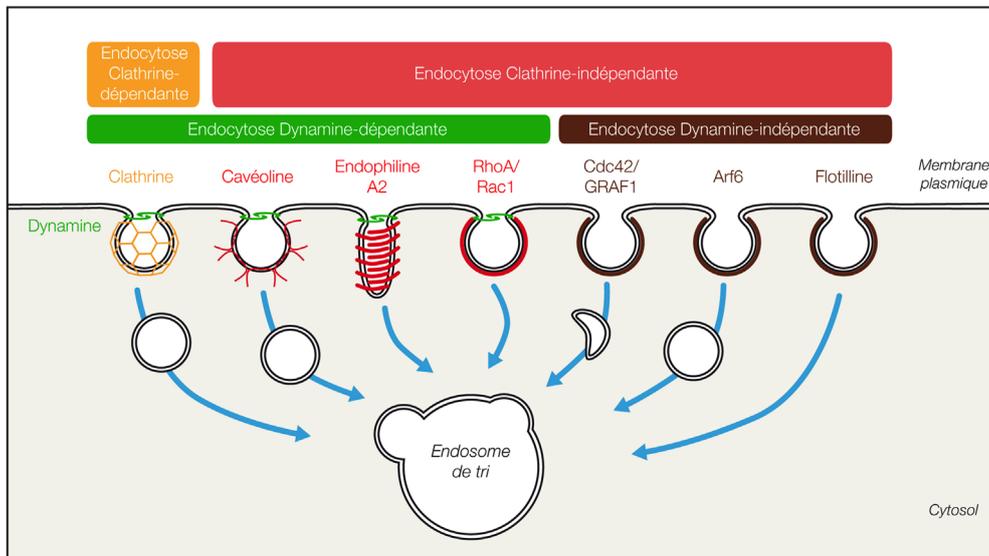


Figure 1. Voies d'endocytose des récepteurs membranaires dans la cellule.

En parallèle des puits recouverts de clathrine, plusieurs autres voies d'endocytose existent. Parmi elles, certaines nécessitent l'intervention de la dynamine pour séparer de la membrane plasmique les vésicules qui rejoindront l'endosome de tri. On retrouve ainsi (de gauche à droite) l'endocytose par les cavéoles, invaginations recouvertes de cavéolines, la voie nécessitant l'endophiline A2 et celle dépendant de l'activation de RhoA et Rac1. D'autres voies d'entrée des récepteurs membranaires ne font pas intervenir la dynamine mais font intervenir Cdc42 et GRAF1 pour l'endocytose de protéines à ancre GPI *via* des intermédiaires de transport en forme de croissant, l'activité de Arf6 ou encore la présence d'un « manteau de flotillines ».

Endocytose : porte d'entrée du signal ?

Pendant longtemps, l'endocytose a été considérée comme un mécanisme passif seulement nécessaire à l'internalisation de portions de la membrane plasmique et de molécules solubles du milieu extracellulaire. Cependant, pour une part non négligeable de récepteurs, l'endocytose apparaît désormais comme nécessaire à l'initiation de la signalisation associée. Le rôle de l'endocytose dans la signalisation est donc aussi complexe que les voies d'internalisation sont multiples. En effet, les différentes voies d'endocytose reposent sur des mécanismes complexes (Figure 1). La sélection des molécules cargos, la structure et les mécanismes de formation des intermédiaires de transport et les machineries moléculaires impliquées diffèrent d'une voie à l'autre. La principale distinction se fait suivant leur dépendance ou non à la présence de clathrine : endocytose clathrine-dépendante et endocytose clathrine-indépendante (pour revue voir Kaksonen & Roux, 2018 ; Sandvig *et al.*, 2018).

Intéressons-nous en détail à l'endocytose clathrine-dépendante. Il s'agit de la voie la plus étudiée, car une grande majorité des récepteurs transmembranaires et leurs ligands (*i.e.* cargos) sont endocytés par les puits recouverts de clathrine (McMahon & Boucrot, 2011). Historiquement, ces processus d'endocytose ont d'abord été observés en microscopie électronique dans des oocytes de moustique (Roth & Porter, 1964). Des années plus tard, des travaux sur des vésicules isolées de cerveaux de cochon d'Inde ont permis d'établir la structure de base du manteau de clathrine (Kanaseki & Kadota, 1969). Cette

étude a révélé que les vésicules « en panier » sont retrouvées dans de nombreux tissus, formant un réseau de polygones et d'hexagones qui se courbent afin d'encapsuler la bicouche lipidique. Par la suite, des études structurales ont permis de décrire avec une plus grande précision ce manteau composé de l'assemblage d'un motif unique en triskélion (Ungewickell & Branton, 1981). Il s'agit d'un trimère qui est constitué de trois bras flexibles, chacun contenant une chaîne lourde de 190 kDa, et d'une chaîne légère de 25 kDa associée à la chaîne lourde par son côté proximal (Kirchhausen, 2000). Chaque sous-unité du manteau à clathrine est formée de trimères symétriques qui s'assemblent en une cage polyédrique ressemblant à la couture d'un ballon de football (Crowther & Pearse, 1981). L'endocytose clathrine-dépendante est un processus complexe divisé en différentes étapes. La première comprend la formation du manteau autour des invaginations, qui repose sur la nucléation de la clathrine, ensuite vient la sélection des cargos médiée par des adaptateurs protéiques. Ce qui est suivi de la propagation et de l'assemblage du manteau de clathrine, puis de sa scission dynamine-dépendante et de son désassemblage (McMahon & Boucrot, 2011).

Si historiquement, la voie d'endocytose clathrine-dépendante a été découverte la première, elle n'est pas la seule à permettre l'internalisation de cargos (Figure 1). En effet, parmi les voies clathrine-indépendantes, on compte notamment l'endocytose *via* les cavéoles, petites invaginations de la membrane plasmique recouvertes de cavéolines (Cheng & Nichols, 2016 ; Lamaze *et al.*, 2017), l'entrée de toxines et de récepteurs par la voie FEME (*Fast*

Endophilin A2-Dependent Endocytosis) (Boucrot *et al.*, 2015; Renard *et al.*, 2015), la voie d'endocytose du récepteur à l'interleukine 2 (IL-2R), *via* l'activation de RhoA et Rac1 (Lamaze *et al.*, 1996, 2001), qui sont toutes dépendantes de la dynamine. Ils existent des voies d'endocytose clathrine et dynamine-indépendantes telles que la voie CLIC/GEEC (*Clathrin independent carriers/GPI-AP enriched early endosomal compartment*) dépendante de Cdc42 et GRAF1, la voie dépendante de Arf6 (*ADP ribosylation factor 6*), et celle dépendante de la flotilline (Blouin, 2013).

Bien que les récepteurs membranaires puissent emprunter différentes voies d'endocytose pour être internalisés, ils convergent tous dans une structure commune : l'endosome précoce ou endosome de tri (Williams & Urbé, 2007; Scott *et al.*, 2014). Du point de vue du trafic intracellulaire, l'endosome précoce peut être considéré comme le poste d'aiguillage de la cellule dans lequel les cargos internalisés vont être orientés vers leur destination finale. Ainsi, la fonction majeure de l'endosome précoce est de ségréger les cargos qui peuvent être réutilisés par la cellule et être recyclés vers la membrane plasmique, de ceux, généralement ubiquitinés, ayant pour destination finale la voie de dégradation lysosomale. Dans les cellules de mammifères, les endosomes de tri sont reconnaissables à leur forme tubulo-vésiculaire. Dans leurs propriétés intrinsèques, on peut citer leur enrichissement en lipides membranaires PI3P (phosphatidylinositol-3-phosphate) et la présence à leur surface de petites GTPases Rab5 qui sont à l'origine du recrutement de EEA1 (*Early Endosome Antigen-1*) (Rink *et al.*, 2005; Williams & Urbé, 2007).

Endocytose de l'EGFR et de TrkA : naissance du concept d'endosome de signalisation

Le NGF (*Nerve Growth Factor*) induit l'internalisation rapide de TrkA (*Tropomyosin receptor kinase A*), son récepteur associé (Grimes *et al.*, 1996). Le NGF, lié à TrkA, a été observé dans des vésicules proches de la membrane plasmique et contenant de la clathrine, identifiées par la suite comme étant des endosomes. Dans ces structures, TrkA est phosphorylé et interagit avec son effecteur PLC- γ 1 (Phospholipase C- γ 1), suggérant l'existence d'endosomes contenant des récepteurs activés pouvant potentiellement participer à la transduction du signal. Cette étude a posé les jalons de la notion d'endosome de signalisation.

Dans une étude pionnière, l'utilisation d'un mutant dominant négatif de la dynamine (Dyn-K44A) a permis de démontrer le rôle critique de l'endocytose clathrine-dépendante pour la signalisation en aval du récepteur à l'EGF (EGFR) (Vieira *et al.*, 1996). D'autres récepteurs tyrosine kinases (RTK) ont été observés, toujours associés à leur ligand et présentant une activité catalytique jusqu'aux étapes tardives du processus endocytique (Sorkin et Von Zastrow, 2002). De plus, la présence au niveau de l'endosome de tous les composants de la cascade

d'activation de ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*)–MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) suggère que l'environnement endosomal est favorable au maintien de l'activation (Sorkin & von Zastrow, 2009). En effet, l'EGFR doit être internalisé pour être phosphorylé, et cela afin d'activer entièrement ses effecteurs comme les kinases ERK1/2, qui, à leur tour, peuvent transduire le signal. Cette étude a été l'une des premières à décrire l'endosome de tri comme un régulateur positif d'une cascade de signalisation. De nombreuses publications ont suivi, rapportant l'activation de plusieurs voies de signalisation prenant place spécifiquement à l'endosome et médiées par des stimuli divers et variés tels que les PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*), Notch, et Wnt, mais aussi par de nombreuses cytokines comme le TGF- β (*Tumor Growth Factor- β*) ou le TNF α (*Tumor Necrosis Factor- α*) ainsi que par différentes hormones de croissance (Sorkin & von Zastrow, 2009; Bokel & Brand, 2014).

Ségrégation des *Toll-like* récepteurs : compartimentation du signal dans l'espace et le temps

Nous venons de présenter l'endosome de tri comme foyer potentiel de l'activation des récepteurs endocytés. Cependant, ce n'est pas son seul rôle. En effet, c'est un commutateur de signal qui va permettre d'induire une cascade de signalisation endosomale complètement différente de celle réalisée à la membrane plasmique par le récepteur déjà activé. La famille des *Toll-like* récepteurs (TLR) illustre parfaitement ce *switch*. Les TLR partent de la famille des PRR (*Pattern Recognition Receptors*) et reconnaissent des PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) de nature très variée, allant des composants de la paroi bactérienne aux acides nucléiques viraux (Gay *et al.*, 2014). L'intérêt porté aux TLR s'est vu croître au cours des dix dernières années grâce à des travaux majeurs montrant leur implication dans le développement de maladies inflammatoires. On compte parmi celles-ci, l'athérosclérose qui induit des pathologies coronariennes et cérébro-vasculaires, facteurs majeurs de mortalité dans le monde (Cole *et al.*, 2013). Des études récentes menées sur des modèles murins déplétés (*knock-out*) de certains TLR ont révélé que les TLR2 et TLR4 sont pro-athérogéniques alors que les TLR3 et TLR7 semblent protéger contre l'athérosclérose (Cole *et al.*, 2013; Karadimou *et al.*, 2017). Le génome humain comprend dix TLR, qui sont classiquement répartis en deux catégories : les TLR de surface (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 et TLR10), et les TLR résidents de l'endosome (TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9), ou respectivement les TLR pro- et les TLR anti-athérogéniques. Cependant, cette description simpliste se heurte aux conclusions de nombreuses études pionnières dans le domaine, qui ont dévoilé que les TLR2 et TLR4 sont endocytés de manière clathrine-dépendante et peuvent ainsi générer deux cascades de signalisation distinctes :

une à la membrane plasmique médiée par les adaptateurs MyD88 et Mal menant à la translocation nucléaire du facteur de transcription NF κ B activé, induisant ainsi la production de cytokines et de chemokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, RANTES...), et une autre cascade de signalisation endosomale médiée par l'adaptateur TRAM (*TRIF-Related Adaptor Molecule*), entraînant la translocation nucléaire des facteurs de transcription IRF3 et IRF7 (*Interferon Regulatory Factors*) activés, induisant une réponse antivirale par la production d'interférons (IFN) de type I (IFN α/β) (Kagan *et al.*, 2008 ; Dietrich *et al.*, 2010 ; Stewart *et al.*, 2010 ; Brandt *et al.*, 2013 ; Stack *et al.*, 2014).

Ainsi, pour les TLR2 et TLR4, l'endosome sert à ré-aiguiller leur signal, un ré-aiguillage spatial mais surtout temporel qui pourrait expliquer la différence de phénotype entre les TLR2/4 et les TLR3/7.

Contrôle endosomal de l'activation de la voie JAK/STAT

La signalisation JAK/STAT induite par les IFN de type I illustre parfaitement la dualité de l'endosome de tri dans la régulation d'une cascade de signalisation (Figure 2).

Chez l'homme, la famille des IFN de type I est composée de 17 sous-types différents comprenant 12 sous-types d'IFN α , IFN β , IFN ϵ , IFN κ et IFN ω (Pestka *et al.*, 2004). Par rapport aux IFN- γ (type II) et IFN- λ (type III), les IFN de type I présentent la particularité de se lier tous au même récepteur IFN- α R et d'induire à la fois des réponses cellulaires identiques mais également différentes (Brierley & Fish, 2002). Le récepteur IFN- α R est composé de deux sous-unités IFN- α R1/IFN- α R2 (codées chez l'humain par le chromosome 21) (Bazan, 1990). Les deux chaînes du récepteur, IFN- α R1 et IFN- α R2, ne sont ni groupées ni pré-assemblées à la membrane plasmique en absence de ligand. Elles requièrent la liaison aux IFN pour s'associer (Cohen *et al.*, 1995). Un mécanisme en deux étapes a été proposé pour expliquer l'interaction entre les deux chaînes (Lamken *et al.*, 2004 ; Gavutis *et al.*, 2005). La première étape consiste en la liaison de l'IFN de type I à IFN- α R2, puis dans un second temps IFN- α R1 vient s'associer avec le complexe ainsi formé. La formation de ce complexe ternaire est nécessaire pour amorcer la cascade de signalisation en aval du récepteur. En effet, le récepteur IFNAR est dépourvu d'activité kinase intrinsèque, et par conséquent a besoin de kinases pour transduire le signal. TYK2 et JAK1, deux Janus Kinases (JAK), sont constitutivement associées respectivement à IFN- α R1 et IFN- α R2. La liaison entre le ligand et le récepteur IFN- α R va induire un réarrangement des chaînes menant à l'activation des JAK par auto- et trans-phosphorylation (Lamken *et al.*, 2004 ; Strunk *et al.*, 2008). La tyrosine phosphorylation des deux chaînes, IFN- α R1 (Colamonici *et al.*, 1994) et IFN- α R2 (Uddin *et al.*, 1995), entraîne le recrutement des facteurs de transcription STAT (*Signal Transducers and Activators*

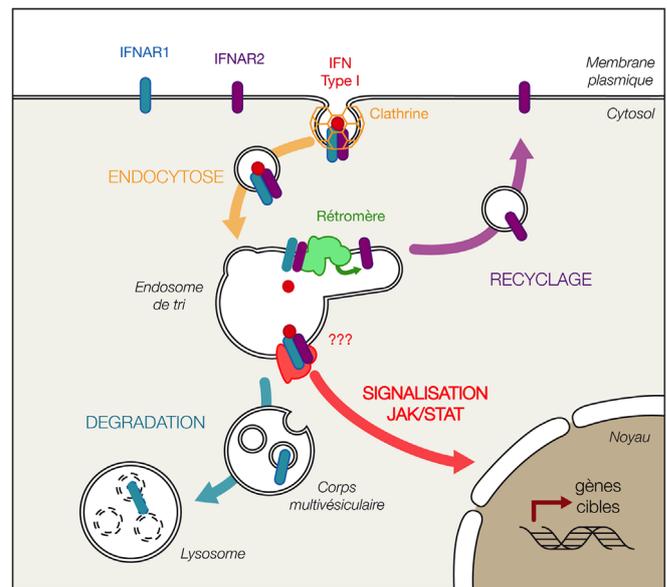


Figure 2. Contrôle de la signalisation JAK/STAT par l'endocytose et le trafic intracellulaire du complexe IFNAR activé.

À l'état basal, les sous-unités 1 et 2 du récepteur aux interférons de type I (IFNAR1 & IFNAR2) ne sont pas associées à la membrane plasmique. La liaison de leur ligand va rapidement induire la formation du complexe dimérique IFNAR1-IFNAR2. Celui-ci sera rapidement endocyté par la cellule *via* les puits recouverts de clathrine et dirigé vers l'endosome de tri. L'activation de la voie JAK/STAT n'a lieu qu'une fois dans ce compartiment, grâce certainement à l'interaction avec des partenaires qui restent à identifier. Le complexe rétomère va, quant à lui, permettre la dissociation de IFNAR2 et son recyclage vers la membrane plasmique, conduisant ainsi à la fin de la transduction du signal. IFNAR1 sera, lui, dirigé vers la voie de dégradation *via* les corps vésiculaires et les lysosomes.

of Transcription) (Zhong *et al.*, 1994). À leur tour les STAT sont activés par tyrosine-phosphorylation, se dimérisent *via* leur domaine SH2, menant à leur translocation nucléaire puis à la transcription de milliers de gènes (Piehler *et al.*, 2012 ; Schreiber & Piehler, 2015).

Il a été démontré que le blocage de l'endocytose clathrine-dépendante des IFN- α R, à l'aide d'un siRNA dirigé contre les chaînes lourdes de clathrine ou d'un mutant inactivé de la dynamine, inhibe l'activation de STAT1 en aval d'IFN- α R activé par l'IFN- α (Marchetti *et al.*, 2006). Par conséquent, cette étude pionnière dévoile que l'internalisation des IFN- α R est requise pour transduire le signal. Elle fut confirmée peu après chez la drosophile qui possède une voie JAK/STAT très proche de celle existante chez les mammifères. En effet, les mutations de Rab5 et de Hrs (*Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate*) affectant le trafic endosomal du récepteur (*dome*) endocyté, conduisent à l'inhibition de l'activation de la voie JAK/STAT. Au contraire, cette cascade n'est pas perturbée lorsque Rab11, responsable du recyclage du récepteur, n'est plus fonctionnelle (Devergne *et al.*, 2007).

Ces données révèlent que l'endocytose clathrine-dépendante et le trafic des récepteurs sont tous deux requis pour l'activation de la voie JAK/STAT par les IFN de type I. Ceci confirme que l'état d'activation ne dépend pas seulement de la liaison du ligand sur le récepteur à la surface des cellules mais également du recrutement de partenaires, qui restent encore à identifier, au niveau des vésicules endosomales avant d'atteindre les lysosomes. Ce mécanisme d'activation sélective du pool de récepteurs orientés vers la dégradation permet une régulation fine du contrôle de l'activation de la voie JAK/STAT.

Ainsi, comme décrit précédemment, l'endosome se confirme comme étant un lieu de genèse de l'activation des récepteurs pouvant générer des réponses cellulaires différentes.

Rôle du complexe rétromère dans la terminaison du signal

Récemment, une étude a fait la lumière sur le destin des deux chaînes IFN- α R1 et IFN- α R2 au niveau de l'endosome, en lien avec le rétromère (Chmiest *et al.*, 2016). Ce dernier est un complexe hétéropentamérique ayant un rôle majeur dans le tri endosomal. Il est ainsi impliqué dans le trafic de nombreux cargos, tel que Wntless/MIG-14, de l'endosome au Golgi, mais également dans leur recyclage vers la membrane plasmique (Seaman, 2012). Le rétromère est composé de deux sous-complexes distincts. Le premier sous-complexe endosomal VPS35/VPS26/VPS29 constitue un trimère extrêmement stable dont le rôle est la reconnaissance des cargos pour le tri endosomal (Seaman, 2012; Gallon & Cullen, 2015). Chez les mammifères, les autres sous-complexes sont composés par les hétérodimères de *sorting nexins* suivantes: Snx1 ou Snx2 avec Snx5 ou Snx6 (Seaman, 2012; Teasdale & Collins, 2012; Burd & Cullen, 2014; Gallon & Cullen, 2015). De manière intéressante, le complexe rétromérique VPS35/VPS26/VPS29 a été identifié comme partenaire d'interaction avec IFN- α R2 et est nécessaire à son recyclage à la surface cellulaire (Chmiest *et al.*, 2016). De plus, les travaux de cette équipe ont révélé que la déplétion de ce complexe rétromérique induit une prolongation de l'association des deux sous-unités IFN- α R1 et IFN- α R2 au niveau de l'endosome de tri, et par conséquent de la prolongation de la signalisation JAK/STAT induite par les IFN de type I. Ainsi, le complexe rétromérique contrôle la dissociation dans le temps et l'espace des deux sous-unités IFN- α R1-IFN- α R2. Cet exemple souligne le rôle clé que joue l'endosome de tri dans la conclusion d'une signalisation cellulaire et du contrôle spatio-temporel qui résulte de cette compartimentation.

Conclusion

Si aujourd'hui toutes ces études confortent l'endosome dans son rôle de chef d'orchestre de la signalisation

intracellulaire ségréguée dans le temps et l'espace par le trafic intracellulaire, les mécanismes moléculaires sous-jacents demeurent cependant encore très peu étudiés. En effet, comment expliquer par exemple la spécificité du signal? comment un même récepteur avec différents ligands, tels qu'IFN α -R1 et IFN α -R2, va-t-il pouvoir générer des réponses cellulaires communes mais également différentes? Existe-t-il différentes populations endosomales qui vont chacune recruter un couple récepteur-ligand donné? Existe-t-il différents sous-domaines endosomaux qui puissent recruter différentes machineries endosomales et ainsi générer différentes réponses cellulaires? Ces hypothèses impliqueraient différents adaptateurs moléculaires intervenant spécifiquement dans les différentes voies de signalisation. De quelle nature sont-ils? Toutes ces questions dessinent les contours des futurs travaux qui permettront de comprendre les rouages du contrôle endosomal sur la signalisation et le trafic intracellulaires.

Références

- Bazan, J.F. (1990). Shared architecture of hormone binding domains in type I and II interferon receptors. *Cell*, 61, 753-754.
- Blouin, C.M. (2013). Endocytose sans clathrine : la voie est libre ! *Méd/Sci*, 29, 890-896.
- Blouin, C.M., Hamon, Y., Gonnord, P., Boularan, C., Kagan, J., Viaris de Lesegno, C., Ruez, R., Mailfert, S., Bertaux, N., Loew, D., Wunder, C., Johannes, L., Vogt, G., Contreras, F. X., Marguet, D., Casanova, J.L., Galès, C., He, H.T., Lamaze, C. (2016). Glycosylation-dependent IFN- γ R partitioning in lipid and actin nanodomains is critical for JAK activation. *Cell*, 166, 920-934.
- Bokel, C., Brand, M. (2014). Endocytosis and signaling during development. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 6, a017020.
- Boucrot, E., Ferreira, A.P.A., Almeida-Souza, L., Debard, S., Vallis, Y., Howard, G., Bertot, L., Sauvonnet, N., McMahon, H.T. (2015). Endophilin marks and controls a clathrin-independent endocytic pathway. *Nature*, 517, 460-465.
- Brandt, E.B., Gibson, A.M., Bass, S., Rydyznski, C., Khurana Hershey, G.K. (2013). Exacerbation of allergen-induced eczema in TLR4- and TRIF-deficient mice. *J Immunol*, 191, 3519-3525.
- Brierley, M.M., Fish, E.N. (2002). IFN-alpha/beta receptor interactions to biologic outcomes: understanding the circuitry. *J Interf Cytokine Res*, 22, 835-845.
- Burd, C., Cullen, P.J. (2014). Retromer: a master conductor of endosome sorting. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 6, a016774.
- Cheng, J.P.X., Nichols, B.J. (2016). Caveolae: one function or many? *Trends Cell Biol*, 26, 177-189.
- Chmiest, D., Sharma, N., Zanin, N., Viaris de Lesegno, C., Shafaq-Zadah, M., Sibut, V., Dingli, F., Hupé, P., Wilmes, S., Piehler, J., Loew, D., Johannes, L., Schreiber, G., Lamaze, C. (2016). Spatiotemporal control of interferon-induced JAK/STAT signalling and gene transcription by the retromer complex. *Nat Commun*, 7, 13476.
- Cohen, B., Novick, D., Barak, S., Rubinstein, M. (1995). Ligand-induced association of the type I interferon receptor components. *Mol Cell Biol*, 15, 4208-4214.

- Colamonici, O., Yan, H., Domanski, P., Handa, R., Smalley, D., Mullersman, J., Witte, M., Krishnan, K., Krolewski, J. (1994). Direct binding to and tyrosine phosphorylation of the alpha subunit of the type I interferon receptor by p135tyk2 tyrosine kinase. *Mol Cell Biol*, 14, 8133-8142.
- Cole, J.E., Kassiteridi, C., Monaco, C. (2013). Toll-like receptors in atherosclerosis: a "Pandora's box" of advances and controversies. *Trends Pharmacol Sci*, 34, 629-636.
- Crowther, R., Pearse, B. (1981). Assembly and packing of clathrin into coats. *J Cell Biol*, 91, 790-797.
- Devergne, O., Ghiglione, C., Noselli, S. (2007). The endocytic control of JAK/STAT signalling in *Drosophila*. *J Cell Sci*, 120, 3457.
- Dietrich, N., Lienenklaus, S., Weiss, S., Gekara, N.O. (2010). Murine Toll-like receptor 2 activation induces type I interferon responses from endolysosomal compartments. *PLoS One*, 5, e10250.
- Gallon, M., Cullen, P.J. (2015). Retromer and sorting nexins in endosomal sorting. *Biochem Soc Trans*, 43, 33-47.
- Gavutis, M., Lata, S., Lamken, P., Müller, P., Piehler, J. (2005). Lateral ligand-receptor interactions on membranes probed by simultaneous fluorescence-interference detection. *Biophys J*, 88, 4289-4302.
- Gay, N.J., Symmons, M.F., Gangloff, M., Bryant, C.E. (2014). Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes. *Nat Rev Immunol*, 14, 546-558.
- Grimes, M., Zhou, J., Beattie, E., Yuen, E., Hall, D., Valletta, J., Topp, K., LaVail, J., Bunnett, N., Mobley, W. (1996). Endocytosis of activated TrkA: evidence that nerve growth factor induces formation of signaling endosomes. *J Neurosci*, 16, 7950-7964.
- Kagan, J.C., Su, T., Horng, T., Chow, A., Akira, S., Medzhitov, R. (2008). TRAM couples endocytosis of Toll-like receptor 4 to the induction of interferon- β . *Nat Immunol*, 9, 36-368.
- Kaksonen, M., Roux, A. (2018). Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 19, 313.
- Kanaseki, T., Kadota, K. (1969). The vesicle in a basket. A morphological study of the coated vesicle isolated from the nerve endings of the guinea pig brain, with special reference to the mechanism of membrane movements. *J Cell Biol*, 42, 202-220.
- Karadimou, G., Folkersen, L., Berg, M., Perisic, L., Discacciati, A., Roy, J., Hansson, G.K., Persson, J., Paulsson-Berne, G. (2017). Low TLR7 gene expression in atherosclerotic plaques is associated with major adverse cardio- and cerebrovascular events. *Cardiovasc Res*, 113, 30-39.
- Kirchhausen, T. (2000). Clathrin. *Annu Rev Biochem*, 69, 699-727.
- Lamaze, C., Chuang, T.-H., Terlecky, L.J., Bokoch, G.M., Schmid, S.L. (1996). Regulation of receptor-mediated endocytosis by Rho and Rac. *Nature*, 382, 177-179.
- Lamaze, C., Dujeancourt, A., Baba, T., Lo, C.G., Benmerah, A., Dautry-Varsat, A. (2001). Interleukin 2 receptors and detergent-resistant membrane domains define a clathrin-independent endocytic pathway. *Mol Cell*, 7, 661-671.
- Lamaze, C., Tardif, N., Dewulf, M., Vassilopoulos, S., Blouin, C. M. (2017). The caveolae dress code: structure and signaling. *Curr Opin Cell Biol*, 47, 117-125.
- Lamken, P., Lata, S., Gavutis, M., Piehler, J. (2004). Ligand-induced assembling of the type I interferon receptor on supported lipid bilayers. *J Mol Biol*, 341, 303-318.
- Marchetti, M., Monier, M.-N., Fradagrada, A., Mitchell, K., Baychelier, F., Eid, P., Johannes, L., Lamaze, C. (2006). Stat-mediated signaling induced by type I and type II interferons (IFNs) is differentially controlled through lipid microdomain association and clathrin-dependent endocytosis of IFN receptors. *Mol Cell Biol*, 17, 2896-2909.
- McMahon, H.T., Boucrot, E. (2011). Molecular mechanism and physiological functions of clathrin-mediated endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 12, 517-533.
- Pestka, S., Krause, C.D., Walter, M.R. (2004). Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*, 202, 8-32.
- Piehler, J., Thomas, C., Garcia, K.C., Schreiber, G. (2012). Structural and dynamic determinants of type I interferon receptor assembly and their functional interpretation. *Immunol Rev*, 250, 317-334.
- Renard, H.-F., Simunovic, M., Lemièrre, J., Boucrot, E., Garcia-Castillo, M.D., Arumugam, S., Chambon, V., Lamaze, C., Wunder, C., Kenworthy, A.K., Schmidt, A.A., McMahon, H. T., Sykes, C., Bassereau, P., Johannes, L. (2015). Endophilin-A2 functions in membrane scission in clathrin-independent endocytosis. *Nature*, 517, 493-496.
- Rink, J., Ghigo, E., Kalaidzidis, Y., Zerial, M. (2005). Rab conversion as a mechanism of progression from early to late endosomes. *Cell*, 122, 735-749.
- Roth, T., Porter, K.R. (1964). Yolk protein uptake in the oocyte of the mosquito *Aedes aegypti*. *J Cell Biol*, 20, 313-332.
- Sandvig, K., Kavaliauskiene, S., Skotland, T. (2018). Clathrin-independent endocytosis: an increasing degree of complexity. *Histochem Cell Biol*, 150, 107-118.
- Schreiber, G., Piehler, J. (2015). The molecular basis for functional plasticity in type I interferon signaling. *Trends Immunol*, 36, 139-149.
- Scott, C.C., Vacca, F., Gruenberg, J. (2014). Endosome maturation, transport and functions. *Semin Cell Dev Biol*, 31, 2-10.
- Seaman, M.N.J. (2012). The retromer complex—endosomal protein recycling and beyond. *J Cell Sci*, 125, 4693-4702.
- Sorkin, A., Von Zastrow, M. (2002). Signal transduction and endocytosis: close encounters of many kinds. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 3, 600-614.
- Sorkin, A., von Zastrow, M. (2009). Endocytosis and signalling: intertwining molecular networks. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 10, 609-622.
- Stack, J., Doyle, S.L., Connolly, D.J., Reinert, L.S., O'Keeffe, K. M., McLoughlin, R.M., Paludan, S.R., Bowie, A.G. (2014). TRAM is required for TLR2 endosomal signaling to type I IFN induction. *J Immunol*, 193, 6090-6102.
- Stewart, C.R., Stuart, L.M., Wilkinson, K., van Gils, J.M., Deng, J., Halle, A., Rayner, K.J., Boyer, L., Zhong, R., Frazier, W. A., Lacy-Hulbert, A., Khoury, J.E., Golenbock, D.T., Moore, K.J. (2010). CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat Immunol*, 11, 155-161.
- Strunk, J.J., Gregor, I., Becker, Y., Li, Z., Gavutis, M., Jaks, E., Lamken, P., Walz, T., Piehler, J. (2008). Ligand binding induces a conformational change in IFNAR1 that is propagated to its membrane-proximal domain. *J Mol Biol*, 377, 725-739.
- Teasdale, R.D., Collins, B.M. (2012). Insights into the PX (phox-homology) domain and SNX (sorting nexin) protein families: structures, functions and roles in disease. *Biochem J*, 441, 39-59.
- Uddin, S., Chamdin, A., Plataniias, L.C. (1995). Interaction of the transcriptional activator Stat-2 with the type I interferon receptor. *J Biol Chem*, 270, 24627-24630.
- Ungewickell, E., Branton, D. (1981). Assembly units of clathrin coats. *Nature*, 289, 420-422.
- Vieira, A.V., Lamaze, C., Schmid, S.L. (1996). Control of EGF receptor signaling by clathrin-mediated endocytosis. *Science*, 274, 2086-2089.

- Williams, R.L., Urbé, S. (2007). The emerging shape of the ESCRT machinery. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8, 355-368.
- You, C., Richter, C.P., Löchte, S., Wilmes, S., Piehler, J. (2014). Dynamic submicroscopic signaling zones revealed by pair correlation tracking and localization microscopy. *Anal Chem*, 86, 8593-8602.
- Zhong, Z., Wen, Z., Darnell, J.E. (1994). Stat3 and Stat4: members of the family of signal transducers and activators of transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, 4806-4810.
- You, C., Richter, C.P., Löchte, S., Wilmes, S., Piehler, J. (2014). Dynamic submicroscopic signaling zones revealed by pair

Citation de l'article : Zanin, N. et Blouin, C.M. (2018). Contrôle endosomal de la signalisation intracellulaire. *Biologie Aujourd'hui*, **212**, 45-51