

MÉTABOLISME

Comment le phosphate s'exporte

Le phosphate joue un rôle fondamental dans les cellules. Si les scientifiques savaient comment il y entrait, ils ignoraient comment il en sortait. Plus maintenant.

Rétrovirus

Virus dont le génome est constitué d'ARN : copié en ADN, il s'insère dans les gènes de la cellule infectée.

Virus xénotrope

Virus capable d'infecter des cellules d'autres espèces que celles dans lesquelles il s'est développé.

ADP, ATP

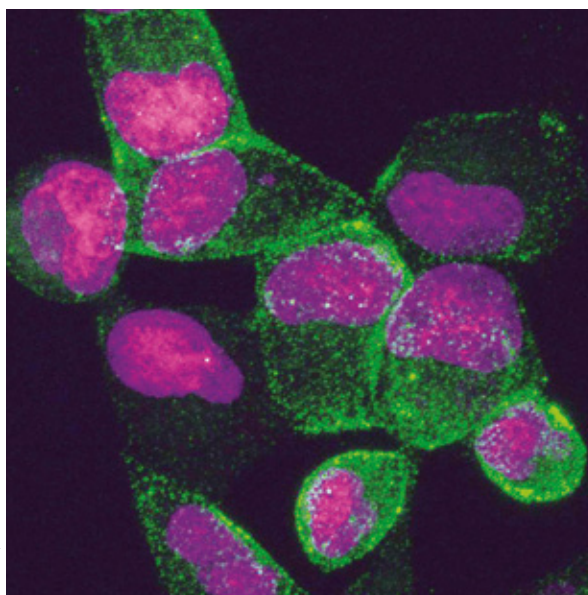
Adénosine diphosphate et adénosine triphosphate sont des nucléotides. La transformation de l'ATP en ADP libère de l'énergie.

✦ Jean-Luc Battini, Donatella Giovannini, Marc Sitbon : UMR 5535 CNRS - Université de Montpellier 1 et 2

▣ D. Giovannini et al. *Cell Reports*, 27 juin 2013 ; 3 (6) : 1866-73

À u départ était une hypothèse. À l'arrivée, l'identification d'une fonction fondamentale du cycle du phosphate, l'un des minéraux les plus abondants dans le corps humain. Avec en développement possible, des applications thérapeutiques. L'hypothèse ? C'est celle de l'équipe Rétrovirus, enveloppes et marqueurs métaboliques, à l'Institut de génétique moléculaire de Montpellier. « *Les rétrovirus (👉) envahissent les cellules par des récepteurs. Pour plusieurs familles de rétrovirus, ces portes d'entrée sont aussi des transporteurs de nutriments, tels les acides aminés, les acides nucléiques ou encore les vitamines* », explique Marc Sitbon (👉), dernier co-auteur de l'étude, avec Jean-Luc Battini (👉), tous deux directeurs de recherche Inserm. C'est cette hypothèse qui les guide, d'autant plus qu'elle a été confortée par leur découverte, faite dix ans plus tôt : le transporteur du glucose Glut1 est également un récepteur du rétrovirus HTLV, un des deux types de rétrovirus, avec le VIH, qui infectent l'homme.

Donatella Giovannini (👉), première auteure de l'étude, s'est intéressée à XPR1, une molécule connue pour être la porte d'entrée de rétrovirus de souris, les MLV xénotropes (👉). Ces derniers, présents de façon stable dans le



© IGM/ DONATELLA GIOVANNINI

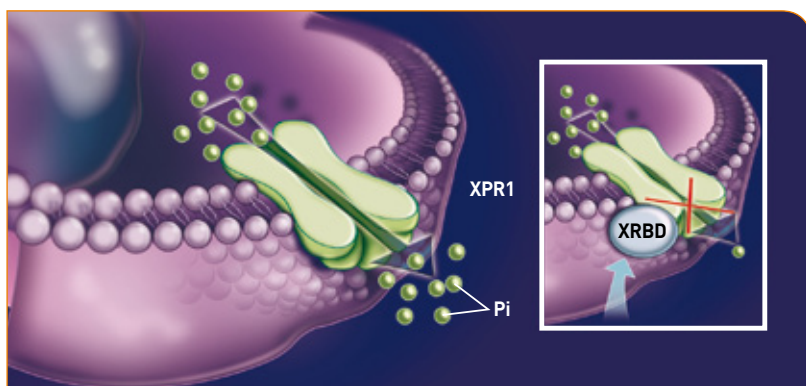
Molécules exportatrices de phosphate (en vert) dans des cellules rénales (noyaux en magenta)

génomme des rongeurs, sont aussi capables d'infecter des cellules humaines en culture. « *La présence dans XPR1 d'un domaine particulier, SPX, nous a incités à explorer son rôle dans la régulation du phosphate puisque, chez les plantes et levures, il est associé à différents niveaux du cycle de ce minéral* », explique Jean-Luc Battini.

La porte de sortie découverte

Grâce à différentes expériences en culture cellulaire, les chercheurs ont alors montré que la diminution de XPR1 conduisait à une baisse de la sortie du phosphate hors des cellules et qu'il suffisait de le réintroduire pour rétablir l'équilibre. « *Nous avons donc identifié le premier exportateur de phosphate*, insiste Marc Sitbon. *Si l'on en soupçonnait l'existence, personne n'avait entrepris jusqu'ici d'en chercher le responsable !* » De plus, l'équipe a montré qu'une partie de l'enveloppe du virus murin, celle qui se lie au récepteur pour faire pénétrer le matériel viral dans la cellule, était un bon inhibiteur de la fonction d'exportation. Une découverte d'importance tant le rôle du phosphate est capital. Ce constituant majeur de la membrane des cellules intervient aussi dans de nombreuses réactions enzymatiques, tandis que sa liaison à l'ADP (👉) pour former l'ATP (👉) est source d'énergie pour les cellules. Des dérèglements de la concentration en phosphate sont, en effet, associés à des maladies graves comme l'insuffisance rénale ou des troubles de la calcification osseuse, l'ostéoporose par exemple... Après ce premier résultat déterminant, l'équipe continue à avancer. Prochaine étape : vérifier si XPR1, exprimé dans toutes les cellules humaines, ainsi que chez différentes espèces - du poisson-zèbre à la drosophile - peut assurer, en plus de sa capacité exportatrice, un rôle encore plus important de régulateur du phosphate. ■

Julie Coquart



XRBD, molécule de l'enveloppe du virus murin MLV, peut se fixer sur le transporteur de phosphate XPR1 et bloquer la sortie du minéral dont l'importance est capitale.