

# **TRANSPORTS INTRACELLULAIRES DES PROTEINES**

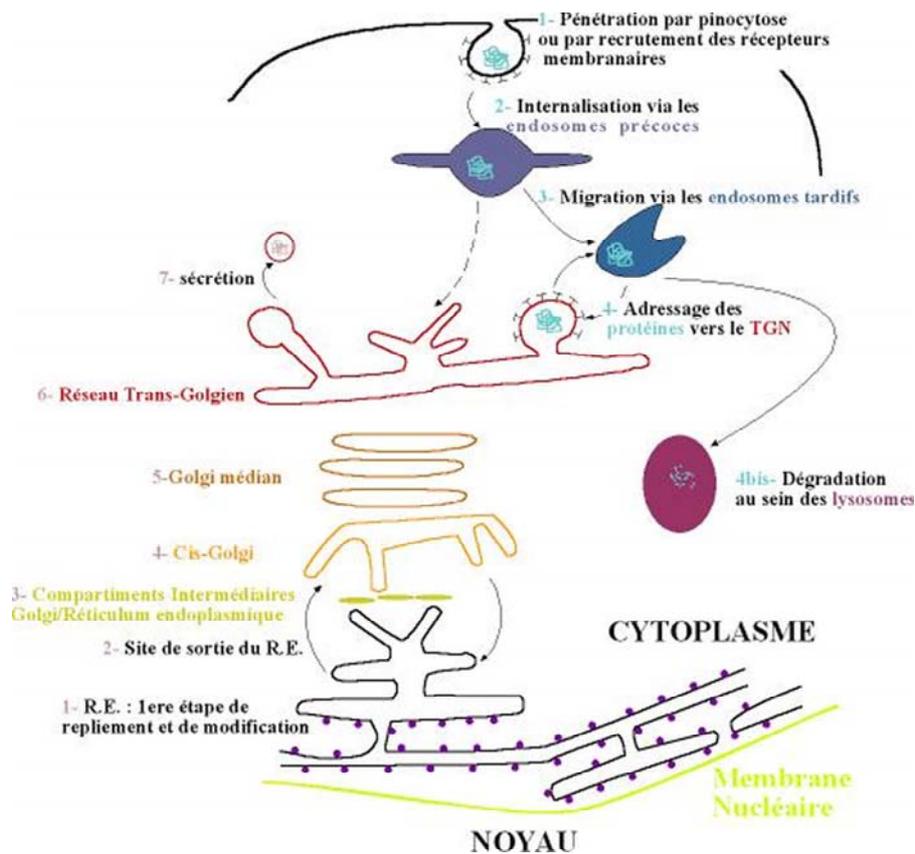
*d'après le cours de Marie FLAMAND, Unité des Arbovirus & Virus des Fièvres  
Hémorragiques*

## **INTRODUCTION**

Les cellules eucaryotes ont évoluées de manière à pouvoir assurer leur équilibre homéostatique, dialoguer avec l'environnement tissulaire, et à plus grande échelle avec l'organisme tout entier, et ainsi veiller à leur propre survie au sein de l'organisme hôte. Afin de gérer à la fois la diversité et la spécificité des échanges requis, des systèmes biochimiques complexes de synthèse et de signalisation se sont développés faisant appel en particulier à des structures subcellulaires spécialisées appelées organelles. L'existence de compartiments cellulaires, isolés des constituants cytosoliques par des membranes lipidiques, est indispensable au confinement des molécules (ions, molécules organiques, macromolécules) impliquées dans les multiples activités physiologiques de la cellule. Chaque organelle assure des fonctions distinctes mais dans un mode dynamique et la difficulté pour la cellule consiste à disposer de moyens de communication entre elles tout en maintenant leur intégrité.

Dans le cadre de ce cours, nous nous intéresserons au transport des protéines dans les voies de biosynthèse/sécrétion et d'endocytose de la cellule eucaryote, aux différents modes de transport utilisés entre les différentes organelles cellulaires ainsi qu'aux mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation et la spécification de l'adressage des protéines qui transitent ou résident dans ces régions. La cellule de mammifère sera traitée en exemple et l'utilisation de la machinerie cellulaire par les agents viraux sera abordée dans ce contexte.

## **I- ORGANISATION CELLULAIRE**



### Organisation cellulaire : *Exocytose* - *Endocytose*

Les protéines destinées à utiliser les voies de biosynthèse/sécrétion intègrent de façon co-traductionnelle la lumière du réticulum endoplasmique (RE), compartiment dans lequel la protéine va subir les premières étapes du repliement et certaines modifications telles que la glycosylation et la formation de ponts disulfures. Les protéines naissantes seront aidées dans ces différentes étapes de maturation par des protéines résidant dans le RE telles que les protéines chaperons qui assurent le bon déroulement du repliement et évitent les interactions intermoléculaires indésirables, les enzymes de glycosylation (glycosidases) et enfin la protéine disulfide isomérase qui permet aux ponts disulfures de se former correctement. Les protéines, qui peuvent s'assembler en oligomères ou rester monomérique, subissent un contrôle qualité avant d'être regroupées dans des régions spécialisées du RE, aussi appelées sites de sortie (ERES pour Endoplasmic Reticulum Exit Sites). En cas de défaut, les protéines sont orientées vers la voie de dégradation cytosolique par le protéasome. Les protéines présentes dans les ERES sont ensuite acheminées vers le compartiment intermédiaire (ERGIC, pour Endoplasmic Reticulum/Golgi Intermediate Compartment), compartiment de triage entre les protéines qui retournent vers le RE et celles qui continuent leur route vers le Golgi. Traversant les différents citernes du Golgi (dans l'ordre du transport antérograde, cis-, médian et trans-Golgi), les ramifications oligosaccharidiques des protéines vont être modifiées de façon séquentielle par les glycosidases ou glycosyl-transférases rencontrées. Certaines protéines retourneront vers le RE par transport rétrograde à partir des saccules du Golgi mais la plupart atteindront à ce stade le réseau trans-golgien (RTG ou TGN pour Trans-Golgi Network). De nouvelles modifications post-traductionnelles peuvent encore intervenir, telles que la sialylation ou la sulfatation des sucres ou encore le clivage protéolytique par des protéases comme la furine. Le TGN permet le triage des protéines à un stade tardif du transport et est impliqué dans la spécification de l'adressage des protéines vers la voie

lysosomale ou vers des domaines spécialisés de la membrane plasmique. En fonction des voies empruntées à partir du TGN, les protéines seront sécrétées de façon constitutive ou régulée, et pourront être envoyées vers les régions apicales ou basales distinctement dans le cas des cellules polarisées. Ce compartiment est aussi particulièrement important car il fait le lien entre les voies d'exocytose et d'endocytose.

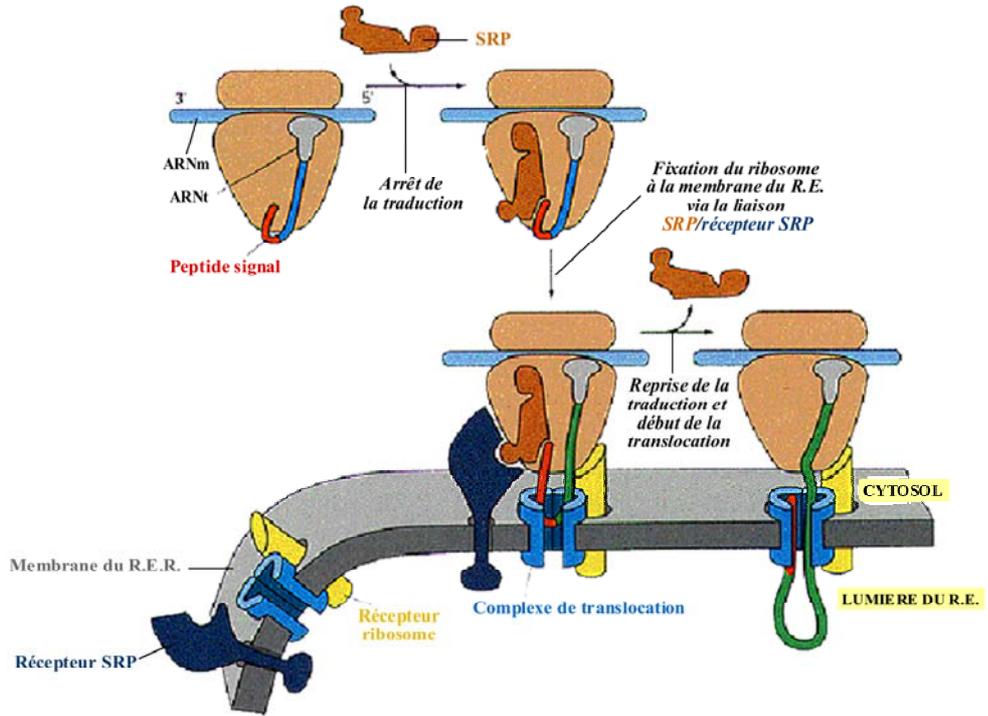
Les protéines provenant du milieu extracellulaire pénètrent dans la cellule cible soit par un mécanisme non spécifique de pinocytose, soit par recrutement par des récepteurs membranaires. L'internalisation des molécules se fait par l'intermédiaire d'endosomes précoces qui font le tri entre les protéines à recycler vers la membrane plasmique (c'est en général le cas pour les récepteurs libérés de leur ligand) et celles qui migreront via les endosomes tardifs vers les lysosomes. A partir des structures endosomales, il existe également une voie d'adressage des protéines vers le TGN. Les lysosomes constituent le principal site de dégradation des molécules (protéines, acides nucléiques, sucres et phospholipides) mais aussi de structures plus importantes (fragments d'organelles, corps étrangers...). L'hydrolyse des substrats se fait à pH acide sous l'action d'enzymes spécialisées et les produits de dégradation sont alors reconduits vers le cytosol pour être réutilisés ou relargués dans le milieu extracellulaire.

## **II- DIFFERENTS MODES DE TRANSPORT DES PROTEINES**

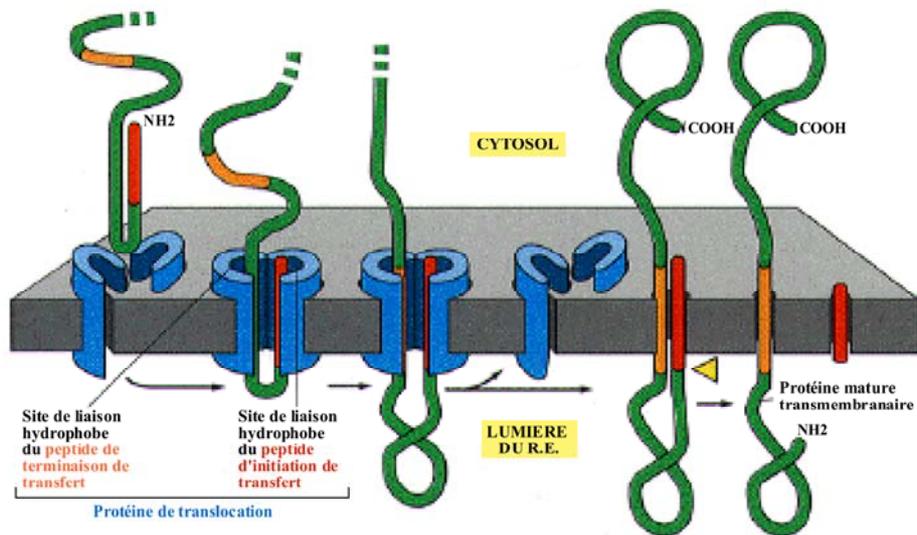
Les protéines qui cheminent à l'intérieur de la cellule, en provenance ou non du milieu extérieur, sont confrontées au problème du passage des barrières lipidiques assurant l'intégrité de la cellule et de ses différents compartiments. Au cours de l'évolution, plusieurs mécanismes se sont mis en place pour permettre aux protéines de traverser les membranes sans modifier le contenu de l'enceinte et risquer de perturber les fonctions essentielles de la cellule. Ces mécanismes sont communs pour certains aux bactéries, levures et cellules de mammifères et font intervenir de nombreuses protéines ayant gardé un certain degré d'homologie entre les différents organismes.

### **A - Translocation**

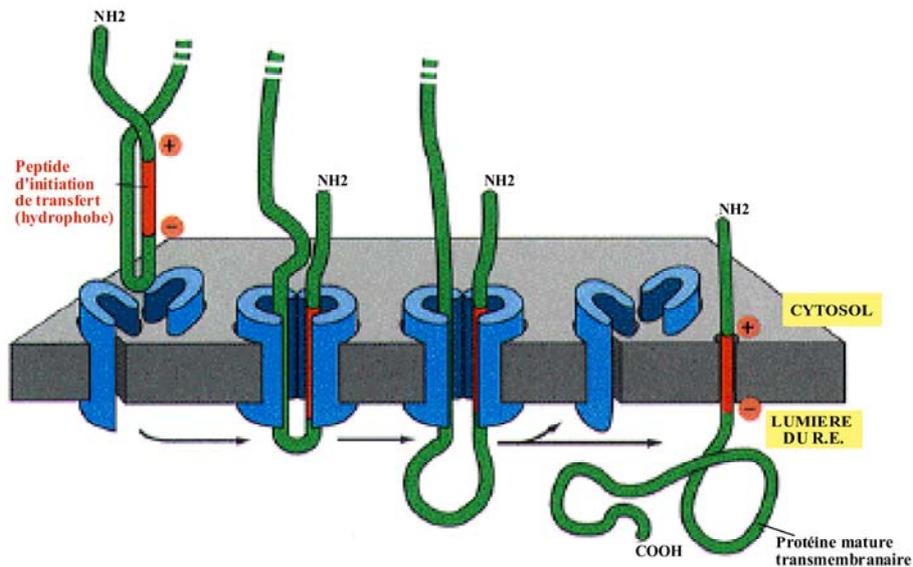
Ce type de transport correspond à un passage direct des protéines au travers de la membrane via des complexes protéiques formant des pores, spécifiques de chaque organelle. Il a lieu de façon cotraductionnelle dans les membranes du RE des cellules de mammifère, ou post-traductionnellement pour l'import dans les mitochondries, les péroxisomes ou le noyau, après reconnaissance d'une séquence d'adressage spécifique vers la membrane cible. Dans la plupart des cas, la séquence signal est clivée une fois le chargement terminé. Pour le transfert des protéines déjà repliées, des protéines chaperon coopèrent avec le translocon pour leur dépliage transitoire.



*Translocation des glycoprotéines solubles*

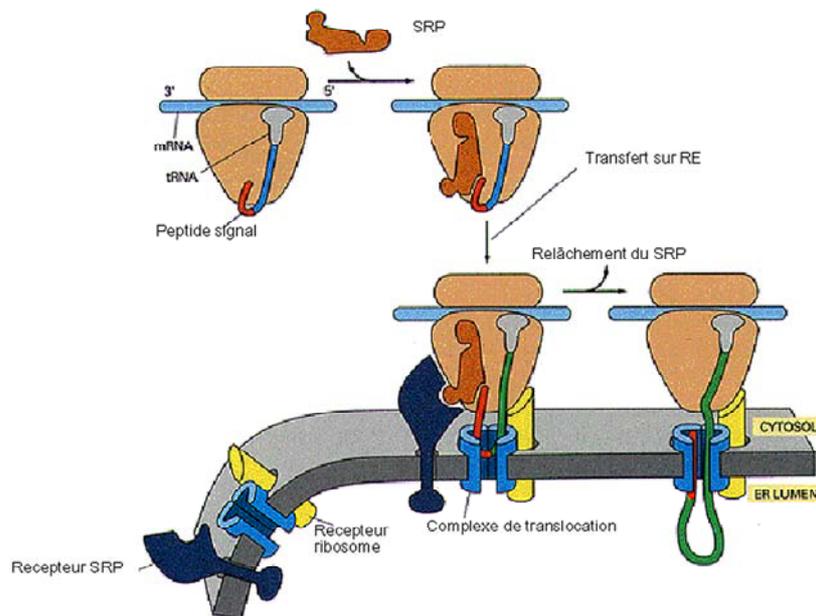


*Translocation des glycoprotéines membranaires de type 1*



*Translocation des glycoprotéines membranaires de type 2*

La translocation de protéines au travers des membranes du RE a été caractérisée et implique la reconnaissance d'une séquence signal hydrophobe en la partie N-terminale de la protéine en cours de synthèse par le complexe SRP (pour Signal Recognition Particle), son attachement à la membrane via un récepteur pour le SRP ainsi que la liaison entre le ribosome et le complexe protéique Sec61p qui assure le passage du brin protéique au travers de la membrane.



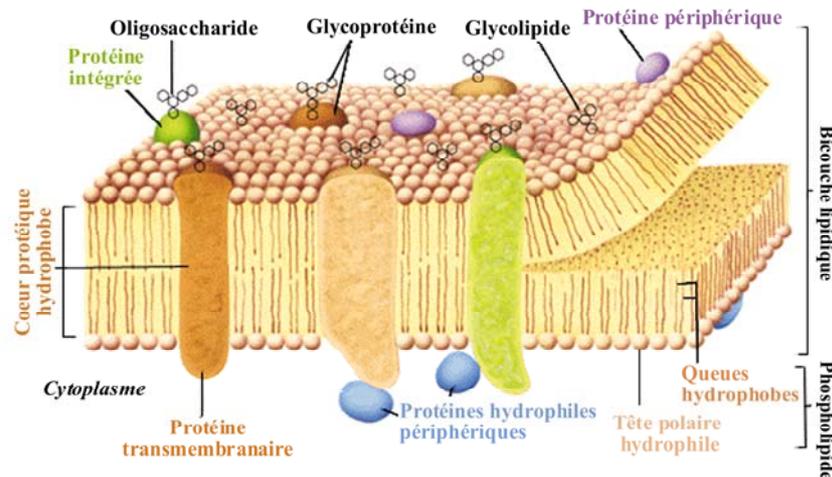
*Rôle de la protéine SRP dans la translocation*

Il existe également des exemples de rétro translocation du RE vers le cytosol lorsqu'une protéine mal repliée est orientée par les protéines chaperon, telles que Bip ou calnexine, vers la voie de dégradation par le protéasome. La chaîne polypeptidique est dépliée et le translocon

Sec61p alors programmé pour le retrotransport de la protéine. Une fois dans le cytosol, la protéine est déglycosylée, polyubiquitinylée et dégradée par le protéasome.

## B - Diffusion

Ce mode de déplacement s'appuie sur la fluidité des membranes qui permet la diffusion latérale de ses constituants.

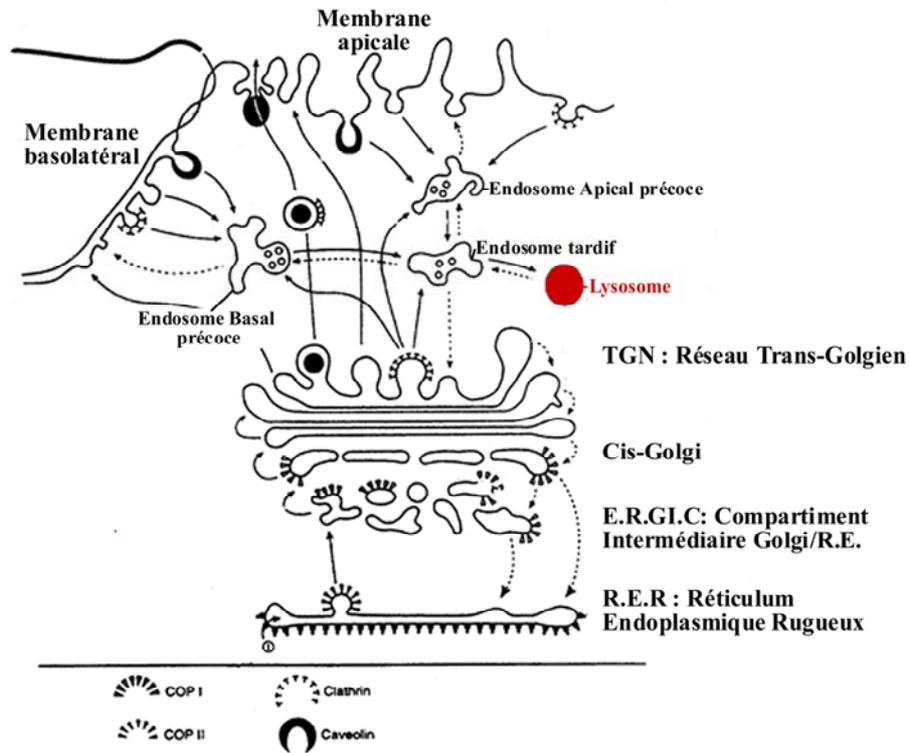


*Membrane cytoplasmique*

Il pourrait être impliqué dans la constitution de sous-compartiments se distinguant du reste de l'organelle aux plans biochimiques et fonctionnels, comme par exemple le rassemblement aux sites ERES de protéines destinées à l'export ou l'existence de microdomaines à la membrane plasmique. De même, il a été évoqué que le mouvement antérograde le long des citernes du Golgi pourrait avoir lieu selon ce principe et se poursuivrait tant que les molécules ne seraient pas retenues ou renvoyées dans les voies rétrogrades du transport. Pour les protéines transmembranaires résidant préférentiellement au niveau de certaines régions du Golgi (telles que les enzymes de la biosynthèse de sucres), l'arrêt de la progression pourrait dépendre de la capacité des protéines à interagir avec la nature environnante des lipides, avec un élément déterminant qui pourrait être la longueur de la région transmembranaire de la protéine, ou encore de la capacité de la protéine, sous certaines conditions de milieu, à former des structures oligomériques de grandes tailles à mobilité réduite. De façon plus générale, la mobilité des constituants membranaires paraît un élément important de l'équilibre dynamique dont la cellule fait preuve.

## C - Transport vésiculo-tubulaire:

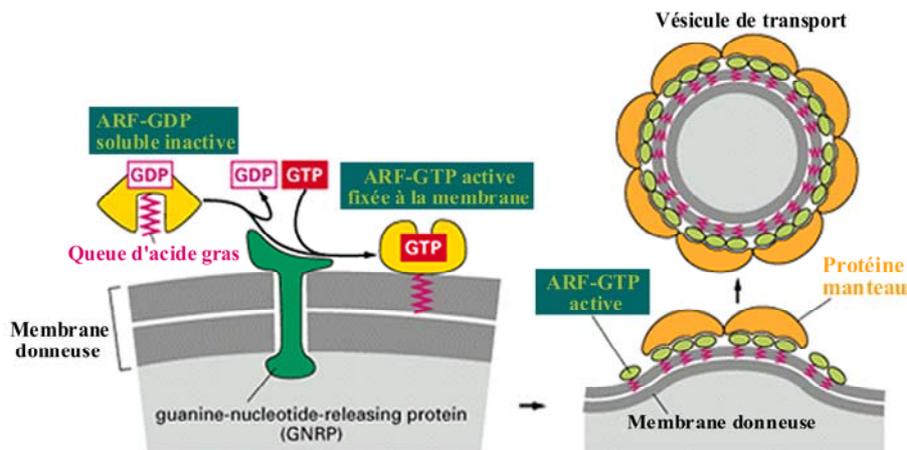
Ce mode de transport est largement utilisé par les protéines empruntant les voies d'endo- et d'exocytose. Il a fait l'objet ces dernières années de nombreux travaux, aussi bien par des approches génétiques chez la levure que par des reconstitutions de systèmes membranaires *in vitro*. De grandes avancées ont été réalisées en particulier dans la compréhension de mécanismes moléculaires assurant la régulation du trafic vésiculaire et sa spécificité, à la fois lors de la formation des vésicules et de leur chargement que lors de leur adressage vers l'organelle cible une fois formées. L'incroyable activité cellulaire se fait de manière coordonnée grâce à un ensemble de protéines, membranaires ou cytosoliques, prêtes à être activées, recrutées et recyclées en permanence et dont le jeu des interactions définit la nature des échanges. Suivant le trajet et les molécules à transporter, les partenaires vésiculaires diffèrent.



### Traffic vésiculo-tubulaire intracellulaire

Le transport de molécules entre deux compartiments peut toutefois se décomposer en une succession d'évènements élémentaires.

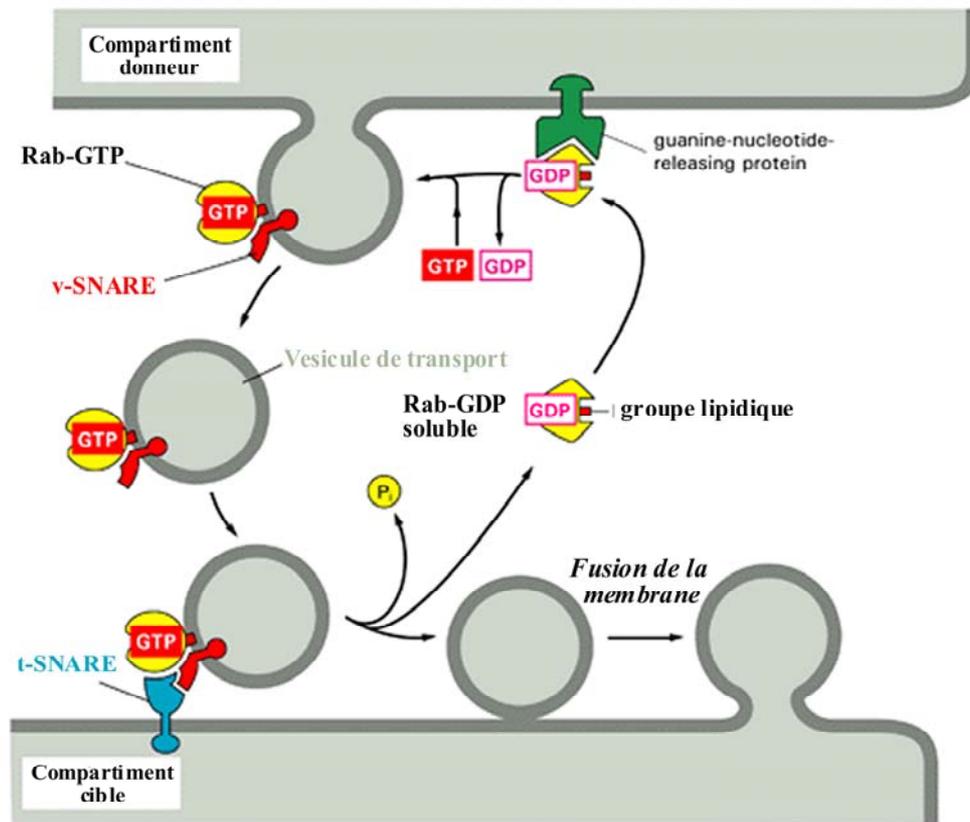
Le processus de formation des vésicules nécessite le recrutement de complexes cytosoliques ou protéines manteau. Ce recrutement se fait via des GTPases telles que les protéines Arf, dynamine et peut-être Rab dans certains cas, qui s'associeraient à la membrane après échange de leur GDP par du GTP, échange catalysé par la protéine membranaire GEF (guanine nucleotide exchange factor). L'assemblage contigu de plusieurs complexes manteau à la membrane du compartiment donneur conduit localement à sa déformation puis à un bourgeonnement du côté du manteau. La vésicule, dont la taille est généralement comprise entre 50 et 100 nm, se détache du compartiment donneur, emportant un chargement bien défini. Le contenu est en effet trié par des récepteurs spécifiques pour les protéines solubles (ou protéines cargo), tels que les lectines ERGIC53 ou VIP36, ou par des signaux contenus dans la partie cytosolique des protéines transmembranaires.



*Activation des membranes du compartiment donneur et recrutement des protéines "manteaux"*

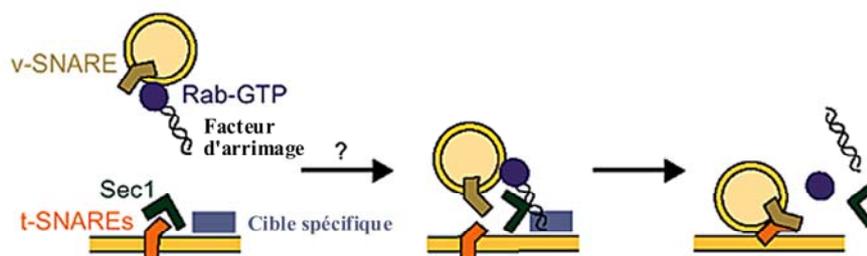
*présentes sous forme de complexe libre dans le cytosol. Bourgeonnement et scission de la vésicule*

Une fois formée, la vésicule se sépare de son manteau après hydrolyse du GTP par les GTPases activées par GAP (GTPase activating protein). Ce sont les protéines d'adressage telles que les protéines Rab restées à sa surface qui la conduisent vers sa destination finale .



*Adressage spécifique vers des compartiments accepteurs.  
Fusion des membranes et relargage du contenu de la vésicule dans la lumière du compartiment accepteur*

Son arrimage à la membrane du compartiment accepteur serait médié par des protéines appelées « tethering proteins », associées et peut-être même initialement recrutées par les GTPases de la famille Rab.

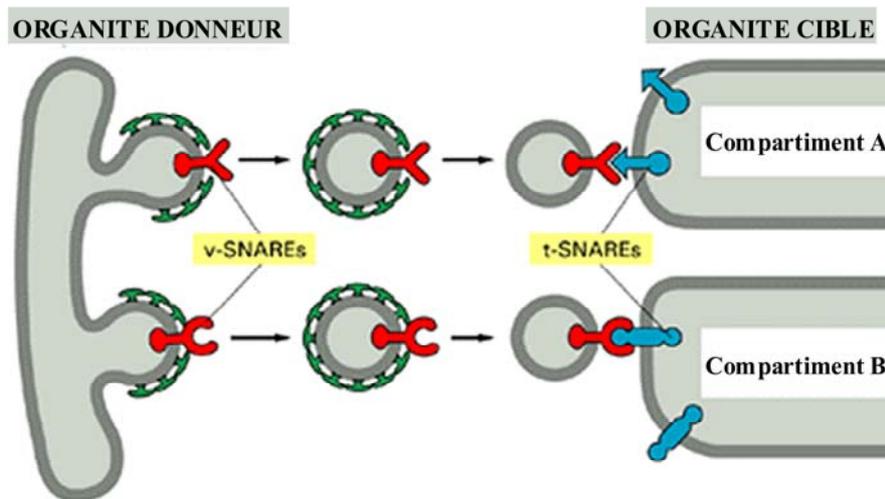


*Ciblage hétérogène et fusion : Pour cibler une vésicule dérivé d'un type d'organelle, comme le Golgi, vers un autre type d'organelle (dans ce cas, la membrane plasmique), les facteurs d'arrimage et de Tethering, comme les*

complexes d'exocytose, recrute les vésicules de transport naissantes grâce à une Rab GTPase active (qui a fixé du GTP). Sur la membrane cible, un composant spécifique cible (par exemple, SEC3 qui est un composant spécifique cible de l'exocytose) recrute la vésicule par accrochage au facteur d'arrimage associé à la vésicule.

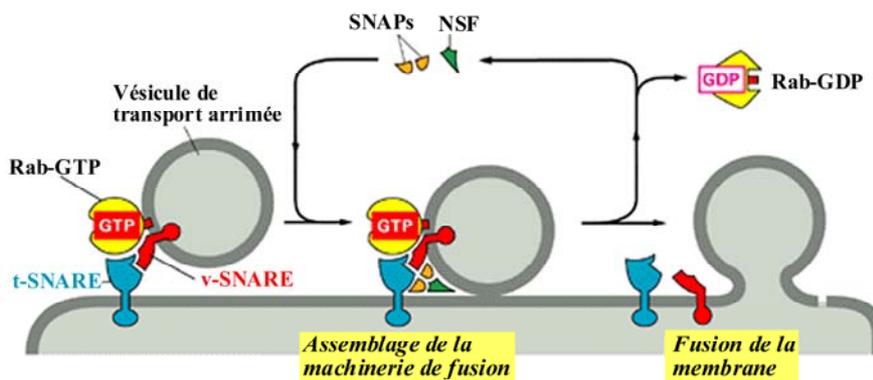
Le facteur d'arrimage ou les autres facteurs sont ensuite déprotégé ou active le t-SNARE pour permettre l'appariement t-SNARE-v-SNARE

L'association est alors renforcée par l'interaction des protéines SNAREs (NSF receptor), v-SNARE pour celle associée à la vésicule, t-SNARE pour celle portée par la membrane du compartiment accepteur (t- ou target).



*L'hypothèse t-SNARE/v-SNARE*

L'ATPase NSF (N-ethylmaléimide sensitive factor) et SNAP (soluble NSF attachment protein) pourraient intervenir dans l'étape de fusion entre les deux membranes après l'hydrolyse de l'ATP par NSF.



*Le rôle des Rab, SNAP et NSF*

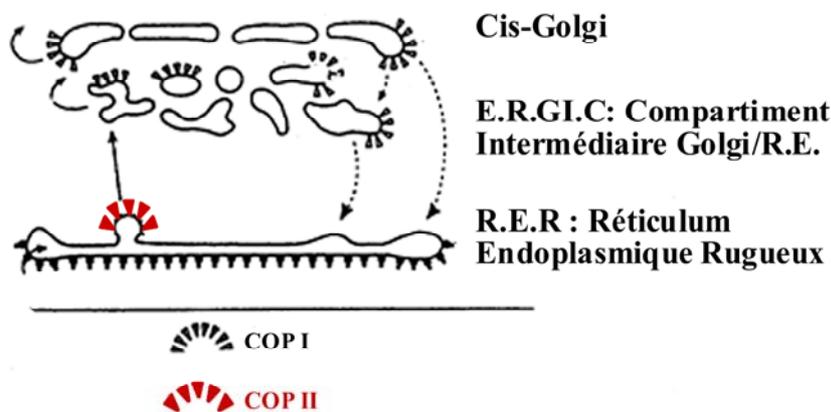
Les constituants de la vésicule (protéines solubles et membranaires, lipides, ions) sont alors intégrés au pool de l'enceinte cible. Certains de ces constituants, destinés à être recyclés, sont renvoyés vers leur compartiment d'origine. Une hypothèse, en contradiction avec le rôle

suggéré plus haut pour NSF /SNAP, serait que NSF n'interviendrait qu'après la fusion pour dissocier les protéines du complexe v /t-SNARE et permettre leur recyclage (fig. 25).

### III- MECANISME MOLECULAIRE DU TRAFFIC VESICULAIRE DANS LES VOIES DE BIOSYNTHESE/SECRETION ET D'ENDOCYTOSE

#### A - Les vésicules formées par les coatomères COP:

Les vésicules formées par les coatomères COP sont chargées du transport des molécules dans les compartiments précoces des voies de sécrétion, soit entre le RE et le Golgi, soit entre les citernes golgiennes. Deux types de coatomères ont pu être identifiés, COPI et II. Les coatomères COPII sont impliqués dans le transport antérograde des protéines du RE vers l'ERGIC tandis que les complexes COPI sont associés aux vésicules assurant les échanges intra-golgiens ou le transport rétrograde du Golgi vers le RE.



Le recrutement des coatomères sur les membranes du compartiment donneur est régulée par la GTPase Sar1 pour COPII et Arf1 pour COPI. Les protéines v-SNAREs peuvent également coopérer avec les GTPases en interagissant directement avec les protéines du manteau, comme cela a pu être mis en évidence pour COPII.

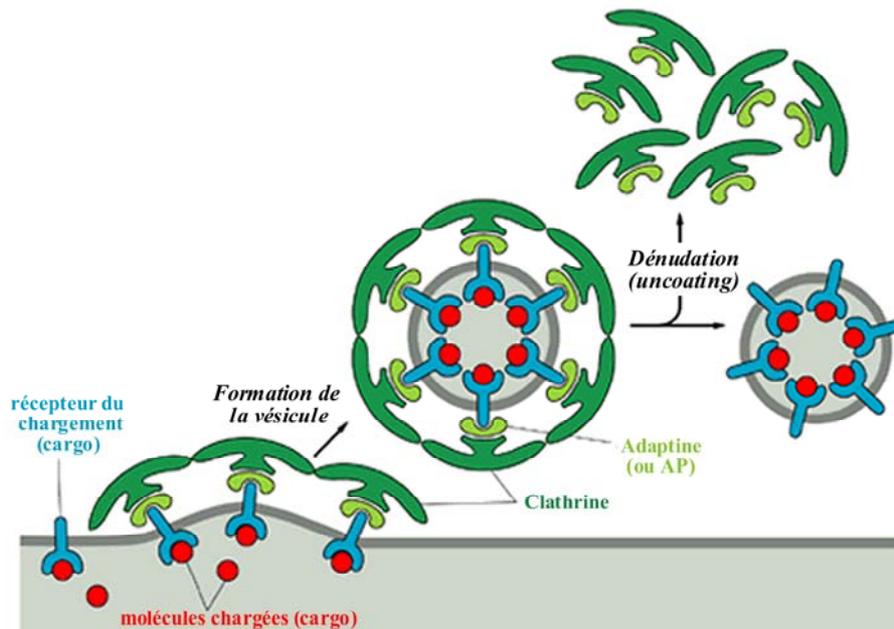
Les coatomères sont initialement présents dans le cytosol sous forme de complexes dont les sous-unités protéiques peuvent varier. L'existence de sous-complexes permet une régulation fine du chargement et de l'adressage final de la vésicule, et en particulier de distinguer les transports antéro- et rétrogrades de COPI.

Certains signaux de tri impliqués lors du recrutement vésiculaire ont été caractérisés, en particulier ceux portés par les protéines destinées à être recyclées vers le RE. Les protéines membranaires, comme P24 ou ERGIC53 qui pourraient fonctionner comme des transporteurs de protéines cargo, portent un motif C-terminal de type KKXX ou KXKXX exposé dans le cytosol et reconnu par le coatomère COPI. Les protéines solubles, qui possèdent le signal K(ou H)DEL de recapture (retrieval), sont reconnues par un récepteur spécifique au niveau du Golgi et également renvoyées vers la lumière du RE. Par ailleurs, la lectine ERGIC53 pourrait servir de transporteur des glycoprotéines entre le RE et l'ERGIC.

#### B - Les vésicules à clathrine:

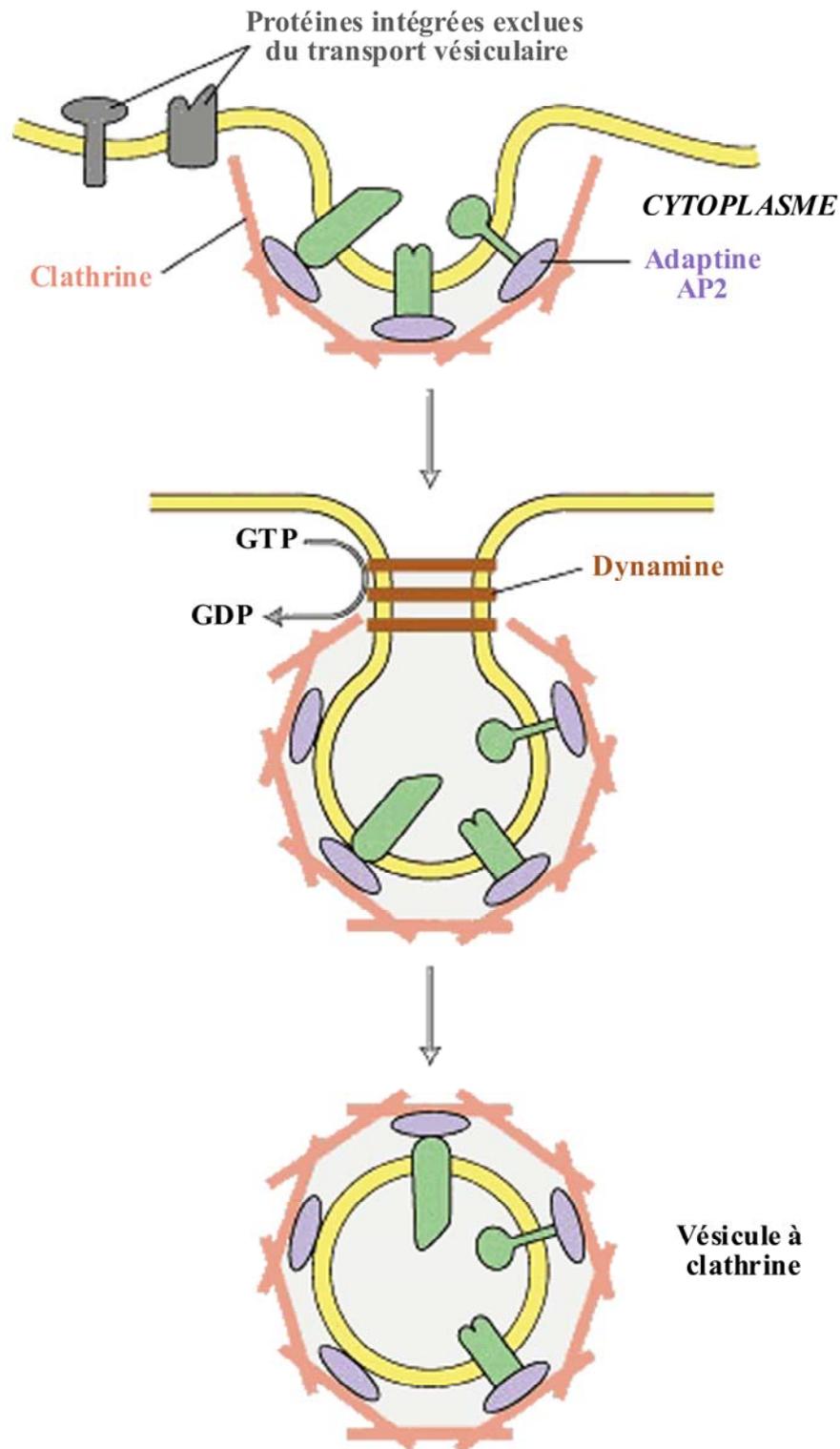
Les vésicules à clathrine, identifiées dès le milieu des années 70 par microscopie électronique, participent à l'endocytose de très nombreux ligands après interaction avec leur récepteurs et au transport de certaines protéines comme les enzymes lysosomales du TGN vers les endosomes. Les oligomères de clathrine n'interagissent pas directement avec la membrane cible mais requiert la fixation préalable de complexes protéiques (Adaptor Protein

complex) appelés AP1 pour les vésicules dérivées du TGN et AP2 pour celles formées à partir de la membrane plasmique.



*Les protéines "manteau" servent à initier le bourgeonnement de la vésicule et à lui imprimer sa forme*

Les complexes adaptateurs de clathrine comportent différentes sous-unités possédant des homologies de séquence avec certaines sous-unités des coatomères COP. Comme dans le cas des «COP-coated» vésicules, la protéine Arf participe au recrutement des complexes AP1 sur la membrane. Pour AP2, il semble que ce soit une autre GTPase, la dynamine, qui intervienne. La dynamine sert également lors de la scission entre la vésicule et la membrane plasmique par formation d'un collier à la base de la vésicule naissante .



*Recrutement des protéines du "manteau" : exemple du complexe AP-2/Clathrine*

Certaines sous-unités des adaptors présentent la propriété de reconnaître des motifs à dileucine ou à tyrosine (de type NPXY ou YXX0, 0 étant un acide aminé hydrophobe), qui sont des signaux de tri portés par des protéines de la membrane plasmique pour leur internalisation, ou par des protéines du TGN destinées à être envoyées vers les lysosomes.

Certaines protéines cargo solubles disposent aussi d'un signal d'adressage lysosomal, le mannose 6 phosphate, reconnu par le récepteur membranaire MRP (mannose 6P receptor).

### **C - Autres types de vésicules:**

Le complexe AP3 est associé à des vésicules qui circuleraient entre le TGN et les lysosomes, ainsi qu'à des vésicules synaptiques. Il n'est cependant pas clair si AP3, comme AP1 ou AP2, interagit avec la clathrine pour former le manteau de ces différents types de vésicules.

Les caveolines représentent une famille grandissante de protéines associées à des vésicules autres que celles recouvertes par AP/clathrine ou par les coatomères. Plusieurs types de caveolines ont été identifiées, associées suivant le cas à la membrane plasmique ou à des compartiments golgiens.

Les protéines vésiculaires impliquées dans le recrutement et l'adressage apical ou basolatéral des protéines n'ont pas été caractérisées, de même que les signaux reconnus pour le ciblage n'ont pas encore été clairement identifiés. Ces derniers pourraient être des acides aminés transmembranaires particuliers, des motifs sucrés ou encore certains lipides associés aux protéines.

## **IV- EXEMPLES D'INTERACTION ENTRE DES PROTEINES VIRALES ET CELLULAIRES**

Les protéines G du virus de la stomatite vésiculaire (mutant thermosensible s'accumulant dans le RE à température non permissive) ou HA du virus de la grippe ont servi de modèle pour l'étude du repliement et du transport des protéines (oligomérisation, mode et cinétique de transport dans les voies d'exocytose, signaux d'adressage basolatéral ou apical en cellules polarisées). Plus récemment, le rôle de plusieurs protéines virales agissant sur le transport de protéines cellulaires a pu être démontré. Les études, pour la plupart encore assez descriptives, visent à mettre en évidence les cibles moléculaires impliquées dans ces interactions.

### **A - Modification de l'expression de protéines à la surface cellulaire:**

Plusieurs protéines virales semblent agir sur le transport de protéines cellulaires aussi importantes que des récepteurs aux interleukines (IL) ou des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC), impliquées dans la réponse de l'hôte à l'infection. Ainsi, la protéine p21I de l'oncorétrovirus humain HTLV-1 diminue l'expression de récepteurs à l'IL-1 tandis que la protéine vpu du virus de l'immunodéficience humaine HIV-1 diminue l'expression de surface des molécules du MHC de classe I. De plus, la même protéine vpu agit de concert avec Nef pour retenir les molécules CD4 dans le RE et les envoyer vers la voie de dégradation du protéasome.

<b>Virus</b>	<b>Protéine viral impliquée</b>	<b>Cible cellulaire</b>
<b>HCMV</b>	pp28 (UL99)	Le Compartiment Intermédiaire R.E./Golgi (ERGIC)
	p21	Inhibition du transporteur TAP impliqué dans le transport des protéines dans le R.E.
<b>Varicelle/Zona</b>	glycoprotéine gE et gI	Le réseau Trans-Golgien (TGN)
<b>Rotavirus</b>	VP4	La Membrane Plasmique
<b>Cytomegalovirus</b>	UL37	La Mitochondrie
<b>Influenza</b>	M2	Ralentie la mise en surface de la protéine HA et son trajet dans le Golgi
<b>HTLV-1</b>	p121	Stabilise la forme immature de l'IL-R2 $\beta$ et $\gamma$ dans le compartiment pré-Golgi et en diminue l'expression à la surface cellulaire
<b>HIV</b>	Nef	Diminue l'expression de CD4 et de la molécule de CMH I à la surface cellulaire

*Exemples d'interaction virus/cellule*

**B - Interactions directes entre des protéines virales et des protéines cellulaires impliquées dans le transport vésiculaire:**

L'expression de la protéine gpI du virus de la varicelle induit le recrutement de complexes API sur les membranes du TGN pour son ciblage vers les structures endosomales. Par ailleurs, une interaction entre un homologue de protéine SNARE et l'ARN-polymérase virale NS5B ainsi que la protéine NS5A du virus de l'hépatite C a été rapportée. Enfin, la glycoprotéine gD du virus de l'herpès simplex (HSV) est modifiée par le mannose 6-phosphate, qui est le signal d'adressage lysosomal reconnu par le récepteur au M6-P.

Il est vraisemblable que, dans le futur proche, d'autres exemples viendront s'ajouter à cet aspect de l'interaction virus/cellule.

**V- METHODES D'ANALYSE DU TRANSPORT DES PROTEINES**

**A - In vitro:**

Une fois dans la lumière du RE, les protéines portant le site de glycosylation consensus sont modifiées par la fixation d'une ramification oligosaccharidique, déplacée en bloc d'un précurseur lipidique. Au cours de leur transport, les protéines vont traverser des compartiments riches en certaines enzymes de biosynthèse des sucres et les résidus sucres vont être modifiés. Les endoglycosidases peuvent être utiles pour savoir non seulement si la protéine est glycosylée, mais si tel est le cas, si les sucres ont acquis la résistance à l'endoglycosidase H, preuve que la protéine est passée par le Golgi.

Des approches biochimiques peuvent également être entreprises pour isoler les organelles cellulaires les unes des autres sur des gradients (de Ficoll par exemple). Il est alors possible d'analyser spécifiquement les contenus des différents compartiments en fonction de traitements auxquels la cellule aura préalablement été soumise.

### **B - In vivo:**

Les techniques utilisées sur des cellules fixées par des agents fixateurs (tels que la paraformaldéhyde et la glutaraldéhyde) ou sur des cellules vivantes sont beaucoup plus fines. Il est possible d'étudier le transport par des méthodes de colocalisation entre une protéine d'intérêt et une protéine cellulaire résidant dans un endroit particulier de la cellule (marqueurs cellulaires). L'analyse d'une colocalisation éventuelle peut être réalisée dans un premier temps en microscopie confocale à fluorescence puis, si nécessaire, en microscopie électronique avec des anticorps marqués avec des billes d'or.

Certains inhibiteurs permettent d'accumuler des protéines comme la protéine VSV -G fusionnée à la protéine GFP (green fluorescent protein) dans certains compartiments et de suivre son transport une fois l'inhibition levée en vidéomicroscopie à fluorescence. Ainsi, divers agents chimiques sont utilisés, tels que la Bréfeldine A, qui inhibe le recrutement des manteaux de type COP 1 et conduit à l'accumulation des protéines dans le RE et/ou l'ERGIC, ou encore le Nocodazole, qui induit la dépolymérisation des microtubules et conduit au fractionnement du Golgi dans des structures de type ERES. Enfin, il est possible de bloquer le transport entre les ERES et l'ERGIC en incubant les cellules de mammifères à 15°C et de bloquer le transport à partir du TGN à 20°C.

## **VI- VIDEOMICROSCOPIE**

Les études en vidéomicroscopie sur le transport des protéines dans des cellules vivantes peuvent être consultées sur les sites suivants:

<http://dir.nichd.nih.gov/cbmb/pb7labob.html>

<http://dir.nichd.nih.gov/cbmb/pb1labob.html>

### **BIBLIOGRAPHIE:**

Essentiel de la Biologie Cellulaire, Alberts B., 1999, Garland Eds.

Farquhar M.G. & Hauri H.-P., Protein sorting and vesicular traffic in the Golgi apparatus, 1997, p 63-129, dans «The Golgi Apparatus», Berger E.G. & Roth J. Eds.

Halban P.A. Irminger J.-C., Sorting and processing of secretory proteins, 1994, Biochem. J., vol 299, P 1-18.

Lippincott-Schwartz J., Cole N.B. & Donaldson J.G., Building a secretory apparatus: role of Arf1/COPI in Golgi biogenesis and maintenance, 1998, Histochem. CeU. Biol., vol 109, P 449-62.

Le Borgne R. & Hoflack B., Mechanisms of protein sorting and coat assembly: insights from the clathrin-coated vesicle pathway, 1998, Curr. Op. CeU. Biol., vol 10, P 499-503.

Kirchhausen T., Bonifacino J.S. & Riezman H., Linking cargo to vesicle formation: receptor tail interactions with coat proteins, 1997, Curr. Op. CeU. Biol., vol 9, P 488-95.

Hay J.C. & Scheller R.H., SNAREs and NSF in targeted membrane fusion, 1997, *Curr. Op. CeU. Biol.*, vol 9, P 505-12.

Chavrier P. & Goud B., The role of ARF and Rab GTPases in membrane transport, 1999, *Curr. Op. CeU. Biol.*, vol 11, p 466-75.

Traub L.M. & Kornfeld S., The Trans-Golgi network: a late secretory sorting station, 1997, *Curr. Op. CeU. Biol.*, vol 9, p 527-33.

Goda Y., SNAREs and regulated exocytosis, 1997, *PNAS*, vol 94, P 769-72.

Le Borgne R. & Hoflack B., Protein transport from the secretory to the endocytic pathway in mammalian cells, 1998, *Biochim. Biophys. Acta*, vol 1404, p 195-209.