

## Compartimentation cytosolique et échanges entre les organites cellulaires

Un modèle d'interactions fonctionnelles et physiques entre les mitochondries et le réticulum endoplasmique (RE) a été récemment proposé par Vance et par le groupe d'Ardail, Garnier, Lerner et Gateau-Roesch [1, 2]. Ce modèle a été élaboré à partir d'expériences sur les voies métaboliques de la synthèse des phospholipides ayant un squelette glycérol (glycérophospholipides) et leur nécessaire transfert d'un organite à un autre avant leur incorporation dans les lipoprotéines dont ils constituent 20 % de la fraction lipidique pour les VLDL et 50 % pour les HDL. Le cas de la phosphatidylsérine est particulièrement représentatif puisque son transfert du RE, où elle est synthétisée, vers la mitochondrie où elle sera décarboxylée en phosphatidyléthanolamine ne semble pas faire intervenir des protéines de transport cytosolique mais plutôt nécessiterait un contact entre les membranes du RE et de la mitochondrie. Les deux phospholipides emprunteraient cette même voie de passage, mais en suivant des directions opposées, la phosphatidylsérine vers la mitochondrie et la phosphatidyléthanolamine vers le réticulum endoplasmique.

Diverses études ont déjà démontré l'existence de relations morphologiques privilégiées entre d'une part le réticulum endoplasmique et d'autre part les mitochondries et les membranes plasmiques [3-6]. Nous avons pu observer en analysant la structure tridimensionnelle du RE de cellules du néphron proximal que le RE et la mitochondrie formaient une relative compartimentation cytosolique semi-étanche. Les figures 1, 2 et 3 montrent que les lames fenêtrées du RE forment une véritable cage membranaire autour de la mitochondrie et se juxtaposent parallèlement aux membranes basolatérales (figure 1). Les études faites par Inoué en microscopie à balayage [7] confir-

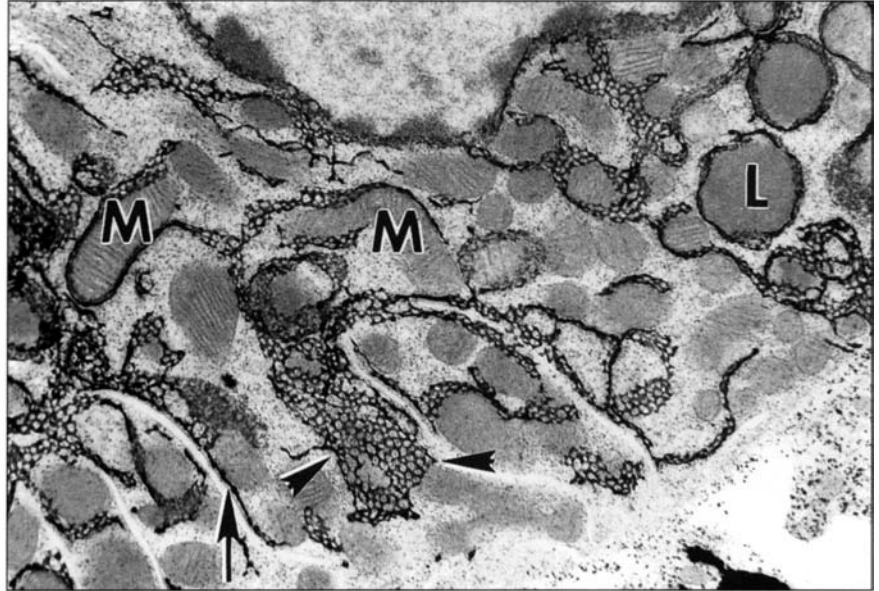


Figure 1. **Cellule d'un tube contourné proximal de rein de rat.** La technique d'imprégnation osmique combinée à l'observation de coupes épaisses (0,3 µm) en microscopie électronique par transmission (80 kV) révèle en noir les saccules fenêtrés du réticulum endoplasmique qui entourent, souvent totalement, les mitochondries (M) et les lysosomes (L). Une mitochondrie, vue en coupe longitudinale, est littéralement enveloppée par les saccules fenêtrés du RE (tête de flèche). Voir le schéma. Noter les relations de contiguïté du RE près des membranes basolatérales (flèche) (16 000 X).

ment de façon spectaculaire ces observations (figure 2). On peut penser que l'existence d'un tel système membranaire permettrait de modifier les concentrations locales d'ATP et d'ADP, amplifiant ainsi les gradients de concentration entre les sites de production et d'utilisation d'énergie. L'ADP est produit principalement au voisinage des membranes basolatérales des cellules du néphron proximal où se retrouve la  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATPase qui consommera — avec l' $\text{H}^+$ -ATPase — plus de 90 % de l'ATP cellulaire [8]. Cet ADP est rephosphorylé par la mitochondrie de sorte que la concen-

tration périmitochondriale d'ADP demeure basse tandis qu'à l'opposé la concentration d'ATP y sera plus élevée. Il existe donc des gradients opposés d'ATP et d'ADP dans le gel cytosolique. Cette organisation particulière pourrait favoriser une compartimentation relative des concentrations d'ATP ou d'ADP. Cette compartimentation n'étant pas hermétique, les molécules d'ATP et d'ADP peuvent diffuser à travers les mailles du réticulum vers la membrane plasmique ou mitochondriale. On peut même prédire qu'une pathologie de la mitochondrie, du réticulum endoplasmique ou de leur inter-

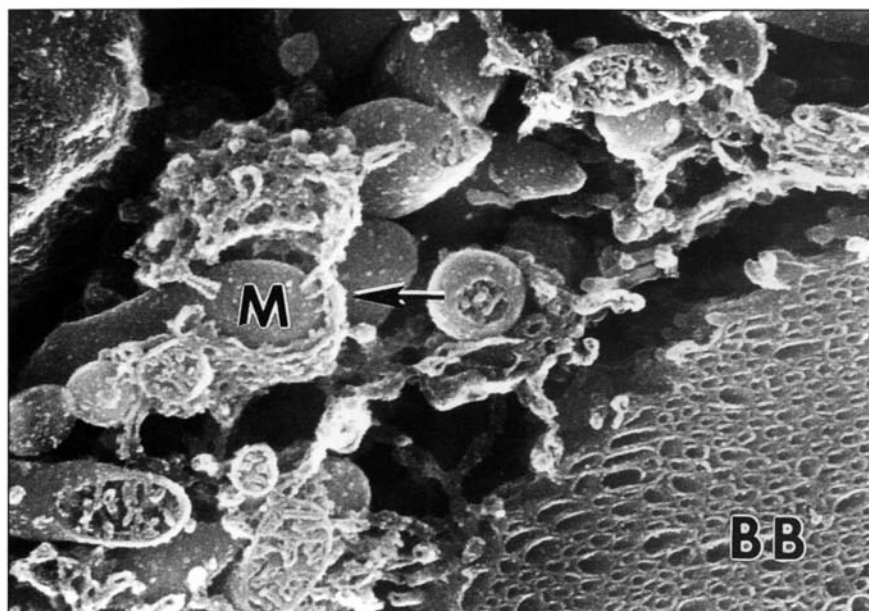


Figure 2. **La technique d'imprégnation métallique de T. Inoué** montre au microscope à balayage une mitochondrie (M) entourée d'un saccule fenêtré (flèche) du réticulum endoplasmique ; les crêtes des mitochondries sectionnées montrent leur aspect classique. La bordure en brosse (BB) est coupée obliquement (32 000 X).

relation puisse accroître l'impact de ces gradients et même se répercuter au niveau du transport membranaire. L'aminocidurie, la glycosurie et la phosphaturie causées par le mercure,

le cadmium ou le maléate pourraient s'expliquer ainsi [8].

Les résultats biochimiques de l'étude des glycérophospholipides de l'hépatocyte obtenus par Vance [1], par

Ardail et coll. [2, 9] s'appliquent aussi, *mutatis mutandis*, à d'autres cellules. En effet dans la plupart des types cellulaires que nous avons observés, les mitochondries sont en général en contact en plusieurs points avec les canalicules du RE, dans des cellules immatures [10, 11] et adultes comme celles du néphron distal [3], du jéjunum [4] du foie [5] ou des saccules de la prostate [12]. Ces rapports entre organites sont modifiés en fonction de l'état physiologique de la cellule [12, 13].

Une relation analogue à celle du RE et de la mitochondrie semble aussi exister entre la membrane plasmique et le RE (figures 4A et B). C'est ainsi que le traitement de cellules rénales en culture par le nocodazole produit une rétraction du RE et interrompt les relations de contiguïté entre la membrane plasmique et le RE ; ces relations seront rétablies dès l'élimination du nocodazole [14]. Tout comme pour le transfert des glycérophospholipides entre le RE et la mitochondrie, une diffusion du même type pourrait exister entre le RE et la membrane plasmique. La synthèse de la plupart des lipides membranaires, comme celle des protéines, s'effectue au niveau du RE mais contrairement aux protéines néosynthétisées et aux sphingolipides [15] qui utilisent la voie classique

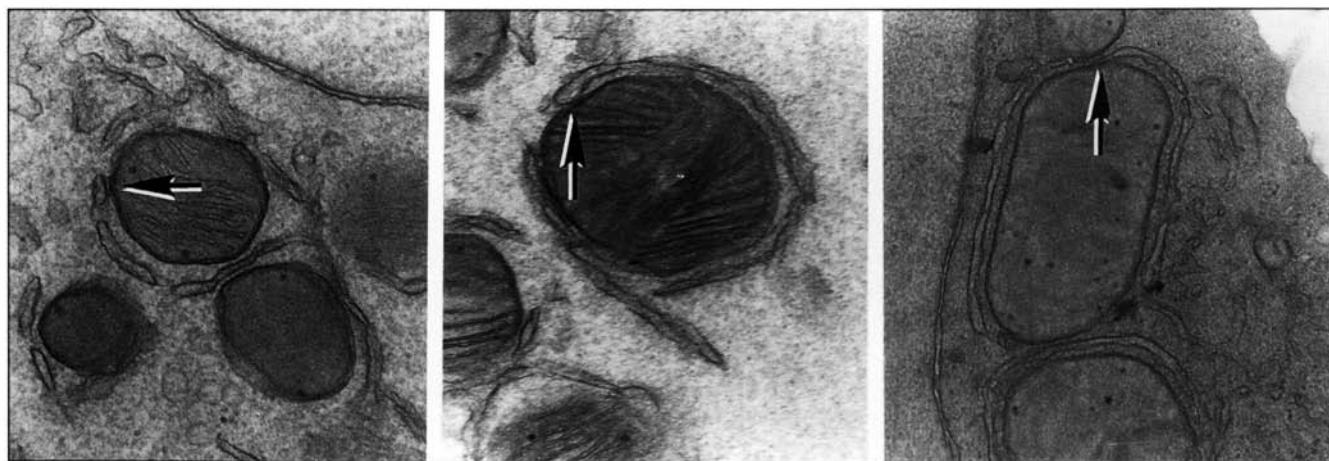


Figure 3. **Cellules rénales d'opossum en culture.** Noter la relation étroite entre le RE et les mitochondries ; en certains points (flèches), on observe un véritable contact entre ces deux organites (40 000 X ; 40 000 X ; 31 000 X) (coupes de 0,25  $\mu$ m).

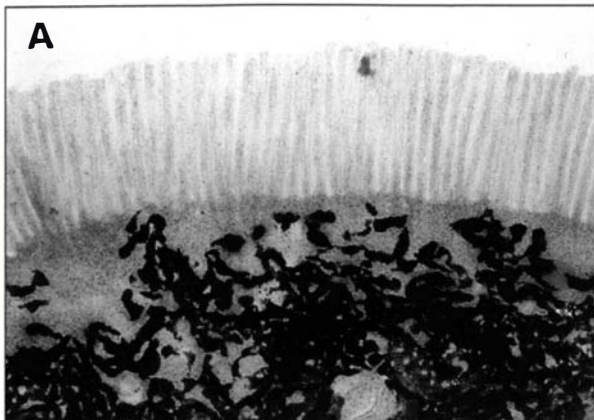


Figure 4A. **Cellule du jéjunum de rat.** Des canalicules du RE fortement imprégnés d'osmium s'étendent jusqu'à la base des microvillosités apicales (15 000 X) (coupe de 0,25  $\mu$ m).

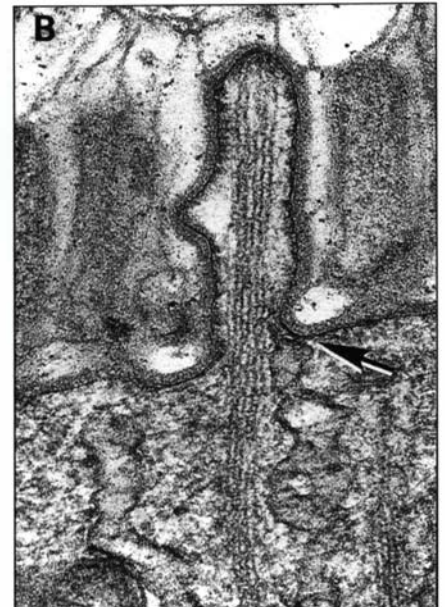


Figure 4B. **Cellule du tube digestif d'un insecte hématophage (*Dipetalogaster maximus*).** Noter la relation de contiguïté (flèche) entre les saccules du RE et la membrane cytoplasmique d'une microvillosité (80 000 X) (coupe de 0,2  $\mu$ m).

### UNITÉ FONCTIONNELLE RE-MITOCHONDRIE

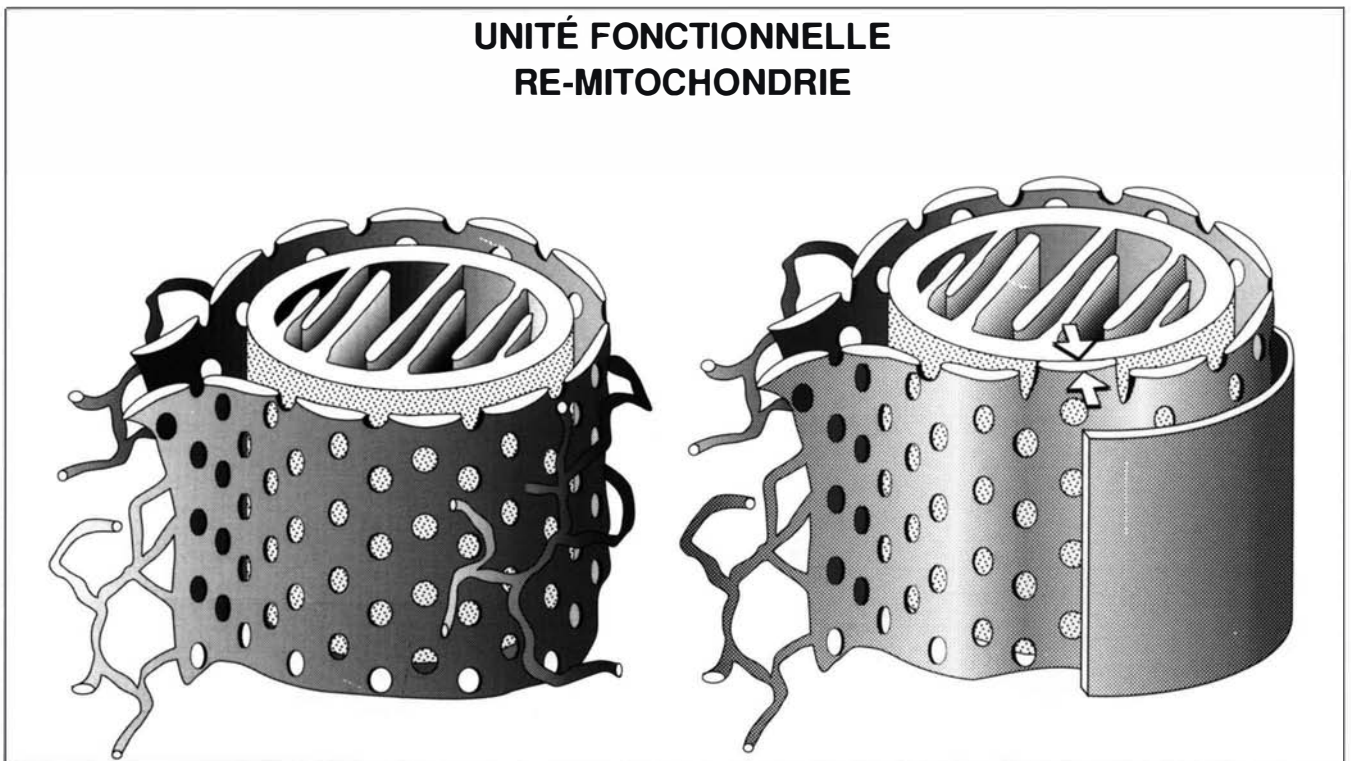


Schéma A. Ce schéma représente un fragment de l'unité fonctionnelle RE-mitochondrie ; il est inspiré de nombreuses photographies de cellules absorbantes (néphron, jéjunum), comme celle de la figure 1 (voir références 3 et 4). Ce type d'organisation crée un autre niveau de compartimentation cytosolique et ainsi favorise d'éventuels échanges entre les organites.

Schéma B. La partie B du schéma représente les contacts en certains points (flèches) avec la membrane de la mitochondrie ; comparer le schéma et la figure 3. On a ajouté dans ce schéma B des relations privilégiées des membranes basolatérales, souvent juxtaposées (voir figure 1) aux lames fenêtrées du réticulum endoplasmique qui enserrent la mitochondrie notamment au niveau du néphron proximal. Ce type d'organisation fondée sur des données morphologiques, couplées aux données biochimiques, suggère que ces trois organites pourraient former une véritable unité fonctionnelle.

de l'appareil de Golgi, certaines données suggèrent que les glycérophospholipides pourraient court-circuiter l'appareil de Golgi et cheminer directement vers la membrane plasmique. En effet alors que le passage golgien est, pour les protéines, bloqué par l'abaissement de la température à 20 °C ou par la présence de poisons métaboliques, le transport des phospholipides vers la membrane plasmique, notamment celui de la phosphatidylcholine et de la phosphatidyléthanolamine, est peu sensible à la température, puisqu'il continue endessous de 15 °C et qu'il n'est pas affecté par les poisons métaboliques [16, 17]. Le passage des glycérophospholipides du RE vers la membrane plasmique pourrait être catalysé par des protéines échangeuses de phospholipides localisées dans les zones de contiguïté RE/membrane plasmique ou

intervenir lors de contacts transitoires entre les deux types de membranes. Jusqu'à présent, de réels contacts entre la membrane plasmique et le RE n'ont été observés que dans certains épithéliums comme le tube de Malpighi ou l'intestin des insectes hématophages [11] où se trouve une nette contiguïté entre les deux membranes (figure 4B).

En conclusion, la cellule renferme de nombreux organites délimités par des membranes réalisant une compartimentation au sein du cytosol. Ces organites participent simultanément ou en séquence à de nombreux processus physiologiques requérant des échanges qui sont possibles grâce aux contacts qui existent ou qui peuvent se former entre organites. L'unité fonctionnelle mitochondrie-RE-membrane plasmique constitue un bel exemple de ce second niveau de compartimentation.

Ce travail a été en partie subventionné par le Conseil de recherches médicales du Canada (MT-2862) et par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (U251), France.

**Michel Bergeron, Directeur.**

**Georges Thiéry, Professeur visiteur.**  
Département de physiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

**Marie-Cécile Giocondi, Ingénieur.**

**Christian Le Grimellec, Professeur et directeur de recherche.**  
Unité Inserm 251 hôpital Xavier-Bichat, Paris, France.

**Takao Inoué, Directeur.**

Département d'Anatomie, Université de Tottori, Yonago, Japon.

## RÉFÉRENCES

- Vance JE. Phospholipid synthesis in a membrane fraction associated with mitochondria. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 7248-56.
- Ardail D, Garnier F, Lermé F, Gateau-Roesch O. Interactions fonctionnelles et physiques entre les mitochondries et le réticulum endoplasmique. *médecine-sciences* 1992 ; 8 : 1088-90.
- Bergeron M, Guérette D, Forget J, Thiéry G. Three-dimensional characteristics of the endoplasmic reticulum of the nephron: a transcellular route. *Kidney Int* 1978 ; 102A.
- Bergeron M, Thiéry G. Three-dimensional characteristics of the endoplasmic reticulum of rat renal tubule cells. An electron microscopy study in thick sections. *Biol Cell* 1981 ; 42 : 43-8.
- Thiéry G, Gaffiero P, Bergeron M. Three-dimensional characteristics of the endoplasmic reticulum in the columnar cells of the rat small intestine: an electron microscopy study in thick sections. *Am J Anat* 1983 ; 167 : 479-93.
- Montisano DF, Kafcarano J, Pickett CB, James TW. Association between mitochondria and rough endoplasmic reticulum in rat liver. *Anat Rec* 1982 ; 203 : 441-50.
- Inoué T, Osatake H. A new drying method of biological specimens for scanning electron microscopy: the t-butyl alcohol freeze-drying method. *Arch Histol Cytol* 1988 ; 51 : 53-9.
- Bergeron M, Gougoux A, Vinay P. The Renal Fanconi Syndrome. The Metabolic Basis of Inherited Diseases. Eds. Scriver CR, Beaudet AL, Sly W et Vallé D, 7<sup>e</sup> édition, McGraw-Hill, 1993 ; 25-80.
- Ardail F, Lermé M, Luisot P. Involvement of contact sites in phosphatidylserine import into mitochondria. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 7978-81.
- Gaffiero P, Bergeron M, Thiéry G. Morphological study of cell organelles during development. I- The nuclear sac and the endoplasmic reticulum of the rat nephron. *Biol. Cell* 1983 ; 49 : 79-82.
- Bergeron B, Gaffiero P, Berthelet F, Thiéry G. Interrelationship between organelles in kidney cells of adult and developing rat. *Pediatr Nephrol* 1988 ; 2 : 100-7.
- Beaudry-Lonergan M, Thiéry G, Bergeron M. Osmium impregnation of the endoplasmic reticulum correlate the functional status of the prostatic secretory cells. *Biol Cell* 1985 ; 54 : 181-6.
- McLeese J, Bergeron M. Fasting induces modification of the endoplasmic reticulum in intestinal cells. *J Electron Microsc Tech* 1990 ; 16 : 56-8.
- Bergeron M, Thiéry G, Lenoir F, Giocondi, MC, Le Grimellec C. The endoplasmic reticulum organization in MDCK and LLC-PK1 cells. *Can J Physiol* janvier 1993.
- Koval M, Pagano RE. Lipid recycling between the plasma membrane and intracellular compartments: transport and metabolism of fluorescent sphingomyelin analogues in cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1989 ; 108 : 2169-81.
- Sleight RG, Pagano RE. Rapid appearance of newly synthesized phosphatidylethanolamine at the plasma membrane. *J Biol Chem* 1983 ; 258 : 9050-8.
- Kaplan MR, Simoni RD. Intracellular transport of phosphatidylcholine to the plasma membrane. *J Cell Biol* 1985 ; 101 : 441-5.

## TIRÉS A PART

M. Bergeron